İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OPTİKÇE AKTİF BİSİKLİK ASETAL SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melike MİDİLLİ

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Kimyagerlik

ŞUBAT 2009

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OPTİKÇE AKTİF BİSİKLİK ASETAL SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melike MİDİLLİ
(509061214)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : **29 Aralık 2008**
Tezin Savunulduğu Tarih : **20 Ocak 2009**

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. E. Naciye TALINLI (İTÜ)**
Diğer Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Oya GALİOĞLU ATICI (İTÜ)**
Prof. Dr. Birgül TANTEKİN ERSOLMAZ (İTÜ)

ŞUBAT 2009

ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans çalışmalarım boyunca beni her zaman yönlendiren her konuda desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. E. Naciye TALINLI'ya, yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU'na ve Organik Kimya Anabilim dalındaki diğer hocalarıma teşekkür ederim.

Lisans eğitimime başladığımdan bu yana her zaman yanımda olan, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, yardımlarını bir an olsun bile benden esirgemeyen değerli hocam Araş. Gör. İ. Volkan KUMBARACI'ya teşekkürü borç bilirim.

Her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocalarım ve arkadaşlarım; Araş. Gör. Duygu ERGÜNEŞ'e, Araş. Gör. Abdullah AYDOĞAN'a, Zeynep KÖKÇE'ye, Ufuk Saim GÜNAY'a, Beril ÇOLAK'a ve Aziz GÖZGEN'e teşekkür ederim.

Yedi senedir yanımdan hiç ayrılmayan her konuda bana destek olan çok kıymetli arkadaşım Melis GİRAY'a teşekkür ederim. Desteklerini gördüğüm değerli arkadaşlarım Sinem GÜLEN'e, Gülüm TİRYAKİOĞLU'na ve Müge DURU'ya teşekkür ederim.

Ve, tüm hayatım boyunca maddi manevi desteklerini her zaman gördüğüm, beni yetiştiren çok değerli annem Hülya MİDİLLİ'ye, babam Servet MİDİLLİ'ye, çok sevdiğim kıymetli ablam Sırma Hande MİDİLLİ SAYIN'a, sevgili abilerim Z. Hasan KAYA ve Osman E. KAYA'ya çok teşekkür ederim.

Aralık 2008 Melike MİDİLLİ

Kimyager

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR..... v
ÇİZELGE LİSTESİ..... vi
ŞEKİL LİSTESİ.....vii
ÖZET.....viii
SUMMARY..... xi

1. GİRİŞ.....1

2. TEORİK KISIM.....3

2.1. Koruma Grupları.....3
2.1.1. Mono Hidroksi Bileşiklerinin Tetrahidropiran ile Korunma Reaksiyonları.....3
2.1.2. 1,2- ve 1,3- Diollerin Korunma Reaksiyonları.....4
2.1.3. Fenollerin Korunması.....4
2.2. Bisiklikasetallerin Sentezi.....5
2.2.1. Furo[2,3*b*]furanların ve Furo[2,3*b*]piranların Rodyum Katalizörü ile Sentezleri.....5
2.2.2. 3,4-Dihidro-2*H*-1-Benzopiranların Metal Triflatların Katalizörlüğünde Sentezi.....9
2.2.3. Pirano[3,2-*b*]-1-benzopiranların D-glikallerden $Sc(OTf)_3$ Katalizörü ile Sentezi.....14
2.2.4. Yapışık Pirano ve Furano-benzopiranların $LiBF_4$ Katalizörlüğünde Sentezi.....16
2.2.5. Anyonik Koşullarda ^{i}PrMgCl ile Spiroketallerin Sentezi.....19

3. DENEYSEL KISIM.....24

3.1**.** Kullanılan Kimyasal Maddeler.....24
3.2**.** Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler.....24
3.3**.** Uygulanan Reçeteler.....25
3.3.1. Piridinyum p-toluensülfonat sentezi.....25
3.3.2. Genel Reçete 1; Dihidroksi Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Vinil Eter Bileşikleriyle Katalitik Koşullarda Reaksiyonunun İncelenmesi.....25
3.3.2.1. 2-Metil-2-propil-1,3-propandiol'ün 3,4-dihidro-2*H*-piran ile reaksiyonu.....25
3.3.2.2. 2-Metil-2-propil-1,3-propandiol'ün 3,4-dihidro-2*H*-piran ile reaksiyonu.....26
3.3.2.3. 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on ve 1,3,5-triasetilbenzen sentezi.....26
3.3.2.4. 2-Metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin sentezi.....27
3.3.3. Dihidroksi Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Vinil Eter Bileşikleriyle

Isısal Koşullardaki Reaksiyonları için Genel Reçete 2.....27
3.3.3.1. 3,4,4a-10a-Tetrahidro-2*H*,5*H*-pirano[2,3-*b*]kromen ve 2-[(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloksi)metil]fenol sentezi.....27
3.3.3.2. *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman ve 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il) propan-2-on sentezi.....28
3.3.3.3. 2-Butoksikroman sentezi.....29
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....30
4.1. Sonuçların Özeti.....46
KAYNAKLAR.....47
ÖZGEÇMİŞ.....51

KISALTMALAR

DHP : 3,4-Dihidro-2*H*-piran
PPTS : Piridinyum p-toluensülfonat
TLC : İnce tabaka kromatografisi
P-TLC : Preparatif ince tabaka kromatografisi
THP : Tetrahidropiran
THF : Tetrahidrofuran
NMR : Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
IR : İnfrared spektroskopisi

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1. $Yb(OTf)_3$ katalizli furo- ve piranobenzopiranların sentezi.....11
Çizelge 2.2. $Sc(OTf)_3$ katalizli 2,4-dialkoksi-2-arilkromanların sentezi.....13
Çizelge 2.3. $Sc(OTf)_3$ katalizli cis-yapışık piranobenzopiran sentezi.....15
Çizelge 2.4. Furano ve piranokromanların $LiBF_4$ katalizli oluşumu.....17
Çizelge 2.5. Çeşitli 2π ortaklarının incelenmesi.....22
Çizelge 4.1. Salisil alkol ve bromo salisil alkol bileşiklerinin DHP ile reaksiyonlarının incelenmesi.....32

ŞEKİL LİSTESİ

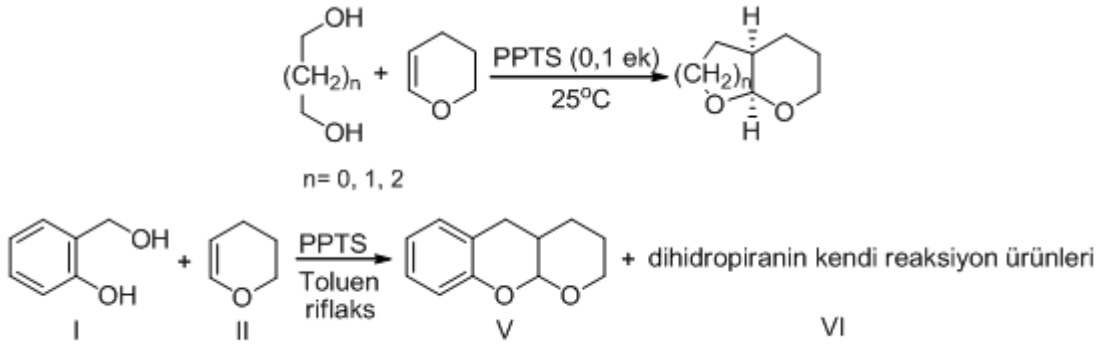
Sayfa

Şekil 2.1 : Tetrahidropiranil eter.....3
Şekil 2.2 : Çeşitli asetallerin bağıl kararlılıkları.....4
Şekil 2.3 : Bisiklik asetal üniteleri içeren doğal ürünler.....6
Şekil 2.4 : Mono-benzohalkalı spiroketal yapısı taşıyan doğal ürünler.....19
Şekil 4.1 : 2-[(Tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)metil]fenol (III) bileşiğine ait GC-Ms spektrumu.....33
Şekil 4.2 : 2-butoksikroman **(**XII) için ^{1}H-NMR spektrumu.....34
Şekil 4.3 : 2-butoksikroman (XII) için ^{13}C-NMR spektrumu.....35
Şekil 4.4 : 2-butoksikroman (XII) için GC-Ms spektrumu.....35
Şekil 4.5 : *o*-hidroksi benzil alkol ile butil vinil eterin reaksiyonunun ham ürün ^{1}H-NMR spektrumu.....37
Şekil 4.6 : 2-Metil-4*H*-benzo[d][1,3]dioksin (XIV) için GC-Ms spektrumu.....37
Şekil 4.7 : 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için ^{1}H-NMR spektrumu.....39
Şekil 4.8 : 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için ^{13}C-NMR spektrumu.....39
Şekil 4.9 : 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için GC-Ms spektrumu.....40
Şekil 4.10 : 1,3,5-triasetilbenzen (XVII) için ^{1}H-NMR spektrumu.....40
Şekil 4.11 : 1,3,5-triasetilbenzen (XVII) için GC-Ms spektrumu.....41
Şekil 4.12 : *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman (XVIII) için ^{1}H-NMR spektrumu.....42
Şekil 4.13 : *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman (XVIII) için GC-Ms spektrumu.....42
Şekil 4.14 : XX+XXI karışımı için ^{1}H-NMR spektrumu.....44
Şekil 4.15 : XX nolu ürün için GC-Ms spektrumu.....45
Şekil 4.16 : XXI nolu ürün için GC-Ms spektrumu.....45

ÖZET

OPTİKÇE AKTİF BİSİKLİK ASETAL SENTEZİ

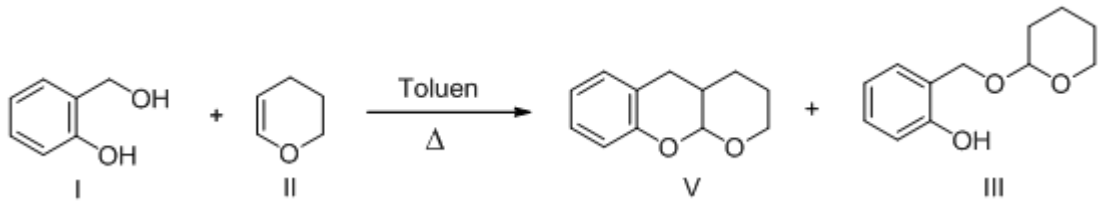
Grubumuz tarafından yapılan önceki çalışmalarda, alifatik ve aromatik dihidroksi bileşikleri ile dihidropiranın farklı koşullarda reaksiyonları incelenmiş ve bisiklik asetal bileşiklerinin eldesi için en uygun reaksiyon koşulları belirlenmiştir **(1)**.



(1)

Bu çalışmada ise halkalı asetalik yapıların elde edilmesi amacıyla çeşitli aromatik ve alifatik dihidroksi bileşiklerinin çeşitli halkalı ve açık zincirli vinil eter yapısı taşıyan bileşiklerle reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca reaksiyonlar değişik sıcaklık, çözücü ve pH ortamlarında tekrarlanarak koşulların ürün çeşitliliği ve dağılımları üzerindeki etkileri incelenmiştir.

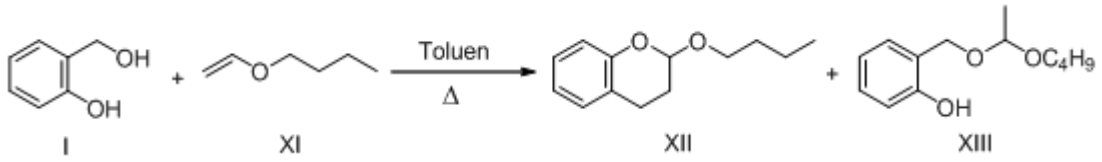
Amaca yönelik ilk olarak *o*-hidroksi benzil alkol DHP ile ortamda katalizör olmaksızın kaynama sıcaklığında reaksiyona sokulmuş ve ağırlıklı olarak koruma ürünü olan 2-[(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloksi)metil]fenol (III) bileşiği ve çok az miktarda da istenen bisiklik asetal yapısı olan 3,4,4a-10a-Tetrahidro-2*H*,5*H*-pirano[2,3-*b*] kromen (V) elde edilmiştir **(2)**.



(2)

Sıcaklık artışının ürün miktarına etkisini görebilmek amacıyla aynı reaksiyon toluene göre daha yüksek kaynama noktasına sahip olan ksilen çözücüsü kullanılarak tekrarlanmıştır. Reaksiyon, yüksek sıcaklıkta çok fazla yan ürün oluşumu ile sonuçlanmıştır.

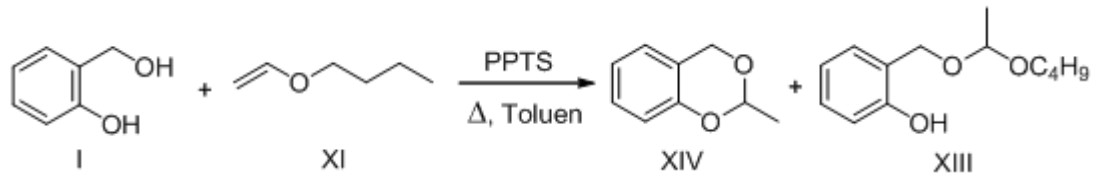
Çalışmanın devamında aynı reaksiyonlar açık zincirli vinil eter bileşikleri kullanılarak tekrarlanmıştır. *o*-Hidroksi benzil alkol ile butil vinil eter (XI) katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sıcakta toluen içerisinde tepkimeye sokulmuştur. Katalizörsüz ortamda gerçekleştirilen reaksiyon sonunda %10 verimle 2-butoksikroman (XII) ve %50 verimle klasik bir koruma ürünü olan XIII nolu ürün elde edilmiştir **(3)**.



I XI XII XIII

(3)

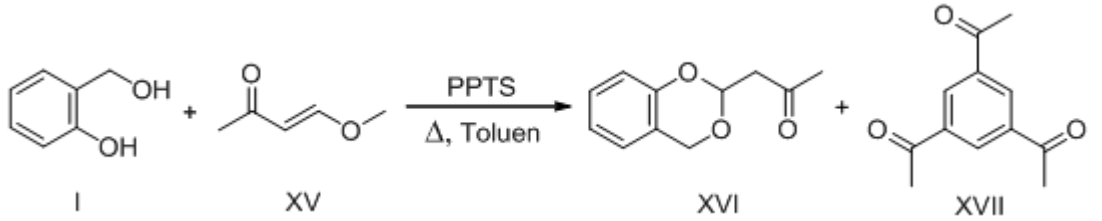
Aynı reaksiyon asit katalizörlü ortamda gerçekleştirildiğinde ise beklenen asetalik yapıların oluşmadığı gözlenmiştir. Butil vinil eterin asidik ortamda bozunması ile oluşan asetaldehit ve *o*-hidroksibenzil alkolün tepkimeye girmesi sonucunda 2-metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin bileşiği (XIV) %70 verimle ve normal koruma ürünü olan XIII nolu ürün %30 verimle elde edilmiştir **(4)**.



I XI XIV XIII

(4)

Çift bağ etrafındaki elektron yoğunluğunun azalmasının reaksiyonun yürüyüşüne etkisi gözlenmek istenmiş ve bir sonraki reaksiyonda vinil eter yapısı olarak 4-metoksi-3-buten-2-on (XV) bileşiği seçilmiştir. XV Nolu bileşiğin *o*-hidroksi benzil alkol ile PPTS katalizörü varlığında toluende ve kaynama sıcaklığında konulan reaksiyonu sonucunda %80 verimle 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) ve %10 verimle 1,3,5-triasetilbenzen (XVII) ürünleri elde edilmiştir **(5)**.

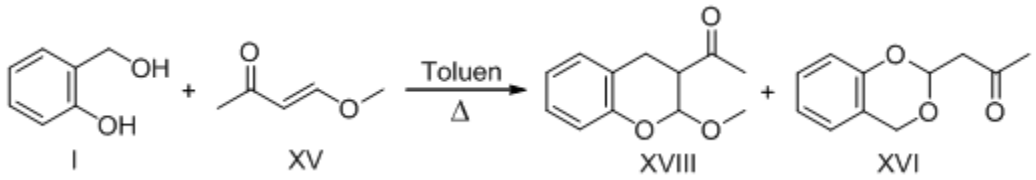


I XV XVI XVII

(5)

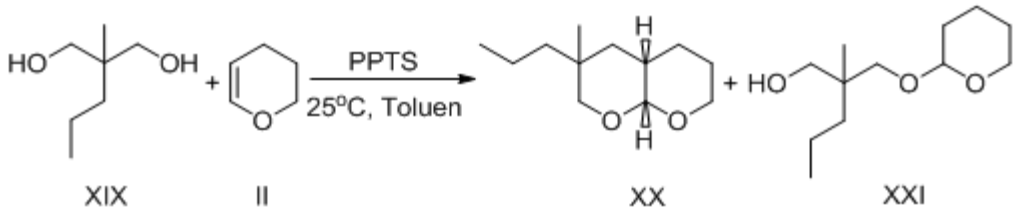
XVI Nolu ürün, *o*-hidroksi benzil alkol ile 4-metoksi-3-buten-2-on'un (XV) asidik ortamda dönüşümü sonucunda oluşan 3-okzo-butanalin tepkimeye girmesi sonucu oluşmuştur. XVII nolu ürün ise 4-metoksi-3-buten-2-on (XV) bileşiğinin asidik ortamda verdiği halkalaşma reaksiyonu ile oluşmuştur.

Aynı reaksiyon katalizörsüz ortamda gerçekleştirilmiş, ana ürün olarak yine XVI nolu ürün ve bunun yanında istenen [4+2] katılma ürünü olan *trans*-2-metoksi-3-asetilkroman (XVIII) %20 verimle elde edilmiştir **(6)**.



(6)

Son olarak açık zincirli bir dihidroksi bileşiği olan 2-metil-2-propil-1,3-propandiol bileşiği (XIX) ile 3,4-Dihidro-2*H*-piran'ın (II) reaksiyonu farklı ısısal koşullarda incelenmiştir. Oda sıcaklığında konulan reaksiyon sonunda ham karışıma yapılan GC-Ms ve ^{1}H-NMR analizleri sonucunda ana ürün olarak %40 verimle XXI nolu mono koruma ürününün elde edildiği ve beklenen XX nolu bisiklik asetal yapısının %15 verimle oluştuğu belirlenmiştir **(7)**.



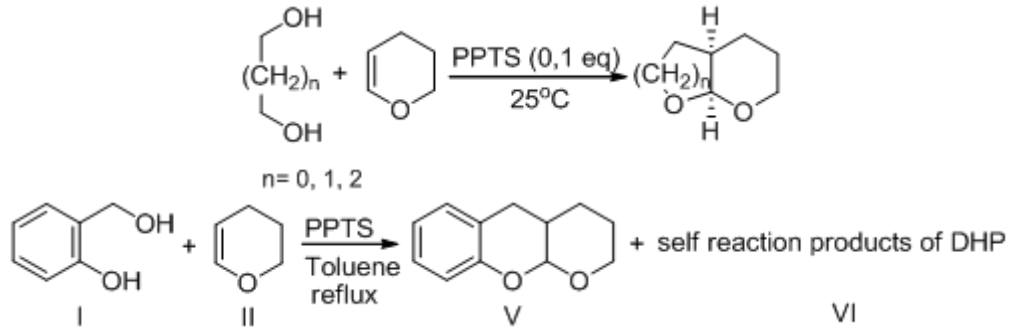
(7)

Bunun üzerine, ürün dağılımlarında herhangi bir değişim olup olmayacağını görmek için aynı reaktanlar yüksek sıcaklıkta reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon sonunda %50 verimle XXI nolu ürün ve %50 verimle XX nolu ürünün elde edildiği ham karışım üzerinden yapılan analizler sonucu belirlenmiştir. Sıcaklığın yükselmesinin XX nolu ürünün oluşum yüzdesini arttırdığı görülmüştür.

SUMMARY

SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE BICYCLIC ACETALS

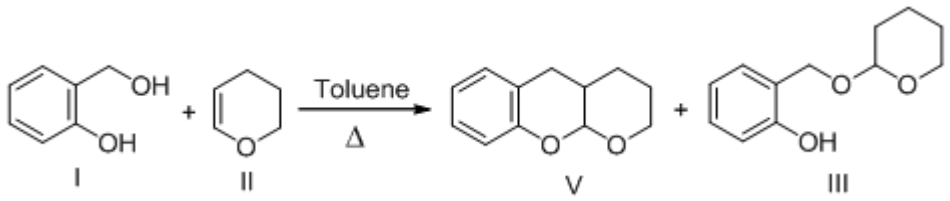
In our previous studies, the reactions of aliphatic and aromatic dihydroxy compounds with DHP were investigated under different conditions and the appropriate reaction conditions for the formation of bicyclic acetals were determined **(1)**.



(1)

In this study, diverse aromatic and aliphatic dihydroxy compounds were reacted with different cyclic and open chain compounds that have vinyl ether structure to obtain cyclic acetalic compounds. Furthermore, to investigate the effect of reaction conditions on product types and their distribution, reactions were repeated at different temperatures and pH using different solvents.

Based on the purpose above, firstly, *o*-hydroxy benzyl alcohol was reacted with DHP without catalyst at reflux temperature of toluene. The reaction produced mono protection product named 2-[Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)methyl]phenol (III) in high yield and desired bicyclic acetalic compound named 3,4,4a-10a-Tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrano[2,3-*b*]chromen (V) in low yield **(2)**.

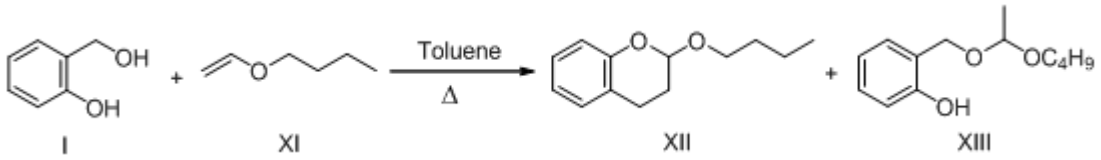


(2)

Then the same reaction was carried out using xylene as solvent that has higher boiling point than toluene to observe the effect of increase at reaction's temperature to the products' proportions. This reaction produced many side products at high temperature.

After these reactions, the study continued with similar reactions of open chain vinyl ethers. The reaction of *o*-hydroxy benzyl alcohol and butyl vinyl ether (XI) was

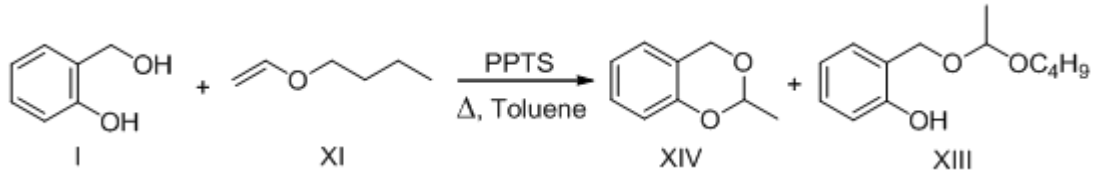
performed with and without catalyst at reflux temperature of toluene. The reaction that was performed without catalyst, resulted mainly in two products; 2-butoxychroman (XII) (%10) and a usual addition compound XIII (%50) **(3)**.



I XI XII XIII

(3)

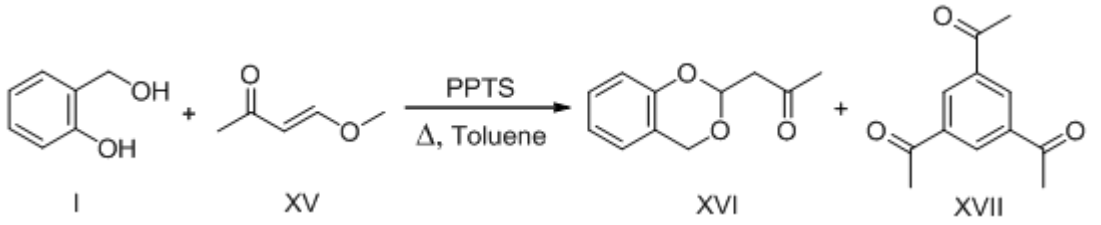
When this reaction was carried out with catalyst, none of the corresponding acetalic structures were formed. The reaction of *o*-hydroxy benzyl alcohol and acetaldehyde produced from the decomposition of butyl vinyl ether in acidic medium resulted in two products; 2-methyl-4H-benzo[*d*][1,3]dioxine (XIV) with %70 yield and usual addition compound XIII with %30 yield **(4)**.



I XI XIV XIII

(4)

4-methoxy-3-butene-2-one (XV) was used as the vinyl ether structure in the following reaction to determine the effect of the decrease of double bond's electron intensity on the reaction's mechanism. The reaction of XV with *o*-hydroxy benzyl alcohol in the presence of PPTS catalyst at reflux temperature of toluene resulted in 1-(4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxine-2-yl)propane-2-one (XVI) (%80) and 1,3,5-triacetylbenzene (XVII) (%10) compounds **(5)**.

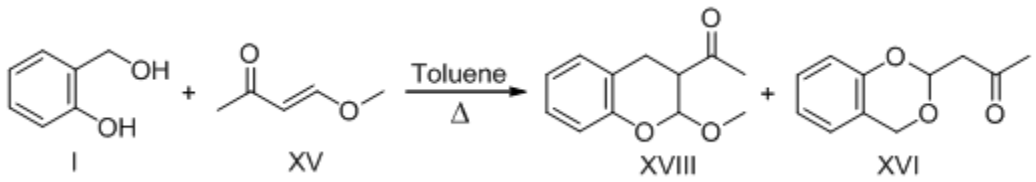


I XV XVI XVII

(5)

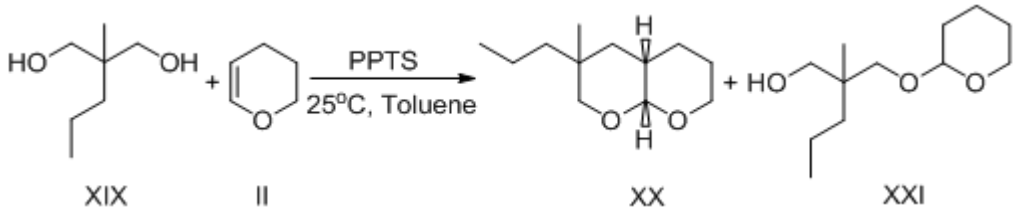
Compound XVI resulted from *o*-hydroxy benzyl alcohol and 3-oxo-butanal formed from the transformation of 4-methoxy-3-buten-2-one (XV) in acidic medium. Compound XVII was formed after the cyclization reaction of 4-methoxy-3-buten-2-one in acidic medium.

When the reaction was performed without catalyst, the main product was again compound XVI. Moreover, the desired compound trans-2-methoxy-3-acetyl chroman (XVIII), which was formed through the [4+2]cycloaddition product, was also obtained in %20 yield **(6)**.



(6)

Finally, the reactions of DHP and 2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol compound (XIX) as the open chain dihydroxy structure were investigated under different temperatures **(7)**. The reaction performed under room temperature resulted mainly in two products; mono protection product XXI in %40 yield and desired bicyclic acetalic compound XX in %15 yield as shown with GC-Ms and ^{1}H-NMR analysis.

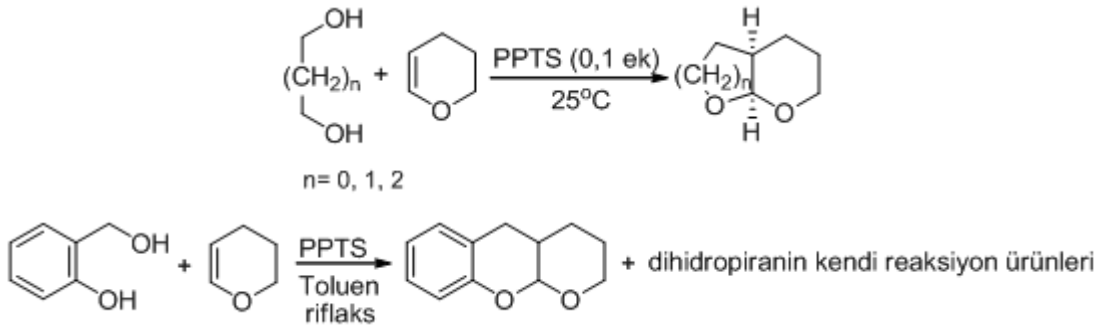


(7)

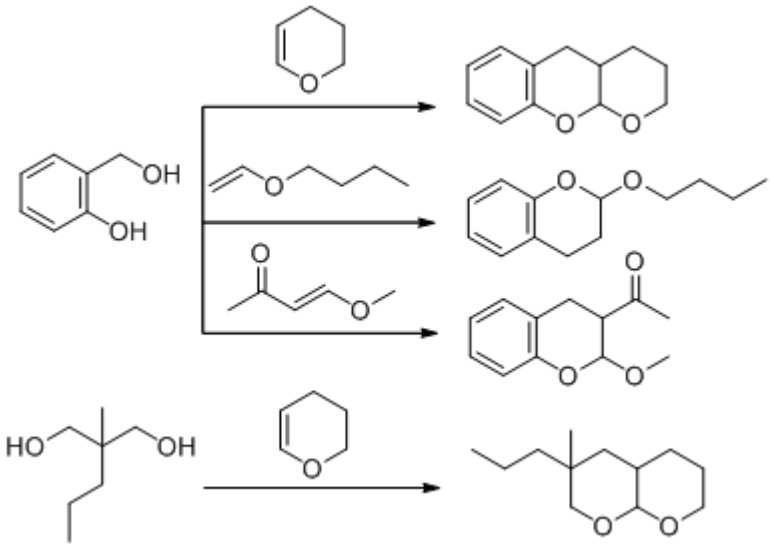
Upon this, the same reactants were reacted at high temperature to see its effect on products' distribution. Compound XXI in %50 yield and compound XX in %50 yield were obtained after this reaction as shown with the analysis performed. Therefore the proportion of XX compound was increased with the effect of higher temperature.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organik kimyada, özellikle çok aşamalı sentezlerde, reaksiyon vermesi istenmeyen fonksiyonel grupların korunmasına yönelik çalışmalar önemli bir yer tutmaktadır. Korunmasına sıkça ihtiyaç duyulan gruplardan bir tanesi hidroksi grubudur. Grubumuzca yapılan önceki çalışmalarda; çeşitli alifatik ve aromatik dihidroksi bileşikleri, farklı koşullarda 3,4-dihidro-2*H*-piran ile reaksiyona sokularak, diol ve tetrahidropiran bileşiklerinin ısısal koşullardaki reaksiyonundan, bisiklik asetalik bileşiklerin sentetik olarak elde edilebilecekleri gösterilmiştir.



Bu çalışmada ise çeşitli aromatik ve alifatik dihidroksi bileşiklerinin çeşitli halkalı ve açık zincirli vinil eter yapısı taşıyan bileşiklerle reaksiyonları gerçekleştirilerek halkalı asetalik yapılar sentezlenecektir.



Ayrıca reaksiyonlar sadece ısısal koşullarda tekrarlanarak ürünlerin değişip değişmeyeceği araştırılıp, ürün çeşitliliği ve dağılımları üzerindeki etkisini görebilmek için reaksiyonların değişik sıcaklık, çözücü ve pH ortamlarında tekrarlanması amaçlanmıştır.

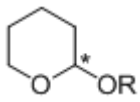
2. TEORİK KISIM

2.1. Koruma Grupları

Birden fazla fonksiyonel grup taşıyan bileşiklerde, tek bir reaktif bölgenin seçici olarak kimyasal reaksiyonu isteniyorsa, diğer reaktif grupların etkilenmemesi için bu grupların geçici olarak korunması gerekir. Bir çok koruma grubu bu amaç için geliştirilmiştir ve geliştirilmektedir. Bir koruma grubu çok sayıda ihtiyaca cevap vermelidir. Koruma grupları iyi bir verimle seçici olarak reaksiyona girmeli aynı zamanda yine iyi bir verimle kolayca kaldırılabilmelidir. Koruma grubu, yeni stereojenik merkezlerin oluşumuna sebep olmamalı ve oluşumu veya kaldırılmasıyla bağlantılı yan ürünlerden kolaylıkla ayrılabilen bir türev oluşturmalıdır [1].

2.1.1. Mono Hidroksi Bileşiklerinin Tetrahidropiran ile Korunma Reaksiyonları

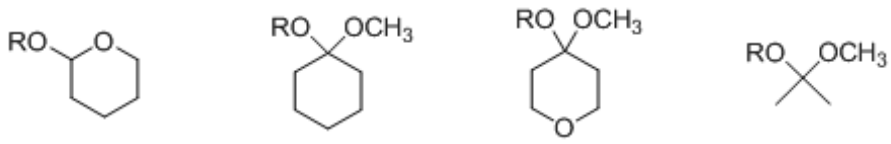
Hidroksil grupları nükleosit, karbonhidrat, steorid, makrolid, polieter gibi bir çok bileşikte bulunan gruplardır. Oksidasyon, açilasyon, fosfor veya hidrojen halojenürlerle halojenasyon veya dehidrasyon reaksiyonları esnasında hidroksil grupları korunmalıdır. Hidroksi bileşikleri eter veya ester olarak korunabilirler. Eterler organik sentezlerde en çok kullanılan koruyucu gruplar arasındadır. Çok çeşitli koşullar altında oluşturulurlar ve kaldırılırlar. mono-Hidroksi gruplarını korumada kullanılan eterlere örnek olarak tetrahidropiranil eter (THP-OR) (Şekil 2.1.) verilebilir [1].



Şekil 2.1: Tetrahidropiranil eter

THP eterin kiral bir moleküle uygulanması tetrahidropiran halkasındasınki fazladan stereojenik merkez varlığından dolayı diastereomer oluşumuyla sonuçlanır. Bu, NMR spektrumunun yorumunda bazen sıkıntılara yol açmaktadır. Böyle olmasına rağmen, bu bileşik ucuz, genel olarak asidik olmayan reaktiflere karşı kararlı ve

kolaylıkla kaldırılabilir olmasından dolayı kimyasal sentezlerde yaygın bir şekilde kullanılan bir koruyucu gruptur. Genellikle, hemen hemen tüm asidik veya uygun yerinde asit fonksiyonu oluşturan reaktifler THP grubunu ortaya çıkarmak için kullanılabilirler; çünkü eter denilmekle birlikte asetal yapısındadır. Hala kullanılmasına rağmen, yerini çoğunlukla fazladan bir kiral merkez vermeyen *t*-butildimetilsilil (TBS) etere bırakmaktadır. Aşağıda bağıl kararlılığı diğer asetallerle karşılaştırılmaktadır (Şekil 2.2.)[2].



Bağıl kararlılık: 1 3 8 20

Şekil 2.2: Çeşitli asetallerin bağıl kararlılıkları

2.1.2. 1,2- ve 1,3- Diollerin Korunma Reaksiyonları

Dioller için en yaygın kullanılan koruyucu gruplar dioksolan ve dioksanlardır. Bazı durumlarda dioksolan veya dioksan oluşumu yeni bir stereojenik merkezin tam bir seçicilikle veya iki olası izomerin karışımı şeklinde meydana gelmesiyle sonuçlanır. Bu yeni stereojenik merkez koruma kaldırılırken giderilse de, çoğu zaman NMR yorumlarını karmaşıklaştırdığı için problem yaratmaktadır. Siklik karbonatlar ve siklik boronatlar da koruyucu grup olarak önemlidirler. Asetal ve ketallerin aksine karbonatlar kuvvetli bazlarla ve sterik engelli olmayan boronatlarsa suyla kolaylıkla kaldırılabilirler [1].

Dioller için kullanılan koruyucu gruplardan siklik asetal ve ketallere örnek olarak metilen asetali verebiliriz. Metilen asetaller asit hidrolizine karşı en kararlı asetallerdir. Bu bileşiklerin çok fazla kullanılmamasının sebebi, kaldırılmalarındaki zorluktur. Korumanın kaldırılması kuvvetli asidik veya Lewis asidik ortam altında gerçekleştirilir [1].

Diollerin DHP ile korunmasına literatürde rastlanmamıştır.

2.1.3. Fenollerin Korunması

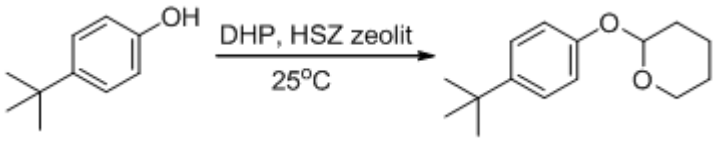
Herhangi bir fenol içeren ürünün sentezi geliştirilirken, reaksiyonu okside edici reaktiflerden, elektrofillerden korumak veya nükleofilik fenolat iyonunun alkilasyon

ve açilasyon reaktifleriyle reaksiyonunu önlemek için koruma zorunludur. Alkol koruması için geliştirilen bir çok koruyucu grup aynı zamanda fenol koruması için de uygulanabilir. Eterler fenollerin korunmasında en geniş alana sahip bileşiklerdir ve genelde basit alkollerin eterlerinden daha kolay kaldırılabilirler [3]. Esterler de fenoller için önemli koruyucu gruplardır ancak bağlantılı alkol türevleri kadar hidrolize karşı kararlı değillerdir. Basit esterler zayıf bazlarla (ör. $NaHCO_3$/sulu. MeOH, 25°C) kolayca hidrolize olurlar, ama sterik olarak daha çok dikkat isteyen esterlerin (ör. pivalat) hidrolizi için daha şiddetli koşullar gereklidir.

Fenoller eter, silil eter, ester, karbonat, aril karbamat, fosfinat, sülfonatlar şeklinde korunabilirler [1].

Eter korumasına tetrahidropiranil eter (THP eter) örnek verilebilir [1].

Fenol ve dihidropirandan (HCl/EtOAc, 25°C, 24 saat) elde edilen tetrahidropiranil eter koruması, sulu okzalik asitle (MeOH, 50-90°C, 1-2 saat) [4] veya diğer okzon [5] veya TMSI gibi asidik reaktiflerle kaldırılabilir [6]. Fenollerin tetrahidropiranilasyonu için HSZ zeolit **(2.1.)** [7], $H_3[PW_{12}O_{40}]$ [8], tonsil ve Mexican Bentonite earth [9] de kullanılmıştır. Aseton içinde $[Ru(ACN)_3(trifos)](Otf)_2$ (trifos=$CH_3C(CH_2PPh_2)$, alkil THP grubu varlığında seçici olarak fenolden THP grubunu kaldırır [10].



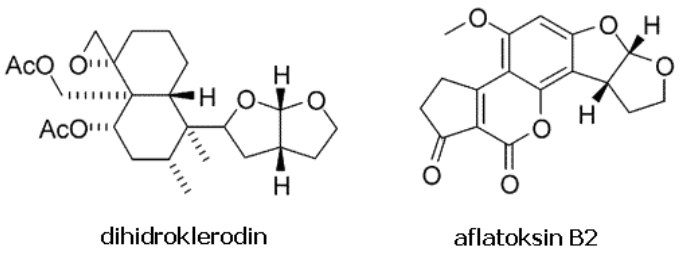
(2.1.)

2.2. Bisiklikasetallerin Sentezi

2.2.1. Furo[2,3*b*]furanların ve Furo[2,3*b*]piranların Rodyum Katalizörü ile Sentezleri

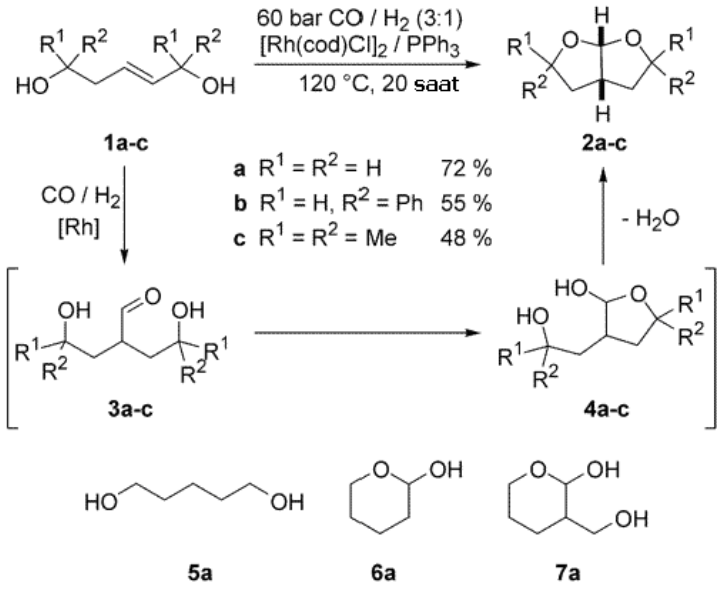
Bisiklik asetaller arasında tetrahidrofuro[2,3*b*]furanlar biyolojik ve farmasötik aktiviteye sahip alifatik ve benzohalkalı bileşikler olmaları açısından ayrı bir önem taşırlar. Bu nedenle bu okzabisiklik bileşikler bütün sentezlerde ilgi çeken hedeflerdir [11]. Furo[2,3*b*]furan iskeleti içeren önemli bileşikler böceklerde beslenmeyi engelleyici ve antibakteriyel etkiye [12] sahip olan klerodan tipi diterpenler [13] ve

Aspergillus flavuslar tarafından üretilen, yüksek zehirlilik ve kanserojenliğe sahip olan aflatoksinler [14] ve mikotoksinlerdir (Şekil 2.3.)[15].



Şekil 2.3: Bisiklik asetal üniteleri içeren doğal ürünler.

Doymamış alkollerin hidroformilasyonunun siklik yarı asetal oluşumuyla sonuçlandığı bilinmektedir [16]. Bu reaksiyonlar kompleks hedef moleküllerin sentezine olanak veren çok çeşitli fonksiyonel gruplar varlığında gerçekleştirilebilir [17]. Bu nedenle doğrudan bisiklik asetal oluşumu daha önceleri bilinmeyen bir prosesle, alkendiollerin ardarda gerçekleşen hidroformilasyon/asetalizasyonuyla sentezlenmektedir **(2.2.)**[18].



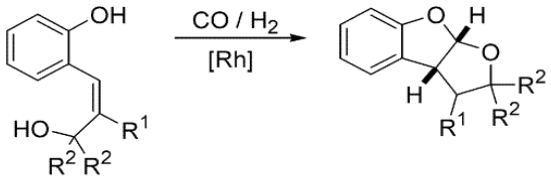
(2.2.)

Model bileşik olarak pent-2-ene-1,5-diolle (**1a**) [19] başlayarak %72'ye varan verimle perhidrofuro[2,3b]furan (**2a**) elde edilir. En uygun reaksiyon şartları, çözücü olarak diklormetan ve katalizör olarak $[Rh(cod)Cl]_2/PPh_3$ varlığında sıcaklığın 120°C olması ve 60 bar basınca sahip sentez gazı ($CO:H_2$ = 3:1) kullanılmasıdır. Köprübaşı protonları için etkileşme sabitinin 5.0 Hz olması, cis-yapışık bisiklik yapının

oluşumunu göstermektedir. Optimize olmayan koşullarda bir çok yan ürün elde edilir. Bunlar arasında hidrojenasyon ürünü (**5a**) ve rodyum katalizli çift bağ göçüyle oluşan enol ve bu enole ikinci bir hidroksi grubu katılmasıyla meydana gelen hemiasetal terahidropiran-2-ol (**6a**) vardır. (**5a**)'daki doymuş diol sadece fosfin ligandı katıldığında ele geçer. (**7a**)'daki regioizomer ise sadece 1,4-dioksan çözücü olarak kullanıldığında elde edilir [18].

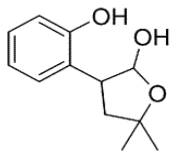
Bu reaksiyon düzeni sübstitüe alkollere de uygulanabilir. 1,5-Difenil-substitüe alkendiol (**1b**) [20] arzu edilen furofuran (**2c**)'yi % 55 verimle verir. 2,2,5,5-Tetrametil-substitüe furofuran (**2c**) ise % 48 verimle (**1c**) alkendiolünden elde edilir [20]. Verimlerdeki azalma çift bağın sterik engeline ve fazla sübstitüe alkollerin verdiği yan reaksiyonlara bağlıdır [18].

Benzohalkalı tetrahidrofuro[2,3*b*] furanların sentezinde başlangıç maddesi olarak, kumarinden yola çıkarak kolaylıkla hazırlanan *o*-hidroksi sinnamil alkoller (8) kullanılmıştır [21]. Alifatik pentendiollerin aksine bu sinnamil alkoller regioselektif hidroformillimeye uğrarlar [22]. Optimize koşullarda, istenen cis-2,3,3a,8a-tetrahidro furo[2,3b]benzofuran (**9a**) [23] sübstitüe olmamış bir diolden (**8a**) 60°C'de, çözücü olarak 1,4-dioksan, katalizör olarak $Rh(acac)(CO)_2/PPh_3$ kullanılarak %69 verimle elde edilir **(2.3.)**[18].



8a-c **9a-c**

a $R^1 = R^2 = H$ 69 %
b $R^1 = Me, R^2 = H$ 47 %
c $R^1 = H, R^2 = Me$ 62 %



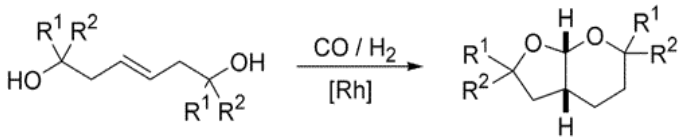
10c

(2.3.)

Alifatik olefinlere benzer olarak izomerizasyon ve hidrojenasyon ürünleri elde edilir ve reaksiyon fosfin ligandları varlığında yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilirse bu

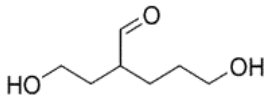
ürünlerin oranı artar. Çift bağdaki veya alifatik alkoldeki sübstitüentler sübstitüe tetrahidrofuro-benzofuranların oluşumuna olanak verir. Sinnamil alkoller sübstitüe olmayan olefin (**8a**)'dan daha az reaktif olduğu için, reaksiyonlar sadece 120°C'de yapılabilir. Bu koşullar altında 2,3,3a,8a-tetrahidro-3-metilfuro[2,3*b*]benzofuran (**9b**), trisübstitüe olefin (**8b**)'den yola çıkılarak %47 verimle elde edilir. Sübstitüe tetrahidrofuro[2,3*b*]benzofuran (**9b**) ise iki diastereomerin 7:1 lik karışımı şeklinde oluşur [18]. Benzer şekilde, 2-((Z)-3-hidroksi-3-metilbut-1-enil)-fenol (**8c**)'nin ardarda hidroformilasyon/asetalizasyonu sonucu %62 verimle 2,3,3a,8a-tetrahidro-2,2-dimetilfuro[2,3*b*]-benzofuran (**9c**) elde edilir. Daha ılımlı koşullarda ise, 60°C'de, **10c** yarıasetali iki diastereomerin 1:1 oranında karışımı halinde oluşur. **10c** ara ürünü, yüksek sıcaklıkta p-toluensülfonik asit katalizörü eşliğinde asetalleşerek **9c** asetalini verir.

Simetrik olefinlerle sadece bir hidroformilasyon ürünü beklenir. Bu nedenle sübstitüe olmayan hekz-3-en-1,6-diol (**11a**) [24] ve sübstitüe üçüncül alkollerin (**11b**, **11c**) [25] her ikisi de yüksek verimle elde edilir. Sübstitüe olmayan perhidrofuro[2,3*b*]piran (**12a**) %92 verimle oluşur. Ele geçen tek yan ürün %6 verimle aldehittir (**13a**) **(2.4.)**. Bu aldehit asit katalizörlü halkalaşmayla elde edilen (**10c**)'deki aril-sübstitüe yarı-asetale benzer bisiklik asetale (**12a**) tek ürün olarak dönüştürülür [18].



11a-d **12a-d**

a $R^1 = R^2 = H$ 92 %
b $R^1 = R^2 = Me$ 96 %
c $R^1\text{-}R^2 = -(CH_2)_5-$ 74 %
d $R^1 = H, R^2 = Ph$ 40 %



13a

(2.4.)

Bu durumda, üçüncül alkoller (**11b**) ve (**11c**) mükemmel verimlerle elde edilir. Bu, 1,5-alkendiollerle kıyaslandığında, başlangıç olefinine metilen grubunun katılması

sonucu sterik engelin azalmasıyla açıklanabilir. 2,2,6,6-Tetrametil-(3aS*,7aR*)-perhidrofuro [2,3*b*]-piran (**12b**) %96 verimle, tetrasiklik spirohalkalı asetal (**12c**) ise %74 verimle elde edilmektedir [18].

1,6-Difenil-sübstitüe hekzendiol (**11d**), şimdiye kadar furopiran (**12d**)'nin bağıntılı furofuran (**2b**)'den daha düşük verimde olmasını sağlamıştır. Görünüşe göre konjuge olefinlerin benzilik alkollerin dehidrasyonuyla oluşması (**11d**)'nin hidroformilasyonunda kemoselektifliği azaltmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle, bu alkendiol için reaksiyon koşullarının daha ileri bir optimizasyonu gereklidir [18].

Sonuçta, alifatik ve benzohalkalı furo[2,3*b*]furanlar ve furo[2,3*b*]piranların oluşumu için yeni uygulanabilir bir yöntem tanıtılmıştır. Kolay ulaşılabilir alkendiollerden başlayarak, bu heterosiklikler rodyum katalizli hidroformilasyon/asetalizasyon reaksiyonu ile seçici olarak oluşturulabilirler [18].

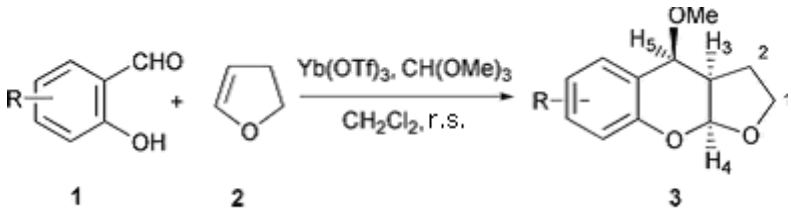
2.2.2. 3,4-Dihidro-2*H*-1-Benzopiranların Metal Triflatların Katalizörlüğünde Sentezi

İterbiyum triflat, *o*-hidroksibenzaldehitlerin 2,3-dihidrofuran ve 3,4-dihidro-2*H*-piranla trimetil ortoformat varlığında ve oda sıcaklığındaki alışılmadık siklizasyonunu katalizleyerek yeni bir bileşik grubunun oluşmasını sağlar. Bu bileşikler yüksek diastereoselektifliğe sahip mükemmel verimlerle elde edilen furo- ve pirano[2,3*b*] benzopiranlardır. Ayrıca *o*-hidroksibenzaldehitler, benzer reaksiyon koşulları altında katalitik miktarda sikandinyum triflat varlığında asetofenonlarla kolayca reaksiyona girip yüksek verimlerde 2,4-dialkoksi-2-aril-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiranları verirler [26].

2*H*-1-Benzopiranlar (kromenler) ve 3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiranlar (kromanlar) doğal olarak bulunan ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle oksijenlenmiş heterosiklikler arasında sentetik ilgiyi çeken önemli bileşikler sınıfındandırlar [27,28]. 2-Sübstitüe kromanlar özellikle naftalin ve fenantren türevlerinin sentezinde kullanışlı ara ürünlerdir [29]. Buna ilaveten, 2-alkoksikromanlar, 2-oksoalkilkromanlar, 2-siyanokromanlar ve 2-allilkromanların sentezlerinde çok yönlü ara ürünlerdir [30,31]. Ayrıca, asetal; aflatoksin, klerodin, asteltoksin ve diğer biyolojik olarak aktif bir çok doğal ürünün önemli altbirimleridir [32,33]. Özellikle, tetrahidropirano[2,3-b]benzopiran türevleri sıklıkla doğal olarak oluşan biyoaktif moleküllerde bulunur

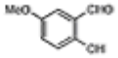
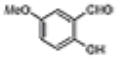
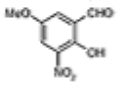
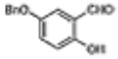
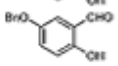
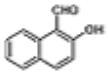
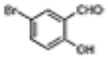
[34] ve bu nedenle doğrudan sentezleri için metotlar bulunmak istenmektedir [35,36]. Ancak, cis-yapışık furano- ve piranobenzopiranların salisilaldehit ve siklik enol eterlerden senteziyle ilgili herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Lantanit triflatlar hala özel araştırma ilgisine sahip tek Lewis asitleridirler. Suya karşı oldukça kararlıdırlar ve çok etkili olmalarının yanında yeniden kullanılabilirler [37]. Bu nedenle lantanit triflatlar bir çok karbon-karbon bağ oluşumu reaksiyonlarında diğer klasik Lewis asitleriyle kıyaslandığında, eşsiz katalizörlerdir ve organik sentezlerde çok geniş kullanım alanlarına sahiptirler [26].

Yapışık kromanların sentezi için etkili bir yöntem katalitik miktarlarda iterbiyum triflat kullanılmasıyla gerçekleştirilir. Salisilaldehitin, diklormetanda % 5 mol $Yb(OTf)_3$ varlığında ortam sıcaklığında, 2,3-dihidrofuran ve trimetil ortoformat ile muamelesi %92 verimle cis-yapışık furano[2,3-*b*]benzopiran oluşumuyla sonuçlanır. **3a** ürünü için, δ5.84'teki protonun coupling sabitinin J_{H3-H4}=5.4Hz olması tetrahidropiran ve tetrahidrofuran halkalarının cis-yapışık olduğunu gösterir **(2.5.)**(Çizelge 2.1., giriş a)[26].



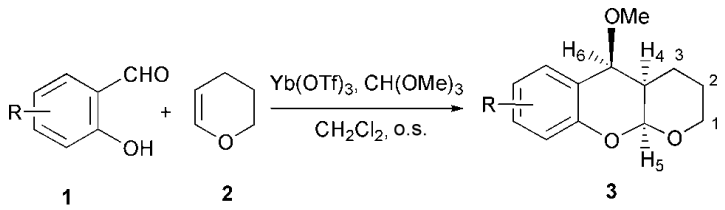
(2.5.)

Çizelge 2.1: $Yb(OTf)_3$ katalizli furo- ve piranobenzopiranların sentezi.

Giriş	orto- hidroksi aldehit 1	enol eter 2	Reaksiyon süresi (saat)	Verim (%)
a			2.5	92
b			3.0	89
c			1.5	80
d			3.0	90
e			2.5	87
f			2.0	75
g			2.5	88
h			3.0	90
i			2.5	92
j			3.5	89
k			4.5	85
l			3.0	90
m			3.5	87
n			4.0	81
o			4.5	75

Bütün ürünler ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR ve kütle spektrometresiyle karakterize edilmiştir.

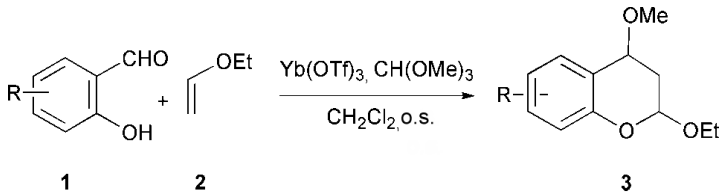
Buna benzer olarak bir çok salisilaldehit mükemmel verimlerle bu uygun yapışık asetalleri vermek üzere reaksiyona girerler. Her durumda, reaksiyonlar ortam sıcaklığında, yüksek seçicilikle, kolayca ilerlerler. Salisilaldehitlerin 3,4-dihidro-2*H*-piranla reaksiyonu benzer reaksiyon koşullarında yüksek verimle pirano[2,3-*b*]benzopiran türevlerini verir **(2.6.)**[26].



(2.6.)

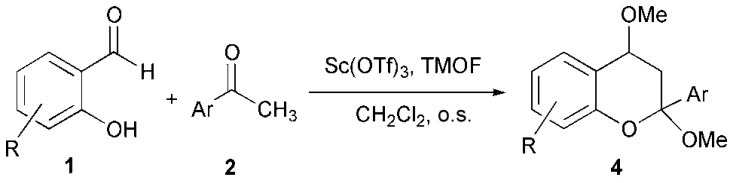
Reaksiyon yüksek seçiciliktedir ve bu reaksiyon koşullarında yalnızca cis-yapışık asetalleri meydana getirir [26].

Diklormetanda 0°C'de % 5 mol $Yb(OTf)_3$ ve trimetil ortoformat varlığında yüksek seçicilikle ve %80 verimle 2-etoksi-4-metoksikroman elde edilir **(2.7.)**(Çizelge 2.1., giriş c)[26].



(2.7.)

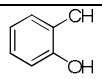
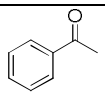
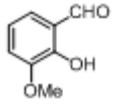
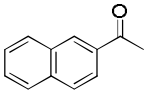
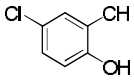
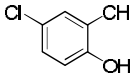
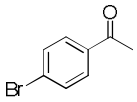
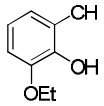
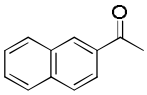
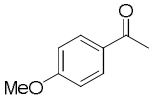
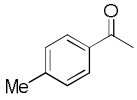
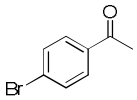
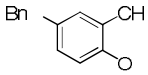
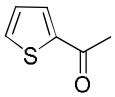
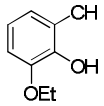
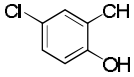
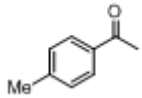
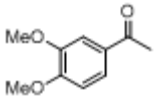
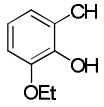
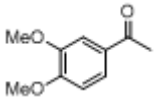
Salisilaldehitin %5 $Sc(OTf)_3$ varlığında ortam sıcaklığında asetofenon ve trimetil ortoformat ile muamelesi ise %85 verimle 2,4-dimetoksi-2-fenilkroman oluşumuyla sonuçlanır **(2.8.)**(Çizelge 2.2., giriş a)[26].



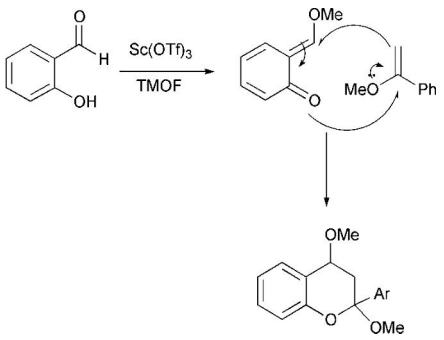
(2.8.)

Bu reaksiyon koşullarında birçok salisilaldehit asetofenon ile yüksek verimle 2-alkoksikroman bileşiklerini verir. Reaksiyonlar yüksek diastereoseçicilikle ve tek bir diastereomer verecek şekilde kolaylıkla gerçekleşir [26].

Çizelge 2.2: $Sc(OTf)_3$ katalizli 2,4-dialkoksi-2-arilkromanların sentezi.

Giriş	o-hidroksibenzaldehit 1	aril keton 2	Süre (saat)	Verim (%)
a			6.5	85
b			5.0	81
c			9.0	78
d			8.0	85
e			7.5	88
f			9.5	75
g			7.0	80
h			6.5	84
i			8.0	76
j			6.5	80
k			7.0	85
l			8.0	77
m			7.5	82
n			9.0	75
o			9.5	73

Bu reaksiyonların olası mekanizması salisilaldehit ve trimetil ortoformatın *o*-kinonmetid yapısını oluşturması üzerinden devam eder **(2.9.)**[26].



(2.9.)

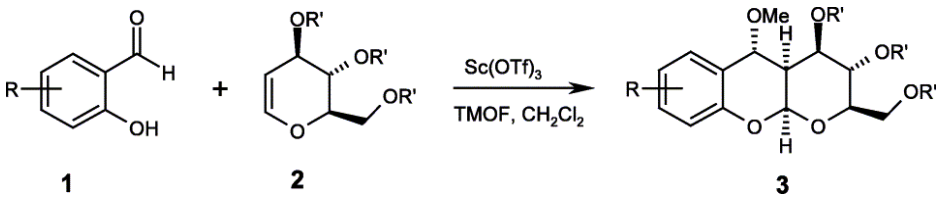
Özetle, yapışık kromanlar katalitik miktarda $Yb(OTf)_3$ kullanarak enol eterlerden ve salisilaldehitlerden sentezlenmektedir. 2,4-Dimetoksi-2-arilkromanların senteziyse benzer koşullar altında katalitik miktarda $Sc(OTf)_3$ kullanarak salisilaldehitlerin asetofenonla siklokondenzasyonu sonucu gerçekleşir. Bu metotla yüksek verimde diastereoselektif ürünler elde etmek mümkündür. Bu da metodu cis-yapışık kromanlar ve 2- alkoksikromanlar sentezlemek için kullanışlı yapar [26].

2.2.3. Pirano[3,2-*b*]-1-benzopiranların D-glikallerden $Sc(OTf)_3$ Katalizörü ile Sentezi

Yapışık asetal birimleri; aflatoksin, klerodin, asteltoksin gibi biyolojik olarak aktif olan doğal ürünler için önemli yapıtaşıdır [32,33,34]. Yapışık tetrahidropirano[3,2-*b*]benzopiran türevleri doğal olarak bulunan biyoaktif moleküller olup sentezleri için direk yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır [35,38].

Lantanit triflatlar benzersiz Lewis asitleri olup araştırılma konusunda büyük ilgi çekmektedir. Yüksek etkinlikte olmasının yanında suya karşı kararlıdır ve yeniden kullanılabilirlik özelliğine sahiptir [37]. Böylelikle lantanit triflatlar çoğu karbon-karbon bağı oluşumu reaksiyonlarında klasik Lewis asitlerine kıyasla dikkat çekici katalitik aktiviteye sahip olup organik sentezlerde yaygın olarak kullanılırlar [39].

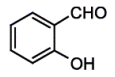
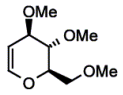
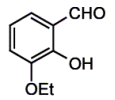
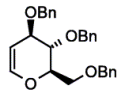
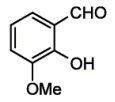
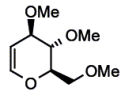
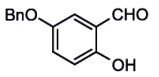
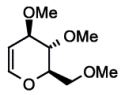
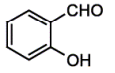
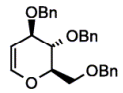
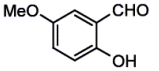
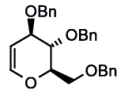
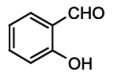
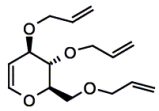
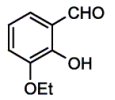
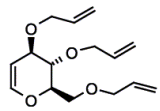
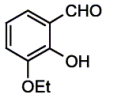
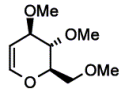
o-hidroksibenzaldehitin 3,4,6-tri-O-metil-D-glukal ve trimetilortoformat (TMOF) ile ortam sıcaklığında, diklormetan içinde %3 mol $Sc(OTf)_3$ varlığında muamele edilmesi ile %80 verimle ve yüksek diastereoseçicilikle cis-yapışık pirano[3,2-*b*]benzopiran oluşur **(2.10.)**[40].



(2.10.)

Benzer şekilde, çoğu salisilaldehit oda sıcaklığında kolaylıkla reaksiyona girerek yüksek verim ve yüksek seçicilikle cis-yapışık asetalleri verir (Çizelge 2.3.)[40].

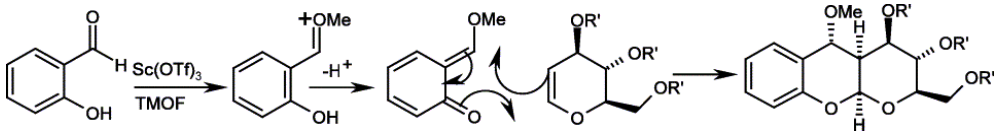
Çizelge 2.3: $Sc(OTf)_3$ katalizli cis-yapışık piranobenzopiran sentezi.

Giriş	o-hidroksialdehit	D-Glikal	Süre (saat)	Verim (%)
a			0.5	80
b			1.5	75
c			1.0	78
d			1.5	75
e			1.0	77
f			1.5	74
g			0.5	83
h			1.0	78
i			1.5	80

3a ve **3e** ürünlerinde, etkileşme sabitlerinin $J_{H5\text{-}H6}$= 3.0 Hz olması altı-üyeli iki halkanın cis-yapışık olduğunu gösterir.

Bu reaksiyon oldukça seçici olup reaksiyonun gerçekleştiği koşullarda sadece cis-yapışık asetaller elde edilir. Ayrıca bu reaksiyon sadece *o*-hidroksibenzaldehit ve glikaller ile başarılı olur, basit aril ve alifatik aldehitlerin benzer reaksiyon koşullarında glikallerle tepkime vermedikleri gözlenir [40].

Reaksiyonun olası mekanizması salisilaldehit ve trimetil ortoformatın oluşturduğu *o*-kinonmetid yapısı üzerinden ilerler **(2.11.)**[40].



(2.11.)

Sonuç olarak, katalitik miktarda skandiyum triflat kullanılarak *o*-hidroksibenzaldehit, trimetil ortoformat ve D-glikal'den cis-yapışık piranobenzopiranlar sentezlenebilir. Basit ve ılımlı reaksiyon koşullarının yanında, bu metot yüksek verim ve yüksek diastereoseçicilikle ürünlerin elde edilmesini sağlaması açısından oldukça kullanışlıdır [40].

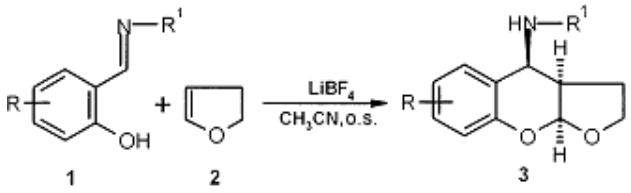
2.2.4. Yapışık Pirano ve Furano-benzopiranların $LiBF_4$ Katalizörlüğünde Sentezi

Lityum tetrafloroborat, *o*-hidroksibenzaldiminlerin ortam sıcaklığında 2,3-dihidrofuran ve 3,4-dihidro-2*H*-piran ile beklenmedik halkalaşmasını kataliz ederek yeni pirano ve furanobenzopiran türevlerinin yüksek verim ve yüksek diastereoseçicilikle oluşmasını sağlar [41].

Yapışık tetrahidropiranobenzopiran türevleri doğal biyoaktif moleküllerde sıklıkla bulunduklarından doğrudan yöntemlerle sentezlenmeleri istenir [34]. Son olarak açısal olarak yapışık piranobenzopiran bileşikleri, protik bir asit katalizörlüğünde *o*-kinonmetidlerin moleküliçi siklokatılması sonucu elde edilmiştir [36]. Ancak, doğrusal olarak yapışık kromanların *o*-hidroksibenzaldimin ve siklik enol eterlerden eldesi hakkında bir rapor bulunmamaktadır. Son olarak, asetonitril içinde lityum tetrafloroborat (LTAN); asetallerin hidrolizi, aldehitlerin ditiyoasetalleşmesi ve glikosidasyon reaksiyonları gibi çeşitli dönüşümlere [42,43] neden olan güçlü

reaksiyon ortamını sağlaması ile fazlaca dikkat çekmiştir. ClO_4^- İyonunun tersine BF_4^- karşı iyonu nükleofilik olmayan ve yükseltgen olmayan yapısıyla uygun reaksiyon ve çalışma koşullarını sağlayabilmektedir.

Salisilaldehit Schiff bazının 2,3-dihidrofuran ile ortam sıcaklığında ve lityum tetrafloroborat varlığında muamelesi sonucu, %90 verimle cis-yapışık furanokroman oluşur **(2.12.)**[41].



(2.12.)

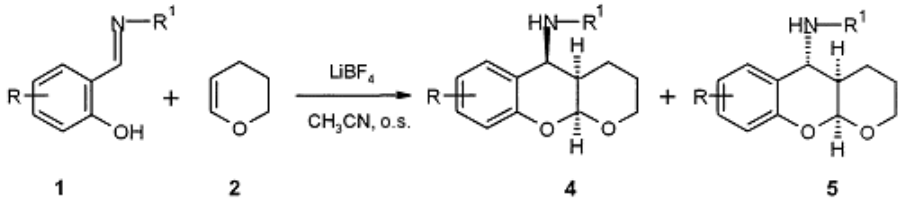
Benzer şekilde, birçok *o*-hidroksibenzaldimin bileşikleri reaksiyona girerek yüksek verimle cis-yapışık asetalleri verir. Bu reaksiyonlar ortam sıcaklığında kolaylıkla, yüksek diastereoseçicilikle tek izomer elde edilecek şekilde gerçekleşir (Çizelge 2.4.)[41].

Çizelge 2.4. Furano ve piranokromanların $LiBF_4$ katalizli oluşumu

Giriş	R	R^1	Enol eter	Süre (saat)	Verim(%)	Ürün oranı
a	H	C_6H_5		2.5	90	100:0
b	H	C_6H_5		3.0	87	80:20
c	5-Cl	C_6H_5		5.0	81	100:0
d	H	4-MeC_6H_4		6.0	78	70:30
e	H	2-MeC_6H_4		4.0	85	10:90
f	3-OEt	C_6H_5		3.0	88	100:0
g	H	4-MeC_6H_4		2.5	90	100:0
h	H	2-Br-4-MeC_6H_3		4.0	80	40:60
i	H	4-MeC_6H_4		3.5	83	100:0
j	3-OEt	4-ClC_6H_4		4.0	78	100:0
k	H	4-$OMeC_6H_4$		4.5	84	100:0
l	3-OMe	4-MeC_6H_4		3.0	90	100:0
m	H	4-ClC_6H_4		3.5	81	100:0
n	3-OMe	C_6H_5		4.0	85	100:0

3a ürünü için etkileşme sabitinin $J_{H3\text{-}H4}$=5.4 Hz olması 6 üyeli tetrahidropiran ve 5 üyeli tetrahidrofuran halkalarının cis yapışık olduğunu gösterir [41].

Ayrıca, asetonitril içinde $LiBF_4$ varlığında *o*-hidroksialdiminlerin 3,4-dihidro-2*H*-1-piran ile muamelesi sonucunda yüksek verimle **4** ve **5** karışımı olarak yapışık piranokromanlar elde edilir **(2.13.)**[41].

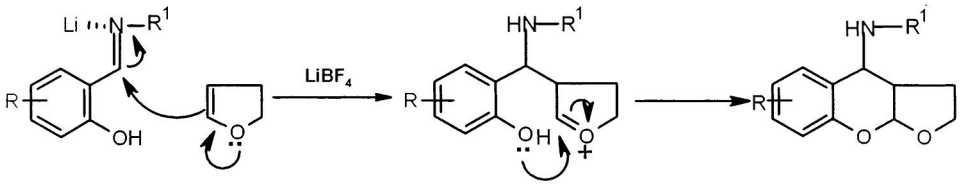


1 2 4 5

(2.13.)

Reaksiyonlar temiz ve oldukça diastereoseçici olup bu reaksiyonlarda ağırlıklı olarak **4** numaralı cis-yapışık asetali ve yanında az miktarda diğer izomer olan **5** numaralı bileşik oluşur. *o*-Sübstitüe *N*-ariliminlerin varlığı durumunda ise ana izomer olarak **5** numaralı ürün yanında eser miktarda **4** numaralı ürünle birlikte elde edilir (Çizelge 2.4., giriş e)[41].

Bu reaksiyonlar, iminin lityum iyonu tarafından aktive edilmesi, ardından enol eter yapısının katılma ve halkalaşması sonucu yapışık asetal oluşumu şeklinde gerçekleşir **(2.14.)**[41].



(2.14.)

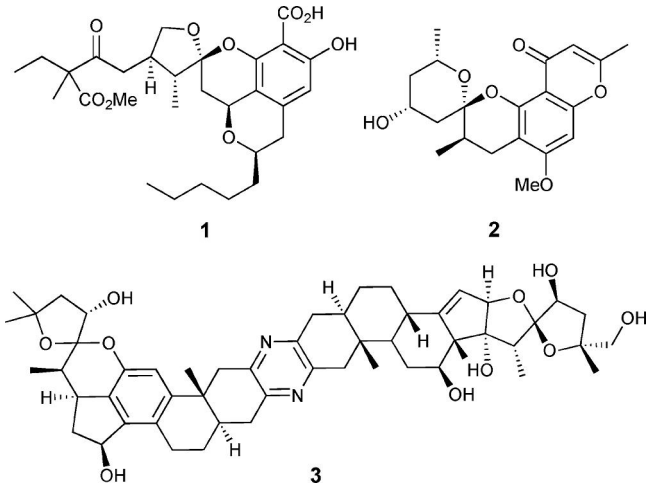
Reaksiyon koşulları çok ılımlı olduğundan yan ürün oluşumu ve ürün bozunması gözlenmez. Reaksiyonun gerçekleşmesi için herhangi bir katkı veya asit desteğine ihtiyaç duyulmamakla birlikte reaksiyon susuz çözücü ve sert reaksiyon koşullarını gerektirmez. Nötral reaksiyon koşullarının bir sonucu olarak bu metod asite duyarlı aldehitler ve kararsız iminler için de kullanılabilir.

Sonuç olarak, nötral koşullarda katalitik miktarda lityum tetrafloroborat kullanılarak cis yapışık pirano ve furanobenzopiran sentezi bu yöntemle pratik bir şekilde

gerçekleştirilir. Bu prosedür, basit ve ılımlı reaksiyon koşullarının yanında; yüksek verimli ürün eldesi, başlangıç maddelerinin kolayca bulunabilmesi ve esnekliği, kısa reaksiyon süresi, kullanışlı diastereoseçiciliği, kolay deneysel yönteme sahip olması gibi avantajlarıyla yapışık benzopiran sentezi için oldukça kullanışlı bir proses halini alır [41].

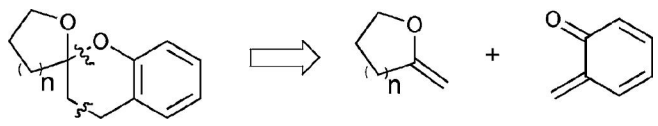
2.2.5. Anyonik Koşullarda ^{i}PrMgCl ile Spiroketallerin Sentezi

o-Hidroksibenzil asetat'ın ^{i}PrMgCl ile deprotonlanması; ılımlı, anyonik koşullarda bir *o*-kinon metid meydana getirilmesini sağlayan bir metottur. Bu proses; berkelik asit (**1**)[44], kitokuadrin (**2**)[45] ve sefalostatin 6 (**3**)[46] (Şekil 2.4.) gibi doğal ürünlerde bulunanlara benzer mono-benzohalkalı spiroketal oluşumu ile sonuçlanır [47].



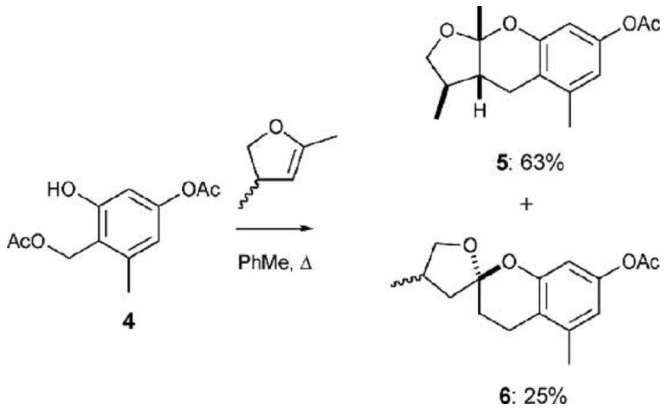
Şekil 2.4: Mono-benzohalkalı spiroketal yapısı taşıyan doğal ürünler

Spiroketallerin kompleks yapıları ve bazı ilginç biyolojik aktivitesi çoğu sentezlerde ilgi çekmekle birlikte [48] bu yapıların ayrıcalıklı farmakofor olduğu düşüncesi her geçen gün yaygınlaşmaktadır [49]. Spiroketal oluşumu için en çok kullanılan yöntem, bir keto-diol'ün siklodehidrasyonudur. Genelde bu öncüleri sentezlemek için çok fazla aşamadan geçilmesi gerekir ve bu nedenle çoğu zaman spiroketalleşme gerçekleşmez [50]. Bu gibi etkenler böyle bir yöntemin çekiciliğini azaltabilir. Spiroketallerin sentezi için daha etkin aşamalara sahip alternatif bir yöntem, α,β-doymamış karbonil (4π) bileşeni ve 2π partneri olarak ekzo-enol eterin *hetero*-Diels-Alder reaksiyonunu kapsar. Bu durumda α,β-doymamış karbonil (4π) bileşeni bir *o*-kinon metid olur **(2.15.)**[51].



(2.15.)

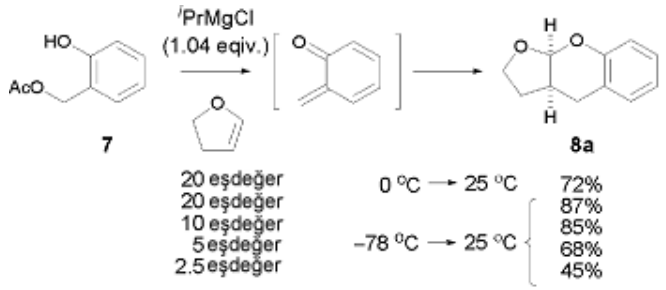
4,5-Dihidro-2,4-dimetilfuran varlığında **4** numaralı bileşikten AcOH'ın ısısal ayrılması ile bir *o*-kinon metid'in meydana getirilmesi incelendiğinde; ana ürün olarak, sonrasında alboatrin doğal ürününün rasematını vermek üzere sabunlaşan benzopiran bileşiği (**5**) elde edildiği görülür **(2.16.)**[52]. Basit ekzo-enol eterlerin asidik ve bazen termal koşullarda *endo*-izomerleri ile denge halinde olması, %25 verimle mono-benzohalkalı spiroketal **6** bileşiğinin (diastereomer karışımı olarak) elde edilmesini de açıklamaktadır. Bu durum, muhtemelen *o*-kinon metid ara yapısının 4-metil-2-metilentetrahidrofuran ile verdiği siklokatılma reaksiyonu sonucunda olmuştur [53].



(2.16.)

Ekzo-enol eterlerin başlangıç maddesi olması ve daha az kararlı olan izomer olmasından dolayı dengeye gelme halinin engellenmesi gerekir [54]. Dolayısıyla ilk olarak *o*-kinon metidin çok ılımlı ve anyonik koşullarda üretilmesi için bir yöntem bulunması gerekir [55]. Bundan yola çıkarak organometalik reaktiflerin *O*-ter-butoksikarbonil-salisilik aldehit üzerine katılması ile üretilen β-sübstitüe *o*-kinon metidlerin hetero-Diels-Alder reaksiyonları incelenmiştir ve basit enol eterler 2π ortağı olarak görev aldığında, reaksiyonların hemen hemen sadece 2π ortağının çözücü olarak kullanılması ile gerçekleştiği gözlemlenmiştir [56]. Ayrıca, bağlantılı bir çalışmada, florür başlatıcılı β-sübstitüe olmayan *o*-kinon metid salınımı durumunda etkili siklokatılma için <35 ekivalent 2π ortağı kullanımına ihtiyaç

duyulduğu gözlenmiştir [57]. Böylesine fazla 2π ortağına ihtiyaç duyan prosesler doğal ürün sentezine katılmaz. Bir başka çalışmada ise, 2 ekivalent malonat nükleofili varlığında *o*-hidroksibenzil asetatın (**7**) ^{t}BuOK ile muamele edilmesinin muhtemelen bir *o*-kinon metid ara yapısı üzerinden ilerleyecek şekilde asetat grubunun nükleofilik sübstitüsyonu ile sonuçlandığı kaydedilmiştir [58]. Ancak, bu prosedürün bir *hetero*-Diels-Alder reaksiyonu ile birleşik olarak kullanıldığına dair herhangi bir kayıt bulunmamasının yanında, etkin bir reaksiyon için yükseltilmiş sıcaklığa (>45°C) ihtiyaç duyulur. Dolayısıyla, bu metodun ilgi çekmesine karşın, ortam (veya daha düşük) sıcaklığında etkin bir *o*-kinon metid üretimine olanak verecek alernatif bir bazın tanımlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. 2π ortağı başlangıç testi olarak; *o*-hidroksibenzil asetatın (**7**) [59] THF içindeki çözeltisi, 0°C'de 2,3-dihidrofuran (20 ekivalent) varlığında bir dizi genel baz ile muamele edilmiştir. Daha sonra reaksiyonlar 25°C'ye getirilip 16 saat boyunca karıştırılmıştır. Baz olarak n-BuLi kullanımının fenolat anyonunun çökmesine neden olmasına karşın K2CO3 veya Cs_2CO_3'ın kullanılması herhangi bir reaksiyona sebep olmamıştır. ^{i}PrMgCl (1.04 ek.) kullanımı, benzopiran katılma ürününün (**8a**) %72 verimle oluşumu sonucunu doğurmuştur **(2.17.)**[47].

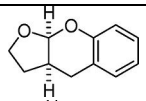
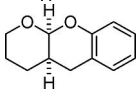
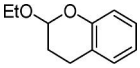
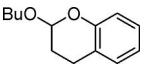
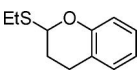
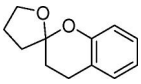
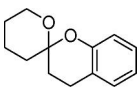
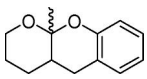


(2.17.)

Sonunda; 7 numaralı reaktandaki fenolik protonun deneysel olarak en elverişli olacak şekilde ve yüksek verimle, -78°C'de 2π ortağı katılmadan önce deprotonlanabildiği gözlenmiştir. Daha sonra reaksiyon 16 saat içinde yavaşça 25°C'ye getirilmiştir. Başka türlü özdeş koşullar kullanıldığında beklenen *cis-yapışık* benzopiran katılma ürünü **8a** %87 verimle elde edilmiştir. Katılan 2π ortağının ekivalent sayısının önemi daha sonra farkedilmiştir: 2,3-dihidrofuran'dan sadece 10 ekivalent kullanılması sonucunda **8a** ürününün verimi küçük bir düşüşle %85 olarak gözlenmiştir (Çizelge 2.5., giriş1), ve 5 ekivalente inildiğinde **8a** ürününün verimi %68'de kalmıştır.

Sadece 2.5 ekivalent kullanıldığında ise verim %45 olarak gözlenmiştir. Daha sonra çeşitli 2π ortakları kullanılmıştır; 3,4-dihidro-2*H*-piran cis-yapışık benzopiran katılma ürününü (**8b**) %68 verimle vermiştir (Çizelge 2.5., giriş 2). Ayrıca, etil- ve *n*-butil vinil eter %73 ve %76 verimle **8c** ve **8d** ürünlerini vermiştir (giriş 3 ve giriş 4). 2π ortağı olarak etil vinil sülfit kullanıldığında yarı-tiyoasetal olan **8e** %59 verimle elde edilmiştir. Son olarak, 1-3 doğal ürünlerine erişmeyi sağlayacak metodu saptamak üzere 2π ortağı olarak 2 ekzo-enol eter bileşiği incelenmiştir ve aynı reaksiyon koşullarında 2-metilentetrahidrofuranın (**5a**) kullanılması, 2π ortağının izomerizasyonu sonucu oluşabilecek ürünlere rastlanmayacak şekilde ve %76 verimle [5,6]-spiroketal (**8f**) oluşmasını sağlar (giriş 6). Benzer şekilde, 2-metilentetrahidropiran (**5a**) kullanımı sonucunda %59 verimle **8g** ürünü elde edilmiştir (giriş 8). **8g**'nin sentez denemesinde sadece 1 ekivalent ^{i}PrMgCl kullanıldığında (giriş 9), 6:1 oranında **8h**:**8g** elde edilmesi özellikle dikkat çeker. Ana ürün olan **8h**, 2-metilentetrahidropiran'ın endo-izomeri olan 6-metil-3,4-dihidro-2*H*-piran ile *o*-kinon metid arayapısının siklokatılması sonucu türetilmiştir. Bu sonuç, ekzo-enol eter eklendiğinde **7** ürününe ait fenolik proton bulunmadığını ispat etmeyi sağlamaktadır [47].

Çizelge 2.5: Çeşitli 2π ortaklarının incelenmesi.

Giriş	2π ortağı[a]	Ürün		Verim[b]
1			**8a**	%85
2			**8b**	%68
3			**8c**	%73
4			**8d**	%77
5			**8e**	%59
6			**8f**	%76
8			**8g**	%59
9[c]			**8h**	%11

Sonuç olarak; *o*-kinon metid üretimi için çok ılımlı ve anyonik reaksiyon koşullarının geliştirilmesi, *hetero*-Diels-Alder reaksiyonlarında 2π ortağı olarak yüksek hassaslıktaki *ekzo*-enol eterlerin kullanımına olanak sağlamıştır [47]. Bu hızlı ve basit strateji; berkelik asit (**1**), chaetoquadrin A (**2**) ve sefalostatin 6 (**3**) gibi doğal ürün çeşitlerinin sentezinde kolaylıkla uygulanabilir [60].

3. DENEYSEL KISIM

Bu çalışmada; çeşitli dihidroksi grubu içeren bileşiklerin (salisil alkol, 2-metil-2-propil-1,3-propandiol, v.b.) 3,4-dihidro-2*H*-piran ve trans-4-metoksi-3-büten-2-on gibi vinil eter yapısı taşıyan bileşiklerle reaksiyonları incelenmiş, optikçe aktif bisiklik asetalik bileşikler sentezlenmiştir.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

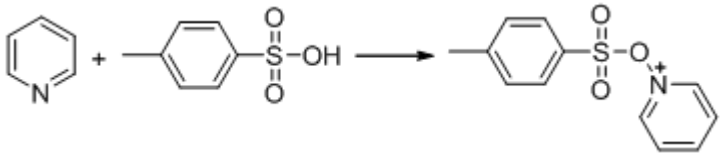
Reaksiyonlarda kullanılan kimyasal maddeler Aldrich, Acros, Fluka, Merck firmalarından sağlanmış ve direkt kullanılmıştır. Susuz reaksiyonlarda kullanılan tüm cam malzemeler 110°C'de 5 saat süreyle etüvde kurutulmuş, azot atmosferinde ortam sıcaklığına getirilerek kullanılmıştır. THF, toluen sodyum teli üzerinden, diklormetan CaH_2 üzerinden damıtılarak kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Erime noktası ölçümleri, Gallenkamp marka elektrotermal cam banyolu düzenekte gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen ürünlerin ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları, İstanbul Teknik Üniversitesi Bruker 250.133 MHz cihazında alınmıştır. Kimyasal kaymalar TMS iç standartına göre δ (ppm) cinsinden, etkileşme sabitleri (^{1}H- için 250 ve ^{13}C için 75 MHz) J ise Hz cinsinden verilmiştir. Gaz kütle spektrumları, Thermo Finnigan Trace DSQ cihazında, Zebron ZB-5MS (5% silarilen, 95% polidimetilsiloksan) kolonu kullanılarak alınmıştır. FT-IR spektrumları Perkin Elmer FT-IR Spectrum One B spektrometresinde ölçülmüştür. Reaksiyonlar Merck marka analitik ince tabaka kromatografi tabakaları (TLC) (Silica gel HF_{254}) ile izlenmiş, 254 nm UV ışık ve/veya vanilin sülfirik asit sprey, iyod buharı ile renklendirilerek görünür hale getirilmiştir. Kolon kromatografisi için E. Merck marka (Silica gel 60, 230-400 mesh) silikajel kullanılmıştır. Preparatif ince tabaka kromatografisi için Merck marka Silica gel 60 HF_{254} kullanılmıştır.

3.3. Uygulanan Reçeteler

3.3.1. Piridinyum p-toluensülfonat sentezi

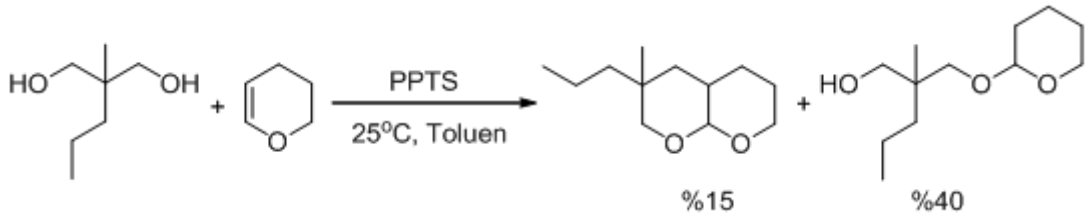


5,74 g (0.003 mol) p-Toluensülfonik asit üzerine 12,1 ml (0.149 mol) piridin ilave edilir. Karışım 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra piridin döner buharlaştırıcı yardımıyla uçurulur. Ürün asetondan kristallendirilir.

3.3.2. Genel Reçete 1; Dihidroksi Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Vinil Eter Bileşikleriyle Katalitik Koşullarda Reaksiyonunun İncelenmesi

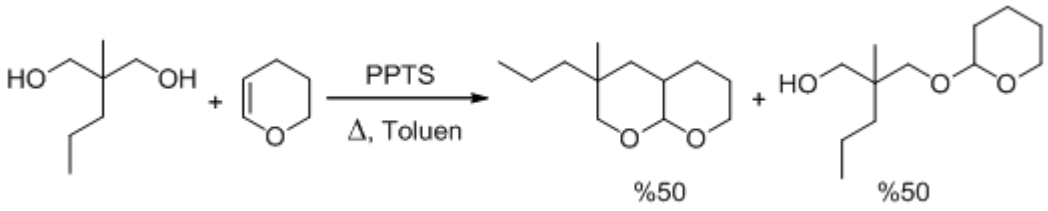
Bir balona 1 mmol diol bileşiği alınır ve üzerine 30 mL çözücü ile 0,1 mmol PPTS eklenir. Katalizör çözününce elde edilen çözeltiye 2 mmol vinil eter bileşiği damla damla ilave edilir ve karışım 24 saat karıştırılır. Reaksiyon sonunda karışım doygun tuz çözeltisi ile yıkanır. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutulup çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır. Ürün tanımı ve ayrımı TLC, P-TLC, GC-Ms, kolon kromatografisi, kristallendirme gibi yöntemlerden yararlanılarak yapılır.

3.3.2.1. 2-Metil-2-propil-1,3-propandiol'ün 3,4-dihidro-2*H*-piran ile reaksiyonu



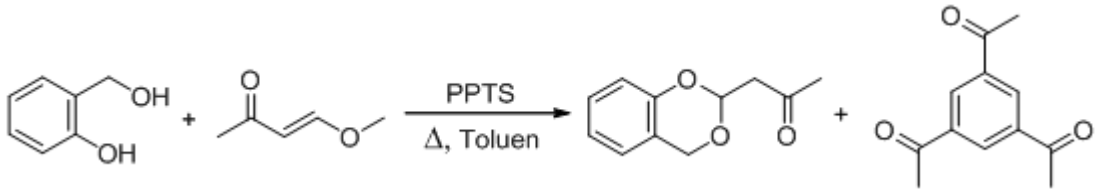
0,5 gr (0,004 mol) 2-metil-2-propil-1,3-propandiol ile 0,64 gr (0,008 mol) DHP'ın toluendeki çözeltisi genel reçete 1'deki prosedüre uygun bir şekilde oda sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırılır ve analizler ham ürün üzerinden gerçekleştirilir.

3.3.2.2. 2-Metil-2-propil-1,3-propandiol'ün 3,4-dihidro-2*H*-piran ile reaksiyonu



0,5 gr (0,004 mol) 2-metil-2-propil-1,3-propandiol ile 0,64 gr (0,008 mol) DHP'ın toluendeki çözeltisi genel reçete 1'deki prosedüre uygun bir şekilde kaynama sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda elde edilen ham karışım P-TLC (30/70-etil asetat/hekzan) ile saflandırılır.

3.3.2.3. 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on ve 1,3,5-triasetilbenzen sentezi

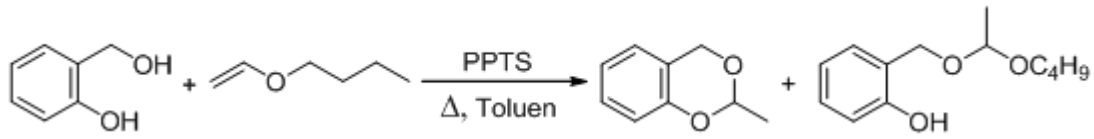


0,6 gr (0,005 mol) 2-hidroksi benzil alkol ile 0,97 gr (0,01 mol) 4-metoksi-3-buten-2-on genel reçete 1'deki prosedüre göre kaynama sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda elde edilen ham karışım P-TLC (30/70-etil asetat/hekzan) ile saflaştırılır.

1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on. Sarımsı yağ, ir: 3047, 2916, 2865,1718, 1588, 1489, 1271, 1231, 1124, 910 cm^{-1}; ^1H nmr ($CDCl_3$): δ 7.17-6.81 (m, 4H, Ar), 5.43 (t, *J* = 5.1, 1H, asetalik H), 5.01 (d, *J*=4.6, 1H, benzilik $H_{a(e)}$), 4.81(d, *J* =4.5, 1H, benzilik $H_{e(a)}$), 2.97 (d, *J* = 5.1, 2H, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3); ^{13}C nmr ($CDCl_3$): δ 204.1, 152.61 128.02, 124.91, 121.34, 120.64, 116.72, 96.42, 66.50, 48.34, 31.17; ms : m/z : 192 (M^+), 174 (42), 106 (99), 78 (100).

1,3,5-triasetilbenzen. Beyaz kristaller (mp= 163°C)**.** ^1H nmr ($CDCl_3$): δ 8.69 (s, 3H, Ar), 2.7(s, 9H, CH_3); EI-Ms : m/z : 204 (M^+), 189 (100), 161 (32), 43 (53).

3.3.2.4. 2-Metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin sentezi



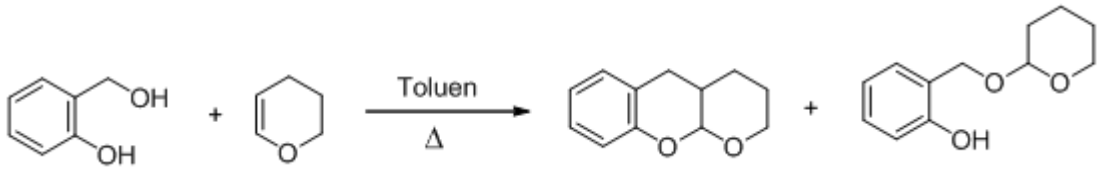
0,5 gr (0,004 mol) 2-hidroksi benzil alkol ile 0,8 gr (0,008 mol) butil vinil eter genel reçete 1'deki prosedüre göre kaynama sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırılır ve analizler ham karışım üzerinden gerçekleştirilir.

2-Metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin. Turuncu sıvı, ir: 3047, 2959, 2872, 1588, 1480, 1406, 1271, 1230, 1112 cm^{-1}. ^1H nmr ($CDCl_3$): δ 7.01-684 (m, 4H, Ar), 5.19 (t, J = 5.2, 1H, asetalik), 5.01(d, J = 14.6, 1H, CH_2), 4.82 (d, J = 14.6, 1H, CH_2), 1.58 (d, J = 4.9, 3H, CH_3); ^{13}C nmr ($CDCl_3$): δ 152.8, 127.6, 125.0, 120.9, 120.6, 116.7, 98.0, 66.3, 20.5; ms : m/z : 150.0 (M^+),105 (65), 78 (100).

3.3.3. Dihidroksi Yapısı Taşıyan Bileşiklerin Vinil Eter Bileşikleriyle Isısal Koşullardaki Reaksiyonları için Genel Reçete 2

1 mmol diol bileşiğinin 30 mL uygun çözücüsündeki çözeltisine 2 mmol vinil eter bileşiği damla damla ilave edilir ve karışım 24 saat karıştırılır. Reaksiyon sonunda çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılır ve uygun kromatografik yöntem ile saf ürün elde edilir.

3.3.3.1. 3,4,4a-10a-Tetrahidro-2*H*,5*H*-pirano[2,3-*b*]kromen ve 2-[(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloksi)metil]fenol sentezi



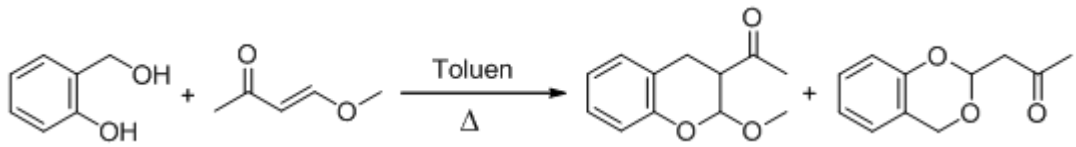
0,5 gr (0,004 mol) 2-hidroksi benzil alkol ile 0,672 gr (0,008 mol) 3,4-dihidro-2*H*-piran'ın toluendeki çözeltisi genel reçete 2'deki prosedüre göre kaynama sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda elde edilen ham karışım P-TLC (15/85-etil asetat/hekzan) ile saflaştırılır.

3,4,4a-10a-Tetrahidro-2*H*,5*H*-pirano[2,3-*b*]kromen. Renksiz yağ. ^1H nmr (DMSO-d_6) *δ*: 7.09 (d, J = 8.4, 1H, Ar-H_6), 7.04 (t, J = 7.6, 1H, Ar-H_8), 6.86 (t, J =

7.4, 1H, Ar-H_7), 6.78 (d, *J* = 8.2, 1H, Ar-H_9), 5.28 (d, *J* = 2.4, 1H, H_{10a}), 3.85 (td, *J* =11.9, *J* = 8.1, 1H, H_{2ax}), 3.61 (dt, *J* = 11.4, *J*= 8.2, 1H, H_{2eq}), 2.86 (dd, *J* = 16.6, *J* = 6.8, 1H, H_{5ax}), 2.64 (dd, *J* = 16.6, *J* =5.6, 1H, H_{5eq}), 2.08 (m, 1H, H_{4a}), 1.8-1.53 (m, 4H, 1H, $H_{3,4}$); ^{13}C nmr (DMSO-d_6) δ: 152.7, 129.5, 127.3, 120.7, 120.4, 115.9, 96.2, 62.4, 31.1, 27.8, 24.0, 22.8; ms: m/z : 190 (M^+), 131(58), 84 (55), 83 (100), 55 (30).

2-[(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloksi)metil]fenol. Sarımsı yağ. ^{1}H nmr ($CDCl_3$): δ 8.6 (geniş s, 1H, OH), 7.20 (d, *J* = 7.8, 1H, Ar), 7.01-6.84 (m, 2H, Ar), 6.82 (d, *J* = 8.1, 1H, Ar), 4.90 (d, *J* = 12.1, 1H, benzilik H), 4.71 (t, *J* = 2.7, 1H, asetalik H), 4.64 (d, *J*=12.2, 1H, benzilik H), 3.99-3.90 (m, 1H, OCH_2), 3.63-3.56 (m, 1H, OCH_2), 1.82-1.25 (m, 6H, piran halka H); ^{13}C nmr ($CDCl_3$): δ 204.1, 152.6 128.0, 124.9, 121.3, 120.6, 116.72, 96.4, 66.5, 48.3, 31.17; ms : m/z : 208 (M^+), 124 (83), 108 (90), 85 (100), 77 (60).

3.3.3.2. *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman ve 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il) propan-2-on sentezi



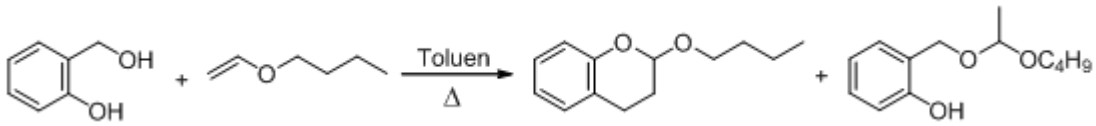
0,5 gr (0,004 mol) 2-hidroksi benzil alkol ile 0,8 gr (0,008 mol) 4-metoksi-3-buten-2-on'un toluendeki çözeltisi genel reçete 2'deki prosedüre göre kaynama sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda elde edilen ham karışım P-TLC (30/70-etil asetat/hekzan) ile saflaştırılır.

***trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman.** Sarımsı yağ, ir: 3050, 2880, 1715, 1489, 1217, 1183, 1018, 755 cm^{-1}; ^{1}H nmr ($CDCl_3$): δ 7.15-6.83 (m, 4H, Ar), 5.20 (d, *J*= 2.9, 1H, asetalik H), 3.54 (s, 3H, O-metil), 3.09-2.91 (m, 3H, benzilik ve metin H), 2.25 (s, 3H, CH_3) ; ^{13}C nmr (250 MHz, $CDCl_3$): δ 205.6, 152.6, 128.91, 127.60, 124.90, 121.20, 116.90, 99.64, 58.2, 49.78, 30.75, 24.78 ; ms: m/z : 206 (M^+), 174 (24), 132 (26), 130 (100), 43 (24).

1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on. Sarımsı yağ, ir: 3047, 2916, 2865,1718, 1588, 1489, 1271, 1231, 1124, 910 cm^{-1}; ^{1}H nmr ($CDCl_3$): δ 7.17-6.81 (m, 4H, Ar), 5.43 (t, *J* = 5.1, 1H, asetalik H), 5.01 (d, *J*=4.6, 1H, benzilik $H_{a(e)}$),

4.81(d, J =4.5, 1H, benzilik $H_{e(a)}$), 2.97 (d, J = 5.1, 2H, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3); ^{13}C nmr ($CDCl_3$): δ 204.1, 152.61 128.02, 124.91, 121.34, 120.64, 116.72, 96.42, 66.50, 48.34, 31.17; ms : m/z : 192 (M^+), 174 (42), 106 (99), 78 (100).

3.3.3.3. 2-Butoksikroman sentezi

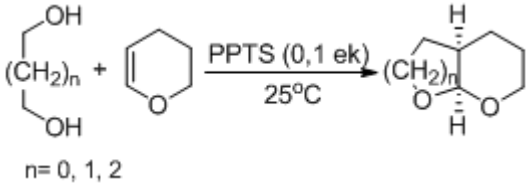


0,5 gr (0,004 mol) 2-hidroksi benzil alkol ile 0,8 gr (0,008 mol) butil vinil eter genel reçete 2'deki prosedüre göre kaynama sıcaklığında reaksiyona konulur. Reaksiyon sonunda elde edilen ham karışım P-TLC (10/90-etil asetat/hekzan) ile saflaştırılır.

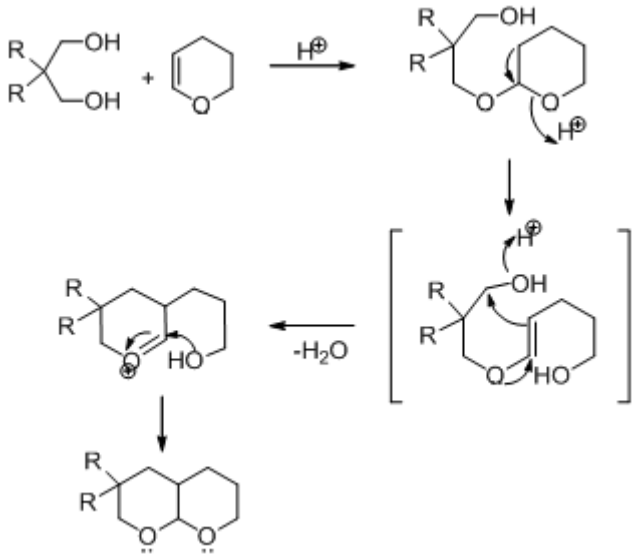
2-Butoksikroman. Renksiz yağ. ir: 3054, 2949, 1607, 1484, 1421, 1265, 1078, 909, 756, 739, 705 cm^{-1}; ^1H nmr ($CDCl_3$): δ 7.01-6.79 (m, 4H, Ar), 5.23 (d, J = 2.8, 1H, asetalik), 3.84 (dt, J = 9.6, J = 7.1, J = 3.6, 1H, benzilik $H_{a(e)}$), 3.56 (dt, J = 10.2, J = 6.7, J = 3.1, 1H, benzilik $H_{e(a)}$), 2.95 (td, J = 11.2, J = 6.2, J = 4.7, 1H, OCH_2), 2.60 (dt, J = 16.3, J = 3. 7, 1H, OCH_2), 2.16-1.87(m, 2H,1H, halka CH_2),1.59-1.47 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.22 (m, 2H, CH_2), 0.86 (t, J = 3.6, 3H,CH_3); ^{13}C nmr ($CDCl_3$): δ 152.3, 129.2, 127.2, 122.7, 120.5,116.9, 112.7, 97.1, 67.9, 31.7, 26.6, 20.6, 19.22, 13.7 ; ms : m/z : 206.28 (M^+), 132 (72), 131 (100), 107 (38), 77 (32).

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Daha önce grubumuzda yapılan bir çalışmada bisiklik asetallerin eldesi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yeni yöntemde bisiklik asetaller, alifatik 1,2- ve 1,3-diollerin dihidropiran ile oda sıcaklığında asit katalizörü eşliğinde verdikleri reaksiyon kullanılarak elde edilmiştir [61](Şema 4.1.). Bu oluşum için önerilen reaksiyon mekanizması **(4.2.)**'de görülmektedir.



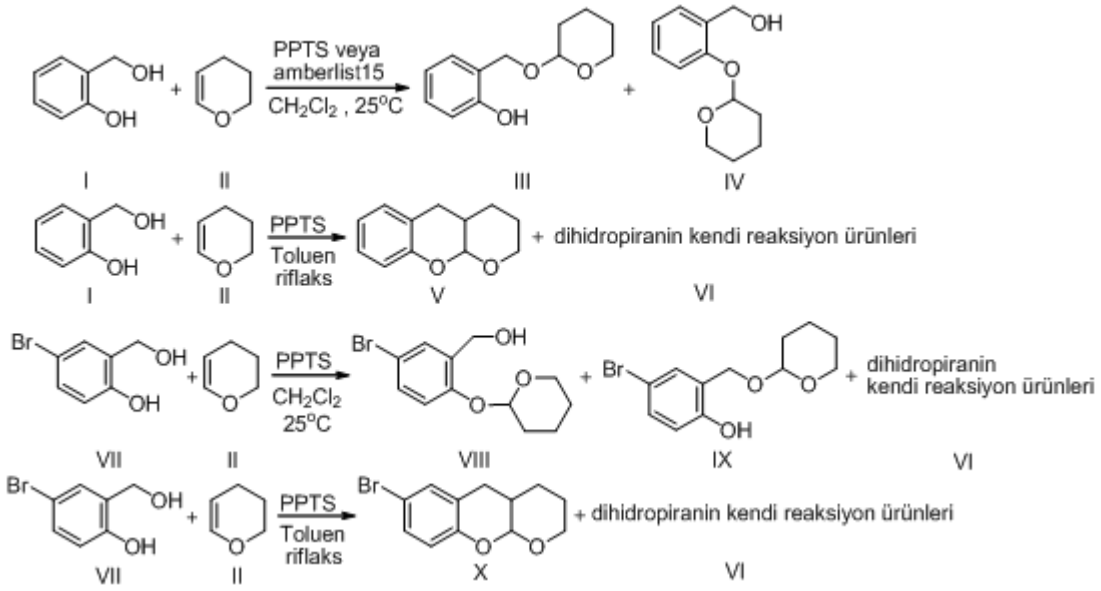
(4.1.)



(4.2.)

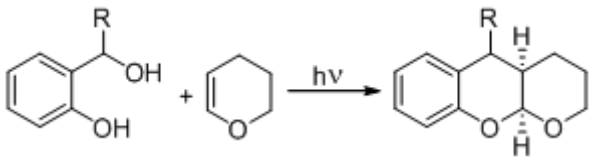
Aromatik –OH grupları da alkol fonksiyonları gibi dihidropiran ile korunabilmektedir. Daha sonra yapılan bir çalışmada ise diol bileşiği olarak hem alifatik OH hem de aromatik OH grubu taşıyan bileşiklerle aynı reaksiyon yapılmak istenmiş ve bu iki fonksiyonel grubu taşıyan 5-bromosalisil alkol ve 2-hidroksi benzil

alkol'ün 3,4-dihidro-2*H*-piran ile ısısal ve katalitik koşullarda reaksiyonları incelenmiştir [62]**(4.3.)**.

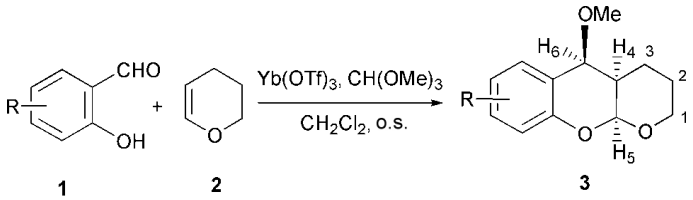


(4.3.)

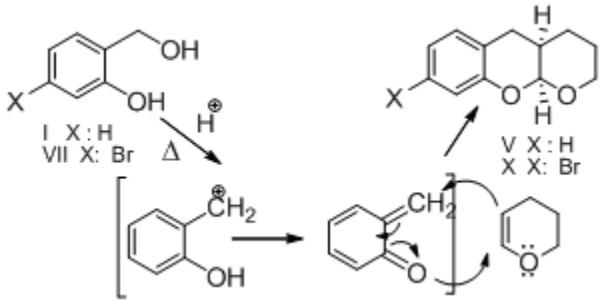
Yapılan literatür çalışmasında, pirano[2,3-*b*]benzopiran bileşiklerinin salisil alkol türevlerinden fotolitik koşullarda [63]**(4.4.)** ve *o*-hidroksialdehit türevlerinden katalitik koşullarda [26]**(4.5.)** elde edilebildiği ve bu reaksiyonların *o*-kinonmetid ara yapısı üzerinden yürüdüğü gösterilmektedir. Bu çalışmada da bisiklik asetal ürününün oluşum mekanizması *o*-kinonmetid ara yapısı üzerinden olmuştur **(4.6.)**.



(4.4.)



(4.5.)



(4.6.)

Reaksiyonlar değişik sıcaklık, çözücü ve katalizörler kullanılarak tekrarlanmış ve reaksiyonlar sonucu oluşan ürünler **(4.3.)** ve Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1: Salisil alkol ve bromo salisil alkol bileşiklerinin DHP ile reaksiyonlarının incelenmesi.

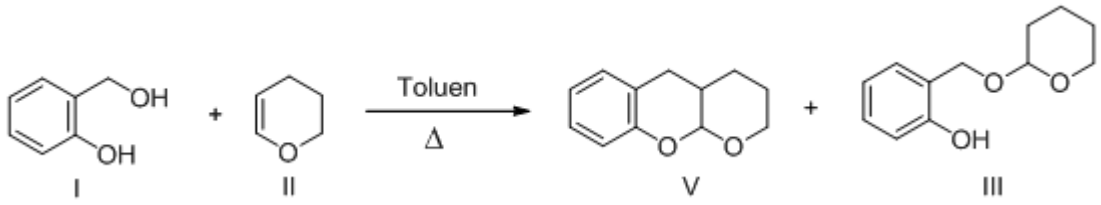
Deneme	Substrat	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Ürün, Verim(%)
1	I	PPTS	CH_2Cl_2	25	III (75), IV (7)
2	I	Amb. 15	CH_2Cl_2	25	III (62), IV (10)
3	I	PPTS	Toluen	110	V (35), VI (50), III (6)
4	I	PPTS	Toluen	110	V (15), VI (75)
5	VII	Amb. 15	CH_2Cl_2	25	VIII (9), IX (70)
6	VII	PPTS	CH_2Cl_2	25	VIII (5), IX (80)
7	VII	PPTS	CH_3Cl	62	VIII (6), IX (60), VI (10)
8	VII	PPTS	Toluen	110	X (36), VI (52)
10	VII	Amb. 15	Toluen	110	X (15), VI (75)

Elde edilen sonuçlara göre, oda sıcaklığında farklı katalizörlerin varlığında ağırlıklı olarak koruma ürünü, yüksek sıcaklıkta ise bisiklik asetal ürünü elde edilmiştir. Giriş bileşiği değiştirildiğinde (VII) katalizör farkına bakılmaksızın yüksek sıcaklıkta benzer şekilde bisiklik asetal yapısındaki ürünün elde edildiği, oda sıcaklığında ise koruma ürününün ağırlıklı olarak elde edildiği gözlenmiştir. Buna göre, salisil alkol türevlerinden pirano[2,3-*b*]benzopiran bileşiklerinin en iyi verimle sentezinin yüksek sıcaklıkta, PPTS katalizörlüğünde gerçekleştiği görülmüş ve düşük sıcaklıkta istenen ürünün elde edilememesi kinon metid ara yapısının ancak yüksek sıcaklıkta oluşabilmesine bağlanmıştır.

Bu çalışmada ise çeşitli aromatik ve alifatik dihidroksi bileşiklerinin çeşitli halkalı ve açık zincirli vinil eter yapısı taşıyan bileşiklerle reaksiyonları gerçekleştirilerek halkalı asetalik yapıların elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca reaksiyonlar sadece

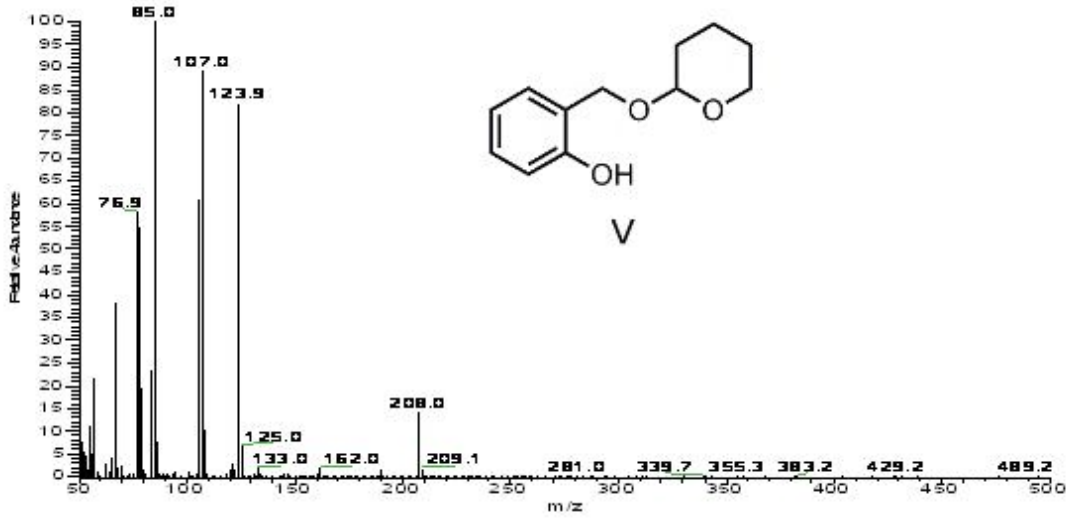
ısısal koşullarda tekrarlanarak ürünlerin değişip değişmeyeceği araştırılmış, ürün çeşitliliği ve dağılımları üzerindeki etkisini görebilmek için reaksiyonlar değişik sıcaklık, çözücü ve pH ortamlarında tekrarlanmıştır [62].

Bu amaçtan yola çıkarak ilk olarak *o*-hidroksi benzil alkol, DHP ile ortamda katalizör olmaksızın nasıl bir reaksiyon vereceğinin görülebilmesi için kaynama sıcaklığında tepkimeye sokulmuştur **(4.7.)**.



(4.7.)

Reaksiyon sonunda ağırlıklı olarak koruma ürünü olan 2-[(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloksi)metil]fenol (III) bileşiği ve çok az miktarda da istenen bisiklik asetal yapısı olan 3,4,4a-10a-Tetrahidro-2*H*,5*H*-pirano[2,3-*b*] kromen (V) elde edilmiştir. III nolu bileşiğe ait Ms spektrumu Şekil 4.1'de görülmektedir. Bileşiğe ait moleküler iyon piki (M_z^+=208) spektrumda gözlenmektedir.

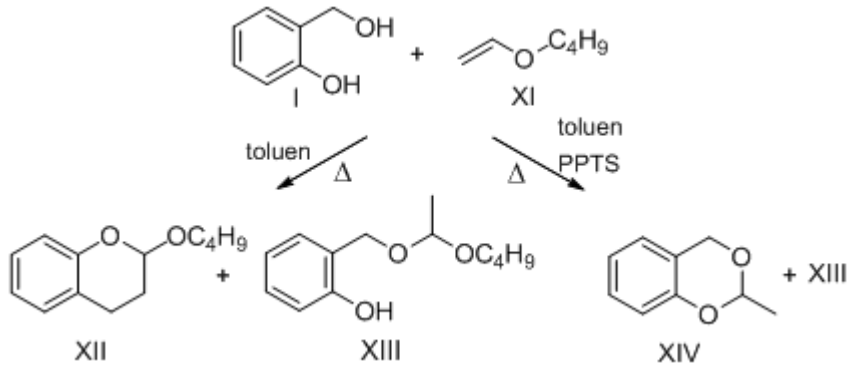


Şekil 4.1: 2-[(Tetrahidro-2H-piran-2-iloksi)metil]fenol (III) bileşiğine ait GC-Ms spektrumu.

Sıcaklık artışının ürün miktarına etkisini görebilmek amacıyla aynı reaksiyon toluene göre daha yüksek kaynama noktasına sahip olan ksilen çözücüsü kullanılarak

tekrarlanmıştır. Reaksiyon, yüksek sıcaklıkta çok fazla yan ürün oluşumu ile sonuçlanmıştır.

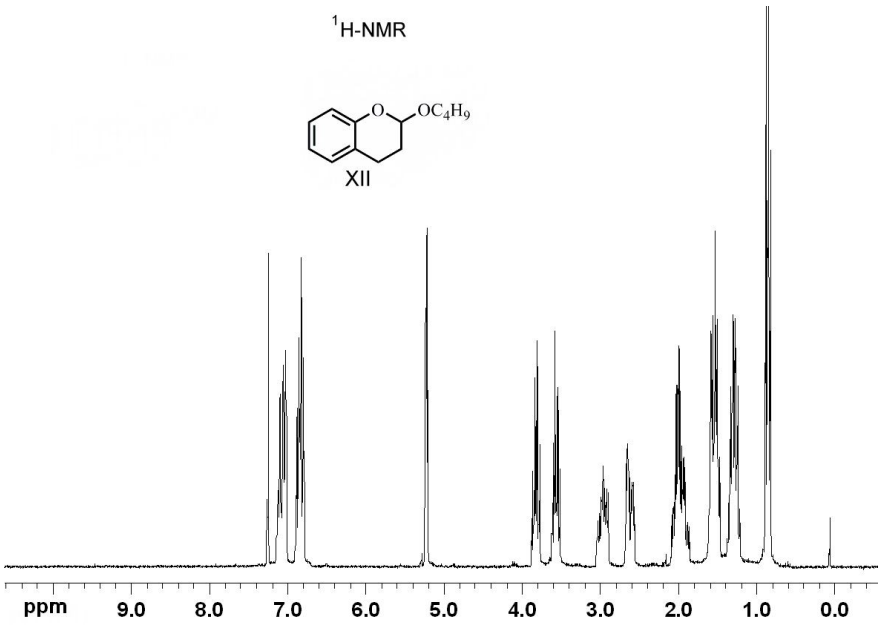
Çalışmanın devamında açık zincirli vinil eter bileşikleriyle aynı reaksiyonlar tekrarlanmıştır. İlk olarak *o*-hidroksi benzil alkol ile butil vinil eter (XI) katalizörlü ve katalizörsüz ortamda sıcakta toluen içerisinde tepkimeye sokulmuştur **(4.8.)**.



(4.8.)

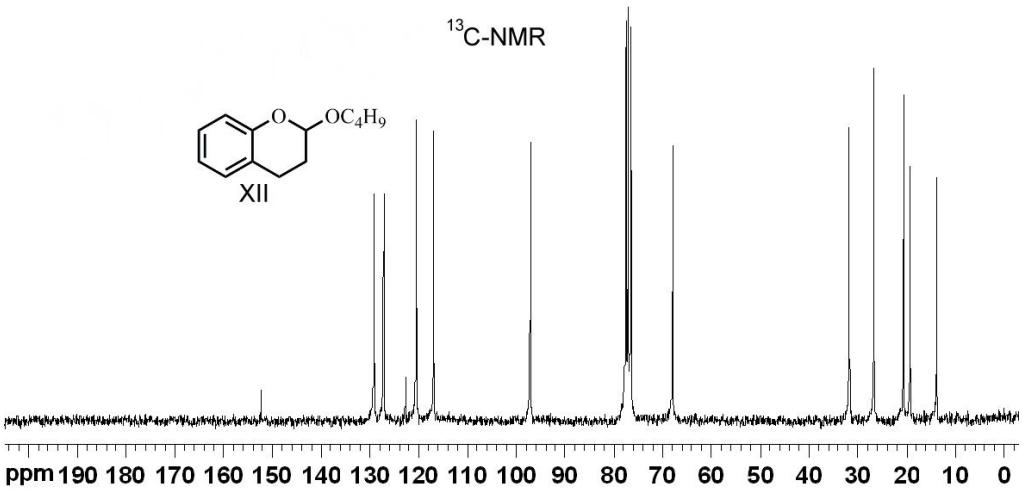
Katalizörsüz ortamda konulan reaksiyon sonunda biri 2-butoksikroman (XII) diğeri klasik bir katılma ürünü (XIII) olarak 2 ürün tespit edilmiştir. Oluşum yüzdeleri GC-Ms analizi ile belirlenen ürünlerden XII %10, XIII ise %50 oranında elde edilmiştir.

2-butoksikroman (XII) ürününün ^{1}H-NMR spektrumu, ^{13}C-NMR spektrumu ve GC-Ms spektrumu aşağıda verilmiştir.



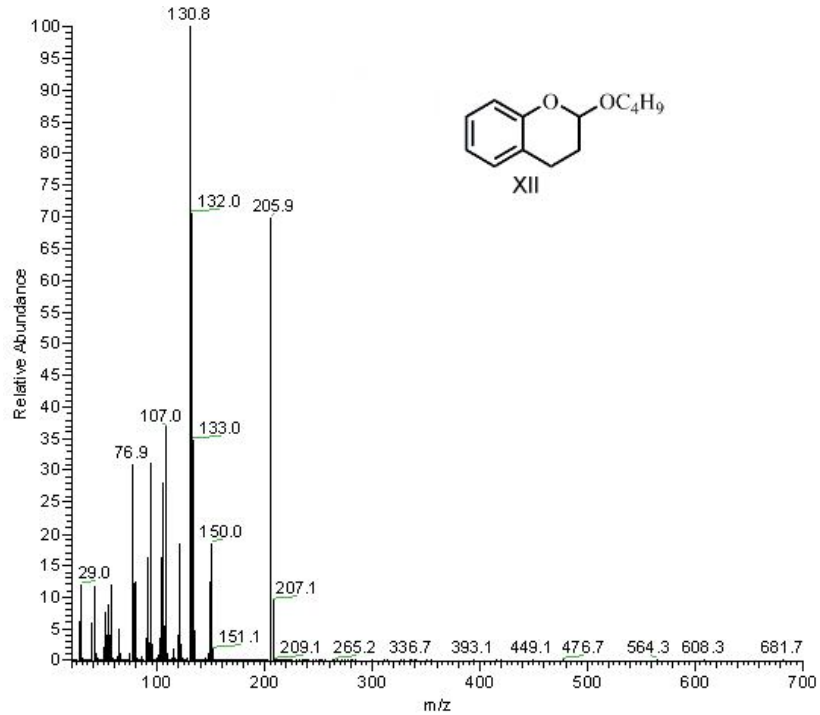
Şekil 4.2: 2-butoksikroman **(**XII) için ^{1}H-NMR spektrumu ($CDCl_3$).

Ürün için belirleyici olabilecek piklerden asetalik protona ait pikin ^{1}H-NMR spektrumunda 5.23 ppm'de ^{13}C-NMR spektrumunda 97.1 ppm'de çıktığı gözlenmiştir.



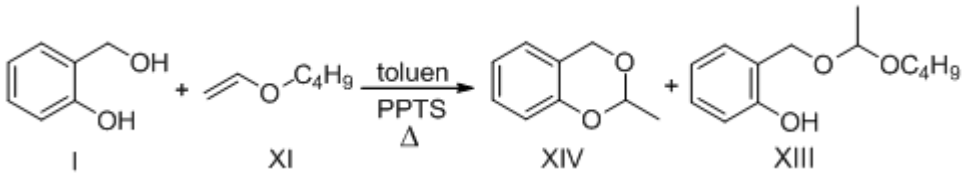
Şekil 4.3: 2-butoksikroman (XII) için ^{13}C-NMR spektrumu ($CDCl_3$)

2-butoksikroman (XII) için moleküler iyon piki olan 206 m/z GC-Ms spektrumunda görülmüştür.



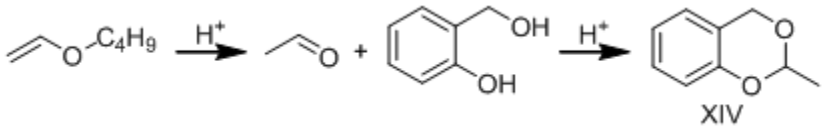
Şekil 4.4: 2-butoksikroman (XII) için GC-Ms spektrumu

Sonrasında, aynı reaksiyon asit katalizörlü ortamda gerçekleştirilmiş ve beklenen asetalik yapıların oluşmadığı gözlenmiştir **(4.9.)**.



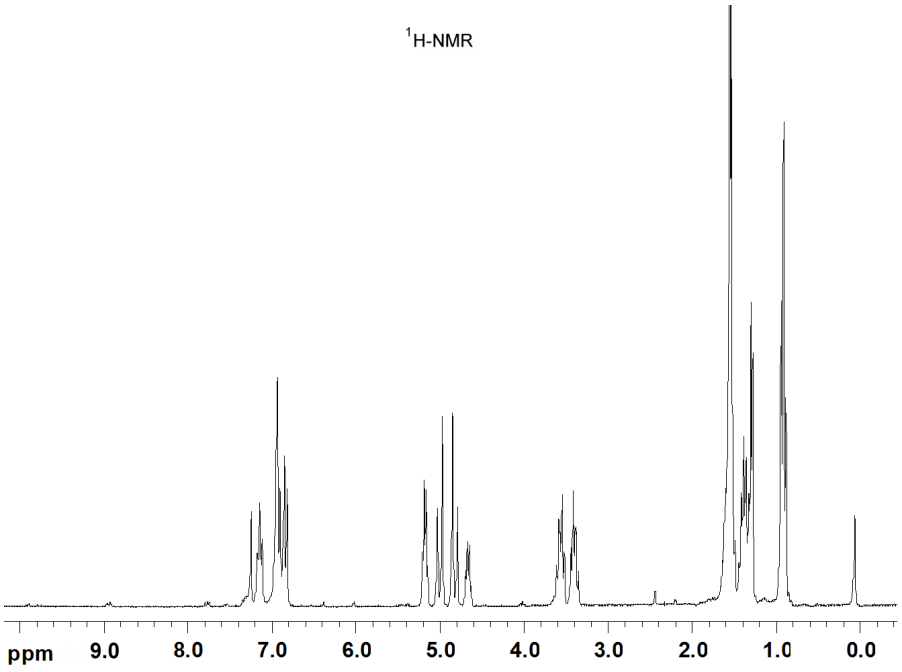
(4.9.)

Butil vinil eterin asidik ortamda hidrolizi ile oluşan asetaldehit ve *o*-hidroksibenzil alkolün tepkimeye girmesi sonucunda %70 verimle XIV nolu 2-Metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin bileşiği ve %30 verimle XIII nolu normal koruma ürünü elde edilmiştir **(4.10.)**. XIV nolu ürünün daha önce *o*-hidroksibenzil alkol ve asetaldehitdimetil asetalin reaksiyona sokulması ile %42 verimle elde edildiği bilinmektedir [64]. Dolayısıyla bu sonuç elde edilen XIV nolu ürünün yüzdesinin artmış olması açısından önemlidir.



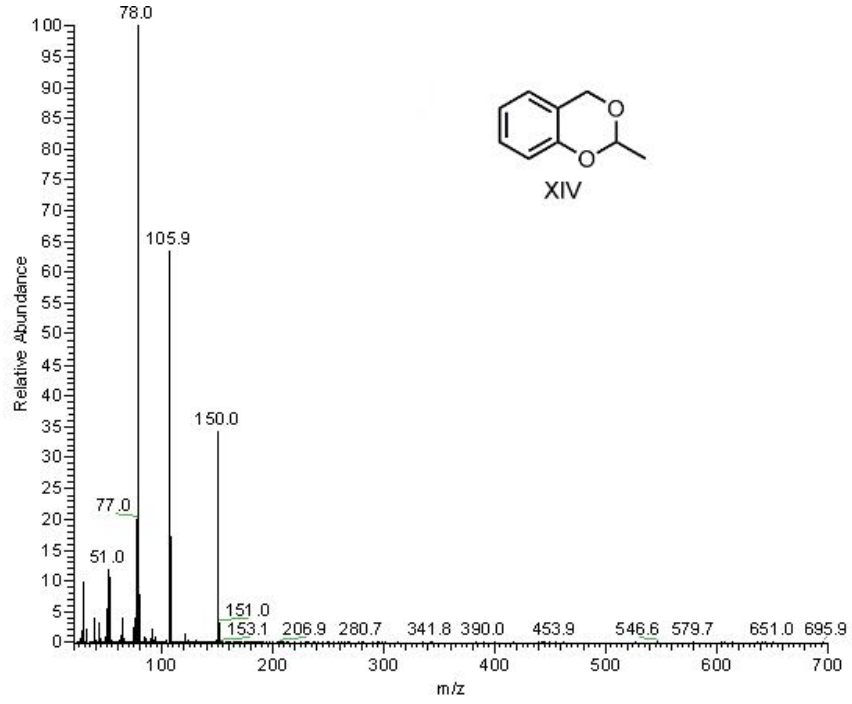
(4.10.)

Şekil 4.5'te reaksiyonun ham ürün ^{1}H-NMR spektrumu verilmiştir. Ürün ayrıca izole edilmemiştir. XIII nolu normal koruma ürünü ve asetaldehit üzerinden oluşan XIV nolu asetalleşme ürününlerinin oranlarının 30/70 olduğu, ^{1}H-NMR spektrumunda 4.70 ve 5.19 ppm'deki asetalik protonlara ait piklerin integral alan oranlarından bulunmuştur.



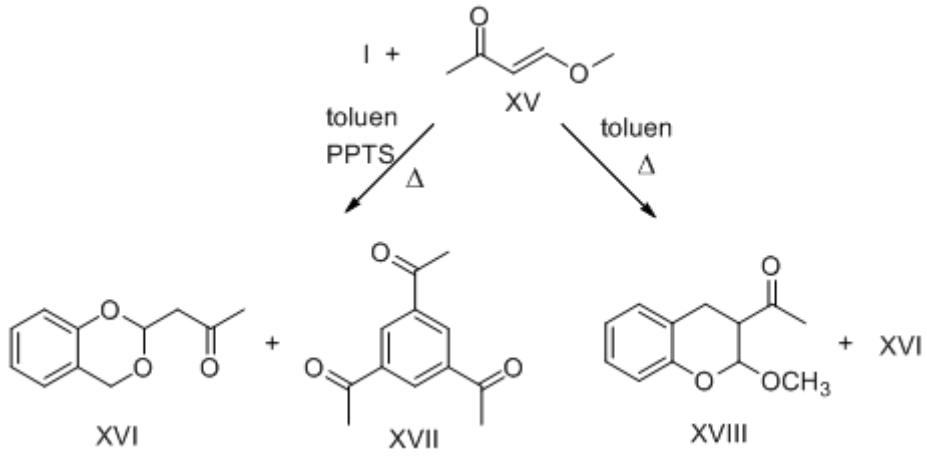
Şekil 4.5: *o*-hidroksi benzil alkol ile butil vinil eterin reaksiyonunun ham ürün ^{1}H-NMR spektrumu ($CDCl_3$)

2-Metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin (XIV) için moleküler iyon piki olan 150 m/z, GC-Ms spektrumunda görülmüştür.



Şekil 4.6: 2-Metil-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioksin (XIV) için GC-Ms spektrumu

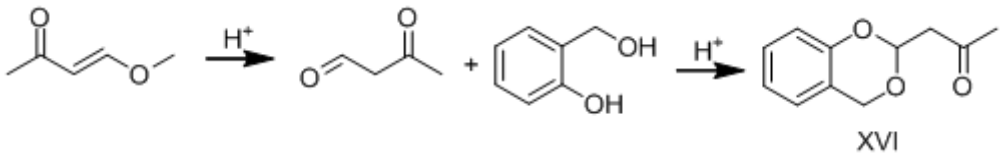
Bir sonraki reaksiyonda açık zincirli vinil eter yapısı olarak 4-metoksi-3-buten-2-on (XV) bileşiği seçilip *o*-hidroksibenzil alkol ile PPTS katalizörü varlığında toluende ve kaynama sıcaklığında tepkimeye sokulmuştur **(4.11.)**. Butil vinil eter ile karşılaştırılacak olunursa, bu vinil eter yapısında çift bağ etrafındaki elektron yoğunluğu karbonil grubunun –Mezomer etkisi ile azalmaktadır.



(4.11.)

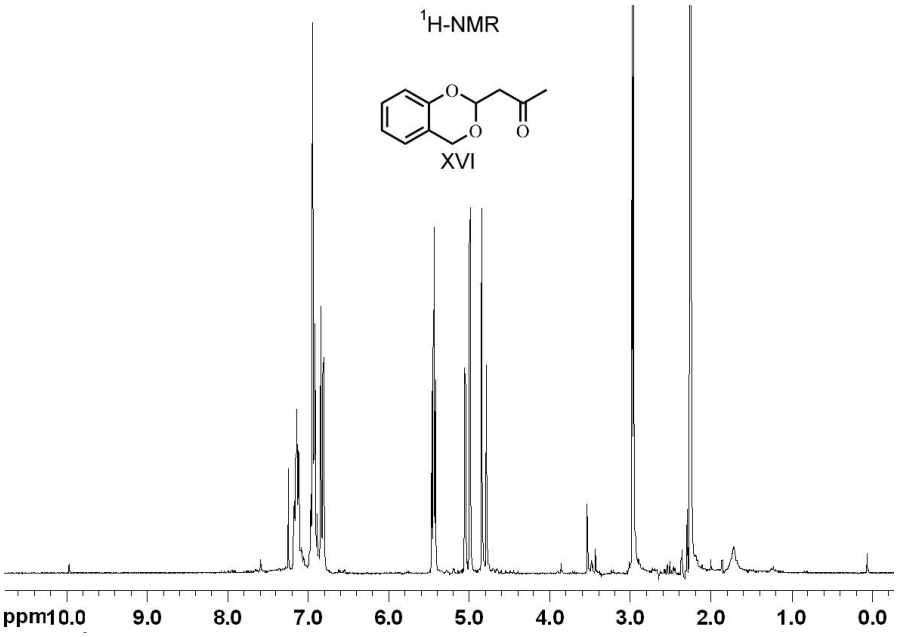
Yapılan çalışmada ürünler ayrı ayrı izole edildiğinde, XVI (%80) ve XVII (%10) ürünleri saf olarak elde edilmiştir.

XVI Bileşiği, *o*-hidroksi benzil alkolün (I), 4-metoksi-3-buten-2-on'un (XV) asidik ortamda hidrolizi sonucunda oluşan 3-okzo-butanal [65] ile tepkimeye girmesi sonucu oluşmuştur **(4.12.)**.



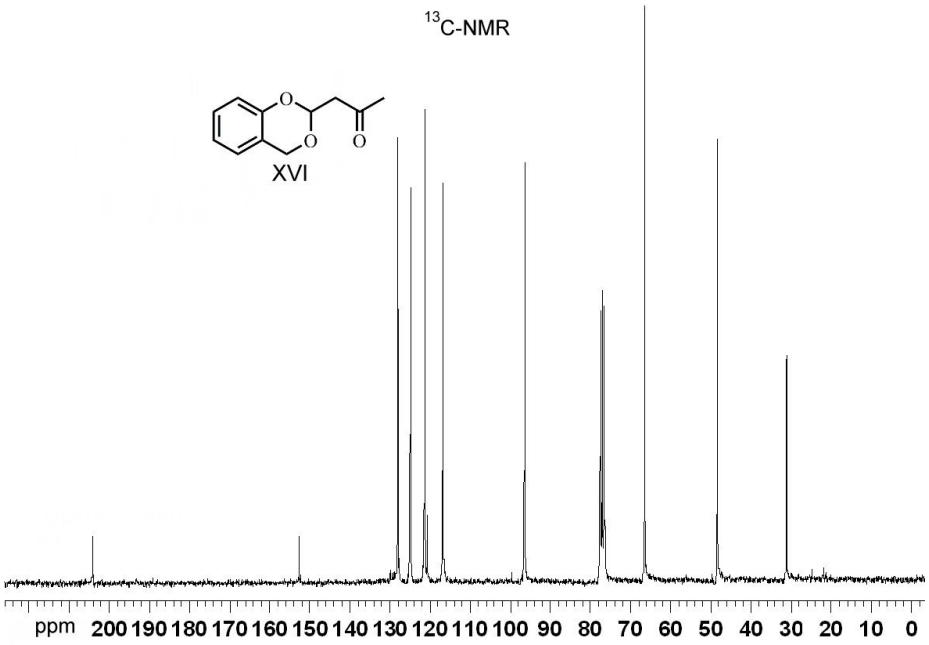
(4.12.)

XVI ve XVII nolu ürünlerin yapıları ve oluşum yüzdeleri GC-Ms, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR analizleri ile belirlenmiştir. XVI ürününün ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.'de gösterilmiştir.



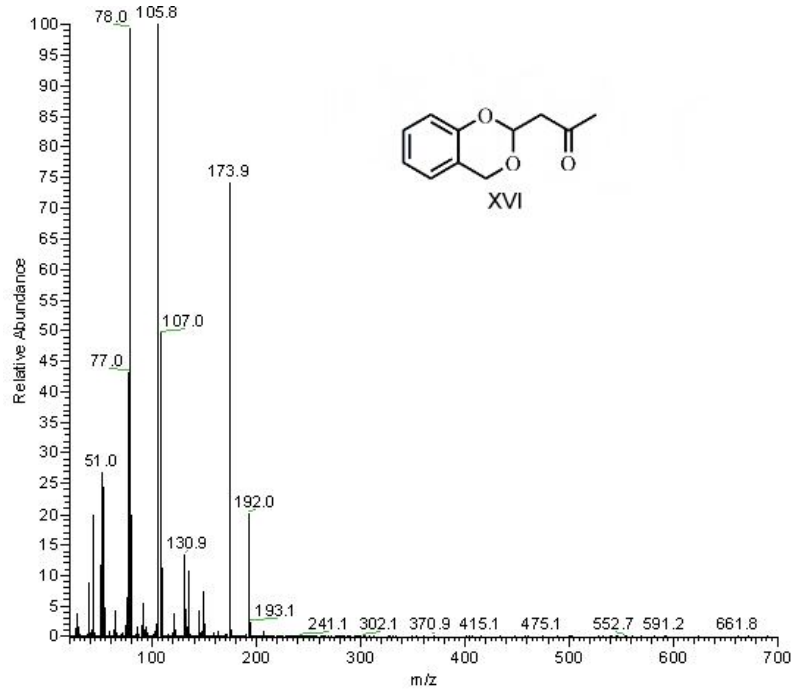
Şekil 4.7: 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için ^{1}H-NMR spektrumu ($CDCl_3$).

Ürün için belirleyici olabilecek piklerden CH_3'e ait pik 2.25 (s, 3H) ppm'de ve asetalik protona ait pik 5.43 (t, *J*=5.1, 1H) ppm'de ^{1}H-NMR spektrumunda çıkmıştır. ^{13}C-NMR spektrumunda ise CH_3'e ait pik 31.17 ppm'de ve asetalik pik 96.42 ppm'de çıkmıştır.



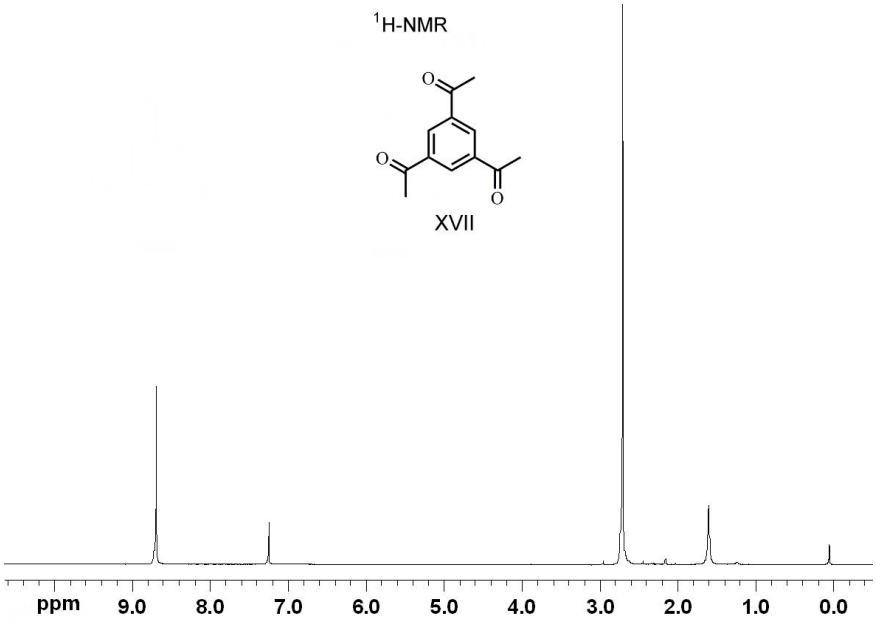
Şekil 4.8: 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için ^{13}C-NMR spektrumu ($CDCl_3$).

1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için moleküler iyon piki olan 192 m/z, GC-Ms spektrumunda görülmüştür.



Şekil 4.9: 1-(4*H*-Benzo[*d*][1,3]dioksin-2-il)propan-2-on (XVI) için GC-Ms spektrumu

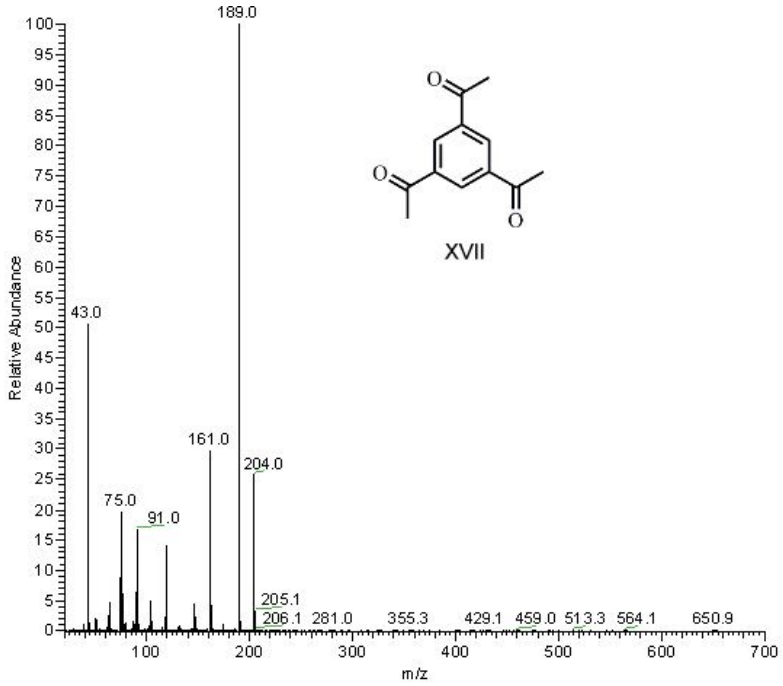
XVII nolu ürün ise 4-metoksi-3-buten-2-on (XV) bileşiğinin asidik ortamda verdiği halkalaşma reaksiyonu ile oluşmuştur [66].



Şekil 4.10. 1,3,5-triasetilbenzen (XVII) için ^{1}H-NMR spektrumu ($CDCl_3$).

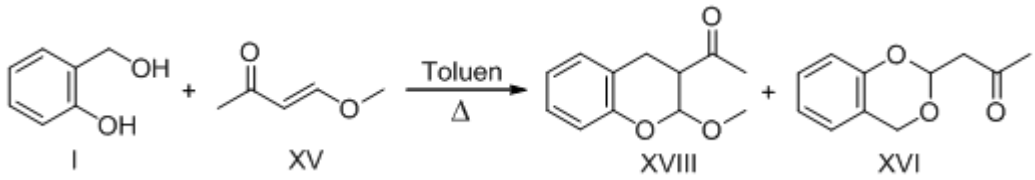
^{1}H-NMR spektrumunda, asetile ait CH_3 pikleri 2.7 ppm'de singlet, aromatik pikler ise 8.69 ppm'de singlet olarak çıkmıştır.

1,3,5-triasetilbenzen (XVII) için moleküler iyon piki olan 204 m/z, GC-Ms spektrumunda görülmüştür.

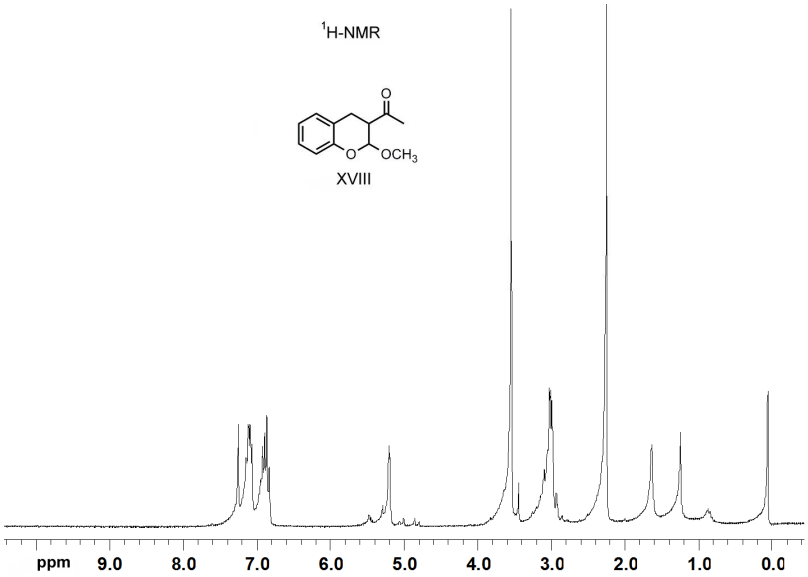


Şekil 4.11: 1,3,5-triasetilbenzen (XVII) için GC-Ms spektrumu

Aynı reaksiyon katalizörsüz ortamda gerçekleştirildiğinde ana ürün olarak yine XVI nolu ürün (%50) oluşmuştur; fakat bunun yanında istenilen [4+2]katılma ürünü olan *trans*-2-metoksi-3-asetilkroman (XVIII) %20 verimle elde edilmiştir **(4.13.)**.



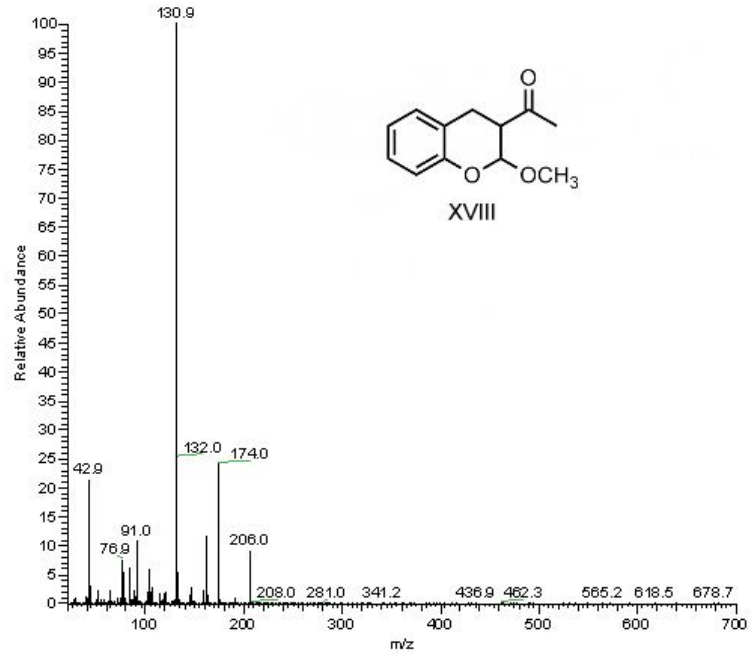
(4.13.)



Şekil 4.12: *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman (XVIII) için ^{1}H-NMR spektrumu ($CDCl_3$).

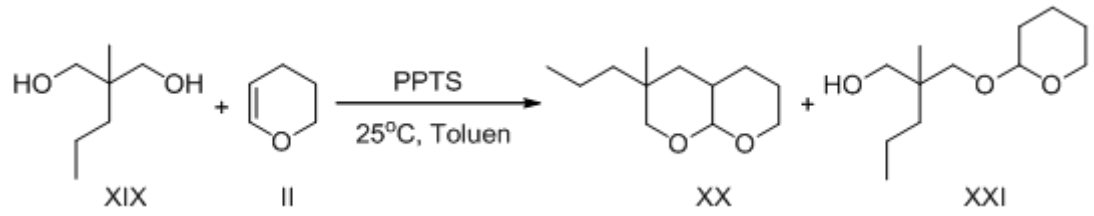
^{1}H-NMR spektrumunda, *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman (XVIII) ürününe ait asetalik pik 5.20 (d, J=2.9, 1H) ppm'de, O-metil piki 3.54 (s, 3H) ppm'de ve CH_3 piki 2.25 (s, 3H) ppm'de görülmüştür.

GC-Ms spektrumunda ise *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman (XVIII) ürününe ait moleküler iyon piki olan 206 m/z gözlenmiştir.



Şekil 4.13: *trans*-2-Metoksi-3-asetilkroman (XVIII) için GC-Ms spektrumu.

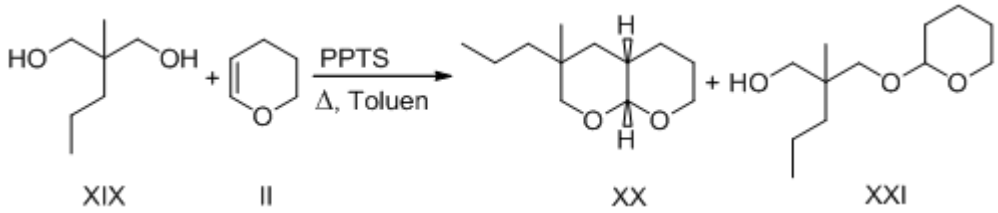
Aromatik dihidroksi bileşiği olan *o*-hidroksibenzil alkol ile açık zincirli enol eterlerin reaksiyonlarının incelenmesinin ardından, optikçe aktif bisiklik asetal yapılı bileşik sentezlemek amacıyla 2-metil-2-propil-1,3-propandiol bileşiği (XIX) ile 3,4-Dihidro-2*H*-piran'ın (II) reaksiyonu çeşitli şartlarda incelenmiştir **(4.14.)**.



(4.14.)

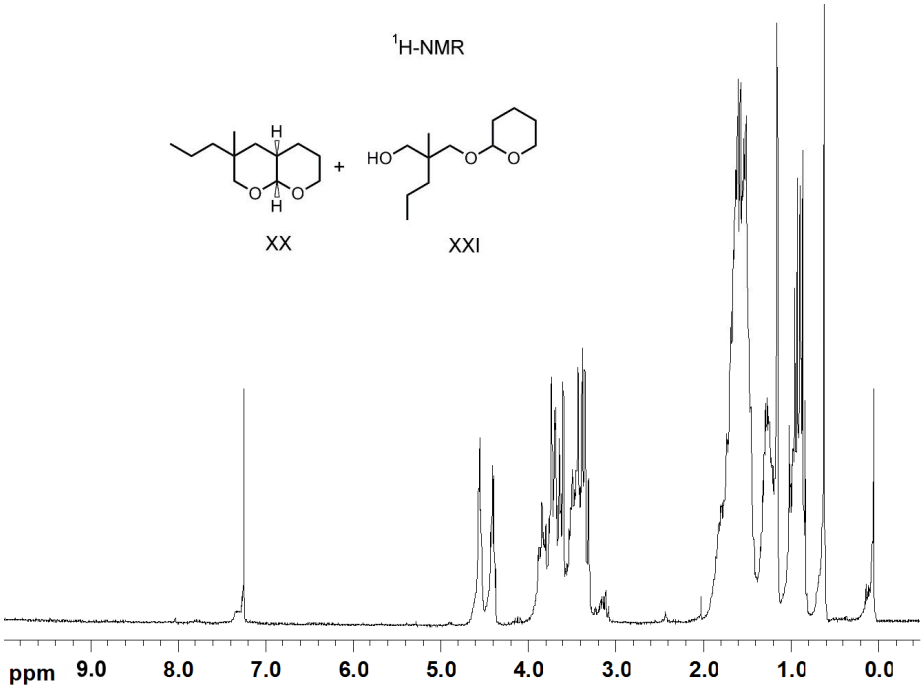
Reaksiyon sonunda ham karışıma yapılan GC-Ms ve ^{1}H-NMR analizleri sonucunda ana ürün olarak %40 verimle XXI nolu mono koruma ürününün elde edildiği ve beklenen XX nolu bisiklik asetal yapısının %15 verimle oluştuğu belirlenmiştir.

Bunun üzerine, reaksiyon sıcaklığının yükseltilmesi ile ürün dağılımlarında herhangi bir değişikliğin olup olmayacağını görmek için aynı reaktanlar yüksek sıcaklıkta reaksiyona sokulmuştur **(4.15.)**.



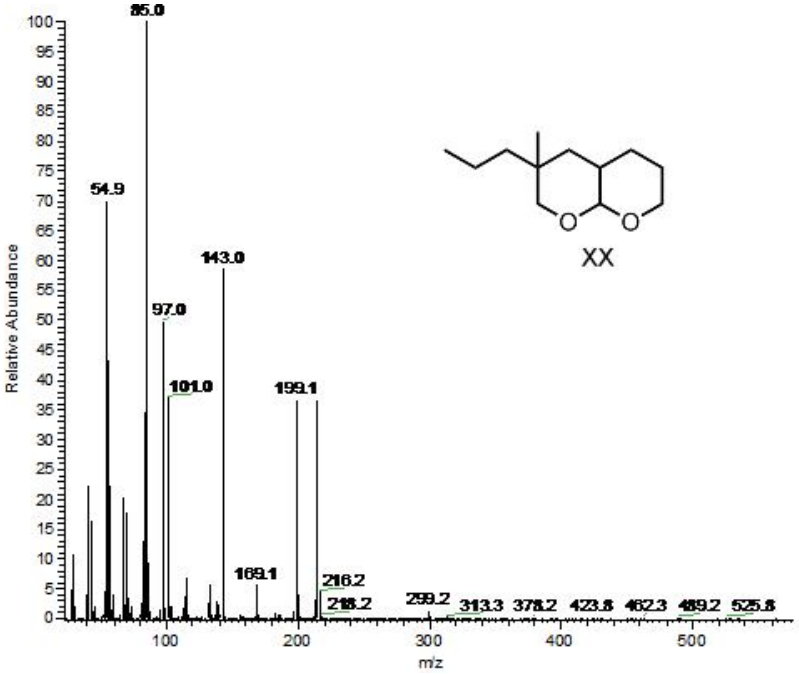
(4.15.)

Reaksiyon sonunda %50 verimle XXI nolu ürün ve %50 verimle XX nolu ürünün elde edildiği ham karışım üzerinden yapılan ^{1}H-NMR analizi ile belirlenmiştir (Şekil 4.14.). Ürünler ayrı ayrı izole edilememiştir. Yapılan analizler ham ürünlerin analizleridir. Sıcaklığın yükselmesi XX nolu ürünün oluşum yüzdesini arttırmıştır.



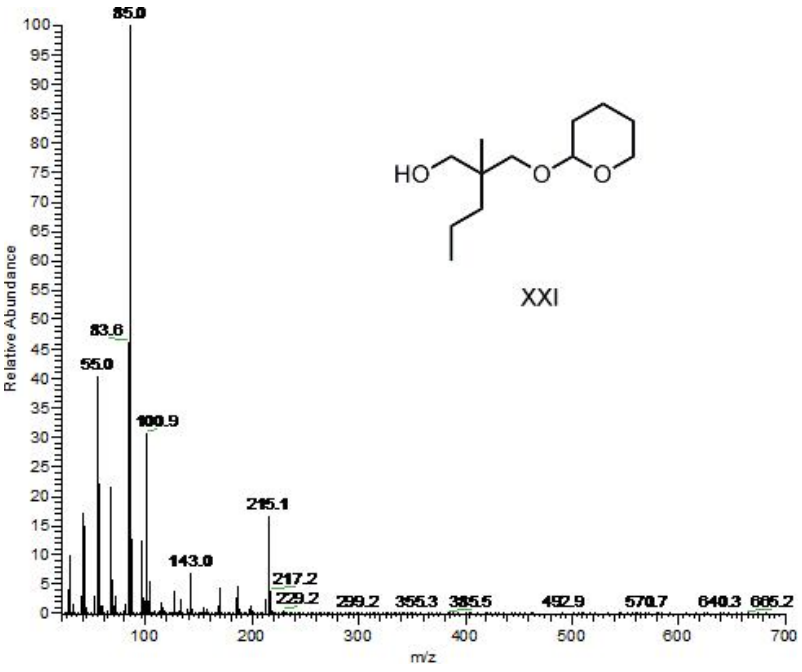
Şekil 4.14: XX+XXI karışımı için ^{1}H-NMR spektrumu ($CDCl_3$).

XX ürününün yapısı ve stereokimyası yapılan ^{1}H-NMR analiz sonuçlarının daha önce yapılmış olan benzer çalışmalarla karşılaştırılması sonucunda aydınlatılmıştır. Buna göre köprübaşı protonlarının *J* sabitinin 3.9 Hz olması, cis izomerinin oluşmuş olduğunu göstermektedir. Ayrıca 0.6 ve 1.15 ppm'de görülen metil gruplarına ait iki belirgin singlet pik, yapının iki izomerinin oluştuğunu; bu piklerin benzer özelliklerde olması ve GC-Ms verileri iki izomerin 1:1 oranında oluştuğunu göstermiştir. İki izomerin oluşması önerilen reaksiyon mekanizmasını desteklemektedir.



Şekil 4.15: XX nolu ürün için GC-Ms spektrumu.

XX nolu ürün için moleküler iyon piki olan 199 m/z ve XXI nolu ürün için moleküler iyon piki olan 215 m/z GC-Ms spektrumlarında görülmüştür (Şekil 4.15., Şekil 4.16.).



Şekil 4.16: XXI nolu ürün için GC-Ms spektrumu.

Çalışmanın devamında XX ve XXI nolu ürünler ayrı ayrı izole edilip, kiral kolonlar kullanılarak izomerler saf olarak elde edilecektir.

4.1. Sonuçların Özeti

Sonuç olarak; halkalı vinil eter yapılarıyla gerçekleştirilen asetalleşme reaksiyonları asitler tarafından katalizlenmekte ve katalizörsüz koşullara kıyasla verim artmaktadır. Açık zincirli vinil eter yapılarında ise, asit ortamda vinil eter yapısı bozulduğu için asidik koşullar uygun olmamaktadır. Reaksiyon sadece ısısal koşullarda gerçekleştirildiğinde verimler düşüktür. Bu bağlamda, yüksek verimle koruma amaçlı olarak açık zincirli vinil eter yapılarının kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

[1] **Wuts, Peter G.M., Greene, Theodora W.,** 2007. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.

[2] **Schhwalm, R., Binder, H., Funhoff, D.,** 2000. *J. Appl. Polym. Sci*., **78,** 208.

[3] **Bhatt, M.V., Kulkarni, S.U.,** 1983. *Synthesis*, 249.

[4] **Grant, H.N., Prelog, V., Sneeden, R.P.A.,** 1963. *Helv. Chim. Acta*, **46,** 415.

[5] **Mohammadpoor-Baltork, I., Amini, M.K., Farshidipoor, S.,** 2000. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73,** 2775.

[6] **Foy, N., Stephan, E., Jaouen, G.,** 2001. *J. Chem. Res.(S)*, 518.

[7] **Ballini, R., Bigi, F., Carloni, S. Maggi, R., Sartori, G.,** 1997. *Tetrahedron Lett.*, **38,** 4196.

[8] **Moinar, A., Beregszaszi, T.,** 1996. *Terrahedron Lett.*, **37,** 8597.

[9] **Cruz-Almanza, R., Pérez-Floress, F.J., Avila, M.,** 1990. *Synth. Commun.*, **20,** 1125.

[10] **Ma, S., Venanzi, L.M.,** 1993. *Tetrahedron Lett.*, **34,** 8071.

[11] (a) **Elliott, M.C.,** 1998. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4175. (b) **Burns, C.J., Middleton, D.S.,** 1996. *Contemp. Org. Synth.*, **3,** 229.

[12] (a) **Chen, H., Tan, R., Liu, Z.L., Zhang, Y.,** 1996. *J. Nat. Prod.*, **59,** 668. (b) **Kizu, H., Sugita, N., Tomimori, T.,** 1998. *Chem. Pharm. Bull.* **46,** 988.

[13] **Van Beek, T.A., de Groot, A.,** 1986. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105,** 513.

[14] (a) **Schuda, P.,** 1980. *Top. Curr. Chem.* **91,** 75. (b) **Minto, R.E., Townsend, C.A.,** 1997. *Chem. Rev.*, **97,** 2537.

[15] (a**) Busby, W.F., Jr., Wogan, G.N.,** 1984. *In Chemical Carcinogens*, 2nd ed.; **Searle, C., Ed.,** American Chemical Society: Washington, DC, **182,** 945-1136. (b) **Wogan, G.N.,** 1966. *Bacteriol. Rev.* **30,** 460. (c) **Eaton, D.L., Groopman, J.D., Eds**., 1994. *The Toxicology of Aflatoxins*, Academic Press: San Diego.

[16] (a) **Eilbracht, P., Barfacker, L., Buss, C., Hollmann, C., Kitsos-Rzychon, B.E., Kranemann, C.L., Rische, T., Roggenbuck, R., Schmidt, A.,** 1999. *Chem. Rev.* **99,** 3329. (b) **Botteghi, C., Ganzerla, R., Lenarda, M., Moretti, G.,** 1987. *J. Mol. Catal.*, **40,** 129.

[17] **Breit, B., Seiche, W.,** 2001. *Synthesis,* 1.

[18] **Roggenbuck, R., Schmidt, A., Eilbracht, P.,** 2002. *Org. Lett.,* **4** (2), 289 – 291.

[19] **de Leon, C.Y., Ganem, B.,** 1997. *Tetrahedron,* **53,** 7731.

[20] **Guijarro, A., Yus, M.,** 1994. *Tetrahedron,* **50,** 13269.

[21] (a) **Wang, B., Zhang, H., Zheng, A., Wang, W.,** 1998. *Bioorg. Med. Chem.* **6,** 417. (b) **Alberola, A., Ortega, A.G., Pedrosa, R., Bragado, J.L.P., Amo, J.F.R.,** 1983. *J. Heterocycl. Chem.*, 715. (c) **Boyd, D.R., Sharma, N.D., Boyle, R., Evans, T.A., Malone, J.F., McCombie, K.M., Dalton, H., Chima, J.,** 1996. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 1757.

[22] **Nozaki, K., Li, W., Horiuchi, T., Takaya, H.,** 1997. *Tetrahedron Lett.*, **38,** 2611.

[23] **Aleman, A., Donate, P.M., da Silva, R., da Silva, G.V.J.,** 1999. *J. Org. Chem.* **64,** 5712.

[24] **Eya, B.K., Otsuka, T., Kuba, I., Wood, D.L.,** 1990. *Tetrahedron*, **46,** 2695.

[25] **Yasuda, H., Okamoto, T., Mashima, K.,** 1989. *J. Organomet. Chem.,* **363,** 61.

[26] **Yadav**, **J.S., Subba Reddy**, **B.V., Aruna**, **M., Venugopal**, **C., Ramalingam**, **T., Kiran Kumar, S., Kunwar, A.C.,** 2002. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 165.

[27] (*a*) **Schweizer, E.E., Meeder-Nycz, O.,** 1977. *Chromenes, Chromanes, Chromones*, ed. G. P. Ellis, Wiley-Interscience, New York, 11–139. (*b*) **Bowers, W.S., Ohta, T., Cleere, J.S., Marsella, P.A.,** 1976. *Science*, **193**, 542.

[28] **Hepworth, J.,** 1984. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, eds. Katrizky, A.R., Rees, C.W., Pergamon, Oxford, **3,** 737–883.

[29] **Dolby, L.J., Alder, E.,** 1971. *Tetrahedron Lett.*, 3803.

[30] **Cossy, J., Rakotoarisoa, H., Kahn, P., Desmurs, J.R.,** 2000. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7203.

[31] **Cohen, N., Schaer, B., Saucy, G., Borer, R., Todaro, L., Chiu, A.M.,** 1989. *J. Org. Chem.*, **54**, 3282.

[32] (*a*) **Castellino, A.J., Rapoport, H.,** 1986. *J. Org. Chem.*, **51**, 1006. (*b*) **Merritt, A.T., Ley, S.V.,** 1992. *Nat. Prod. Rep. Lett.*, 243 (*c*) **Schreiber, S.L., Satake, K.,** 1984. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4186.

[33] (*a*) **Tadano, K., Yamada, H., Idogaki, Y., Ogawa, S., Suami, T.,** 1988. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 655. (*b*) **Fernandez, M.C., Esquivel, B., Cardenas, J., Sanchez, A.A., Toscano, R.A., Rodriguez-Hahn, L.,** 1991. *Tetrahedron*, **47**, 7199. (*c*) **Mellor, J.M., Mohammed, S.,** 1993. *Tetrahedron*, **49**, 7557.

[34] (*a*) **Davis, M., Pettett, M.,** 1979. *Aust. J. Chem.*, **32**, 369. (*b*) **Rustaiyan, A., Nazarians, L., Bohlmann, F.,** 1980. *Phytochemistry*, **19**, 1254. (*c*) **Bravo, P., Ticozzi, C., Maccioni, A.M., Traldi, P.,** 1987. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 895.

[35] **Boger, D.L., Weinreb, S.M.,** 1987. *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, ch. 7, p.167.

[36] (*a*) **Miyazaki, H., Honda, K., Asami, M., Inoue, S.,** 1999. *J. Org. Chem.*, **64**, 9507. (*b*) **Miyazaki, H., Honda, K., Asami, M., Inoue, S., Honda, Y.,** 2000. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2643.

[37] (*a*) **Kobayashi, S.,** 1999. *Eur. J. Org. Chem.*, 15. (*b*) **Kobayashi, S.,** 1994. *Synlett.*, 689. (*c*)) **Kobayashi, S.,** 1995. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **53**, 370.

[38] (*a*) **Schweitzer, E. E.; Meeder-Nycz, O.,** 1977. In *Chromenes*, *Chromanes*, *Chromones*; Ellis, G. P., Ed.; Wiley Interscience: New York, pp. 11–139; (b) **Bowers, W. S.; Ohta, T.; Cleere, J. S.; Marsella, P. A.,** 1976. *Science,* **193**,542; (c) **Hepworth, J.** In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; **Katrizky, A. R.; Rees, C. W., Eds.;** 1984. Pergamon: Oxford, Vol. **3**, pp. 737–883.

[39] (*a*) **Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. S.,** 2001. *Chem. Lett.*, 430 (b) **Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, T. P.,** 2000. *Tetrahedron Lett*. **41**, 7943; (c) **Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Murthy, Ch. V. S. R.; Kumar, G. M.,** 2000. *Synlett*, 1450.

[40] **Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chandraiah, L.;** 2002. *Tetrahedron Letters,* **43**, 4527.

[41] **Yadav, J. S.; Reddy B. V. S.; Madhuri, C.;** 2001. *Tetrahedron Letters,* **42**, 6381.

[42] **Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K.;** 2001. *Synlett*, **2**, 38.

[43] **Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K.;** 2000. *Acros Org. Acta*, **7**, 1.

[44] (*a*) **Stierle, A. A.; Stierle D. B.; Kelly, K.;** 2006. *J. Org. Chem.*, **71**, 5357. (*b*) **Zhou, J.; Snider, B. B.;** 2007. *Org. Lett.*, **9**, 2071.

[45] **Fujimoto, H.; Nozawa, M.; Okuyama E.; Ishibashi, M.;** 2002. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 330.

[46] **Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Dufresne, C.; Inoue, M.; Christie, N.; Schmidt, J. M.; Doubek, D. L.;** 1989. *Can. J. Chem.*, **67**, 1509.

[47] **Bray, C. D.;** 2008. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 2815.

[48] (*a*) **Vaillancourt, V.; Pratt, N. E.; Perron F.; Albizati, K. F.;** 2007. *Total Synthesis of Natural Products*, ed. J. ApSimon, John Wiley & Sons, NewYork, **vol. 8**, pp. 533–693; (*b*) **Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K.;** 2005. *Chem. Rev.*, **105**, 4406; (*c*) **Mead, K. T.; Brewer, B. N.;** 2003. *Curr. Org. Chem.*, **7**, 227.

[49] (*a*) **Milroy, L. G.; Zinzalla, G.; Prencipe, G.; Michel, P.; Ley, S. V.; Gunaratnam, M.; Beltran, M.; Neidle, S.;** 2007. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 2493; (*b*) **Ueno, T.; Takahashi, H.; Oda, M.; Mizunuma, M.; Yokoyama, A.; Goto, Y.; Mizushina, M.; Sakaguchi, K.; Hayashi, H.;** 2000. *Biochemistry*, **39**, 5995.

[50] **Waters, S. P.; Fennie, M. W.; Kozlowski, M. C.;** 2006. *Org. Lett.*, **8**, 3243.

[51] **VanDeWater, R.W.; Pettus, T. R. R.;** 2002. *Tetrahedron*, **58**, 5367.

[52] (*a*) **Rodriguez, R.; Moses, J. E.; Adlington, R.M.; Baldwin, J. E.;** 2005. *Org. Biomol.Chem.*, **3**, 3488; (*b*) **Rodriguez, R.; Adlington, R.M.; Moses, J. E.; Cowley, A.; Baldwin, J. E.;** 2004. *Org. Lett.*, **6**, 3617.

[53] **Pettigrew, J. D.; Freeman, R. P.; Wilson, P. D.;** 2004. *Can. J. Chem.*, **82**, 1640.

[54] **Ireland, R. E.; Habich, D.;** 1981. *Chem. Ber.*, **114**, 1418.

[55] (*a*) **Zhou, G.; Zhu, J.; Xie, Z.; Li, Y.;** 2008. *Org. Lett.*, **10**, 721; (*b*) **Zhou, G.; Zheng, D.; Da, S.; Xie, Z.; Li, Y.;** 2006. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3349.

[56] **Jones, R. M.; Selenski, C.; Pettus, T. R. R.;** 2002. *J. Org. Chem.*, **67**, 6911.

[57] **Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J. F.; Mar Herrador, M.; Arteaga, P.; Cort´es, M.; Benites, J.; Rosell A.;** 2006. *Tetrahedron*, **62**, 6012.

[58] **Loubinoux, B.; Miazimbakana, J.; Gerardin, P.;** 1989. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1939.

[59] **Weinert, E. E.; Frankenfield, K. N.; Rokita, S. E.;** 2005. *Chem. Res. Toxicol.*, **18**, 1364.

[60] **Marsini, M. A.; Huang, Y.; Lindsey, C. C.; Wu, K.L.; Pettus, T. R. R.;** 2008. *Org. Lett.*, **10**, 1477.

[61] **Ergunes, D.; Kumbaraci, V.; Karliga, B.; Talinli, N.;** 2007. *J. Heterocycl. Chem.,* **44**, 1493.

[62] **Kumbaraci, V.; Ergunes, D.; Midilli, M.; Begen, S.; Talinli, N.;** 2009. *J. Heterocycl. Chem.* (kabul edildi).

[63] **Li Diao, Yang, C., Wan, P.,** 1995. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5369.

[64] **Choundry, P. K.; Almena, J.; Foubelo, F.; Yus, M.;** 1997. *Tetrahedron,* **53**, 17373.

[65] **Talinli, E. N.; Anac, O.; Kumbaraci, I. V.;** 2003. *Helv. Chim. Acta,* **86**, 2779.

[66] **Franke, W.; Kraft, U. R.;** 1995. *Angew. Chem., Int. Ed.,* **67**, 395.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Melike MİDİLLİ

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul, 13.02.1985

Adres: Sivritaş Sok. Kanat Apt. No:13 D:5 Mecidiyeköy/İSTANBUL

Lisans Üniversite: İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü

Yayın Listesi:

- Kumbaraci, V.; Ergunes, D.; **Midilli, M.**; Begen, S.; Talinli, N.; 2009: Investigation on the Reactions of o-Hydroxy Benzylalcohols with Vinyl Ethers Under Acidic and/or Thermal Conditions. *J. Heterocycl. Chem.* (kabul edildi).