

T.C.
AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİK
FURO-İZOKİNOLİN-1,3-DİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Ali İkbâl BAŞBUĞU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

KIRŞEHİR 2014

T.C.
AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİK
FURO-İZOKİNOLİN-1,3-DİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Ali İkbal BAŞBUĞU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gani KOZA

KIRŞEHİR 2014

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan (İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Prof. Dr. Nadir DEMİREL

Üye (İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Doç. Dr. Gani KOZA

Üye (İmza)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

Tarih

(İmza Yeri)

Akademik Ünvanı, Adı-Soyadı

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ali İkbâl BAŞBUĞU

YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİK FURO-İZOKİROLİN-1,3-DİON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Ali İkbâl BAŞBUĞU

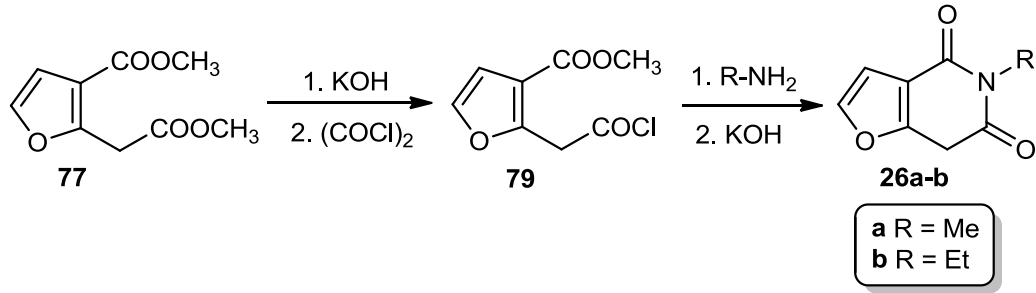
Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2014

ÖZET

Organik bileşiklerin yarından fazlası heterosiklik iskelet içerdiklerinden heterosiklik yapılar son derece önemli bileşikler grubudur. Birçok vitaminde, ilaçta ve doğal bileşiklerde heterosiklik yapılar mevcuttur. Bundan dolayı yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi ve sentez metotlarının geliştirilmesi güncel araştırma konularındandır. İzokinolin-1,3-dion türevleri yaygın bilinen heterosiklik bileşiklerdir. Bununla birlikte benzen halkası furan halkası ile değiştirildiği zaman oluşan heterosiklik bileşik furo-izokinolin-1,3-dion türevleri henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin yeni bir metot geliştirilerek sentezlenmesidir. Diester **77** literatür yöntemi ile sentezlendikten sonra konjuge olmayan kısmı potasyum hidroksit ile kontrollü hidroliz edilerek mono-asit elde edildi. Elde edilen bu mono-asit okzalil klorür ile açıl klorür **79**'a dönüştürüldü. Sonra, bu açıl klorürün farklı aminlerle katılma tepkimesi sonucu amit türevleri sentezlendi. Son olarak bu amit türevlerinin potasyum hidroksitle tepkimeleri sonucu amaçlanan yeni heterosiklik bileşikler furo-izokinolin-1,3-dion türevleri **26a-b** elde edildi.



Anahtar Kelimeler: Heterosiklik bileşikler, furan, benzofuran, izokinolin, furo-izokinolin-1,3-dion

Sayfa Adedi: 70

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Gani KOZA

**SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUND
FURO-ISOQUINOLINE-1,3-DIONE DERIVATIVES**

(Master of Science Thesis)

Ali İkbal BAŞBUĞU

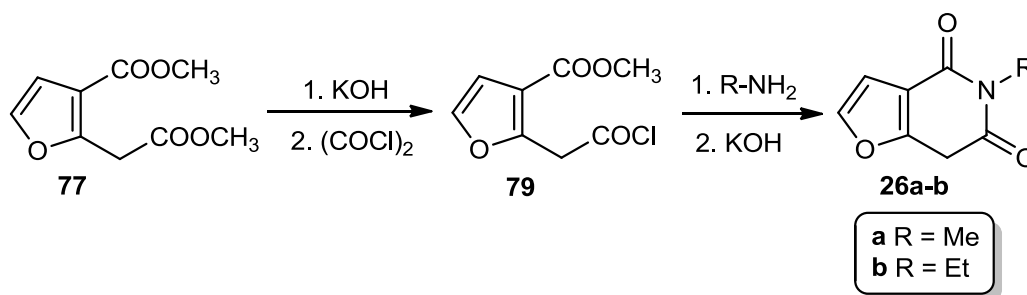
Ahi Evran University, Institute of Science

June 2014

ABSTRACT

Heterocyclic compounds are extremely important because more than half of all organic compounds contain heterocyclic skeleton. The heterocyclic structures exist in many vitamins, drugs and natural compounds. Therefore, synthesis of novel heterocyclic compounds, and the development of new synthetic methodologies are the subject of current research. Isoquinoline-1,3-dione derivatives are commonly known heterocyclic compounds. However, when benzene ring is replaced by furan ring a novel heterocyclic compounds furo-isoquinoline-1,3-dione derivatives are consisted which unknown yet.

Aim of this work is synthesis of furo-isoquinoline-1,3-dione derivatives by developing a new method. After the synthesis of diester **77** by literature method, the unconjugated part of the diester was hydrolyzed with potassium hydroxide to obtain mono-acid. The obtained mono-acid was converted to acyl chloride **79** with oxalyl chloride. Then, amid derivatives were synthesized by the addition reaction of various amine derivatives with this acyl chloride. Finally, the intended novel heterocyclic compounds furo-isoquinoline-1,3-dione derivatives **26a-b** were obtained by the reaction of amid derivatives with potassium hydroxide.



Keywords: Heterocyclic compounds, furan, benzofuran, isoquinoline, furo-isoquinoline-1,3-dione

Number of Pages: 70

Advisor of Thesis: Assoc. Prof. Dr. Gani KOZA

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın hazırlanması ve yürütülmesinde ilgi ve yardımlarını esirgemeyen öneri ve bilgileri ile destek olan değerli tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Gani KOZA'ya teşekkür ederim. Ayrıca deney çalışmalarımı laboratuvarlarında yürüttüğüm, çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Metin BALCI'ya (Odtü Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü) teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında organik kimya konusunda bana önemli katkılar sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Nadir DEMİREL'e ve kimya bölümünün diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Koşulsuz destekleriyle her zaman yardımlarını esirgemeyen başta Yrd. Doç. Dr. Nurettin MENGES'e, Arş. Gör. Serdal KAYA'ya ve diğer ODTÜ organik kimya laboratuvar çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bunun yanında tez çalışmam süresince özellikle izin konusunda katkılarıyla desteklerini esirgemeyen okul müdürüm sayın Süleyman HENDEK'e teşekkür ederim.

Bu yoğun zamanımda bana destek olan kıymetli oğlum Vedat BAŞBUĞU ve aileme sevgilerimle...

Ali İkbal BAŞBUĞU

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	viii
FIGÜRLER LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Kinolin ve İzokinolin'ler	3
2.2. İzokinolin-1,3-dion Bileşikleri	6
2.3. İzokinolin-1,3-dion Türevlerinin Sentezi	7
2.4. Furan.....	9
2.5. Benzofuran	11
2.6. Benzofuran Türevlerinin Sentezi.....	12
3. METERYAL ve METOD.....	14
3.1. GENEL	14
3.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILIŞI ve ANALİZİ	14
3.2.1. Benzofuran sentezi	14
3.2.2. Metil 2-(2-metoksi-2-okzoetil)-3-furoat.....	16
3.2.3. [3-(Metoksikarbonil)-2-furil]asetik asit	16
3.2.4. Metil 2-[2-(metilamino)-2-okzoetil]-3-furoat	17
3.2.5. Metil 2-[2-(etilamino)-2-okzoetil]-3-furoat	18
3.2.6. Metil 2-[2-(izopropilamino)-2-okzoetil]-3-furoat	18
3.2.7. Metil 2-(2-anilino-2-okzoetil)-3-furoat	19

3.2.8. Metil 2-{2-[(4-metoksifenil)amino]-2-okzoetil}-3-furoat	19
3.2.9. 5-Metilfuro[3,2- <i>c</i>]piridin-4,6(5 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dion.....	20
3.2.10. 5-Etilfuro[3,2- <i>c</i>]piridin-4,6(5 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-dion	20
3.2.11. 2-[2-(İzopropilamino)-2-okzoetil]-3-furoik asit.....	21
3.2.12. 2-(2-Anilino-2-okzoetil)-3-furoik asit.....	22
3.2.13. 2-{2-[(4-Metoksifenil)amino]-2-okzoetil}-3-furoik asit.....	23
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	24
4.1. Benzofuran Bileşiklerinin Sentez Çalışması	24
4.2. Furo-izokinolin-1,3-dion Türevleri	27
4.2.1. Furan halkasına bağlı diester bileşiğinin sentezi.....	28
4.2.2. Diester bileşiğinin kontrollü hidrolizi	28
4.2.3. Amit Türevlerinin Sentezi	29
4.2.4. Furo-izokinolin-1,3-dion Türevlerinin Sentezi	30
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
6. KAYNAKLAR	35
EKLER.....	41
ÖZGEÇMİŞ.....	70

FIGÜRLER LİSTESİ

Figür 1.1: Bazı yaygın doğal heterosiklik bileşikler	1
Figür 1.2: Önemli beş üyeli aromatik heterosiklik bileşikler.....	1
Figür 1.3: Önemli bazı bisiklik yapıda aromatik heterosiklik bileşikler.....	2
Figür 2.1: Kinolin ve izokinolin bileşikleri.....	3
Figür 2.2: Kinolin iskeleti içeren bazı doğal bileşikler	3
Figür 2.3: İzokinolin-1,3-dion ve türevleri	6
Figür 2.4: Furan halkası içeren bazı doğal bileşikler	10
Figür 2.5: Benzofuran yapısı içeren ve farmakolojik özellikleri olan bazı bileşikler	11
Figür 4.1: İzindolinon, furo-pirolon ve benzofuro-pirolon heterosiklik bileşikleri	24
Figür 4.2: İzokinolin-1,3-dion ve furo-izokinolin-1,3-dion iskeleti	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Combes reaksiyonu ile kinolin sentezi	4
Şekil 2.2: Friedländer kinolin sentezi	4
Şekil 2.3: Pomeranz-Fritsch yöntemi ile kinolin sentezi	5
Şekil 2.4: Bischler-Napieralski yöntemi ile kinolin sentezi	5
Şekil 2.5: İzokinolin-1,3-dion sentezi.....	7
Şekil 2.6: İzokinolin-1,3-dion sentezi.....	8
Şekil 2.7: İzokinolin-1,3-dion sentezi.....	8
Şekil 2.8: İzokinolin-1,3-dion sentezi.....	8
Şekil 2.9: Amitten çıkarak izokinolin-1,3-dion sentezi	9
Şekil 2.10: Paal-Knorr furan sentez yöntemi.....	10
Şekil 2.11: Feist Benary furan sentez yöntemi	10
Şekil 2.12: <i>p</i> -Benzokinondan çıkarak benzofuran sentezi.....	12
Şekil 2.13: Fenolden çıkarak benzofuran sentezi	13
Şekil 2.14: 1-Bromo-2-iyodobenzenden çıkarak benzofuran sentezi.....	13
Şekil 2.15: Fenolden çıkarak benzofuran sentezi	13
Şekil 4.1: Benzofuro-pirolon bileşiklerinin sentez planı	24
Şekil 4.2: Benzofuran sentez çalışması	25
Şekil 4.3: Sentezlenen benzofuranlar	25
Şekil 4.4: Dimer oluşumunu gösteren literatür örneği	26
Şekil 4.5: Furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin sentez planı	27
Şekil 4.6: Furo-diester sentezi	28
Şekil 4.7: Diesterin kontrollü hidrolizi	28
Şekil 4.8: Amit türevlerinin sentezi	30
Şekil 4.9: Halkalaşma tepkimeleri	30

Şekil 4.10: Hidroliz tepkimeleri	31
Şekil 4.11: Açıl klorür üzerinden halkalaşma tepkimesi çalışması	32
Şekil 5.1: Sentezlenen benzofuranlar	33
Şekil 5.2: Furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin sentez şeması.....	34
Şekil E.1: Bileşik 73 'ün ^1H NMR spektrumu	42
Şekil E.2: Bileşik 73 'ün ^{13}C NMR spektrumu	43
Şekil E.3: Bileşik 74 'ün ^1H NMR spektrumu	44
Şekil E.4: Bileşik 74 'ün ^{13}C NMR spektrumu	45
Şekil E.5: Bileşik 77 'nin ^1H NMR spektrumu	46
Şekil E.6: Bileşik 77 'nin ^{13}C NMR spektrumu	47
Şekil E.7: Bileşik 78 'in ^1H NMR spektrumu	48
Şekil E.8: Bileşik 78 'in ^{13}C NMR spektrumu	49
Şekil E.9: Bileşik 80a 'nın ^1H NMR spektrumu	50
Şekil E.10: Bileşik 80a 'nın ^{13}C NMR spektrumu	51
Şekil E.11: Bileşik 80b 'nin ^1H NMR spektrumu	52
Şekil E.12: Bileşik 80b 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	53
Şekil E.13: Bileşik 80c 'nin ^1H NMR spektrumu.....	54
Şekil E.14: Bileşik 80c 'nin ^{13}C NMR spektrumu	55
Şekil E.15: Bileşik 80d 'nin ^1H NMR spektrumu	56
Şekil E.16: Bileşik 80d 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	57
Şekil E.17: Bileşik 80e 'nin ^1H NMR spektrumu.....	58
Şekil E.18: Bileşik 80e 'nin ^{13}C NMR spektrumu	59
Şekil E.19: Bileşik 26a 'nın ^1H NMR spektrumu	60
Şekil E.20: Bileşik 26a 'nın ^{13}C NMR spektrumu	61
Şekil E.21: Bileşik 26b 'nin ^1H NMR spektrumu	62
Şekil E.22: Bileşik 26b 'nin ^{13}C NMR spektrumu.....	63

Şekil E.23: Bileşik 82c 'nin ^1H NMR spektrumu.....	64
Şekil E.24: Bileşik 82c 'nin ^{13}C NMR spektrumu	65
Şekil E.25: Bileşik 82d 'nin ^1H NMR spektrumu	66
Şekil E.26: Bileşik 82d 'nin ^{13}C NMR spektrumu	67
Şekil E.27: Bileşik 82e 'nin ^1H NMR spektrumu.....	68
Şekil E.28: Bileşik 82e 'nin ^{13}C NMR spektrumu	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMF : *N,N*-Dimetilformamit

DMSO : Dimetilsülfoksit

e. n. : Erime noktası

EtOAc : Etil asetat

g : gram

HRMS : Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrumu

Hz : Hertz

mL : mililitre

mmol : milimol

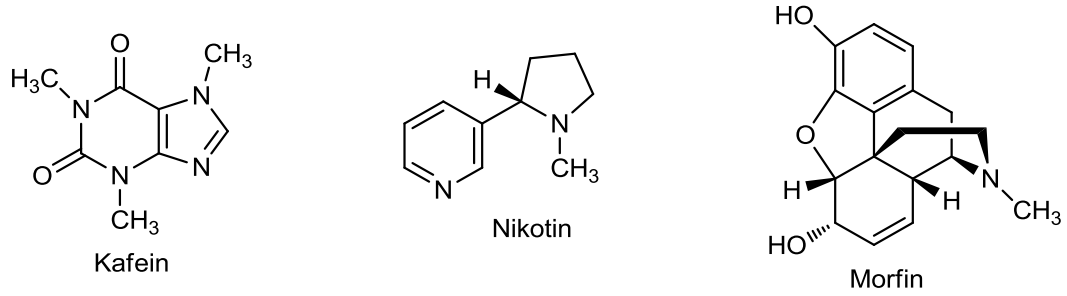
NMR : Nükleer Manyetik Rezonans

ppm : Milyonda bir

TMS : Tetrametilsilan

1. GİRİŞ

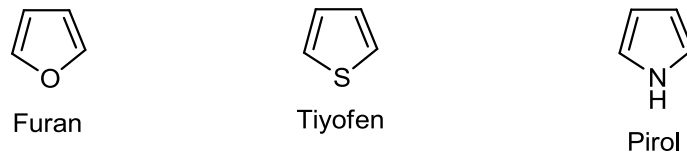
Heterosiklik bileşikler halkalı bileşikler olup yapısında bir veya daha fazla heteroatom bulunduran bileşiklerdir. Halka yapısında N, O, S, Se, P, Si, As ve B gibi değişik atomlar bulunabilir. Fakat, bunlardan N, O ve S en yaygın heteroatomlardır. Organik bileşiklerin yarıdan fazlası heterosiklik iskelet içerdiklerinden heterosiklik yapılar son derece önemli bileşikler grubudur. Birçok vitaminde, ilaçta ve doğal bileşiklerde heterosiklik yapılar mevcuttur. Kafein, nikotin ve morfin bilinen en yaygın doğal heterosiklik bileşiklerdendir (Figür 1.1).



Figür 1.1. Bazı yaygın doğal heterosiklik bileşikler

Çift bağ içermeyenlere doymuş heterosiklik bileşikler ve çift bağ içerenlerine ise doymamış heterosiklik bileşikler denir. Doymamış olanları genellikle aromatik heterosiklik bileşiklerdir ve doğada en yaygın bulunan gruptur.

Furan, tiyofen ve pirol beş üyeli aromatik heterosiklik organik bileşiklerdir (Figür 1.2). Bu bileşikler üç çift delokalize π elektronlarına sahiptir ve bunların iki çifti π bağ elektronları ve bir çifti ise heteroatom üzerindeki bağ yapmamış elektronlardır. Bunların arasında en az aromatik özellik gösteren furandır. Pirol, piridin ve aminlerle karşılaştırıldığında son derece zayıf bazdır. Azot üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti aromatiklik için kullanılmaktadır.

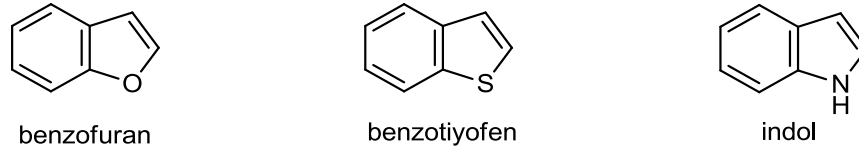


Figür 1.2. Önemli beş üyeli aromatik heterosiklik bileşikler

Bu aromatik bileşikler elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları verirler ve benzenden daha fazla reaktiftirler. Aralarında pirol reaktivitesi en yüksek olan bileşiktir ve bunu furan izler. Tiyofen ise reaktivitesi en düşük olanıdır. Elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları furan tiyofen ve pirol de C-2 atomu üzerinden gerçekleşir. Çünkü, C-2 süstitüsyonunda oluşan ara ürün (karbokatyon) süstitüentin C-3 atomuna bağlandığı zaman oluşan karbokatyondan daha kararlıdır.

Furan, tiyofen ve pirol halkalarının benzen halkasına kenetlenmesi ile bisiklik yapılara sahip heterosiklik ve aromatik bileşikler benzofuran, benzotiyofen ve indol oluşmaktadır (Figür 1.3). Bu bileşikler aromatikdir. Çünkü, halkalı ve düzlemsel yapılara sahiptirler. Ayrıca, oksijen, kükürt ve azot atomları üzerinde bulunan serbest elektronların delokalizasyona katılması ile 10 π elektronlarına sahiptirler.

Benzofuran, benzotiyofen ve indol bileşiklerinde elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları beşli halka üzerinden yürümektedir. Çünkü, beşli halka heteroatomlar tarafından benzen halkasına göre daha fazla aktive edilmişlerdir. Elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları benzofuranda başlıca C-2 atomunda, indolde C-3 atomunda ve benzotiofende ise her iki atomda da eşit olarak gerçekleşmektedir.



Figür 1.3. Önemli bazı bisiklik yapıda aromatik heterosiklik bileşikler

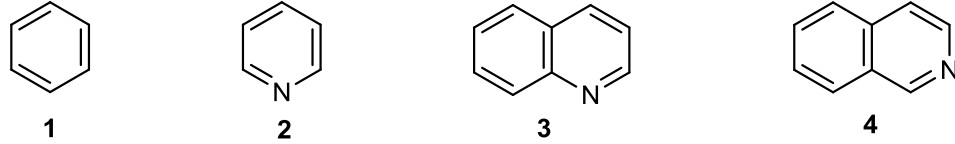
Benzofuran, benzotiyofen ve indol türevleri gerek biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve gerekse yeni sentez yöntemlerinin geliştirilmesi açısından çok çalışılan aromatik heterosiklik bileşiklerdir. Bu iskeletler bazı doğal bileşiklerin yapısında bulunmakta ve çeşitli biyolojik aktivite göstermektedirler. Ayrıca, sentetik olarak elde edilen bileşiklerin bazı türevleri ilaç endüstrisinde kullanılmaktadır.

Günümüze kadar bir çok heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve yeni heterosiklik yapılar elde edilmiştir. Bunların bazıları ilaçların etkin maddesi olarak kullanılmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin bu öneminden dolayı yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi ve yeni metotların geliştirilmesi güncel araştırma konularındandır

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

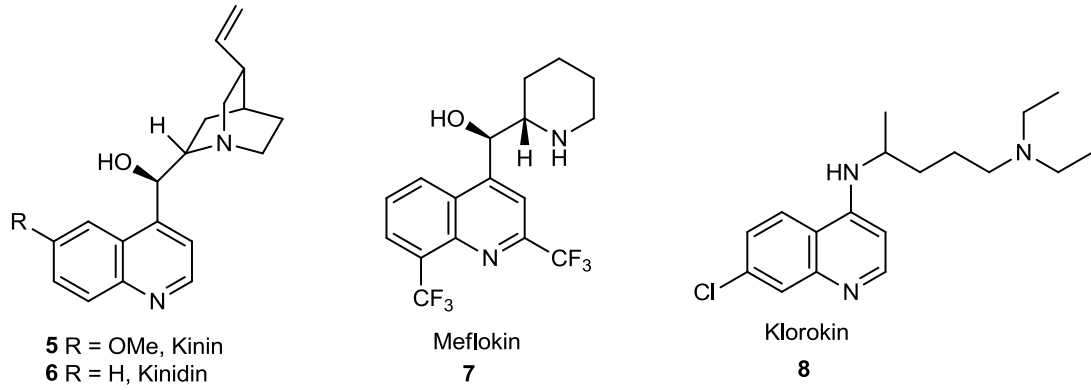
2.1. Kinolin ve İzokinolin'ler

Benzen (1) ve piridin (2) halkalarının birleşmesi ile oluşan aromatik heterosiklik bileşikler kinolin (3) ve izokinolin (4) olarak adlandırılırlar (Figür 2.1).



Figür 2.1. Kinolin ve izokinolin bileşikleri

Kinolin ve kinolin türevleri azot atomu içeren çok önemli heterosiklik bileşiklerdir. Çünkü, bunlar doğal bileşikler içerisinde geniş yer kaplarlar ve birçoğu biyolojik olarak etkindirler.¹ Kinolinler şimdiye kadar kullanılan tarihsel en önemli anti-sıtma ilaçları arasındadır. Figür 2.2'de biyolojik olarak etkin bazı doğal kinolin bileşikleri görülmektedir.

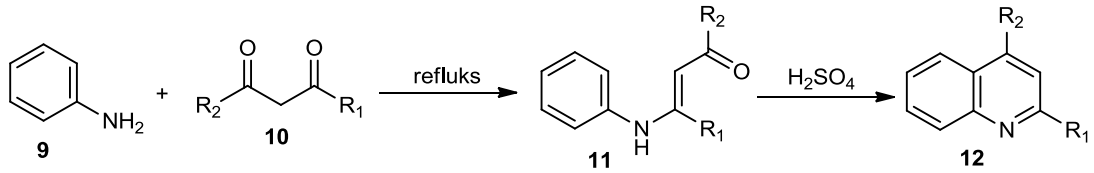


Figür 2.2. Kinolin iskeleti içeren bazı doğal bileşikler

Kinolinin biyolojik etkisinden dolayı yeni türevlerinin doğadan izolasyonu ve araştırma laboratuvarlarında sentezi önemini korumuştur. Günümüze kadar birçok kinolin türevleri sentezlenmiş ve farmakolojik özellikleri araştırılmıştır. Kinolin türevlerinin anti-sıtma,² anti-astım,³ anti-hipertansif,⁴ anti-bakteri,⁵ anti-iltihap,⁶ anti-verem,⁷ anti-viral⁸ etkilere sahip olduğu ve trosin kinaz engelleyici ajanlar⁹ olduğu anlaşılmıştır.

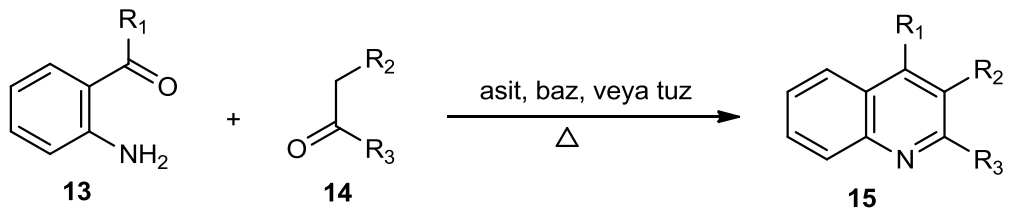
Kinolinler heterosiklik yapıların önemli bir sınıfını temsil ettiklerinden 1800'lü yılların sonlarından itibaren bu yapının sentezi için çalışılmıştır. Skraup, Doebner-von Miller, Friedländer, Pfitzinger, Conrad-Limpach ve Combes reaksiyonları günümüzde iyi bilinen klasik kinolin sentez yöntemleridir. Bu reaksiyon şartlarının bazı olumsuz sonuçlarından ve kinolin iskeletinin öneminden dolayı yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesi aktif araştırma alanlarındandır.

Combes reaksiyonu¹⁰ en eski klasik kinolin sentez yöntemidir. Buna göre anilin (**9**) 1,3-diketonlarla **10** tepkimeye sokularak **11** numaralı amino enon bileşiği elde edilir. Sonra bileşik **11** konsantre asit ile ısıtılarak halkalaşma sağlanır ve kinolin türevleri **12** elde edilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Combes reaksiyonu ile kinolin sentezi

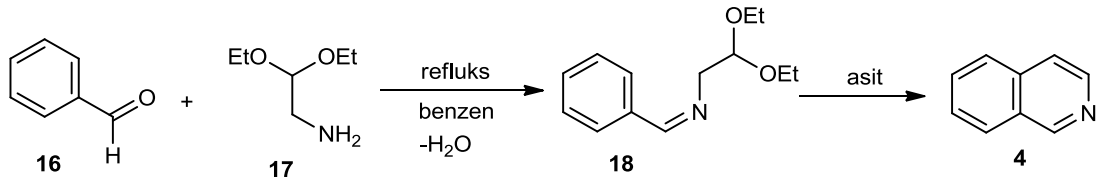
Friedländer kinolin sentezi¹¹ en basit ve en kolay yöntemdir. Buna göre reaksiyon benzen halkasına bağlı 2-amino aldehit veya keton **13** ve α -metilen aldehit veya keton **14** arasında gerçekleşir. Önce anilin **13** ile keton **14** arasında kondenzasyon oluşur ve sonra α -metilen keton ile aromatik halka üzerindeki aldehit veya keton arasında siklodehidrasyon oluşarak halka kapanır ve kinolin türevleri **15** elde edilir (Şekil 2.2). Friedländer reaksiyonunda baz,¹² Brønsted asit,¹³ Lewis asit,¹⁴ veya inorganik tuz¹⁵ kullanılır. Genellikle daha iyi ürün verimi asit katalizli Friedländer reaksiyonlarında elde edilmiştir.



Şekil 2.2. Friedländer kinolin sentezi

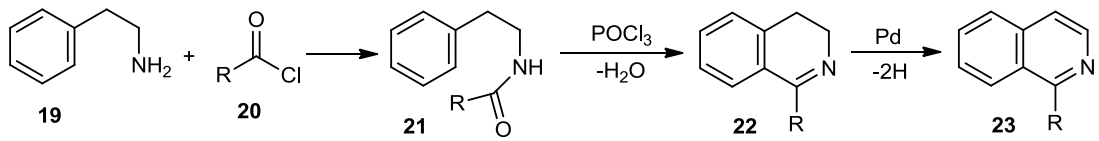
İzokinolin iskeleti çok sayıda doğal ürünlerde ve farmasötik olarak aktif bileşiklerde bol miktarda bulunduğundan izokinolin türevleri önemli alkaloidlerdir. Bu bileşiklerin önemli sayıda uygulamaları, laboratuvar ve endüstriyel ölçekte geliştirilmiştir. Kenetlenmiş izokinolinler anti-enflamatuar, anti-piretik, anti-kanser ajan olarak kullanılmışlardır.¹⁶ Ayrıca, 1-aminoizokinolinler tıbbi uygulamalarda önemli şablonlardır ve anti-sıtma, anti-tümör ve anti-kanser gibi çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermektedirler.¹⁷

İzokinolin türevlerinin sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan Pomeranz-Fritsch, Bischler-Napieralski, Pictet-Spengler ve Pictet-Games yöntemleri izokinolin hazırlanmasında etkili yöntemlerdir. Pomeranz-Fritsch yöntemine göre benzaldehit (**16**) ve aminoasetaldehit dietil asetal (**17**) benzen içerisinde ısıtılır ve kondenzasyon sonucu imin **18** oluşur. İmin **18**'in Brønsted veya Lewis asitleri ile reaksiyonu sonucu izokinolin (**4**) elde edilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Pomeranz-Fritsch yöntemi ile kinolin sentezi

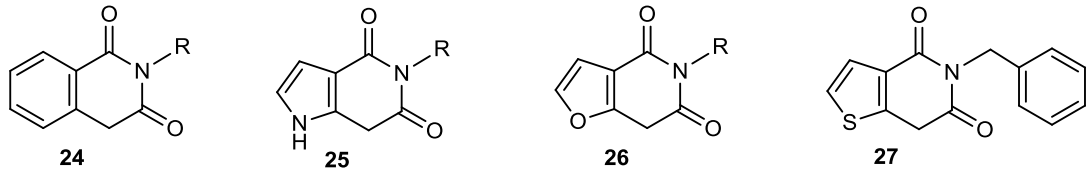
Pictet-Spengler ve Pictet-Games yöntemleri Bischler-Napieralski yönteminin birer çeşitleridirler. Bischler-Napieralski yöntemine göre β -feniletülin (**19**) bir asit klorür bileşiği **20** ile tepkimeye sokularak amit **21** elde edilir. Amit **21**'in fosforil klorür (POCl₃) veya difosfor pentoksit (P₂O₅) gibi Lewis asitleri ile tepkimesi sonucu siklodehidrasyon oluşarak hedeflenen halka kapanır ve 1-sübstitüe-3,4-dihidroizokinolin **22** oluşur. Bu ürün paladyum gibi çeşitli kimyasallarla dehidrojene edilerek izokinolin türevi **23** elde edilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Bischler-Napieralski yöntemi ile kinolin sentezi

2.2. İzokinolin-1,3-dion Bileşikleri

İzokinolin-1,3-dionlar **24** heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır. Bu bileşikler çok önemli biyolojik aktivite gösterdiklerinden araştırmacıların ilgisini çekmeye devam etmektedirler. Yeni türevlerinin sentezi ve farmakolojik özelliklerinin araştırma çalışması birçok laboratuarda devam etmektedir. Aynı zamanda İzokinolin-1,3-dionlar çeşitli izokinolin alkaloidlerin sentezi için önemli yapı taşıdır.¹⁸



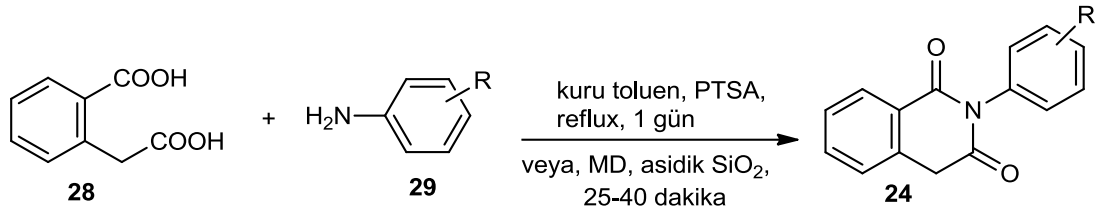
Figür 2.3. İzokinolin-1,3-dion ve türevleri

Benzen halkasının kenetlendiği izokinolin-1,3-dion **24** türevleri literatürde yaygın olarak bilinmekte. Bunun aksine benzen halkası yerine pirol, furan ve tiyofen halkalarının kenetlendiği heterosiklik bileşikler piro-izokinolin-1,3-dion **25**, furo-izokinolin-1,3-dion **26** ve tiyo-izokinolin-1,3-dionlar **27** pek bilinmemektedir. Sadece tiyo-izokinolin-1,3-dion **27** bileşiği rapor edilmiştir (Figür 2.3).¹⁹ Bundan dolayı bu iskeletlerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması önümüzdeki yıllarda ilgi çekecek araştırma konusu olabilir.

Bazı izokinolin-1,3-dion türevleri diyabet alanında biyolojik aktiviteye sahiptirler ve aynı zamanda siklooksigenaz ve lipoksigenaz inhibitörüdürler.²⁰ Zararlı bitkilerin yok edilmesinde ve bitki büyüme düzenleyicisi olarak da kullanılmaktadır.²¹ 2-hidroksiizokinolin-1,3-dion bileşikleri potansiyel insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) integras ve/veya ribonükleaz H inhibitörleridirler.²² Aynı zamanda diğer bir türevinin hepatit C virüs inhibitörü olduğu belirlenmiştir.²³ İzokinolin-1,3-dionlar farmakolojinin haricinde başka alanlarda da kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları şu şekilde özetlenebilir. İzokinolin-1,3-dionlar iyi spektral özellikler üretmekte ve çok yaygın uyulama alanına sahiptirler. Işık yayan diyot, floresan anahtarlayıcı, biyolojide floresan belirteç, likit kristal ekranlar, elektroluminesan malzemeler, potansiyel fotoğraf duyarlı biyolojik üniteler, lazer aktif ortam ve optik malzemeler uygulama alanlarından bazılarıdır.²⁴

2.3. İzokinolin-1,3-dion Türevlerinin Sentezi

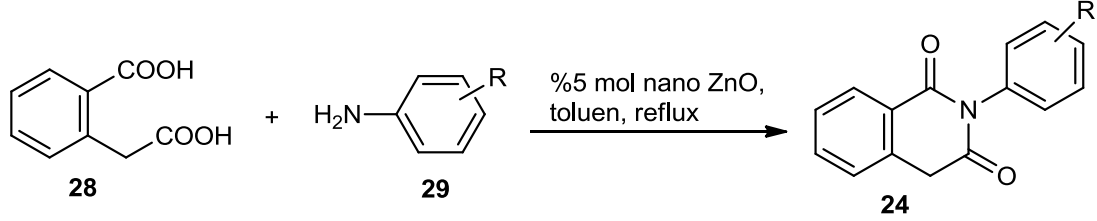
İzokinolin-1,3-dionlar doğrudan bir basamakta termal şartlarda veya çözücü içermeyen katı destekli mikrodalga şartlar altında sentezlenmektedirler. Termal şartlarda 1 mol homoftalik asit (**28**), 1 mol sübstitüe anilin **29** ve kataliz miktarında *p*-toluensülfonik asit (PTSA) karışımı kuru tolüen içerisinde Dean-Stark aygıtı kullanarak 22-24 saat ısıtılarak karıştırılır. Bir basamakta iyi verimle izokinolin-1,3-dion türevleri **24** elde edilir. Mikrodalga şartlarında ise genellikle önce homoftalik asit (**28**) ve sübstitüe anilin **29** metilen klorür içerisinde iyice karıştırılarak birbiri içerisine geçirilir. Sonra çözücü uçurulur ve kalan katı mikrodalga fırını içerisinde ısıtılır. Optimum şartların katı destek asidik silika jel kullanıldığı ve 5 dakika aralıklarla 25-40 dakika mikrodalga ışınlamasının yapıldığı şartlardır. Klasik termal şartlarda toluen gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler ve *p*-toluensülfonik asit gibi katalizör gerekmektedir. Ayrıca reaksiyon süresi 24 saati bulmaktadır. Bunun aksine, mikrodalga ışınlamasında ise 40 dakikada reaksiyon tamamlanmaktadır (Şekil 2.5).²⁵



Şekil 2.5. İzokinolin-1,3-dion sentezi

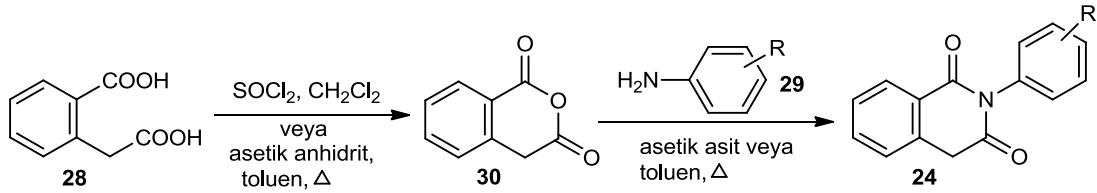
Yukarıdaki yöntemlerde reaksiyon toluenin yüksek kaynama noktasında uzun süre tutulmakta veya mikrodalga (MD) fırını kullanılmakta. Ayrıca MD ışınlaması yönteminde genellikle reaksiyon verimi düşük çıkmaktadır. Bundan dolayı izokinolin-1,3-dionların sentezi için yeni yöntem geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada doğaya zararı olmayan ve düşük maliyetli tekrar kullanılabilen heterojen katalizör ZnO nanopartikülleri aracılığı ile daha kısa sürede iyi bir verim ve saflıkta izokinolin-1,3-dion türevleri **24** sentezlenmiştir. Buna göre homoftalik asit (**28**) ve anilin türevleri **29** %5 nano ZnO içeren toluen içerisinde ısıtılır. ZnCl₂, Zn₂CO₃, ZnO ve ZrO₂ gibi katalizör kullanıldığında reaksiyon verimi

düşük çıkmakta ve hiç katalizör kullanılmadığı zaman ise tepkime gerçekleşmemektedir (Şekil 2.6).²⁶



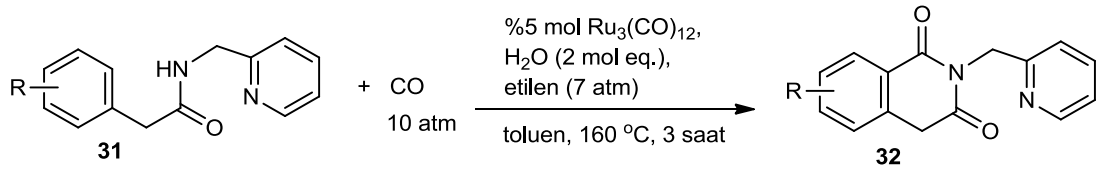
Şekil 2.6. İzokinolin-1,3-dion sentezi

Diğer bir yöntemle göre, homoftalik asit (28)'in tiyonil klorür veya asetik anhidrit ile reaksiyonundan anhidrit 30 elde edilir. Anhidrit 30 amin türevleri 29 ile asetik asit veya asetik asit olmadan toluen içerisinde ısıtılır. İyi verimle izokinolin-1,3-dion türevleri 24 elde edilir. Bazı yayınlar asetik asidin reaksiyon verimini arttırdığını belirtmektedirler (Şekil 2.7).²⁷



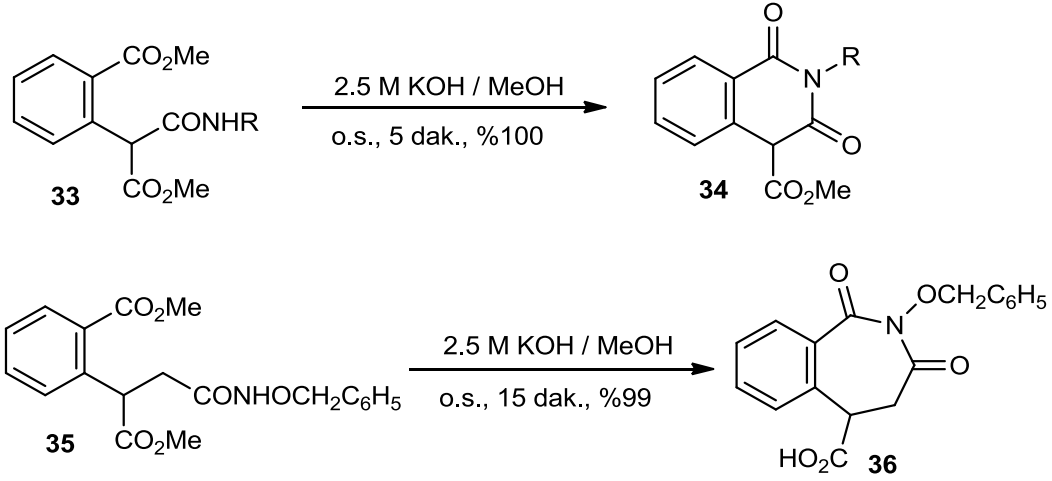
Şekil 2.7. İzokinolin-1,3-dion sentezi

Chatani ve grubu yeni bir yöntem geliştirmiştir. Buna göre amit süstitüe benzen türevleri 31 karbon monoksit ortamında Ru₃(CO)₁₂ katalizörü kullanarak reaksiyona tabi tutulmuştur. Reaksiyon ortamına su ve etilen ilave edildikten sonra toluen içerisinde 160 °C sıcaklıkta 3 saat ısıtılmıştır. Yüksek verimle izokinolin-1,3-dion türevleri 32 elde edilmiştir (Şekil 2.8).²⁸



Şekil 2.8. İzokinolin-1,3-dion sentezi

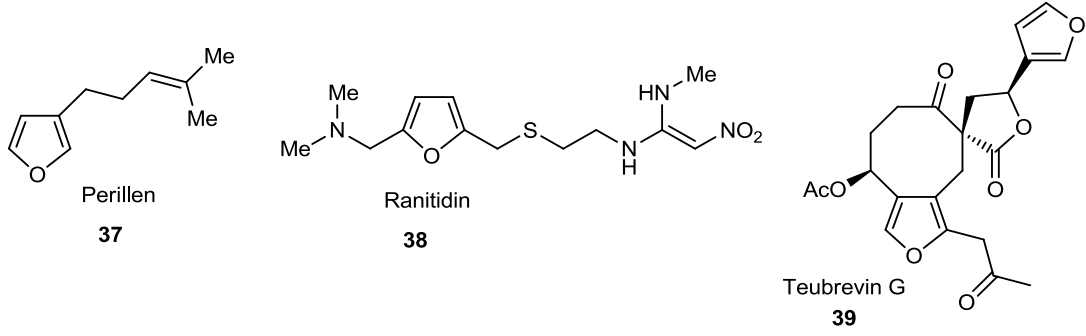
4-Süstitüe izokinolin-1,3-dion türevleri **34** Cotelle ve grubu tarafından sentezlenmiştir. Bu yöntemle göre halkalaşacak grubun bir tarafı ester ve diğer tarafı amit olan **33** numaralı bileşiğe sulu 2.5 M KOH çözeltisi oda sıcaklığında eklenerek 4-süstitüe izokinolin-1,3-dion türevleri **34** çok iyi verimle elde edilmiştir. Ayrıca aynı şartlar uygulanarak yedi halkalı izokinolin türevi **36** sentezlenmiştir (Şekil 2.9).²⁹



Şekil 2.9. Amitten çıkararak izokinolin-1,3-dion sentezi

2.4. Furan

Furan organik ve sentetik organik kimyanın en önemli aromatik heterosiklik bileşiklerinden biridir. Süstitüe furanlar birçok doğal ürünlerde, ilaçlarda, koku ve tat verici ürünlerde yaygın bulunan bileşiklerdir.³⁰ Aynı zamanda süstitüe furanlar organik sentezde yaygın kullanılan ara maddelerdendir.³¹ Perillen (**37**) ve Teubrevin G (**39**) furan halkası içeren önemli doğal bileşiklerdir (Figür 2.4). Perillen *Perilla frutescen* yapraklarından izole edilen temel bir yağ bileşiğidir. Teubrevin G ise Rodfiguez ve çalışanları tarafından 1995 yılında *Teucrium brevifolium*'dan izole edilmiştir. Aynı zamanda bu iki doğal bileşiklerin total sentezleri de yapılmıştır.³² Ranitidin (**38**) ticari adı Zantac olan ilacın etkin maddesidir (Figür 2.4). Ranitidin, histamin H₂ reseptör antagonistidir ve mide asit üretimini engeller. Genellikle mide ve on iki parmak bağırsağı ülseri hastalığının ve gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde kullanılır. Bunun yanında ürtiger gibi cilt hastalığı tedavisinde de kullanılmaktadır.³³



Figür 2.4. Furan halkası içeren bazı doğal bileşikler

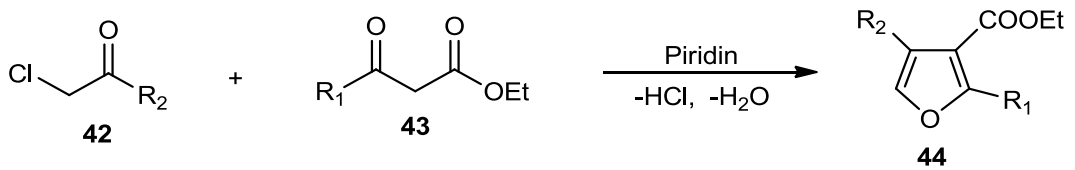
Furanın organik kimyada öneminden dolayı furan türevlerinin sentezi için birçok yöntem yayınlanmıştır. Aynı zamanda yeni yöntemlerin geliştirilmesi içinde çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan Paal-Knorr ve Feist Benary yöntemleri öne çıkmaktadır.

Paal-Knorr furan sentezi yöntemi Alman kimyacılar Carl Paal ve Ludwig Knorr tarafından 1884 yılında geliştirilmiştir ve günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir. Bu yöntemde göre furan **41** 1,4-dikarbonil bileşiklerinin **40** asit katalizörlüğünde ısıtılması sonucu bir kondenzasyon dönüşümü ile elde edilir. En yaygın kullanılan asitler H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 ve CH_3COOH dir. Lewis asitlerinin kullanıldığı literatürlerde mevcuttur (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Paal-Knorr furan sentez yöntemi

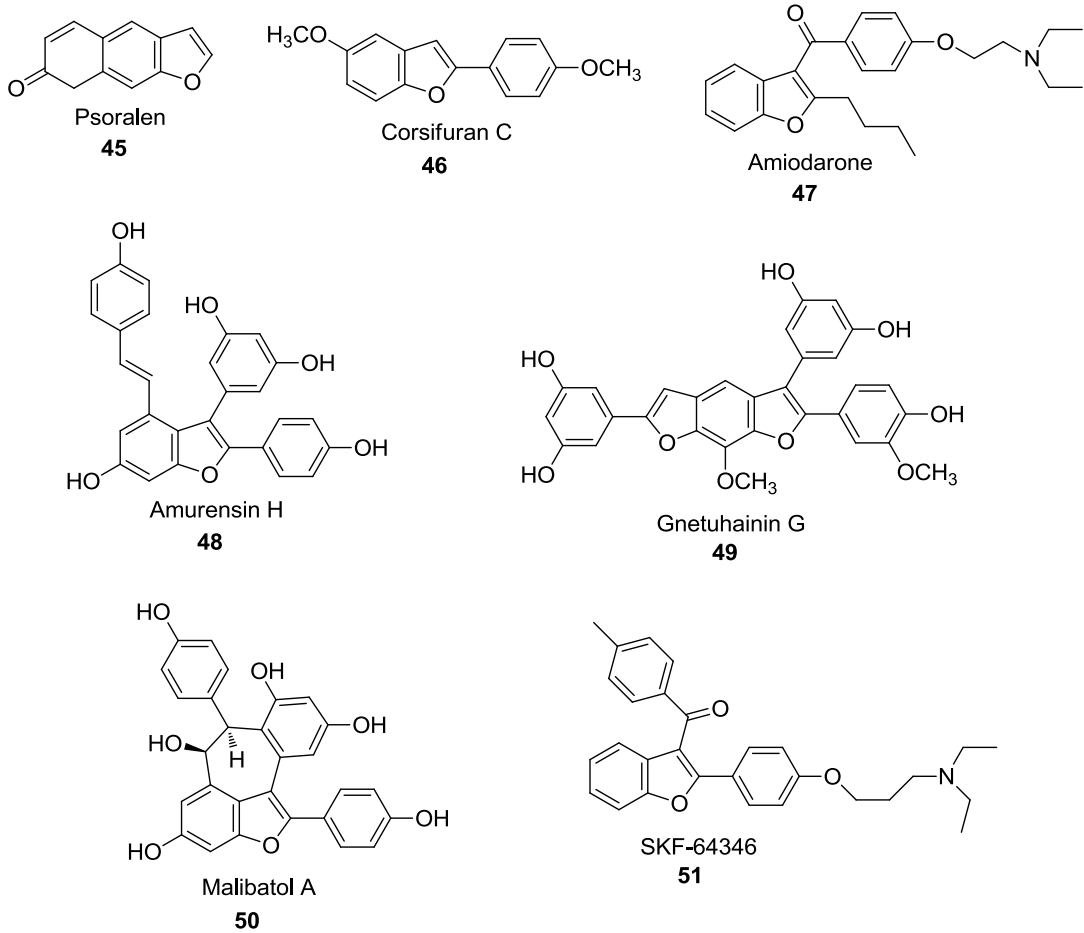
Feist Benary yönteminde ise β -dikarbonil bileşiklerinin **43** α -halo ketonlarla **42** piridin içerisinde reaksiyonu sonucu furan **44** elde edilir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Feist Benary furan sentez yöntemi

2.5. Benzofuran

Hem doğada bulunan hem de sentezlenerek elde edilen benzofuran türevlerinin yüksek farmakolojik özelliklere sahip olduğu ve bazı ilaçlarda kullanıldığı görülmektedir. Birçok bitkiden elde edilen psoralen (**45**) özellikle ultraviyole ışığı altında egzama gibi deri hastalıklarının tedavisinde ve cilt kanserinden korunma amaçlı kullanılmaktadır.³⁴ Yapılan çalışmalar sonucunda 2-arilbenzofuranlar **46**'nın türevlerinin mantar hastalıklarının gelişmesini önleme ve durdurma, bakterilere karşı koyma, böcek ısırma caydırıcılığı, serbest radikalleri temizleme, antioksidan, siklooksigenaz inhibitörü ve östrojenik etki gibi özelliklerinin olduğu bulunmuştur.³⁵⁻⁴⁰ Ayrıca, C-2 ve C-3 süstitüe benzofuranlar doğal bileşiklerin yapısında yaygın olarak bulunmaktadır. Bunlar mikrop ve virüs öldürücü, antioksidan, mantar bakterilerini ve kanser hücrelerini yok edici aktivitelere sahiptirler (Figür 2.5).⁴¹



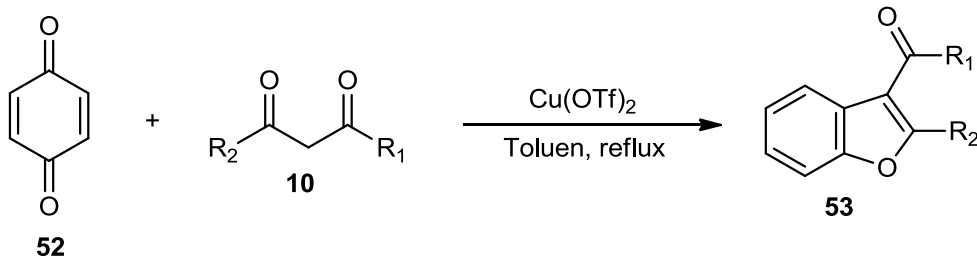
Figür 2.5. Benzofuran yapısı içeren ve farmakolojik özellikleri olan bazı bileşikler

SKF-64346 (**51**) gibi fenil(2-fenilbenzofuran-3-il)metanon türevleri sinir koruyucu ve kanser hücrelerini yok edici aktivitelere sahipler.⁴² Amiodarone (**47**) düzensiz kalp atışları tedavisinde kullanılmaktadır.⁴³ Amurensin H (**48**) iltihap önleyici aktiviteye sahip olmasından dolayı hava yolu ile bulaşan allerjik iltihapların tedavisi için potansiyel bir bileşiktir.⁴⁴ Farklı çalışmalar Amurensin H (**48**) ve Gnetuhainin G (**49**) türü bileşiklerin MRP1 transfer inhibitörü potansiyellerine sahip olduklarını göstermiştir.⁴⁵ Doğal bileşik olan ve sentetik olarak da elde edilen Malibatol A (**50**)'nın kanser hücrelerini öldürücü ve HIV inaktif edici aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir (Figür 2.5).⁴⁶

2.6. Benzofuran Türevlerinin Sentezi

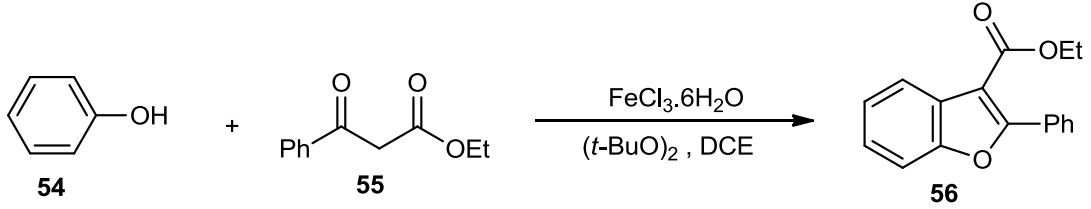
Benzofuran türevlerine olan ilgiden dolayı bu türevlerin sentezi organik kimyacıların dikkatini çekmektedir. Aşırı ilgiden dolayı çok farklı yöntemler geliştirilmiş ve yeni yöntemlerin geliştirilmesi için sürekli çalışmalar yapılmaktadır. Bu yöntemler arasında geçiş metal katalizörü, özellikle paladyum katalizörü, kullanılarak yapılan benzofuran sentezleri ön plana çıkmaktadır. Çünkü farklı fonksiyonel gruplar kullanılabilmekte ve basitleştirilmiş prosedürle yüksek verim elde edilebilmektedir. Literatürden seçilen bazı benzofuran sentez yöntemleri aşağıda verilmiştir.

Chan ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada *p*-benzokinon (**52**) ile 1,3-diketon türevlerinin **10** Cu(OTf)₂ katalizörü ortamında tepkimeye girerek benzofuran türevleri **53**'nin oluştuğunu gösterdiler (Şekil 2.12).⁴⁷ Bu metot kullanılarak benzofuran halkasına bir konjuge ve birde konjuge olmayan ester türevlerinin sentezi gerçekleştirilebilir.



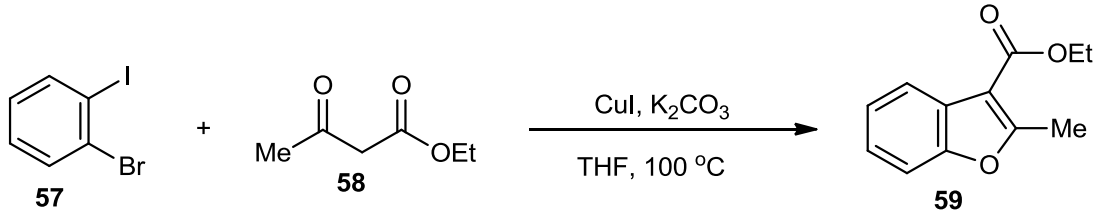
Şekil 2.12. *p*-Benzokinondan çıkarak benzofuran sentezi

Gue *et al.* tarafından yayınlanan bir makalede fenol (**54**) ve dikarboksilat türevleri **55** demir (III) klorür katalizörü ortamında tepkimeye girerek benzofuran bileşiği **56**'yı oluşturmuştur (Şekil 2.13).⁴⁸



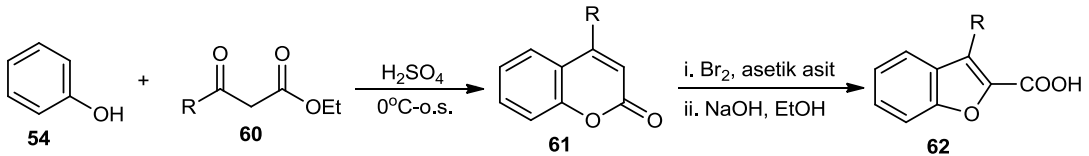
Şekil 2.13. Fenolden çıkararak benzofuran sentezi

Ma ve grubu 1-bromo-2-iyodobenzen (**57**) ve dikarboksilat türevleri **58** kullanarak kapalı tüp içerisinde benzofuran türevleri **59** elde ettiler.⁴⁹ Bu yöntemde verim yüksek, fakat 1-bromo-2-iyodobenzen pahalı ve deney kapalı tüpte yapılmaktadır. Benzofuranın çıkış maddesi olarak sentezleneceği durumlarda fazla miktarda çalışmak gerektiğinden bu metodu kullanmak risklidir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. 1-Bromo-2-iyodobenzenden çıkararak benzofuran sentezi

Diğer bir yöntemde göre fenol (**54**) ve dikarboksilat türevleri **60**'ın asit içerisinde tepkimesi ile kumarin **61** elde edilir. Sonra kumarin **61**'in önce bromür ve sonra bir baz ile tepkimesi sonucu benzofuran türevleri **62** elde edilir (Şekil 2.15).⁵⁰



Şekil 2.15. Fenolden çıkararak benzofuran sentezi

3. METERYAL ve METOD

3.1 GENEL

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları *Bruker* Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield cihazı ile içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl₃ ve DMSO-*d*₆ çözücülerini kullanılarak alınmıştır. ¹H-NMR sinyalleri kimyasal kayma δ (ppm), yarımla [singlet (s), dublet (d), dubletin dubleti (dd), triplet (t), kvartet (q), multipl (m) ve broad (br.)], yarımla sabiti *J* (Hz) ve integrasyon olarak verilmiştir. ¹³C-NMR için kimyasal kayma değerleri yazılmıştır. ¹H-NMR’ında CHCl₃ δ = 7.27, ¹³C-NMR’ında CDCl₃ δ = 77.00 referans alınmıştır. İnfrared spektrumları *Matson* 1000 FT-IR spektrometre ve *Vertex* 70 FT-IR spektrometrelerde ölçülüp bant genişlikleri cm⁻¹ olarak rapor edilmiştir. Kolon kromatografisi için *Merck* marka (0.063-0.200 mm) silika jel kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için *Merck* marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20x20 cm çapındaki alüminyum tabakalar kullanılmıştır.

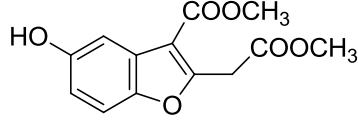
Deneilerde kullanılan saf çözücüler (diklorometan, etilasetat, *n*-hekzan, metanol vb.) ve kimyasallar *Merck*’ten veya *Sigma-Aldrich*’ten satın alınmıştır. Diklorometan ve trietilamin CaH₂ ile kurutulmuştur. Kolon kromatografisi için kullanılan teknik çözücüler *Birpa*’dan temin edilmiş ve kullanılmadan önce destillenmiştir.

3.2. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN YAPILIŞI ve ANALİZİ

3.2.1. Benzofuran sentezi

1,3-Asetondikarboksilat (**72**) (6.28 g, 36.06 mmol) ksilen (30 mL)’de çözüldü ve bu çözeltiye benzokinon (**52**) (3 g, 27.75 mmol) ve Cu(OTf)₂ (0.1 mL) eklendi. Sonra bu karışıma ilave ksilen (20 mL) eklendi ve 110 °C de 8 saat karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu, ksilen uçuruldu ve elde edilen ham ürün EtOAc/hekzan/ (2:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. TLC de iki maddeyle beraber safsızlıkların olduğu belirlendi. Elde edilen karışım soğuk aseton ilave edilerek çöktürüldü (1.05 g, %14). Çöken maddenin NMR spektroskopisi ile dimer bileşiği **74**

olduğu belirlendi. Süzüntü kısmında aseton uçuruldu ve tekrar EtOAc/hekzan/ (2:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı ve benzofuran **73** elde edildi (0.90 g, % 12).



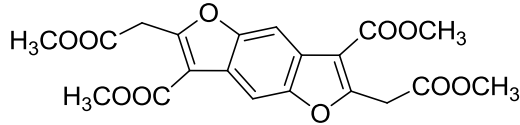
e.n : 124–125 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H, aromatik), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H, aromatik), 6.84 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H, aromatik), 4.24 (s, 2H, -CH₂-), 3.93 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 168.7, 164.4, 158.8, 152.8, 149.1, 126.5, 113.8, 111.8, 110.9, 107.1, 52.5, 51.6, 34.4.

IR (ATR) ν_{\max} : 3324, 2921, 2852, 1735, 1697, 1586, 1438, 1378, 1266, 1168, 1071 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) : Bulunan (M + Na)⁺ : 287.05579. C₁₃H₁₂NaO₆ için hesaplanan : 287.05361.



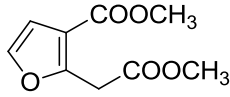
e.n : 187–188 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (s, 2H, aromatik), 4.30 (s, 4H, 2 x -CH₂-), 3.97 (s, 6H, 2 x COOCH₃), 3.75 (s, 6H, 2 x COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 168.4, 164.1, 159.3, 151.6, 123.9, 113.1, 103.7, 52.5, 51.7, 34.4.

IR (ATR) ν_{\max} : 2953, 1732, 1704, 1506, 1422, 1382, 1269, 1201, 1156, 1065 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) : Bulunan (M + Na)⁺ : 441.08399. C₂₀H₁₈NaO₁₀ için hesaplanan : 441.07922.



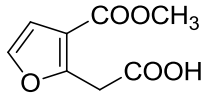
3.2.2. Metil 2-(2-metoksi-2-okzoetil)-3-furoat

Kloroasetaldehid (**81**)'in sulu çözeltisi (26.5 mL, %45) dimetil 1,3-asetondikarboksilat (**72**) (25 g, 143.5 mmol)'ın piridin (50 mL) çözeltisine oda sıcaklığında damla damla eklendi. Oluşan bu çözelti, 50 °C de 24 saat karıştırıldıktan sonra dietil eter (2 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, sırasıyla HCl (200 mL, 2M), NaHCO₃ (200 mL, %5), NaOH (300 mL, %10) ve tuz çözeltisi (250 mL) ile yıkandı ve magnezyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü uçuruldu ve ham ürün hekzan/etil asetat (5:2) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Renksiz sıvı diester **77** elde edildi (17.3 g, %61).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 4.04 (s, 2H, -CH₂-), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 3.68 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 168.3, 163.4, 153.9, 141.5, 115.1, 110.4, 51.9, 51.1, 33.0.

IR (ATR) ν_{\max} : 3340, 2880 cm⁻¹.



3.2.3. [3-(Metoksikarbonil)-2-furil]asetik asit

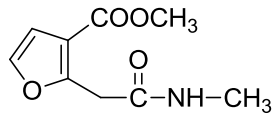
Diester **77** (2.0 g, 10,09 mmol), THF (30 ml) ve su (2 ml) içerisinde çözüldü ve sonra 0 °C ye soğutuldu. Bu çözeltiye, metanol içerisinde hazırlanmış KOH (8.07 mL, 16,14 mmol, 2M) çözeltisi damla damla eklendi ve 2 saat karıştırıldı. Karışım HCl (2M) çözeltisi ile asitleştirildi (pH=2) ve etil asetat (3 x 100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc (2:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Beyaz katı mono-asit **78** elde edildi (1,5 g, %81). e.n : 72–73 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.76 (br. s, 1H, -COOH), 7.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C=CH), 6.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C=CH), 4.10 (s, 2H, -CH₂-), 3.81 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 173.7, 163.8, 153.5, 141.8, 115.3, 110.4, 51.4, 33.1.

IR (ATR) ν_{\max} : 3285, 2958, 1691, 1615, 1518, 1443, 1420, 1382, 1314, 1258, 1210, 1140, 1070 cm⁻¹.

Elementel analiz C₈H₈O₅ (184.15) için hesaplanan : C, 52.18; H, 4.38. Bulunan : C, 52.35; H, 4.45.



3.2.4. Metil 2-[2-(metilamino)-2-okzoetil]-3-furoat

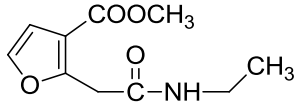
Mono-asit **78** (3.0 g, 16.29 mmol) diklorometan (50 mL) içerisinde çözüldükten sonra, okzalil klorür (2.1 mL, 24.44 mmol) ve DMF (5 damla) oda sıcaklığında eklendi. Karışımlar aynı sıcaklıkta 90 dakika karıştırıldı. Çözücü ve okzalil klorürün fazlası uçuruldu. Oluşan asit klorür **79** aseton (50 mL) içinde çözüldü ve 0 °C ye soğutuldu. Bu karışıma, sulu metilamin çözeltisi (3.75 mL, 3 mol eq.) damla damla eklendi ve karışımlar soğutma banyosu uzaklaştırılmadan 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (150 mL) ve su (80 mL) ile ekstrakte edildi. Su fazı etil asetat (150 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün diklorometan/EtOAc (2:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Beyaz katı amit **80a** elde edildi (2,4 g %75). e.n : 96–98 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.40 (br. s, 1H, -NH-), 3.90 (s, 2H, -CH₂-), 3.85 (s, 3H, COOCH₃), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H, -NH-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 168.0, 164.7, 155.9, 141.8, 114.7, 110.5, 51.7, 36.1, 26.4.

IR (ATR) ν_{\max} : 3292, 2971, 1711, 1647, 1613, 1559, 1517, 1428, 1397, 1308, 1259, 1202, 1157, 1064 cm⁻¹.

Elementel analiz C₉H₁₁NO₄ (197.19) için hesaplanan : C, 54.82; H, 5.62; N, 7.10. Bulunan : C, 54.72; H, 5.75; N, 7.38.



3.2.5. Metil 2-[2-(etilamino)-2-okzoetil]-3-furoat

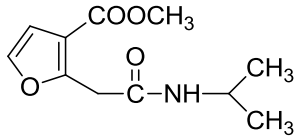
Yukarıdaki 3.2.4 numaralı prosedür uygulandı ve metilamin yerine etilamin eklendi. Beyaz katı amit **80b** elde edildi. (2,75 g %80). e.n : 108–110 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.45 (br. s, 1H, -NH-), 3.90 (s, 2H, -CH₂-), 3.86 (s, 3H, COOCH₃), 3.25 (dq, J = 5.6, 7.3 Hz, 2H, -NH-CH₂-CH₃), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 167.2, 164.7, 156.0, 141.8, 114.6, 110.5, 51.7, 36.3, 34.5, 14.6.

IR (ATR) ν_{\max} : 3290, 2980, 1710, 1644, 1613, 1549, 1430, 1307, 1257, 1200, 1157, 1962 cm⁻¹.

Elementel analiz C₁₀H₁₃NO₄ (211.21) için hesaplanan : C, 56.86; H, 6.20; N, 6.63. Bulunan : C, 56.68; H, 6.06; N, 6.78.



3.2.6. Metil 2-[2-(izopropilamino)-2-okzoetil]-3-furoat

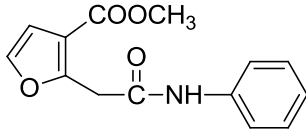
Yukarıdaki 3.2.4 numaralı prosedür uygulandı ve metilamin yerine izopropilamin eklendi. Beyaz katı amit **80c** elde edildi. (2,86 g %78). e.n : 126–128 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.30 (br. s, 1H, -NH-), 4.01 (d. septet, J = 5.4, 6.6 Hz, 1H, -NH-CH-(CH₃)₂), 3.87 (s, 2H, -CH₂-), 3.86 (s, 3H, COOCH₃), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H, -CH-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 166.4, 164.7, 156.0, 141.8, 114.5, 110.6, 51.7, 41.5, 36.5, 22.5.

IR (ATR) ν_{\max} : 3293, 2967, 1714, 1636, 1541, 1435, 1311, 1203, 1064 cm⁻¹.

Elementel analiz C₁₁H₁₅NO₄ (225.10) için hesaplanan : C, 58.66; H, 6.71; N, 6.22. Bulunan : C, 58.84; H, 6.65; N, 6.07.



3.2.7. Metil 2-(2-anilino-2-okzoetil)-3-furoat

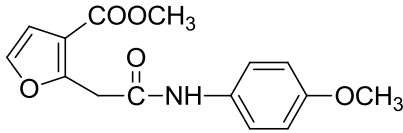
Yukarıdaki 3.2.4 numaralı prosedür uygulandı ve metilamin yerine anilin eklendi. Beyaz katı amit **80d** elde edildi. (3,46 g %82). e.n : 104–106 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.90 (br. s, 1H, -NH-), 7.51–7.48 (m, 2H, aromatik), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.31–7.27 (m, 2H, aromatik), 7.07 (tt, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H, aromatik), 6.67 (d, J = 2.0 H, 1H, C=CH), 4.03 (s, 2H, -CH₂-), 3.92 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 165.6, 165.4, 155.7, 142.0, 138.1, 128.9, 124.1, 119.6, 114.7, 110.5, 52.0, 37.8.

IR (ATR) ν_{\max} : 3247, 3191, 3131, 2870, 1712, 1661, 1601, 1542, 1439, 1342, 1310, 1199, 1156, 1064 cm⁻¹.

Elementel analiz C₁₄H₁₃NO₄ (259.26) için hesaplanan : C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40. Bulunan : C, 64.52; H, 4.94; N, 5.67.



3.2.8. Metil 2-{2-[(4-metoksifenil)amino]-2-okzoetil}-3-furoat

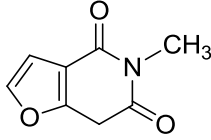
Yukarıdaki 3.2.4 numaralı prosedür uygulandı ve metilamin yerine *p*-anisidin eklendi. Beyaz katı amit **80e** elde edildi. (3,58 g %76). e.n : 132–134 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.70 (br. s, 1H, -NH-), 7.42–7.38 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, aromatik), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.85–6.81 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, aromatik), 6.67 (d, J = 2.0 H, 1H, C=CH), 4.01 (s, 2H, -CH₂-), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.77 (s, 3H, -OCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 165.4, 165.2, 156.2, 155.8, 141.9, 131.2, 121.3, 114.7, 114.0, 110.5, 55.4, 51.9, 37.4.

IR (ATR) ν_{\max} : 3254, 3190, 1703, 1654, 1541, 1508, 1440, 1315, 1246, 1207, 1160, 1067 cm⁻¹.

Elementel analiz C₁₅H₁₅NO₅ (289.28) için hesaplanan : C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84.
Bulunan : C, 62.12; H, 5.42; N, 4.72.



3.2.9. 5-Metilfuro[3,2-*c*]piridin-4,6(5*H*,7*H*)-dion

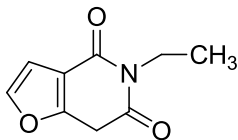
Amit bileşiği **80a** (0.95 g, 4.82 mmol), THF (25 ml) içerisinde çözüldü. Karışıma, metanol içerisinde hazırlanmış KOH çözeltisi (5.0 mL, 10 mmol, 2M) eklendikten sonra 50 °C de 2 saat karıştırıldı. TLC reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Karışım HCl (1M) çözeltisi ile asitleştirildi (pH=2) ve etil asetat (4 x 50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc (2:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Beyaz katı heterosiklik bileşik **26a** elde edildi (0.56 g, %70). e.n : 140–142 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 3.93 (s, 2H, -CH₂-), 3.23 (s, 3H, -N-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 168.0, 161.6, 155.3, 144.2, 114.1, 107.6, 33.3, 26.6.

IR (ATR) ν_{max} : 3113, 1710, 1671, 1330, 1285, 1249, 1224, 1145, 1106, 1062 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) : Bulunan (M + H)⁺ : 166.05042. C₈H₈NO₃ için hesaplanan : 166.04987.



3.2.10. 5-Etilfuro[3,2-*c*]piridin-4,6(5*H*,7*H*)-dion

Amit bileşiği **80b** (0.45 g, 2.13 mmol), THF (10 ml) içerisinde çözüldü. Karışıma, metanol içerisinde hazırlanmış KOH çözeltisi (2.13 mL, 4.26 mmol, 2M) eklendikten sonra 25 °C de 2 saat karıştırıldı. TLC reaksiyonun tamamlandığını gösterdi. Karışım

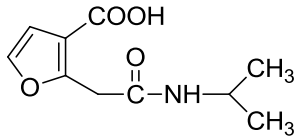
HCl (1M) çözeltisi ile asitleştirildi (pH=2) ve etil asetat (4 x 50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün hekzan/EtOAc (3:1) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Beyaz katı heterosiklik bileşik **26b** elde edildi (0.32 g, %84). e.n : 85–87 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 3.98 (s, 2H, -CH₂-), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -N-CH₂-CH₃), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ : 167.5, 161.3, 155.3, 144.1, 114.2, 107.6, 35.0, 33.4, 13.2.

IR (ATR) ν_{\max} : 3142, 1938, 2887, 1711, 1669, 1463, 1399, 1320, 1266, 1214, 1111, 1000 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺) : Bulunan (M - H)⁺ : 178.05369. C₉H₈NO₃ için hesaplanan : 178.05097.



3.2.11. 2-[2-(İzopropilamino)-2-okzoetil]-3-furoik asit

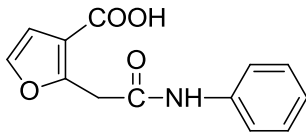
Ester **80c** (0,4 g, 1.78 mmol), THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma, metanol içerisinde hazırlanmış KOH çözeltisi (1.8 mL, 3.6 mmol, 2M) damla damla eklendi ve 40 °C de 90 dakika karıştırıldı. TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdi. Karışım HCl (1M) çözeltisi ile asitleştirildi (pH=2) ve etil asetat (4 x 75 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz katı asit **82c** elde edildi (0.31 g, %83). e.n : 208–210 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.56 (br. s, 1H, COOH), 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H, -NH-), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H, C=CH), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 3.80 (oktet, J = 6.6 Hz, 1H, -NH-CH-(CH₃)₂), 3.79 (s, 2H, -CH₂-), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 6H, -CH-(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.9, 164.5, 155.9, 141.9, 115.3, 110.7, 40.6, 34.4, 22.3.

IR (ATR) ν_{max} : 3297, 2980, 1683, 1637, 1605, 1543, 1518, 1436, 1311, 1242, 1206, 1172, 1123, 1061 cm^{-1} .

Elementel analiz $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (211.21) için hesaplanan : C, 56.86; H, 6.20; N, 6.63.
Bulunan : C, 56.97; H, 6.03; N, 6.41.



3.2.12. 2-(2-Anilino-2-okzoetil)-3-furoik asit

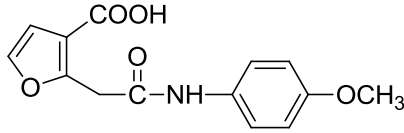
Ester **80d** (0,5 g, 1.93 mmol), THF (10 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma, metanol içerisinde hazırlanmış KOH çözeltisi (1.95 mL, 3.9 mmol, 2M) damla damla eklendi ve 50 °C de 90 dakika karıştırıldı. TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdi. Karışım HCl (1M) çözeltisi ile asitleştirildi (pH=2) ve etil asetat (4 x 80 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı, MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz katı asit **82d** elde edildi (0.38 g, %81). e.n : 196–198 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.68 (br. s, 1H, COOH), 10.20 (br. s, 1H, -NH-), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C=CH), 7.57 (br. d, $J = 7.9$ Hz, 2H, aromatik), 7.30 (br. t, $J = 7.9$ Hz, 2H, aromatik), 7.05 (br. t, $J = 7.4$ Hz, 1H, aromatik), 6.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C=CH), 4.11 (s, 2H, - CH_2 -).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ : 166.0, 164.5, 155.3, 142.2, 139.0, 128.7, 123.3, 119.0, 115.7, 110.8, 35.5.

IR (ATR) ν_{max} : 3280, 1732, 1683, 1652, 1557, 1540, 1506, 1456, 1310, 1240, 1180, 1130, 1060 cm^{-1} .

Elementel analiz $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (245.23) için hesaplanan : C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71.
Bulunan : C, 63.43; H, 4.28; N, 5.89.



3.2.13. 2-{2-[(4-Metoksifenil)amino]-2-okzoetil}-3-furoik asit

Ester **80e** (0,75 g, 2.60 mmol), THF (25 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma, metanol içerisinde hazırlanmış KOH çözeltisi (6.5 mL, 13 mmol, 2M) damla damla eklendi ve 70 °C de 2 saat karıştırıldı. TLC hidrolizinin tamamlandığını gösterdi. Karışım HCl (1M) çözeltisi ile asitleştirildi (pH=2) ve etil asetat (4 x 100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaCl çözeltisi (150 mL) ile yıkandı, MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Elde edilen ham ürün kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz katı asit **82e** elde edildi (0.61 g, %86). e.n : 225–227 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.41 (br. s, 1H, COOH), 10.10 (br. s, 1H, -NH-), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 7.49–7.45 (m, AA'BB' sisteminin A kısmı, 2H, aromatik), 6.90–6.85 (m, AA'BB' sisteminin B kısmı, 2H, aromatik), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C=CH), 4.07 (s, 2H, -CH₂-), 3.71 (s, 3H, -OCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165.5, 164.6, 155.4, 155.2, 142.1, 132.1, 120.6, 115.7, 113.8, 110.8, 55.1, 35.3.

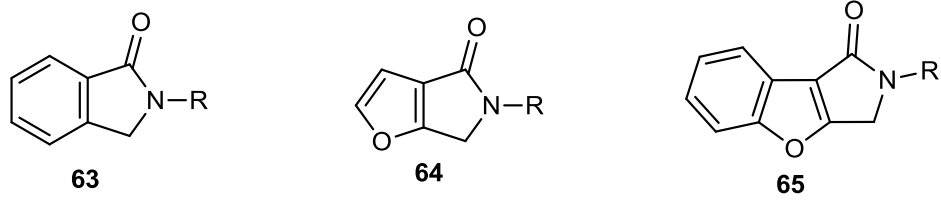
IR (ATR) ν_{\max} : 3289, 1690, 1659, 1599, 1540, 1510, 1438, 1312, 1236, 1179, 1128, 1058 cm⁻¹.

Elementel analiz C₁₄H₁₃NO₅ (275.26) için hesaplanan : C, 61.09; H, 4.76; N, 5.05. Bulunan : C, 60.79; H, 4.78; N, 5.10.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

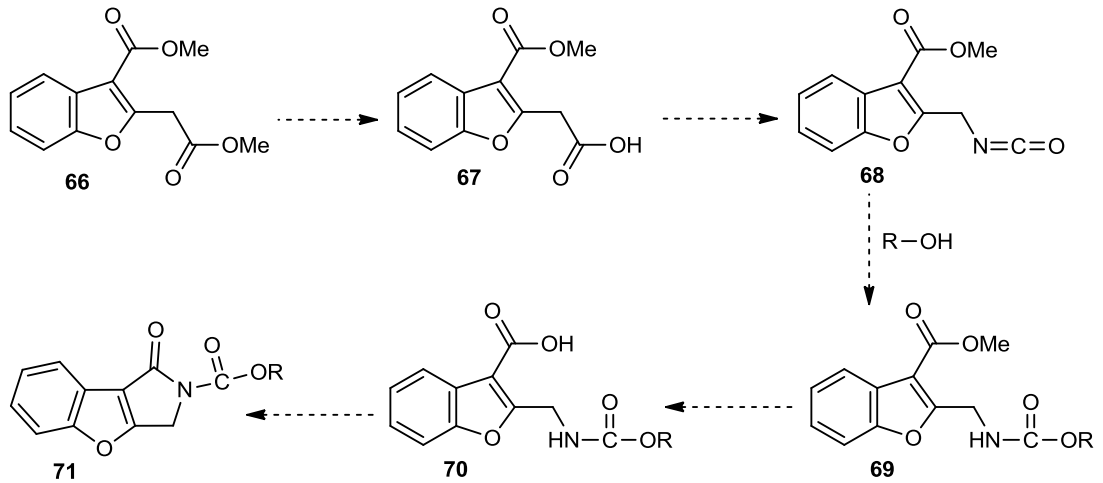
4.1. Benzofuran Bileşiklerinin Sentez Çalışması

İzoindolinon (**63**) iyi bilinen heterosiklik iskeletlerdendir ve bazı türevleri önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Bununla birlikte furo-pirolon heterosiklik bileşiği **64** yaygın değildir. Birkaç türevi Balcı ve grubu tarafından sentezlenmiştir.⁵¹ Benzofuro-pirolon iskeleti **65** ise literatürde henüz bilinmemektedir (Figür 4.1). Bu tez çalışmasının amacı çeşitli farmakolojik özellik göstermesi beklenen benzofuro-pirolon heterosiklik bileşiği **65**'in sentezlenmesidir.



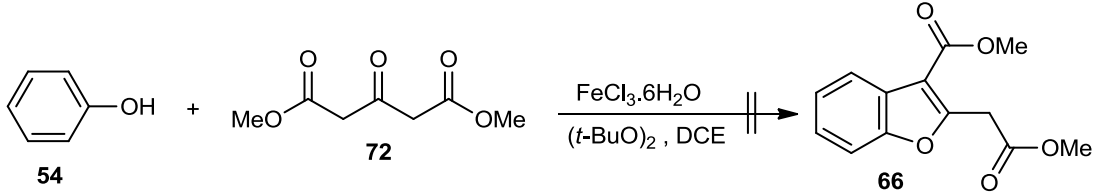
Figür 4.1. İzoindolinon, furo-pirolon ve benzofuro-pirolon heterosiklik bileşikleri

Bu amaç doğrultusunda Şekil 4.1'de gösterildiği üzere bir sentetik plan tasarlandı. Çünkü bu yöntem furo-pirolon **64** türevlerinin sentezinde başarılı olmuştur. Bu yöntemle önce literatürde henüz bilinmeyen aromatik halkaya bir konjuge ve birde konjuge olmayan diester **66**'nın sentezi gerekmektedir.



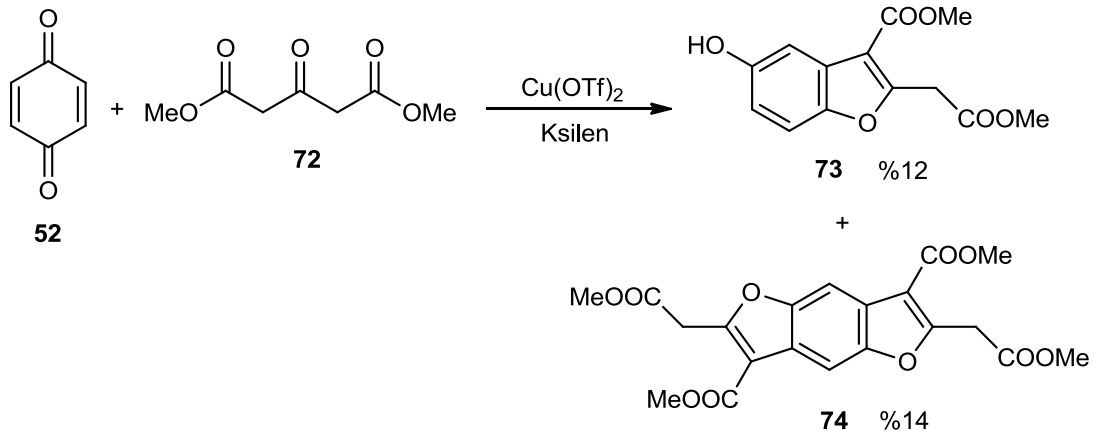
Şekil 4.1. Benzofuro-pirolon bileşiklerinin sentez planı

Benzofuran **66**'nın sentezi için kaynak araştırma kısmında anlatılan yöntemlerden bazıları denendi. Buna göre fenol **54** ve dikarboksilat **72** çıkış maddeleri olarak alındı. Bu iki madde dikloroetan (DCE) içerisinde çözüldü, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve di-*ter*-bütil peroksit eklenerek ısıtıldı. Fakat istenilen benzofuran bileşiği elde edilememiştir (Şekil 4.2). Karmaşık bozunmuş ve çok kirli reaksiyon karışımı oluştu.



Şekil 4.2. Benzofuran sentez çalışması

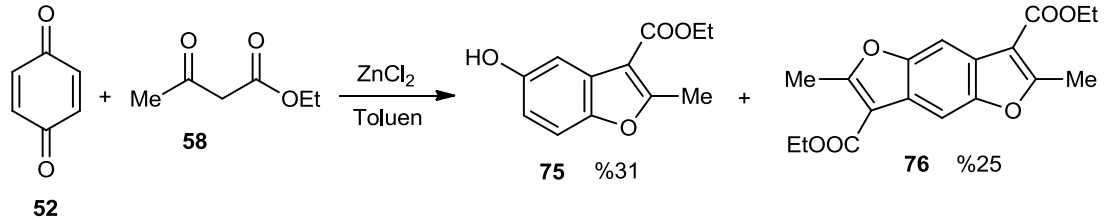
Benzofuran sentezi için diğer bir yöntem denendi. Bu yöntemde *p*-benzokinon (**52**) ile dikarboksilat **72** $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizörü ortamında yüksek sıcaklıkta tepkimeye sokuldu. Çeşitli çözücüler (tolüen, benzen ve ksilen) içerisinde denendi ve en iyi verimin ksilen içerisinde olduğu anlaşıldı. Hedeflenen benzofuran bileşiği **73** % 12 verimle elde edildi. Bunun yanında %14 civarlarında yan ürün dimer bileşiği **74** oluştu (Şekil 4.3). Verimin çok düşük olması ve yan ürünün oluşmasından dolayı bu yöntemde başlangıç maddesi olacak benzofuran sentezi için uygun değildi.



Şekil 4.3. Sentezlenen benzofuranlar

Benzofuran **73** ve dimer **74** bileşikleri NMR ve HRMS spektroskopi yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Benzofuran **73**'ün ^1H NMR spektrumu 7.40 ($J = 2.7$ Hz) ve 7.31 ($J = 8.8$ Hz) ppm de iki dublet ve 6.84 ($J = 2.7, 8.8$ Hz) ppm de bir dubletin dubletini göstermiştir. Bu veriler aromatik yapıyı doğrulamaktadır. Bunun yanında $-\text{CH}_2-$ grubu 4.24 ppm ve ester protonları da 3.93 ve 3.75 ppm de rezonans olarak yapıyı tamamlamaktadır. Ayrıca HRMS spektrumu $(\text{M} + \text{Na})^+$ 287.05579 sinyali ile molekülün kütleini doğrulamaktadır. Dimer **74**'ün ^1H NMR spektrumunda ise aromatik bölgede 8.05 ppm de sadece bir singlet gözükme ve ^{13}C NMR spektrumunda aromatik bölgede 5 sinyal gözükme. Bu veriler molekülün simetrik yapısını doğrulamaktadır. HRMS spektrumu ise $(\text{M} + \text{Na})^+$ 441.08399 sinyali ile molekülün kütleini doğrulamaktadır.

Literatürlerde *p*-benzokinon (**52**) ve β -dikarbonil bileşikleri ile benzofuran sentez çalışmalarında dimer yan ürünlerinin oluştuğu belirtilmektedir. Zhou yaptığı bir çalışmada *p*-benzokinon (**52**) ve β -dikarbonil **58**'in %31 verimle benzofuran **75** ve %25 verimle dimer ürünü **76**'nın oluştuğunu göstermiştir (Şekil 4.4).⁵²



Şekil 4.4. Dimer oluşumunu gösteren literatür örneği

Hedeflenen Benzofuro-pirolon **65** türevlerinin sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanacağımız benzofuran **73** iyi verimle ve bol miktarda sentezlenmesi gerekiyordu. Fakat istenilen sonuç alınmadığından bu tezin çalışması başka heterosiklik bileşiklerin sentezine kaydırılmıştır.

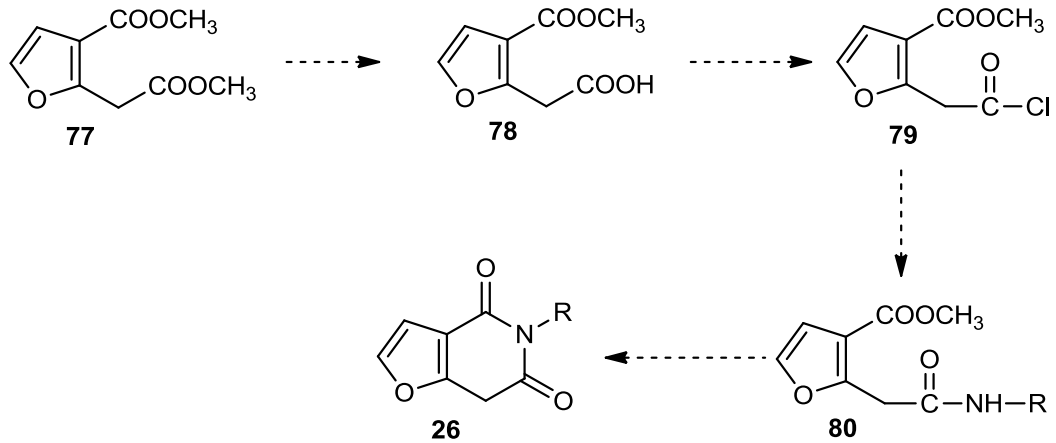
4.2. Furo-izokinolin-1,3-dion Türevleri

İzokinolin-1,3-dion türevleri **24** literatürde yaygın olarak bilinmekte ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahipler. Bununla birlikte benzen halkasının furan halkası ile yer değiştirmesi sonucu oluşan heterosiklik iskelet furo-izokinolin-1,3-dion türevleri **26** bilinmemektedir. Bu tezin amacı furo-izokinolin-1,3-dion türevleri **26**'nın sentezlenmesi ve bu sentez için bir metot geliştirilmesidir (Figür 4.2).



Figür 4.2. İzokinolin-1,3-dion ve furo-izokinolin-1,3-dion iskeleti

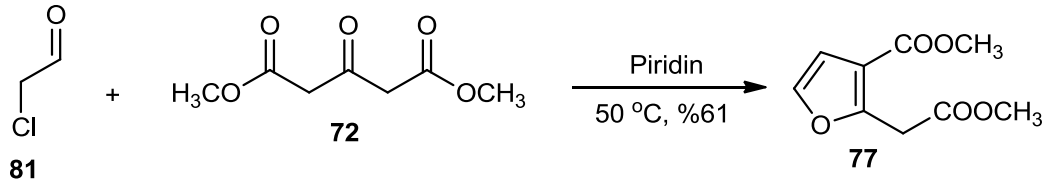
Planlanan metot şu şekildedir. Önce başlangıç maddesi olarak furan halkasına bir konjuge ve birde konjuge olmayan diester bileşiği **77** sentezlenecek. Daha önceki çalışmalar⁵³ konjuge olmayan ester grubunun reaktivitesinin daha fazla olduğunu gösterdiğinden kontrollü bir hidroliz sonucu mono-asit **78** elde edilecek. Bu asit grubu açıl klorür **79** üzerinden çeşitli amit türevlerine **80** dönüştürülecek. Sonra bu amit türevlerinin çeşitli bazlarla tepkimesi sonucu azot üzerindeki proton koparılacak ve bir intra moleküler katılma sağlanarak furo-izokinolin-1,3-dion türevleri **26** elde edilecek (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin sentez planı

4.2.1. Furan halkasına bağlı diester bileŖięinin sentezi

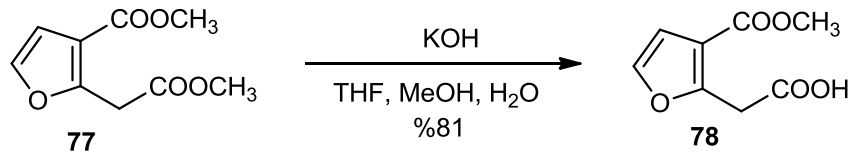
Furo-izokinolin-1,3-dion **26** turevlerinin sentez alıŖmasına diester **77**'nin sentezi ile baŖlanmıŖtır. Diester **77**, literatür metodu kullanılarak kolayca elde edilebilen kloro-asetaldehit **81** ve dimetil 1,3-asetondikarboksilat **72**'nin piridin içerisinde 50 °C'de reaksiyonu ile %61 verimle elde edildi (Ŗekil 4.6).⁵⁴



Ŗekil 4.6. Furo-diester sentezi

4.2.2. Diester bileŖięinin kontrollü hidrolizi

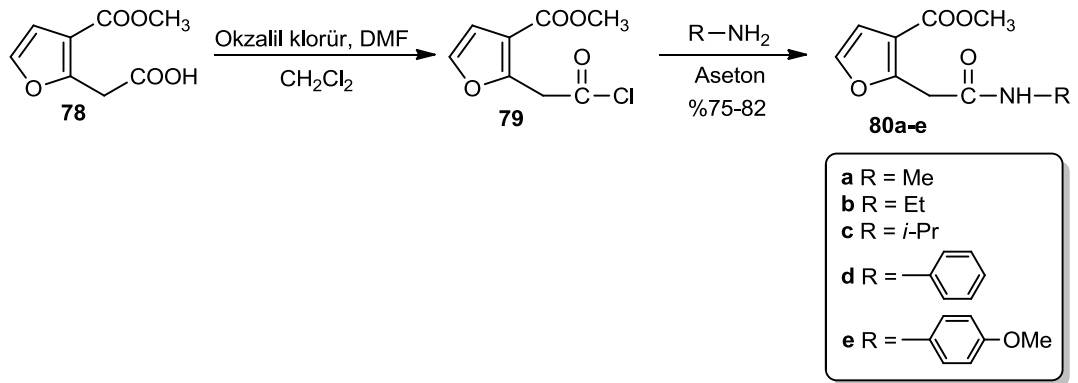
alıŖmanın bu kısmında amaç konjuge olmayan ester fonksiyonel grubunu kontrollü hidroliz ederek karboksilik asitlere donüŖtürmekti. Daha önceki alıŖmalar konjuge olan kısmın reaktivitesinin konjuge olmayan kısımdan daha fazla olduğunu gösterdiğinden bu donüŖüm için herhangi bir problem yaŖanmamıŖtır. Diester **77** THF ve su içerisinde çözöldükten sonra 0 °C ye soğutuldu. Bu çözeltiye, metanol içerisinde hazırlanmıŖ KOH özeltisi (2M) eklendi ve 2 saat karıŖtırıldı. Reaksiyon karıŖımı kolon kromatografisi ile saflaŖtırılarak mono-asit **78** iyi bir verimle elde edildi (Ŗekil 4.7). ¹H-NMR spektrumunda 10.76 ppm de broad singletin ve 3.81 ppm de sadece bir tane singletin gözükmesi **78** numaralı mono-asit bileŖięinin olduğunu göstermiŖtir.



Ŗekil 4.7. Diesterin kontrollü hidrolizi

4.2.3. Amit Türevlerinin Sentezi

Hedeflenen heterosiklik bileşiğinin sentezlenebilmesi için **78** numaralı mono-asitin karboksilik asit kısmının amit türevlerine dönüştürülmesi gerekli idi. Bu dönüşüm için literatürde bilinen değişik yöntemler var. Bu çalışmada dönüşüm açıl klorürler üzerinden gerçekleştirildi. Mono-asit **78** diklorometan içerisinde çözüldükten sonra okzalil klorür ve birkaç damla DMF eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü uçurularak açıl klorür **79** elde edildi. Elde edilen bu açıl klorür saflaştırılmadan amit türevlerinin sentezi için doğrudan kullanıldı. Aminler açıl klorürlerle çok kolay tepkimeye girerek amit bileşiklerini oluştururlar. Elde etmiş olduğumuz bu açıl klorür **79** sırası ile metilamin, etilamin, izopropilamin, anilin ve 4-metoksianilin ile tepkimeye sokuldu. %75-82 arası çok iyi verimlerle amit türevleri **80a-e** sentezlendi (Şekil 4.8). Sentezlenen bu amit türevleri NMR spektroskopisi ile karakterize edildi. ^1H NMR spektroskopisinde alifatik grupların bağlandığı amit türevlerinde $-\text{NH}-$ protonları 6.30, 6.40, 6.45 ppm de ve ayrıca **80a**'da azot atomuna bağlı $-\text{CH}_3$ protonlar 2.77 ppm de dublet ($J = 4.8$ Hz), **80b**'de azot atomuna bağlı $-\text{CH}_2-$ protonları 3.25 ppm de dubletin kuarteti ($J = 5.6, 7.3$ Hz) ve **80c**'de ise azot atomuna bağlı $-\text{CH}-$ protonu dubletin septeti ($J = 5.4, 6.6$ Hz) şeklinde rezonans olarak amit oluşumunu doğrulamışlardır. Aromatik grupların bağlandığı amit türevlerinde ise $-\text{NH}-$ protonları 8.70 ve 8.90 ppm de ve benzen halkası üzerindeki protonlar ilgili aromatik bölgede (7.51–6.81 ppm) gözükerek **80d-e** amit türevlerinin oluştuğunu göstermişlerdir. Bunun yanında yapılar ^{13}C NMR spektroskopisi ile de doğrulanmıştır.

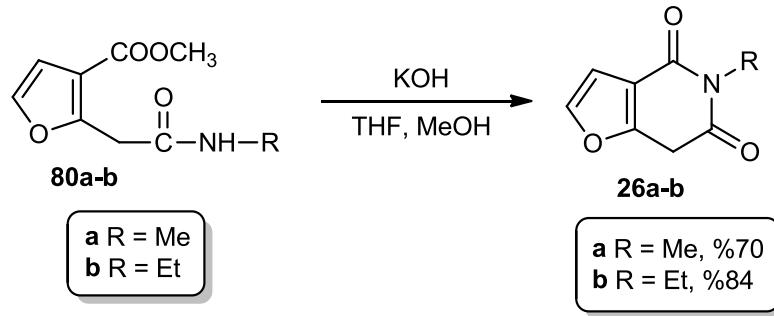


Şekil 4.8. Amit türevlerinin sentezi

4.2.4. Furo-izokinolin-1,3-dion Türevlerinin Sentezi

Hedeflenen furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin sentezi için amit türevleri **80a-e** çeşitli bazlarla tepkimeye sokuldu. Amaç azot atomu üzerindeki protonu koparıp bir intramoleküler katılmanın gerçekleşmesidir. Önce, hacimli ve nükleofilik özelliği olmayan kuvvetli baz lityum bis(trimetilsililamit) ile reaksiyon denendi fakat istenilen halkalaşma olmadı. Karakterize edilemeyen tamamen bozunma ürünleri oluştu. Daha sonra potasyum hidroksit ile denendi. Buna göre amit türevleri THF içerisinde çözüldü ve metanol içerisinde hazırlanmış potasyum hidroksit eklendi ve çeşitli sıcaklıklarda reaksiyon takip edildi. Alkil grubunun metil olduğu amit türevinde **80a** 50 °C de istenilen furo-izokinolin-1,3-dion türevi **26a** %70 verimle elde edildi. Aynı zamanda alkil grubunun etil olduğu amit türevi **80b** 25 °C de amaçlanan furo-izokinolin-1,3-dion türevi **26b**'ye %84 gibi iyi verimle dönüştürüldü (Şekil 4.9). Diğer amit türevleri **80c-e** ile kullanılan baz miktarı ve sıcaklık değiştirilerek birçok deneme yapılmasına rağmen ilgili furo-izokinolin-1,3-dion iskeleti elde edilemedi.

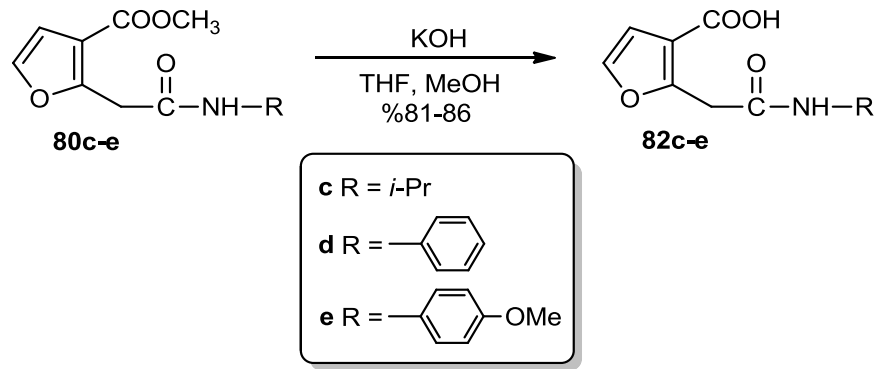
¹H NMR spektrumunda **26a-b** numaralı furo-izokinolin-1,3-dion bileşiklerinde amit **80a-b**'de bulunan –NH– protonları gözükmedi. Bunun yanında **26a** numaralı bileşikte 3.23 ppm de –N–CH₃ protonları singlet ve **26b** numaralı bileşikte ise –N–CH₂–CH₃ grubunun –CH₂– protonları 3.96 ppm de kuartet piklerini gösterdiler. Bu sonuçlar halkalaşmanın oluştuğunu göstermektedir. Bu bileşiklerin yapıları yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi (HRMS) ile de doğrulandı. Bileşik **26a** 166.05042 de bir pik verdi. Bu sonuç molekülün (M + H) değerine (166.04987) eşittir. Bileşik **26b** ise 178.05369 de bir pik verdi. Bu sonuç da molekülün (M - H) değerine (178.05097) eşittir.



Şekil 4.9. Halkalaşma tepkimeleri

R alkil grubunun izopropil, fenil ve 4-metoksifenil olduğu amit türevlerinde **80c-e** yukarıda belirtildiği üzere bir halkalaşma gerçekleşmedi. Sıcaklık değiştirilerek deneylere devam edildi. Amit türevleri THF ve metanol içerisinde çözüldükten sonra KOH eklenerek reaksiyon takip edildi. Oda sıcaklığında hiçbir reaksiyonun olmadığı gözlemlendi. Reaksiyon sıcaklığı arttırıldığında ise beklenen halkalaşma ürünü yerine hidroliz ürünleri **82c-e**'nin oluştuğu gözlemlendi. Ayrıca yüksek sıcaklıkta ilgili hidroliz ürünleri daha iyi verimlerle elde edildi (Şekil 4.10).

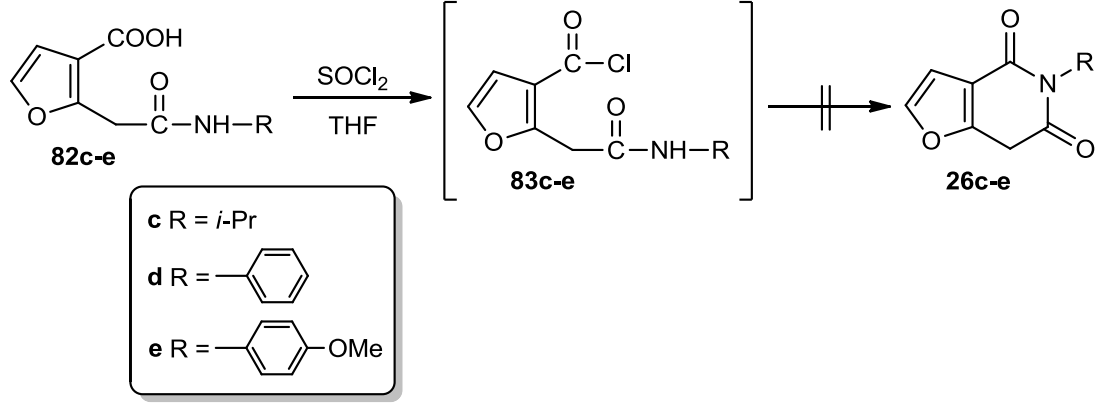
Karboksilik asit **82c-e**'lerin ¹H NMR spektrumunda –COOH protonları sırası ile 12.56, 12.68 ve 12.41 ppm de ve –NH– protonları ise 7.92, 10.20 ve 10.10 ppm de rezonans olmuşlardır. Bunun yanında –COOCH₃ protonları ise gözükmemiştir. Bu veriler halkalaşma ürünlerinin olmadığını ve oluşan ürünlerin asit **82c-e** olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.10. Hidroliz tepkimeleri

Karboksilik asitler tiyonil klorür (SOCl₂)'le kolayca açıl klorürlere dönüştürülürler ve amin türevleri açıl klorürlere çok kolay katılma reaksiyonu vererek amitleri oluştururlar. Bu teknik intramoleküler katılmayla halkalaşma reaksiyonları içinde kullanılır. Balcı ve grubu çalışmalarında bu yöntemle çeşitli yeni heterosiklik bileşikler sentezlemişlerdir.^{51,53b,c} Bu yöntemi kullanarak furoizokinolin-1,3-dion türevleri **26c-e**'nin sentezi denendi. Karboksilik asitler **82c-e** kuru THF içerisinde çözüldükten sonra SOCl₂ eklendi ve karışım ısıtıldı. Fakat beklenen halkalaşma gerçekleşmedi. Her deneme sonucunda başlangıç maddesinin

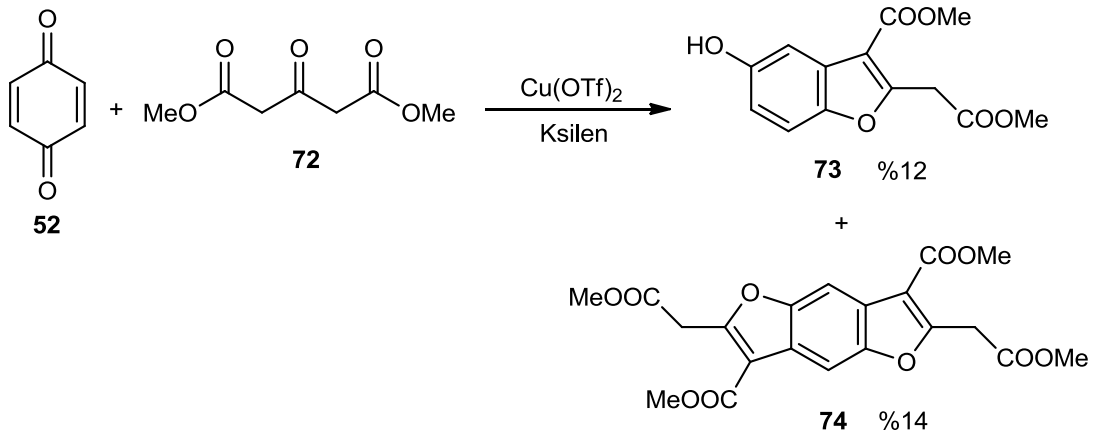
kalmadığı ve karakterize edilemeyen karmaşık bozunma ürünleri elde edildi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Açıl klorür üzerinden halkalaşma tepkimesi çalışması

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

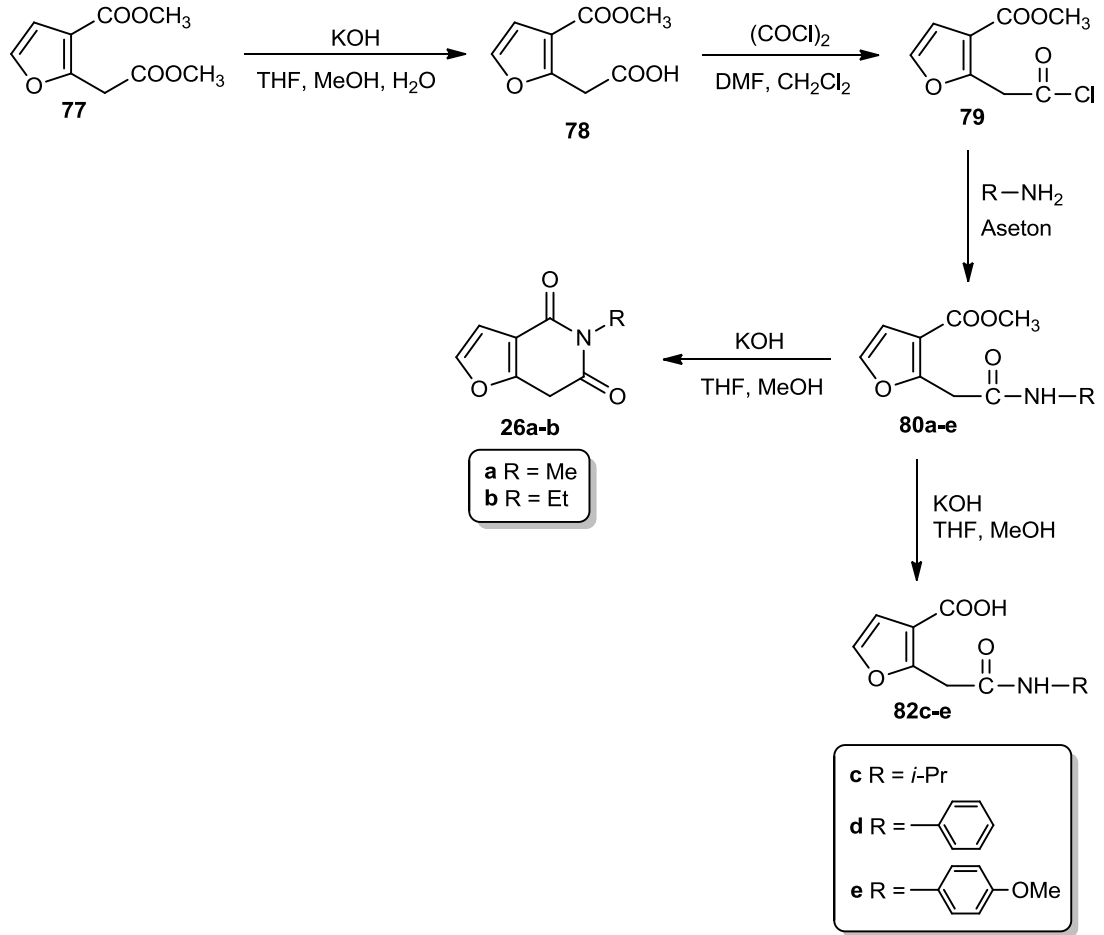
Literatürde henüz bilinmeyen benzofuro-pirolon heterosiklik iskeletinin sentezi bu tezin hedeflerinden bir tanesiydi. Bu sentezin gerçekleşebilmesi için önce aromatik halkaya bir konjuge ve birde konjuge olmayan diesterin sentezi gerekmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda diester **73** % 12 verimle ancak sentezlenebildi ve bu verim hedef molekülün sentezi için yeterli değildi. Bundan dolayı bu çalışma şimdilik burada durduruldu.



Şekil 5.1. Sentezlenen benzofuranlar

Bu çalışmanın diğer bir amacı da furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin senteziydi. Önce başlangıç maddesi olarak diester **77** literatür yöntemi ile sentezlendi. Bu diester sıcaklık kontrol altında tutularak hidroliz edildi ve ilgili mono-asit **78** elde edildi. Daha sonra bu mono-asit okzalil klorürle açıl klorür **79**'a dönüştürüldü. Bu açıl klorürün farklı aminlerle katılma tepkimesi sonucu amit türevleri **80a-e** sentezlendi. Bu amit türevlerinin KOH ile tepkimeleri sonucu ilgili yeni heterosiklik bileşikler furo-izokinolin-1,3-dion türevleri **26a-b** ilk defa sentezlenmiş oldu. R alkil gruplarının izopropil, fenil ve 4-metoksifenil olduğu durumda ise kapanma ürünü yerine hidroliz ürünleri oluştu. Sıcaklık ve eklenen KOH'in miktarı değiştirilerek kapanma ürünü araştırıldı. Fakat istenilen sonuca ulaşamadı (Şekil 5.2). İstenilen halkalaşma tepkimesi izopropil grubunun sterik ve fenil ve 4-metoksifenil gruplarının ise hem sterik hem de mezomerik etkilerinden

dolayı gerçekleşmediği düşünülmektedir. Diğer bir yöntemle göre asit **82c-e**'lere tiyonil klorür eklenerek intramoleküler kapanma arandı. Fakat, bu çalışma sonunda halkalaşma ürünleri yerine bozunma ürünleri elde edildi.



Şekil 5.2. Furo-izokinolin-1,3-dion türevlerinin sentez şeması

Bu tez çalışmasında iki adet furo-izokinolin-1,3-dion türevi sentezlenmiştir. Daha fazla türevin sentezi için ilerleyen çalışmalarda farklı yöntemler geliştirilebilir. Bundan sonra bu yöntemlerin geliştirmesi üzerine çalışma devam edecektir.

6. KAYNAKLAR

- (a) Morimoto, Y.; Matsuda, F.; Shirahama, H. *Synlett* **1991**, 202; (b) Balasubramanian, M.; Keay, J. G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 5, p 245; (c) Michael, J. P. *Nat. Prod.Rep.* **1997**, 14, 605; (d) Markees, D. G.; Dewey, V. C.; Kidder, G. W. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 324; (e) Campbell, S. F.; Hardstone, J. D.; Palmer, M. J. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1031; (f) Maguire, M. P.; Sheets, K. R.; McVety, K.; Spada, A. P.; Zilberstein, A. J. *Med. Chem.* **1994**, 37, 2129; (g) Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1021.
- (a) Stocks, P. A.; Raynes, K. J.; Ward, S. A. *Antimalarial Chemother* **2001**, 235; (b) Chauhan, P. M. S.; Srivastava, S. K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1535.
- Dube, D.; Blouin, M.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Desmarais, S.; Ethier, D.; Falguyret, J. P.; Friesen, R. W.; Girard, M.; Girard, Y.; Guay, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1255–1260.
- (a) Morizawa, Y.; Okazoe, T.; Wang, S.-Z.; Sasaki, J.; Ebisu, H.; Nishikawa, M.; Shinyama, H. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 83; (b) Ferrarini, P. L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Greco, R.; Manera, C.; Martinelli, A.; Nieri, P.; Saccomanni, G. *Eur. J. Chem.* **2000**, 35, 815.
- (a) Mogilaiah, K.; Chowdary, D. S.; Rao, R. B. *Indian J. Chem.* **2001**, 40B, 43; (b) Chen, Y.-L.; Fang, K.-C.; Sheu, J.-Y.; Hsu, S.-L.; Tzeng, C.-C. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2374.
- (a) Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1021; (b) Kalluraya, B.; Sreenizasa, S. *Farmaco* **1998**, 53, 399.
- (a) Lilienkampf, A.; Mao, J.; Wan, B.; Wang, Y.; Franzblau, S. G.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2109; (b) de Souza, M. V. N.; Pais, K. C.; Kaiser, C. R.; Peralta, M. A.; Ferreira, M. de L.; Lourenco, M. C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1474.
- Chen, S.; Chen, R.; He, M.; Pang, R.; Tan, Z.; Yang, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1948.

9. (a) Chen, Y. L.; Fang, K. C.; Sheu, J. Y. S.; Hsu, L.; Tzeng, C. C. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2374; (b) Golas, J. M.; Arndt, K.; Etienne, C.; Lucas, J.; Nardin, D.; Gibbons, J.; Frost, P.; Ye, F.; Boschelli, D. H.; Boschelli, F. *Cancer Res.* **2003**, 63, 375.
10. (a) Kirk-Athmer. *Chemical Technology, Quinoline and Isoquinoline*, John Wiley & Sons, sayfa. 1-6; (b) Bonner, T. G.; Barnard, M. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4176–4180; (c) Evans, P.; Hogg, P.; Grigg, R.; Nurnabi, M.; Hinsley, J.; Sridharan, V.; Suganthan, S.; Korn, S.; Collard, S.; Muir, J. E. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9696–9704.
11. Friedländer, P. *Chemische Berichte* **1882**, 15, 2572.
12. (a) Gladiali, S.; Chelucci, G.; Mudadu, M. S.; Gastaut, M.-A.; Thummel, R. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 400; (b) Dormer, P. G.; Eng, K. K.; Farr, R. N.; Humphrey, G. R.; McWilliams, J. C.; Reider, P. J.; Sager, J. W.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 467.
13. (a) Fehnel, E. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 565; (b) Fehnel, E. A. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2899; (c) Yadav, J. S.; Rao, P. P.; Sreenu, D.; Rao, R. S.; Kumar, V. N.; Nagaiah, K.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7249.
14. (a) McNaughton, B. R.; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4257; (b) De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1647.
15. (a) Arcadi, A.; Chiarini, M.; Giuseppe, S. D.; Marinelli, F. *Synlett* **2003**, 203; (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sreedhar, P.; Rao, R. S.; Nagaiah, K. *Synthesis* **2004**, 2381.
16. (a) Kupeli, E.; Kosar, M.; Yesilada, E.; Husnu, K.; Baser, C. *Life Sci.* **2002**, 72, 645; (b) Piyanuch, R.; Sukhthankar, M.; Wandee, G.; Baek, S.J. *Cancer Lett.* **2007**, 258, 230.
17. (a) Gutteridge, C. E.; Hoffman, M. M.; Bhattacharjee, A. K.; Milhous, W. K.; Gerena, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 786-789; (b) Marugan, J. J.; Zheng, W.; Motabar, O.; Southall, N.; Goldin, E.; Westbroek, W.; Stubblefield, B. K.; Sidransky, E.; Aungst, R. A.; Lea, W. A.; Simeonov, A.; Leister, W.; Austin, C. P. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1033-1058; (c) Serbetci, T.; Genes, C.; Depauw, S.; Prado, S.; Poree, F.-H.; Hildebrand, M.-P.; David-Cordonnier, M.-H.; Michel, S.; Tillequin, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2547-2558.

18. (a) Iida, H.; Katoh, N.; Narimiya, M.; Kikuchi, T. *Heterocycles* **1977**, 6, 2017; (b) Kametani, T.; Enomoto, Y.; Takahashi, K.; Fukumoto, K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2836.
19. Shibata, K.; Hasegawa, N.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *ChemCatChem* **2012**, 4, 1733.
20. (a) Malamas, M. S.; Hohman, T. C.; Millen, J. *J Med Chem* **1994**, 37, 2043; (b) Lazer, E. S.; Sorcek, R.; Cywin, C. L.; Thome, D.; Possanza, G. J.; Graham, A. G.; Churchill, L. *Bioorg Med Chem Lett* **1998**, 8, 1181.
21. Semple, J. E.; Rydzewski, R. M.; Gardner, G. *J Org Chem* **1996**, 61, 7967.
22. Billamboz, M.; Bailly, F.; Lion, C.; Calmels, C.; Andréola, M.-L.; Witvrouw, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; De Luca, L.; Chimirri, A.; Cotellet, P.; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46, 535-546.
23. Chen, Y.-L.; Tang, J.; Kesler, M. J.; Sham, Y. Y.; Vince, R.; Geraghty, R. J.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 467–479.
24. (a) Meng, X.; Zhu, W.; Guo, Z.; Wang, J.; Tian, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 984; (b) Liu, Y.; Xu, Y.; Qian, X.; Liu, J.; Shen, L.; Li, J.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2935; (c) Grabchev, I.; Chovelon, J. M.; *Polym. Adv. Tech.* **2003**, 14, 601; (d) Zhu, W.; Hu, M.; Yao, R.; Tian, H.; Photoch, J. *Photobio. A Chem.* **2003**, 154, 169; (e) Mu, H.; Gong, R.; Ma, Q.; Sun, Y.; Fu, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5525; (f) Senthilvelan, A.; Thirumalai, D.; Ramakrishnan, V. T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4213.
25. Senthilvelan, A.; Thirumalai, D.; Ramakrishnan, V. T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4213.
26. Krishnakumar, V.; Mohan, K.; Badal, K.; Mandal, K.; Nawaz Khan, F.-R. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, 38, 1881.
27. (a) Ozcan, S.; Dengiz, C.; Deliömeroglu, M. K.; Sahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 1495–1497; (b) Ozcan, S.; Balci, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5531–5540; (c) Kang, B.-R.; Shan, A.-L.; Li, Y.-P.; Xu, J.; Lu, S.-M.; Zhang, S.-Q. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2013**, 21, 6956–6964.
28. Shibata, K.; Hasegawa, N.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *ChemCatChem* **2012**, 4, 1733.
29. Billamboz, M.; Bailly, F.; Cotellet, P. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46, 392.

30. (a) Marshall, J. A.; Wang, X. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3387; (b) Mendez-Andino, J.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4095.
31. Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1995**, *54*, 1955.
32. (a) Barma, D. K.; Kundu, A.; Baati, R.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1387-1389; (b) Efremov, I.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9324-9325.
33. (a) Bradshaw, J.; *Chron. Drug Discovery* **1993**, *3*, 45; (b) Hohnjec, M.; Kuftinec, J.; Malnar, M.; Skreblin, M.; Kajfez, F.; Nagl, A.; Blazevic, N. *Analytical Profiles of Drug Substances*, **1986**, *15*, 533; (c) Mascall, M.; Dutta, S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3101-3102.
34. (a) Griffin, A. C.; Hakim, R. E.; Knox, J. *The Journal of Investigative Dermatology* **1958**, *31*, 289-295; (b) Hopkins, C. F.; Belisario, J. C.; Macdonald, E. J.; David, C. T. *The Journal of Investigative Dermatology* **1963**, *41*, 213-223; (c) Fusaro, R. M.; Johnson, J. A. *Dermatologica* **1975**, *150*, 346-351.
35. (a) Carter, G. A.; Chamberlain, K.; Wain, R. L. *Ann. Appl. Biol* **1978**, *88*, 57-64; (b) Nomura, T. *Pog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1988**, *53*, 87-201.
36. (a) Demizu, S.; Kajiyama, K.; Takahashi, K.; Hiraga, Y.; Yamamoto, S.; Tamura, Y.; Okada, K.; Kinoshita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3474-79; (b) Tanaka, H.; Oh-Uchi, T.; Etoh, H.; Sako, M.; Sato, M.; Fukai, T.; Tateishi, Y. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 597-602; (c) Erasto, P.; Bojase-Moleta, G.; Majinda, R. R. T. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 875-880.
37. Russel, G. B.; Shaw, G. J.; Christmas, P. E.; Yates, M. B.; Sutherland, O. R. W. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1417-1420.
38. Sharma, R.; Sharma, A.; Shono, T.; Takasugi, M.; Shirata, A.; Fujimura, T.; Machii, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 1402-1405.
39. Su, B. N.; Cuendet, M.; Hawthorne, M. E.; Kardono, L. B. S.; Rswan, S.; Fong, H. H. S.; Mahta, R. G.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 163-169.
40. (a) Halabalaki, M.; Aligiannis, N.; Papoutsis, Z.; Mitakou, S.; Moutsatsou, P.; Sekeris, C.; Skaltsounis, A. L. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1672-1674; (b) Colliini,

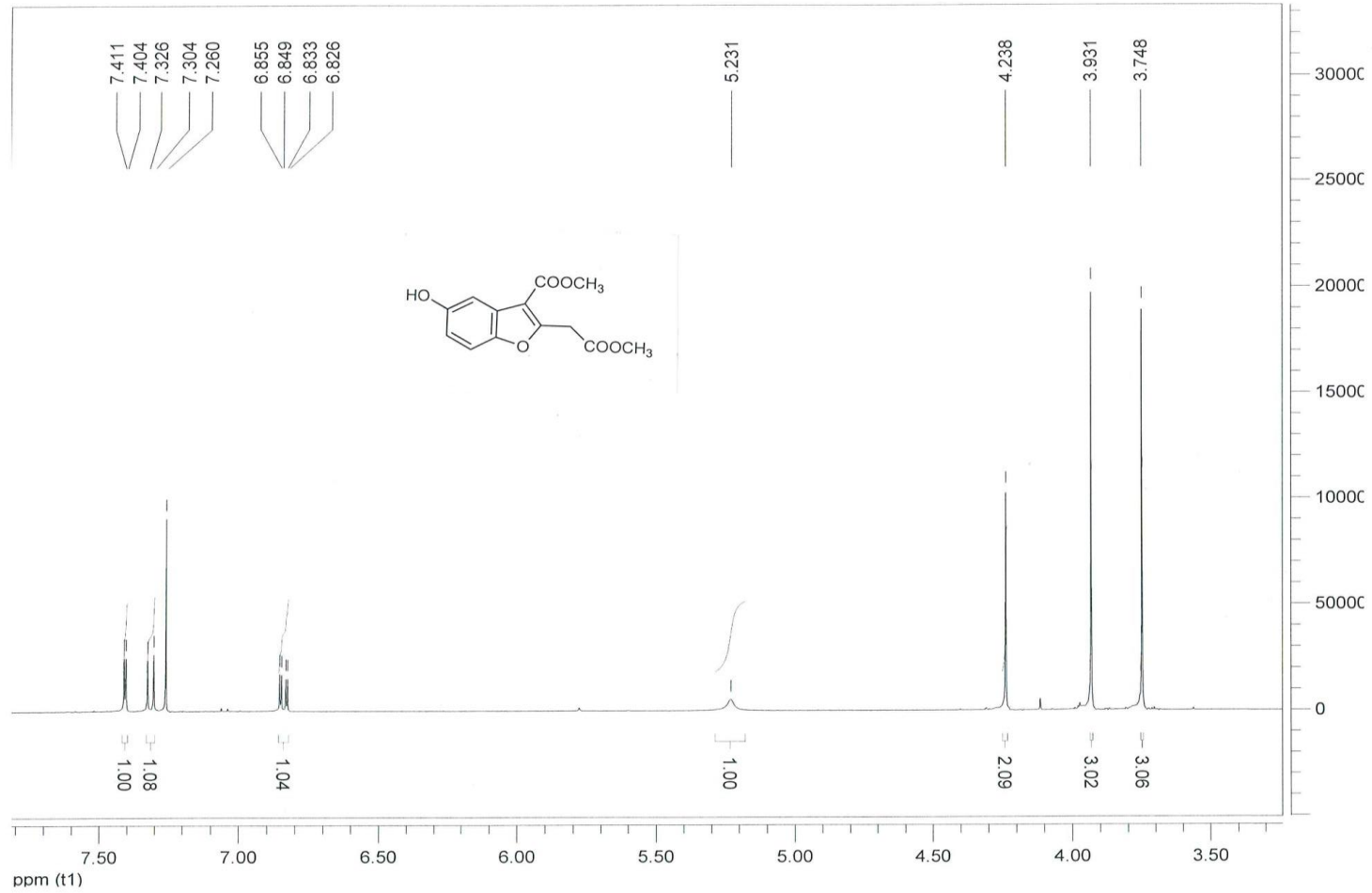
- M. D.; Kaufman, D. H.; Manas, E. S.; Harris, H. E.; Henderson, R. A., Xu, Z. B.; Unwalla, R. J.; Miller, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4925-29.
41. (a) Wenzig, E. M.; Oleszek, W.; Stochmal, A.; Kunert, O.; Bauer, R. *J. Agr. Food Chem.* **2008**, 56, 8885-90; (b) Yim, N. H.; Ha, D. T.; Trung, T. N.; Kim, J. P.; Lee, S. M., Na, M. K.; Jung, H. J.; Kim, H. S.; Kim, Y. H.; Bae, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1165-68; (c) Ha, D. T.; Kim, H. J.; Thuong, P. T.; Ngoc, T. M.; Lee, I.; Nguyen, D. H.; Bae, K. H. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, 125, 304-309.
42. Rizzo, S.; Riviere, C.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Morroni, F.; Tarozzi, A.; Monti, J. P.; Rampa, A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2883-86.
43. Singh, B. N.; Vaughan, W.; *Br. J. Pharmacol* **1970**, 34, 657-67.
44. (a) Cheng, K.-W.; Wang, M.; Chen, F.; Ho, C.-T. *ACS Symp.Ser.* **2008**, 987, 36-58; (b) Li, Y.; Yao, C.; Bai, J.; Lin, M.; Cheng, G. *Acta Pharmacol. Sinica* **2006**, 27, 735-740.
45. Bobrowska, H. M.; Lillas, M.; Mrowczynska, L.; Wrobel, A.; Shirataki, Y.; Motohashi, N.; Hagerstrand, H.; *Anticancer Res.* **2006**, 3, 2081-84.
46. (a) Dai, J. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H., Boyd, M. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 351-353; (b) Kraus, G. A.; Kim, I. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1191-92.
47. Mothe, S. R.; Susanti, D.; Wai, P.; Chan, H. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 2136-40.
48. Guo, X.; Yu, R.; Li, H.; Li, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17387-93.
49. Biao, L.; Wong, B.; Zhang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5337-41.
50. (a) Soleimani, E.; Khodaei, M. M.; Batooi, N.; Samadi, S. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 409-412; (b) Marriott, K.-S. C.; Bartee, R.; Morrison, A. Z.; Stewart, L.; Wesby, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3319-3321.
51. Koza, G.; Karahan, E.; Balci, M. *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 1698-1704.
52. Chen, Y.; Chen, S.; Lu, X.; Cheng, H.; Ou, Y.; Cheng, H.; Zhou, G.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1851-1854
53. (a) Koza, G.; Özcan, S.; Şahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5973-5976; (b) Koza, G.; Balci, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8679-8684; (c) Koza, G.; Keskin, S.; Özer, M. S.; Cengiz, B.; Şahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 395-409;

(d) Özer, M. S.; Koza, G.; Şahin, E.; Balci, M. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 6553-6556.

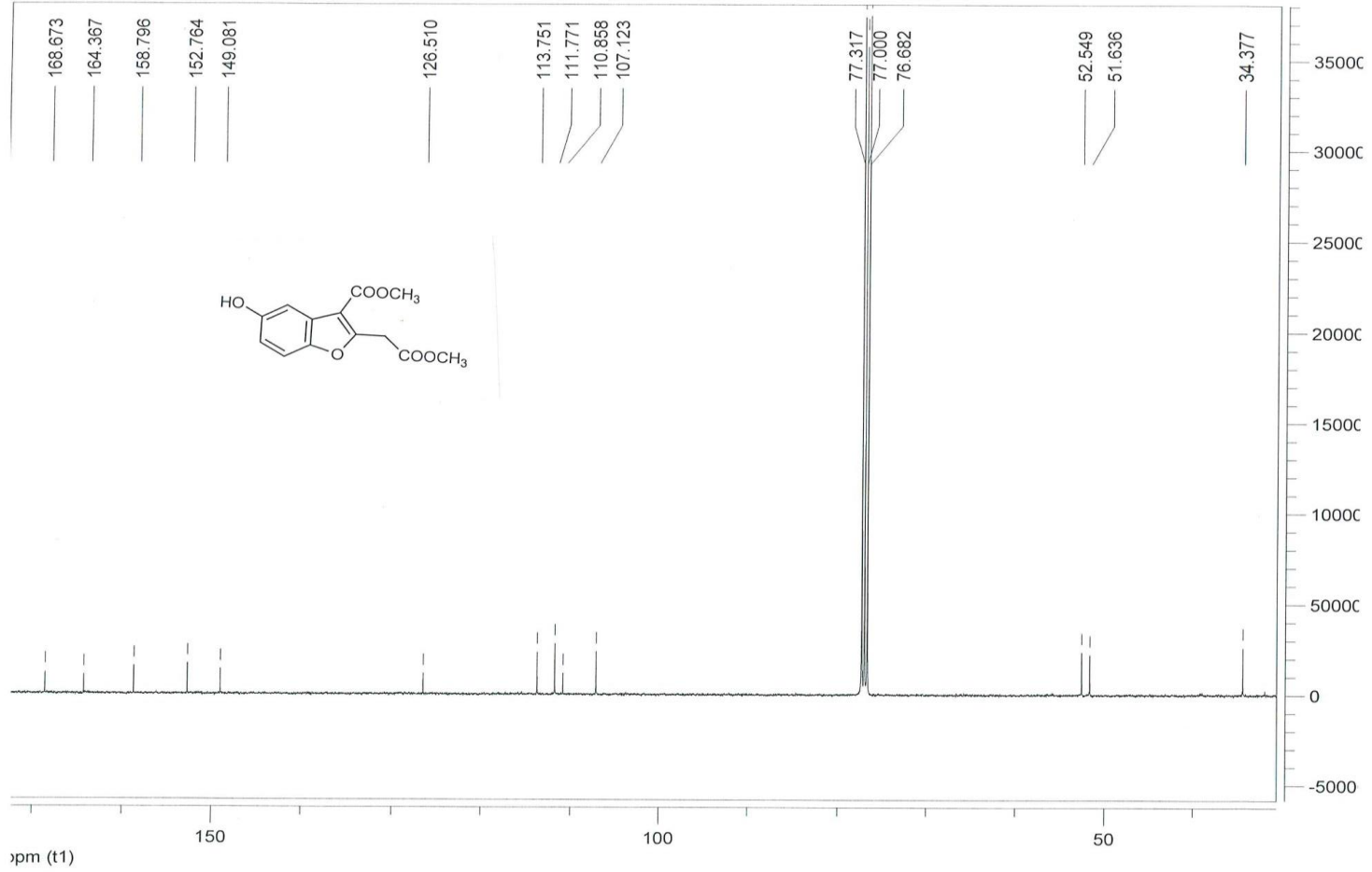
54. Tada, M.; Ohtsu, K.; Chiba, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2167-2169.

EKLER

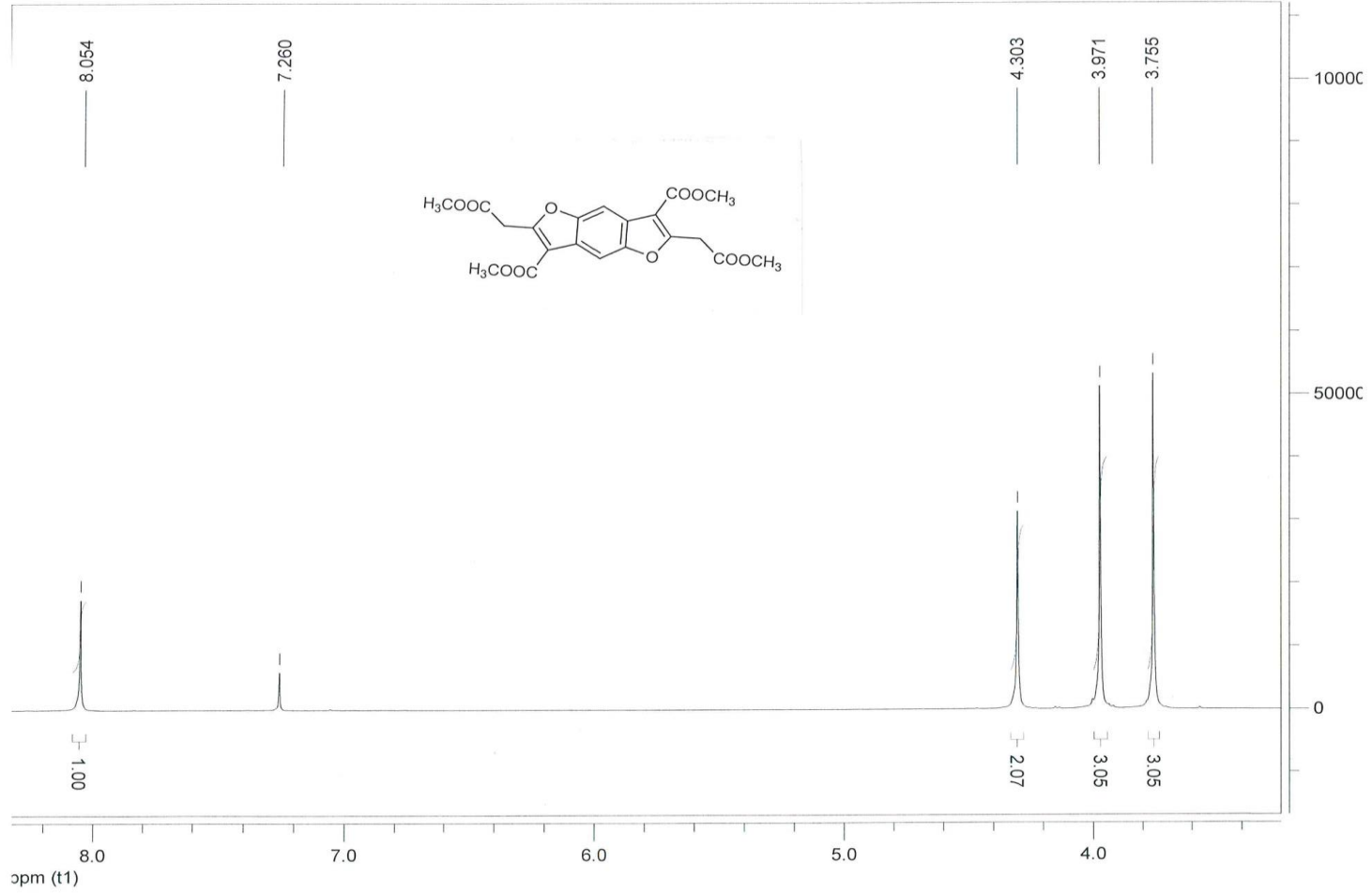
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ¹H ve ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



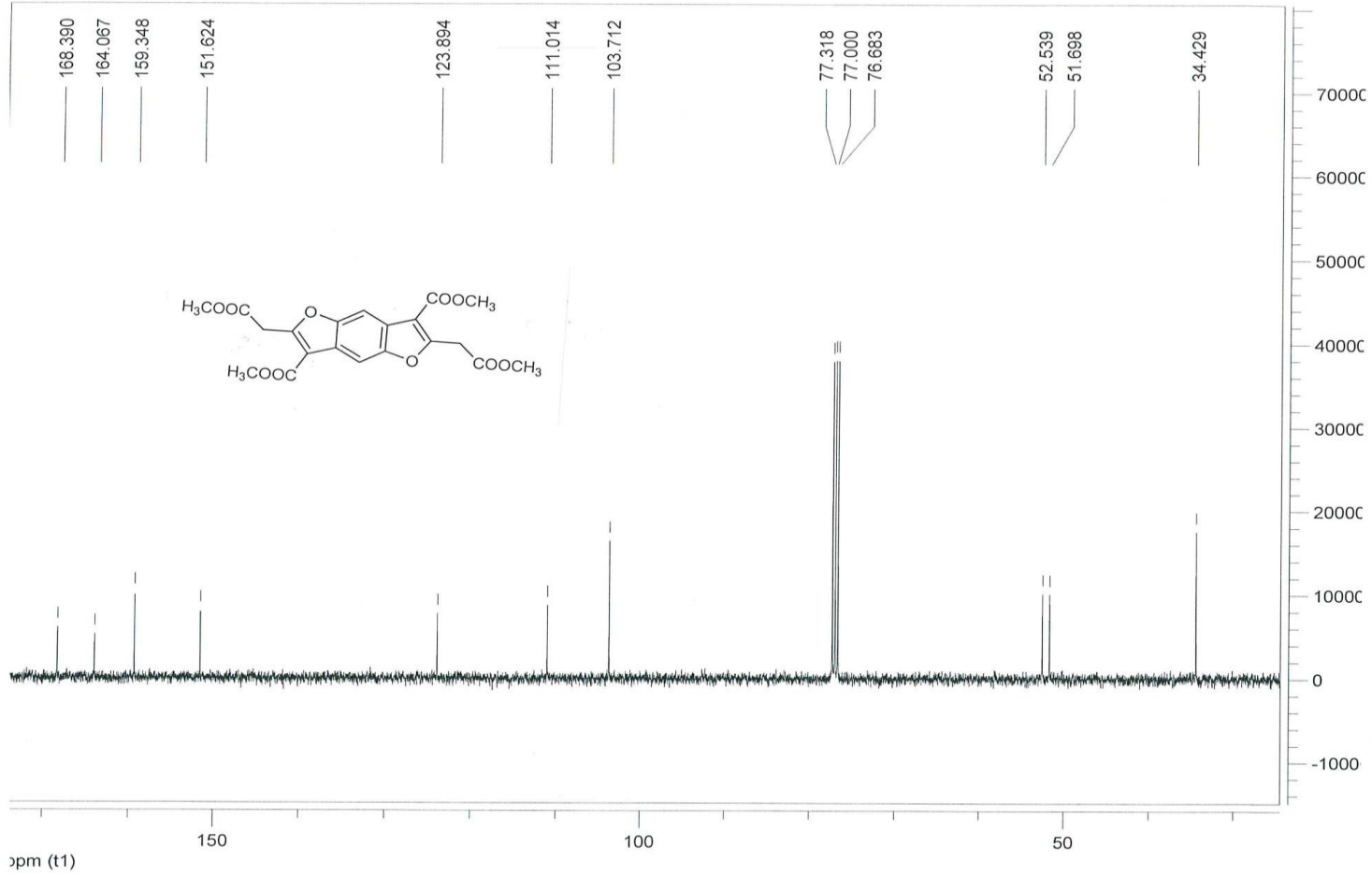
Şekil E.1: Bileşik 73'ün ^1H NMR spektrumu



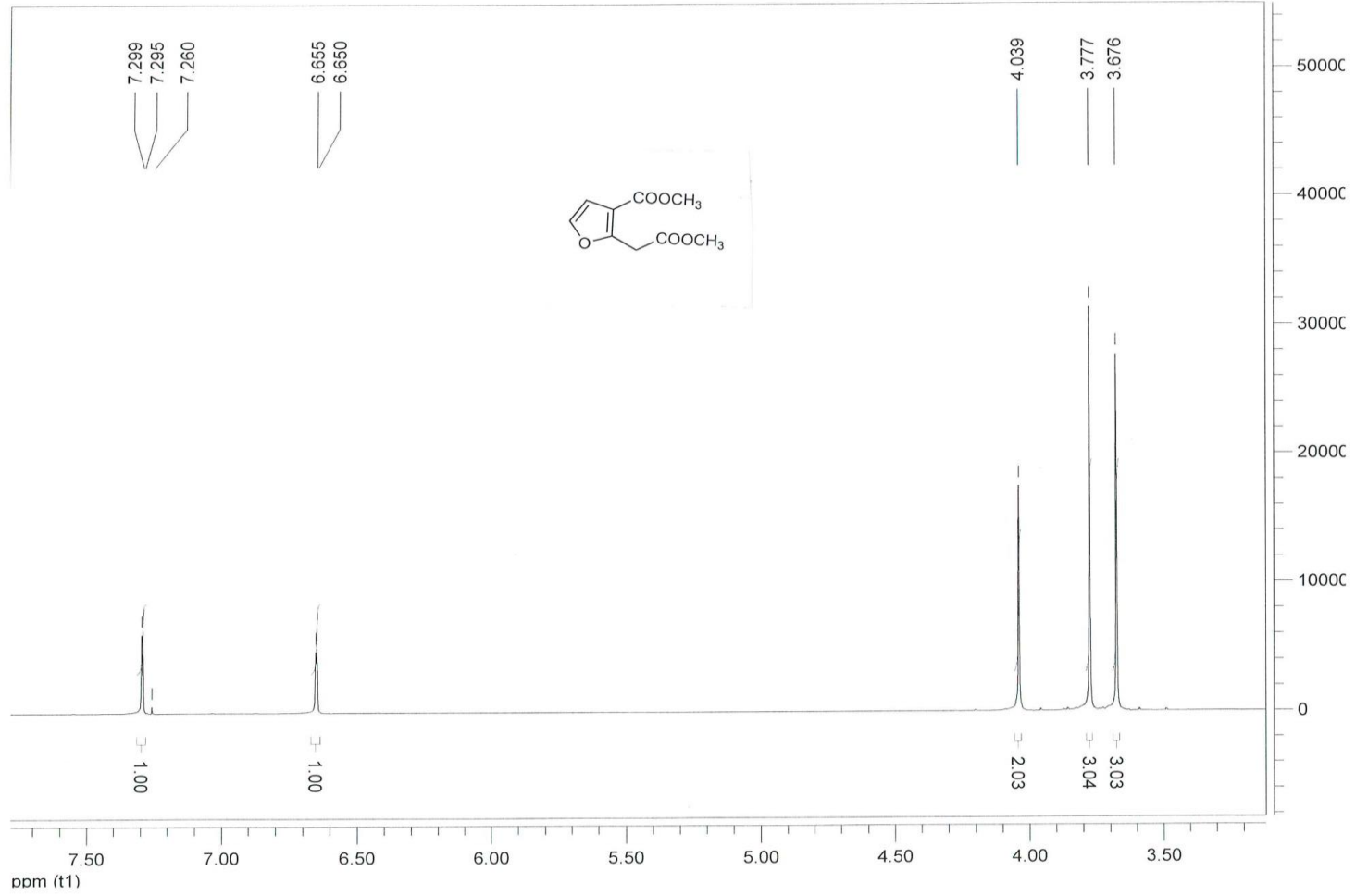
Şekil E.2: Bileşik 73'ün ^{13}C NMR spektrumu



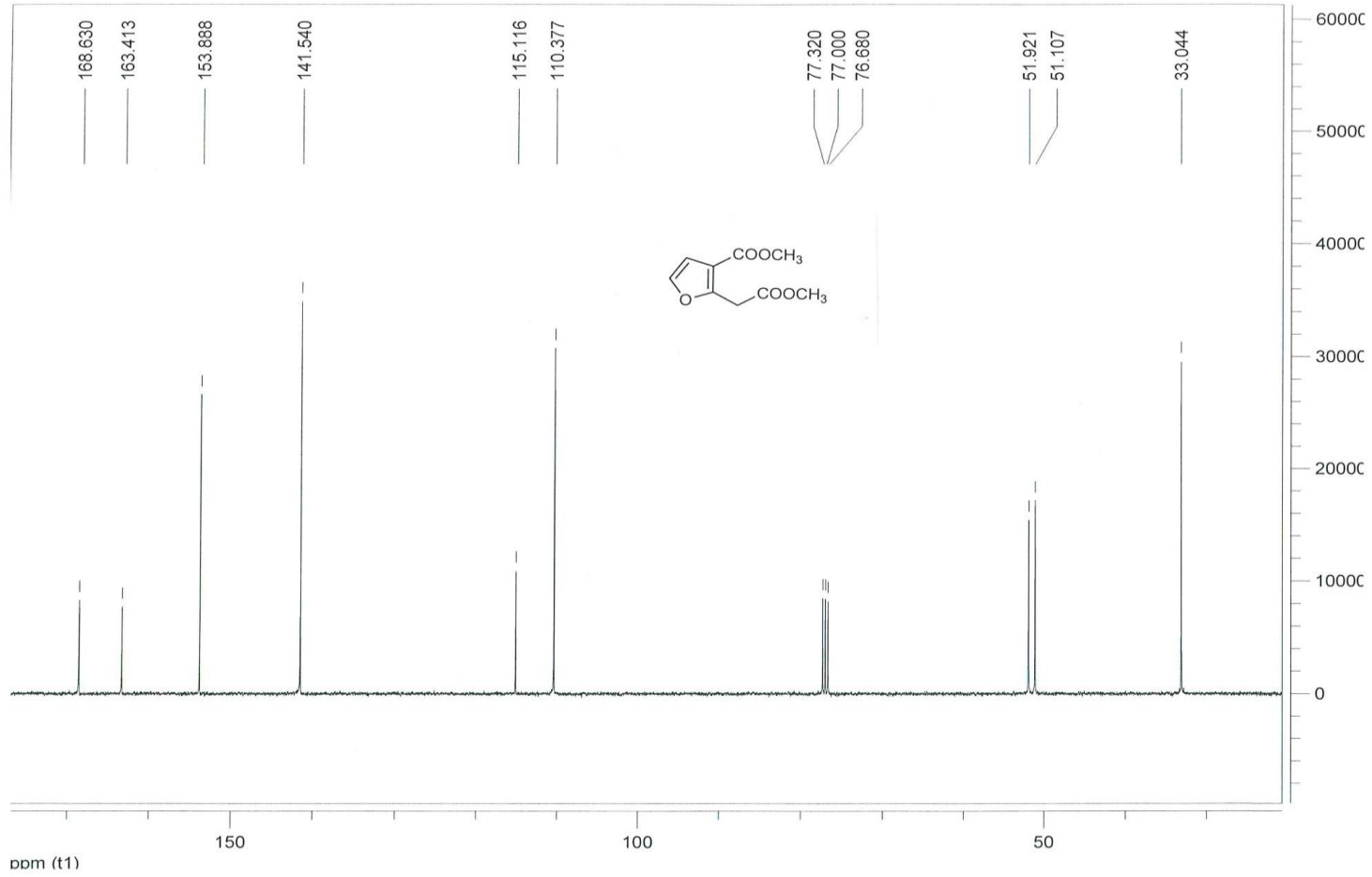
Şekil E.3: Bileşik 74'ün ^1H NMR spektrumu



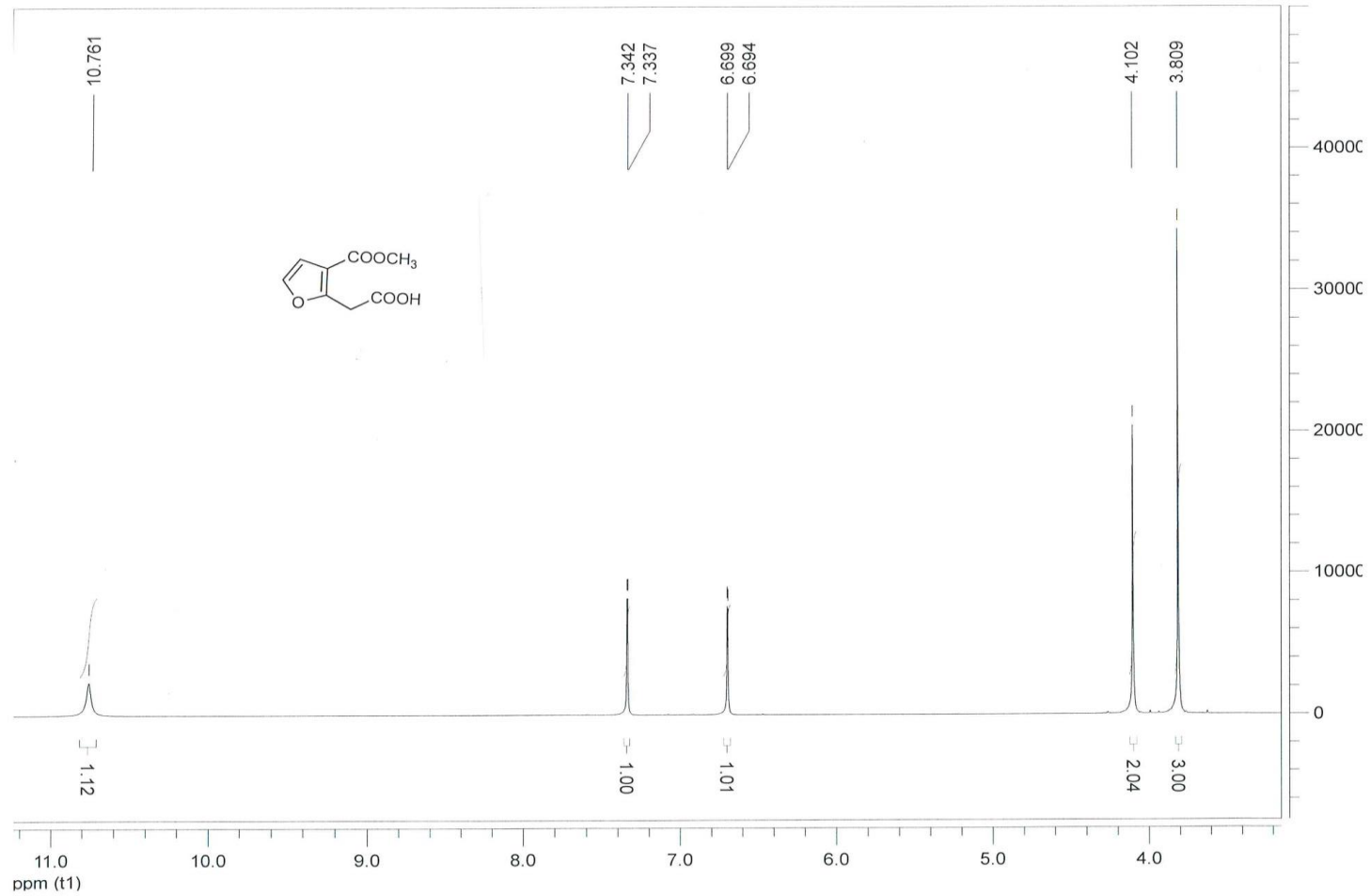
Şekil E.4: Bileşik 74'ün ^{13}C NMR spektrumu



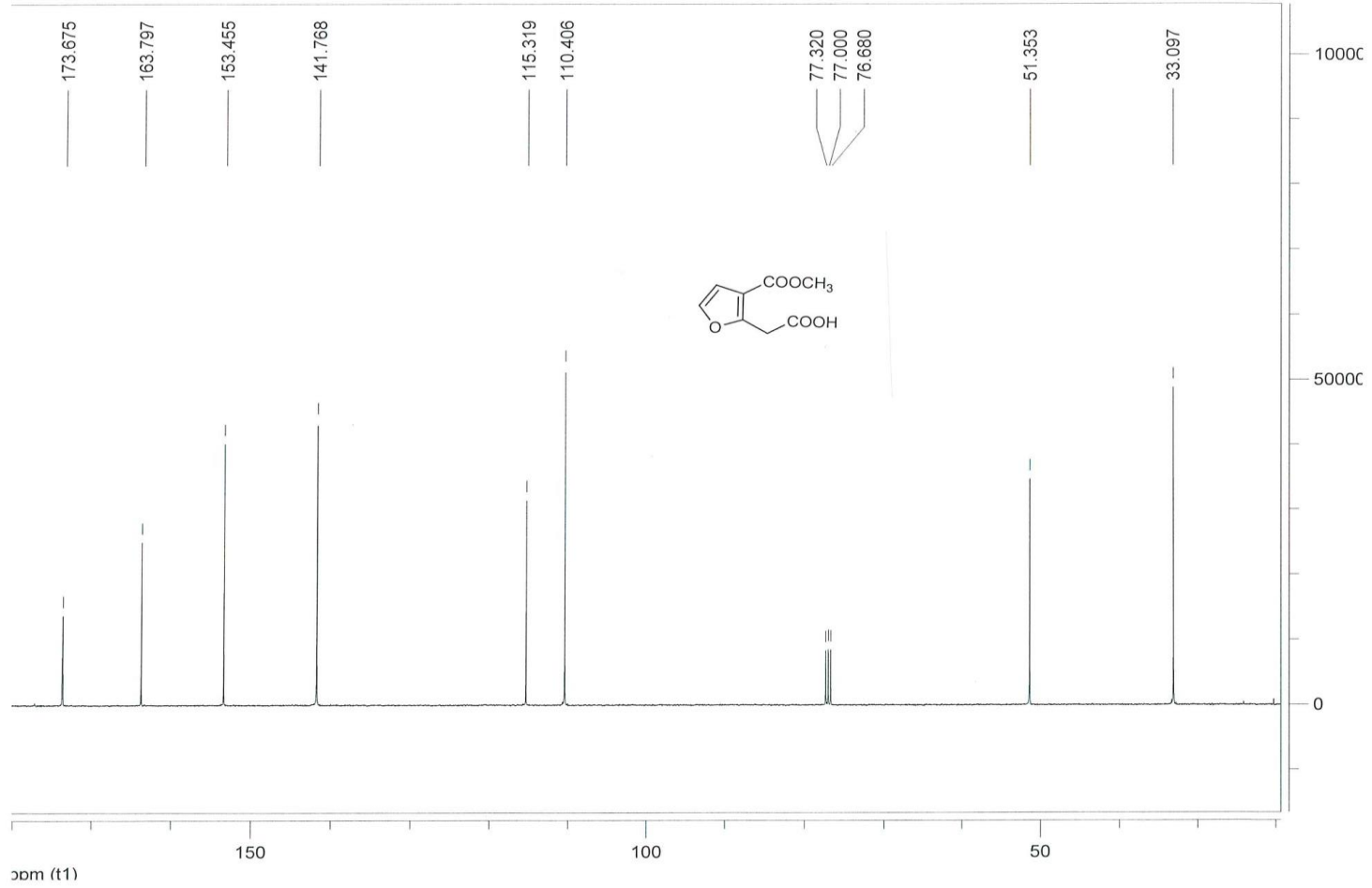
Şekil E.5: Bileşik 77'nin ^1H NMR spektrumu



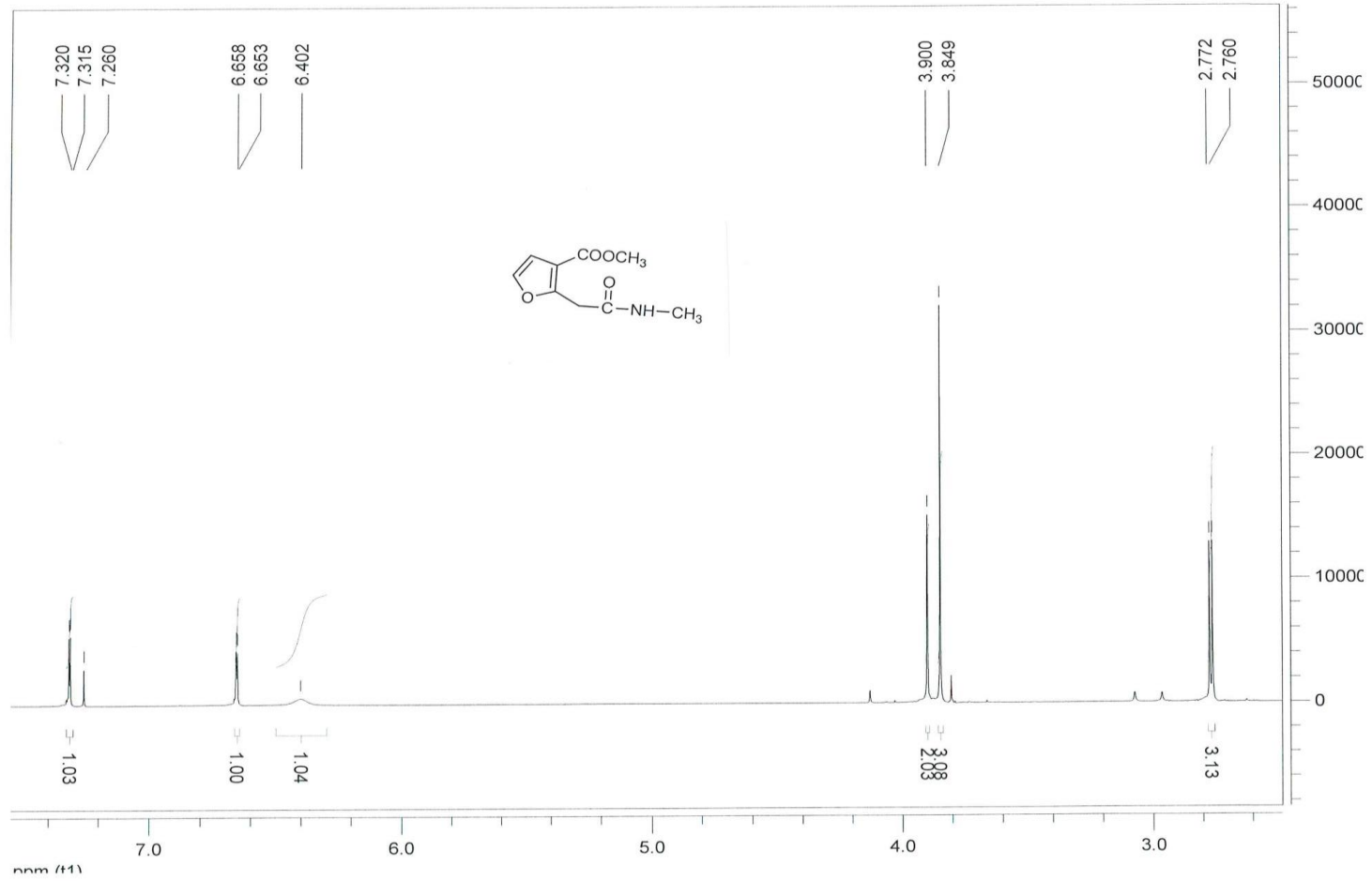
Şekil E.6: Bileşik 77'nin ^{13}C NMR spektrumu



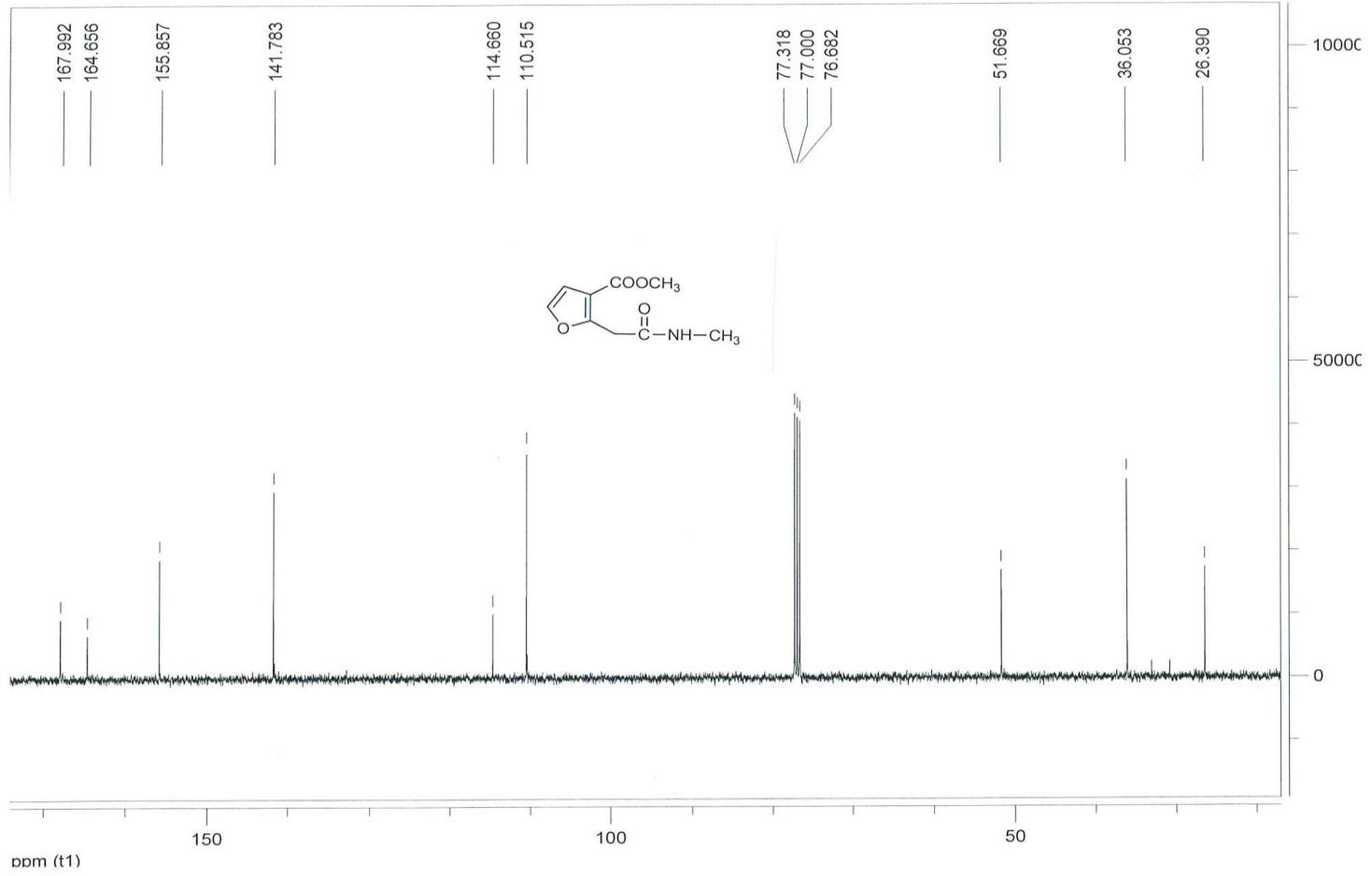
Şekil E.7: Bileşik 78'in ^1H NMR spektrumu



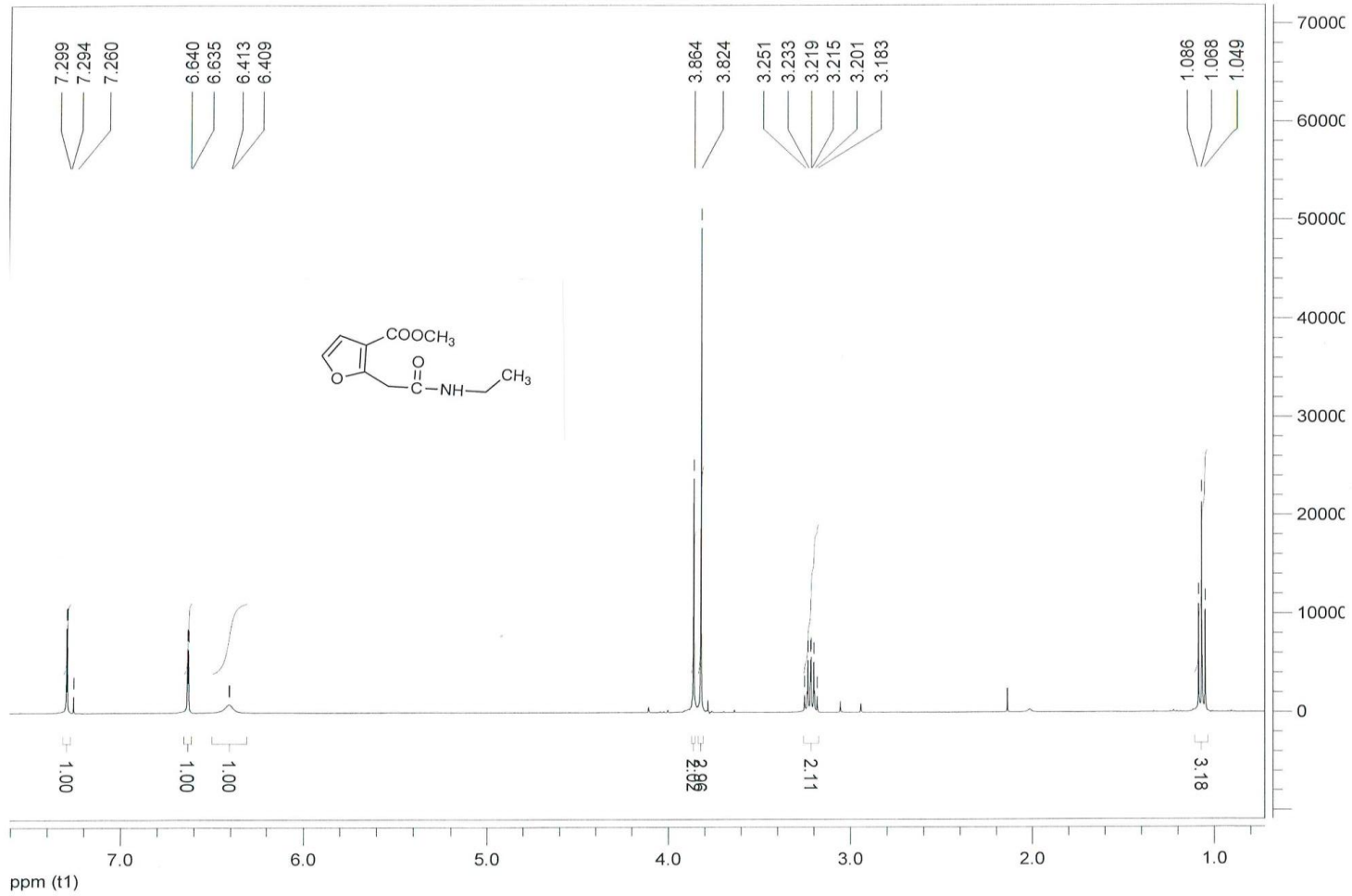
Şekil E.8: Bileşik 78'in ^{13}C NMR spektrumu



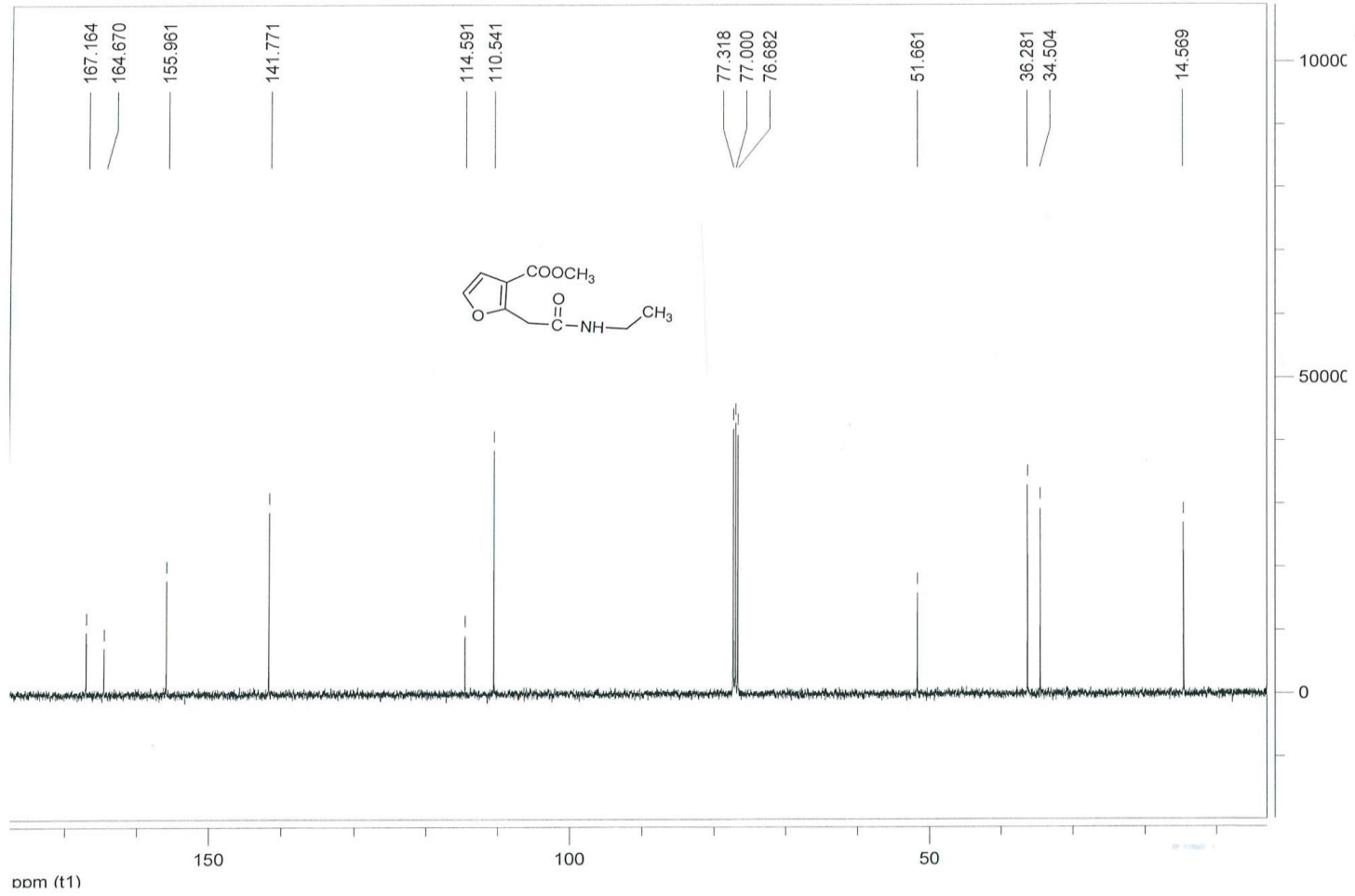
Şekil E.9: Bileşik 80a'nın ^1H NMR spektrumu



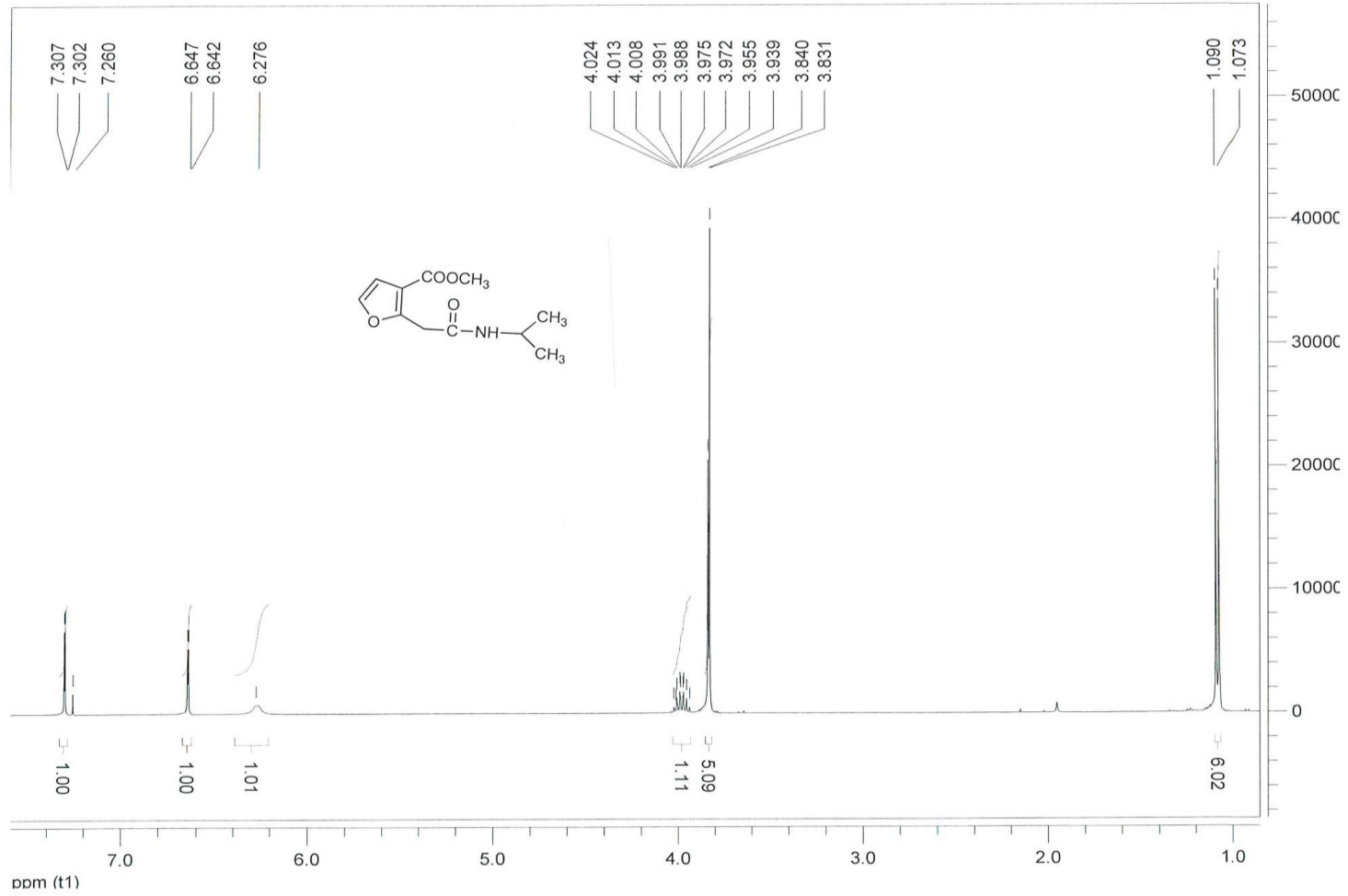
Şekil E.10: Bileşik 80a'nın ^{13}C NMR spektrumu



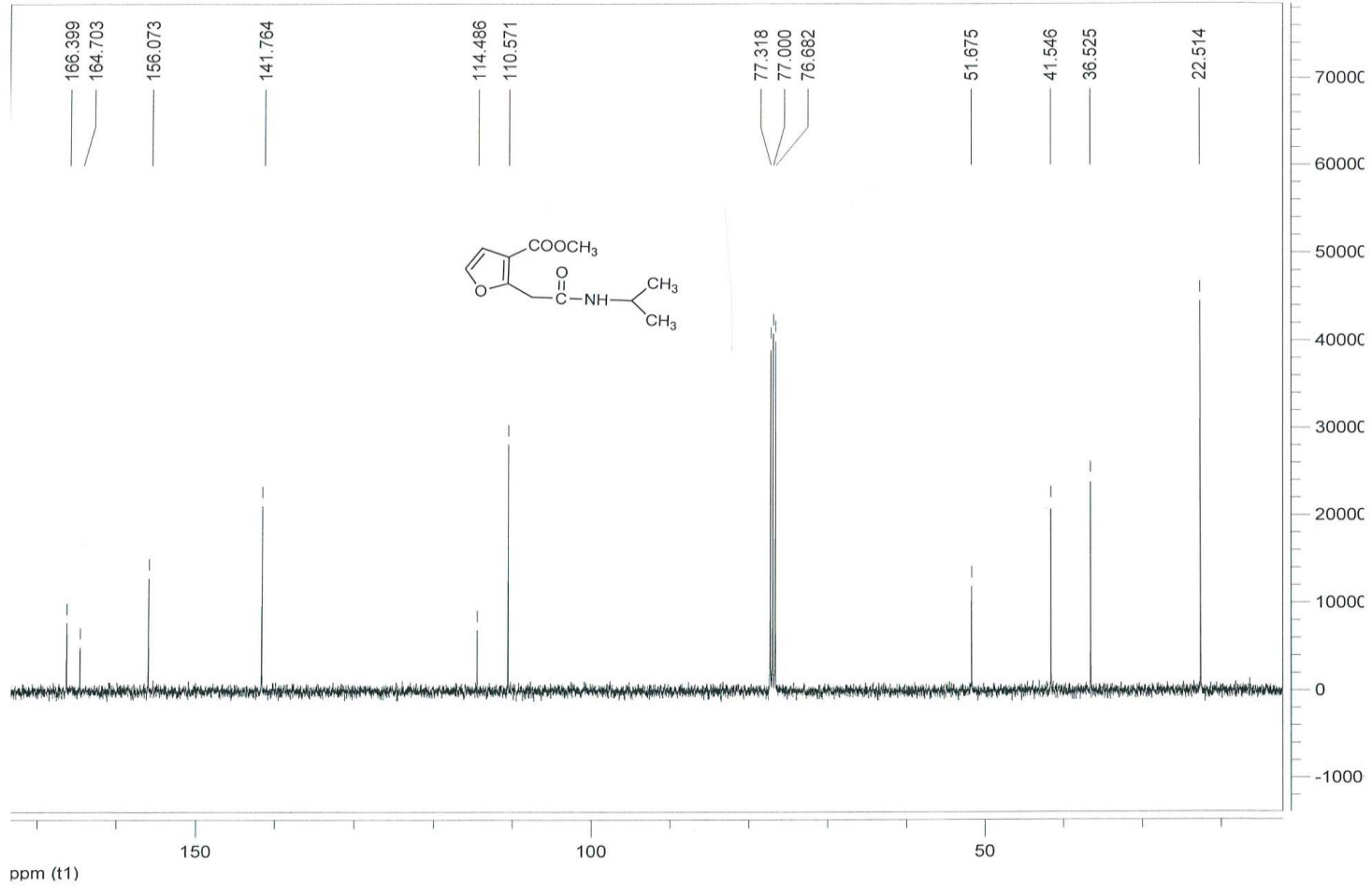
Şekil E.11: Bileşik 80b'nin ^1H NMR spektrumu



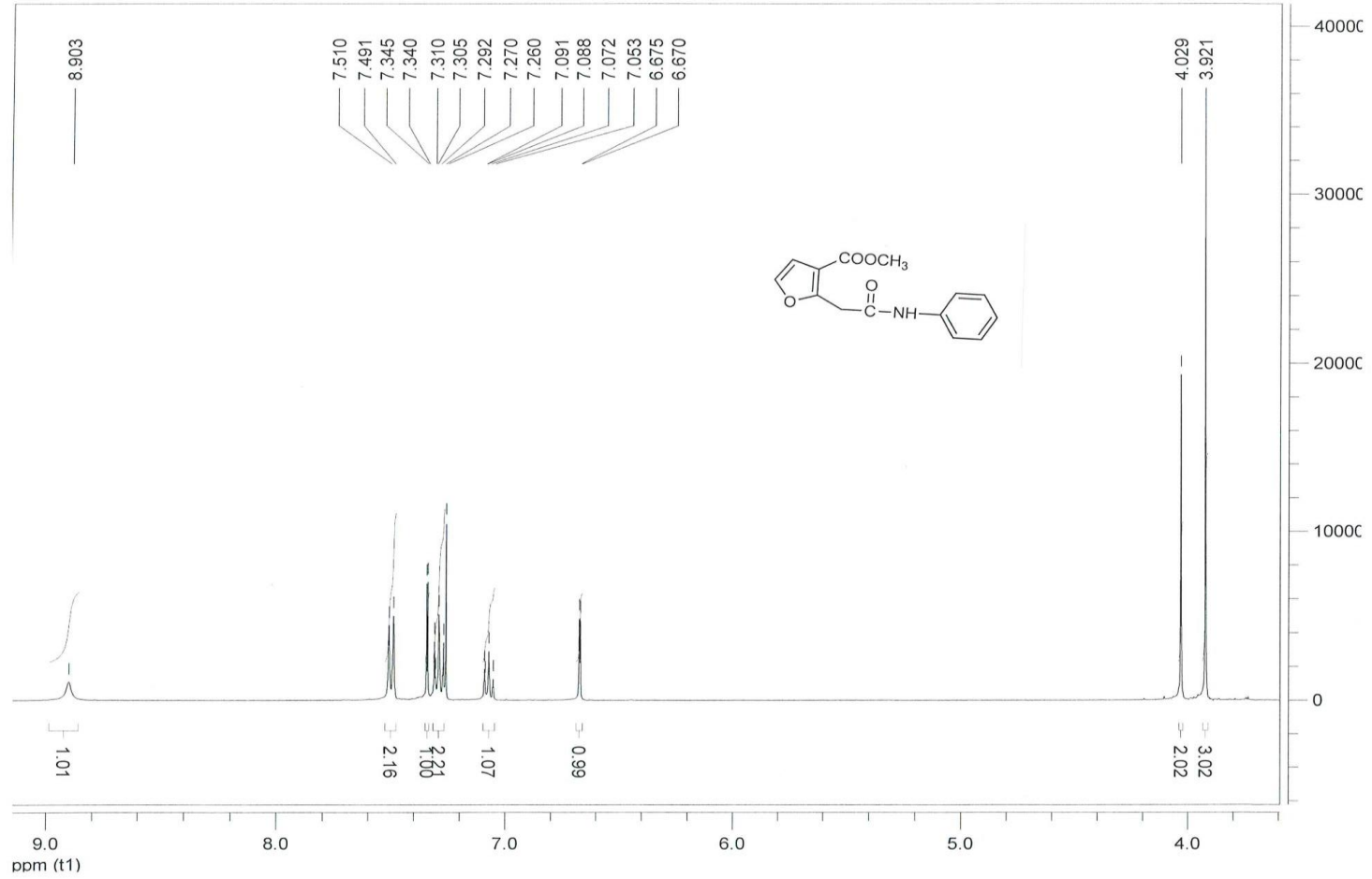
Şekil E.12: Bileşik 80b'nin ^{13}C NMR spektrumu



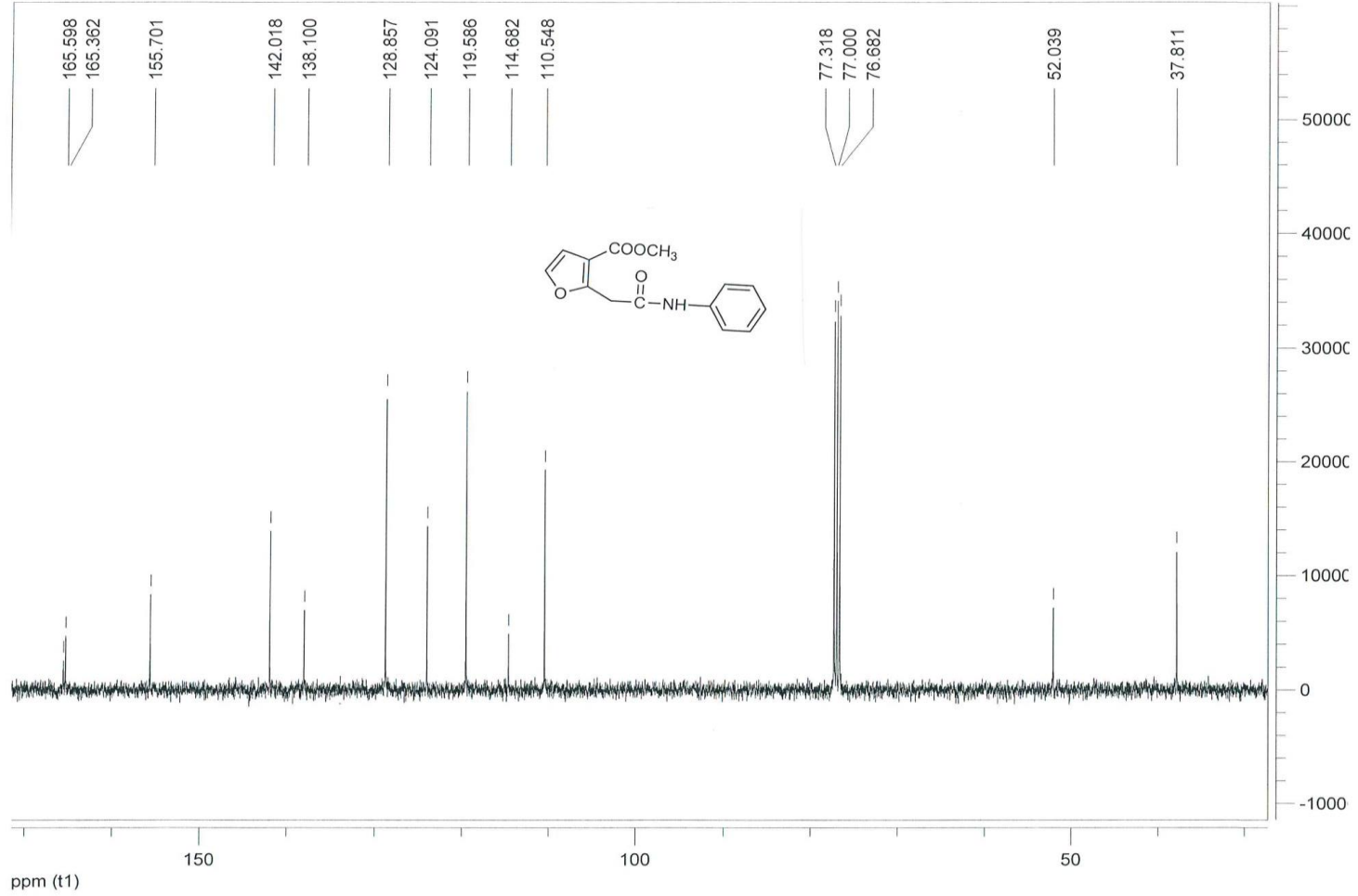
Şekil E.13: Bileşik 80c'nin ^1H NMR spektrumu



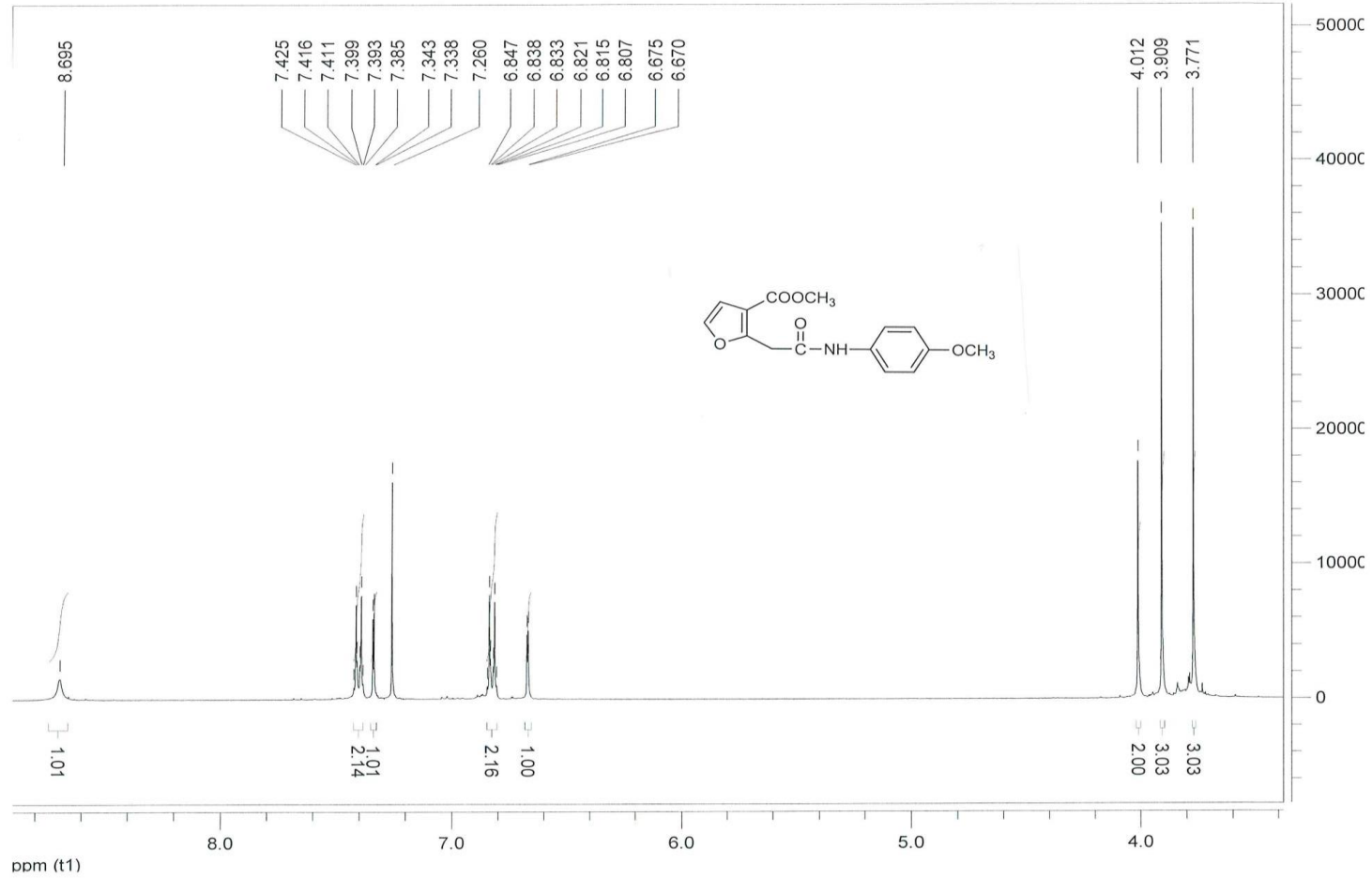
Şekil E.14: Bileşik 80c'nin ^{13}C NMR spektrumu



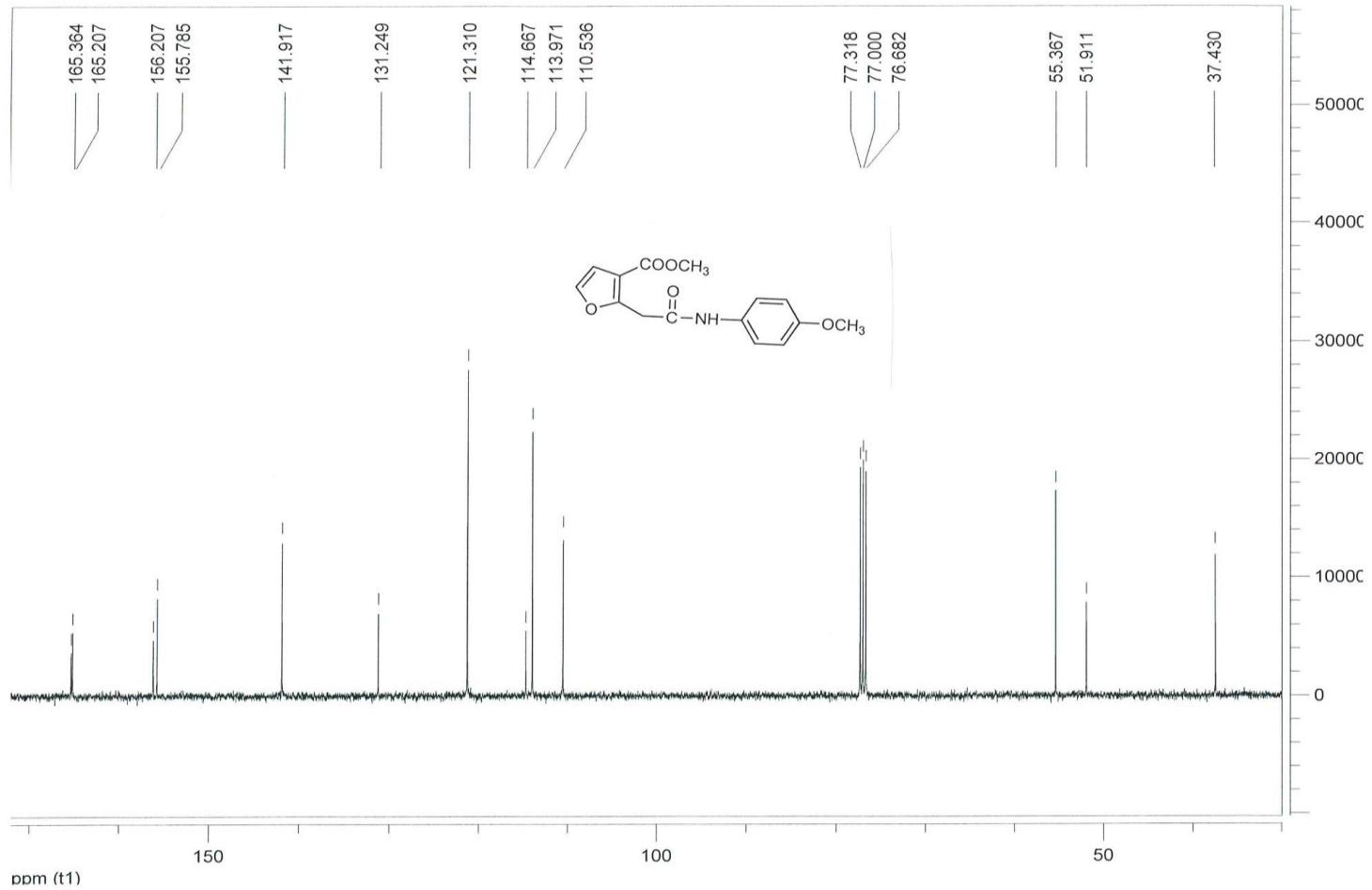
Şekil E.15: Bileşik 80d'nin ^1H NMR spektrumu



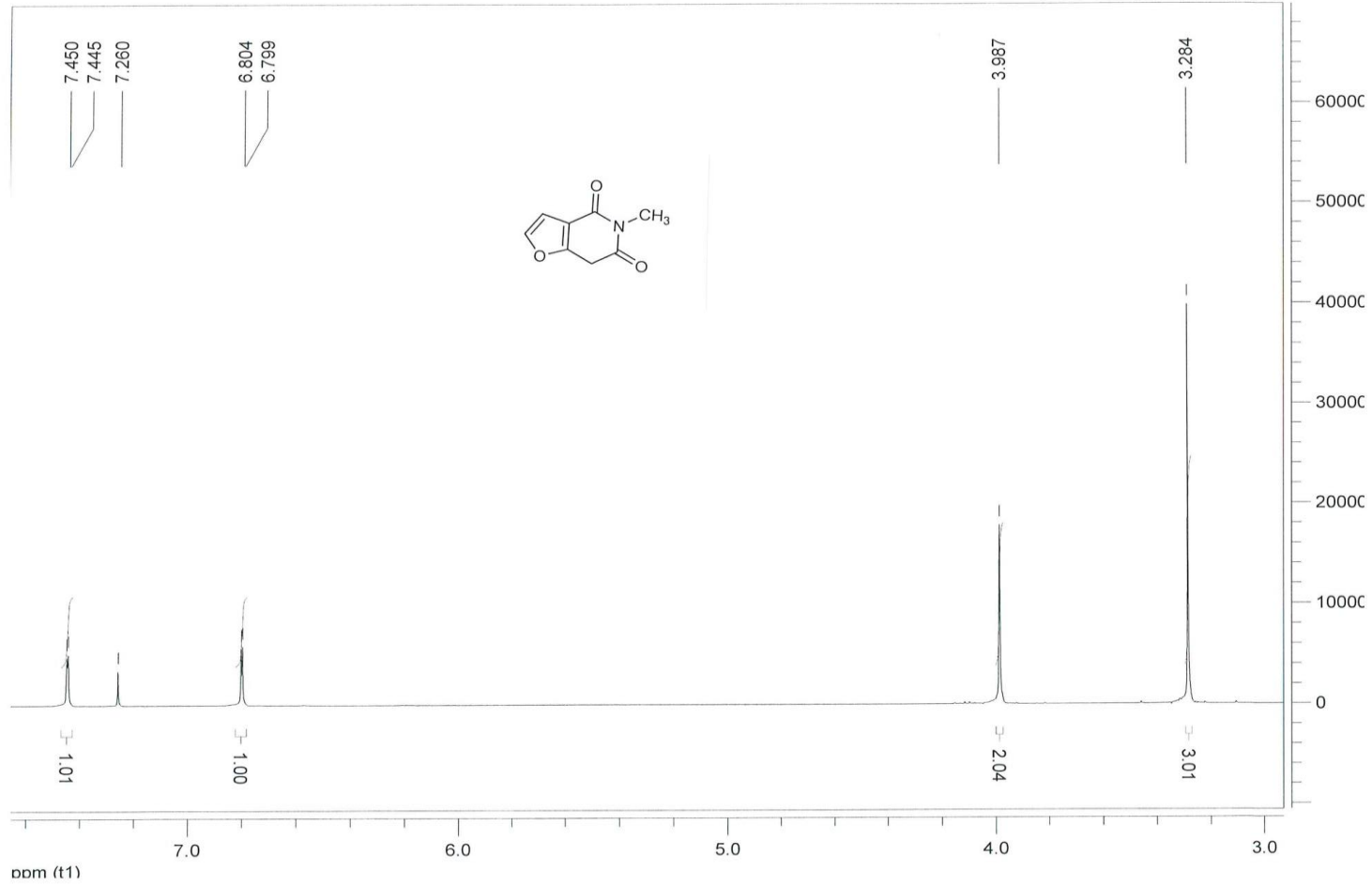
Şekil E.16: Bileşik 80d'nin ^{13}C NMR spektrumu



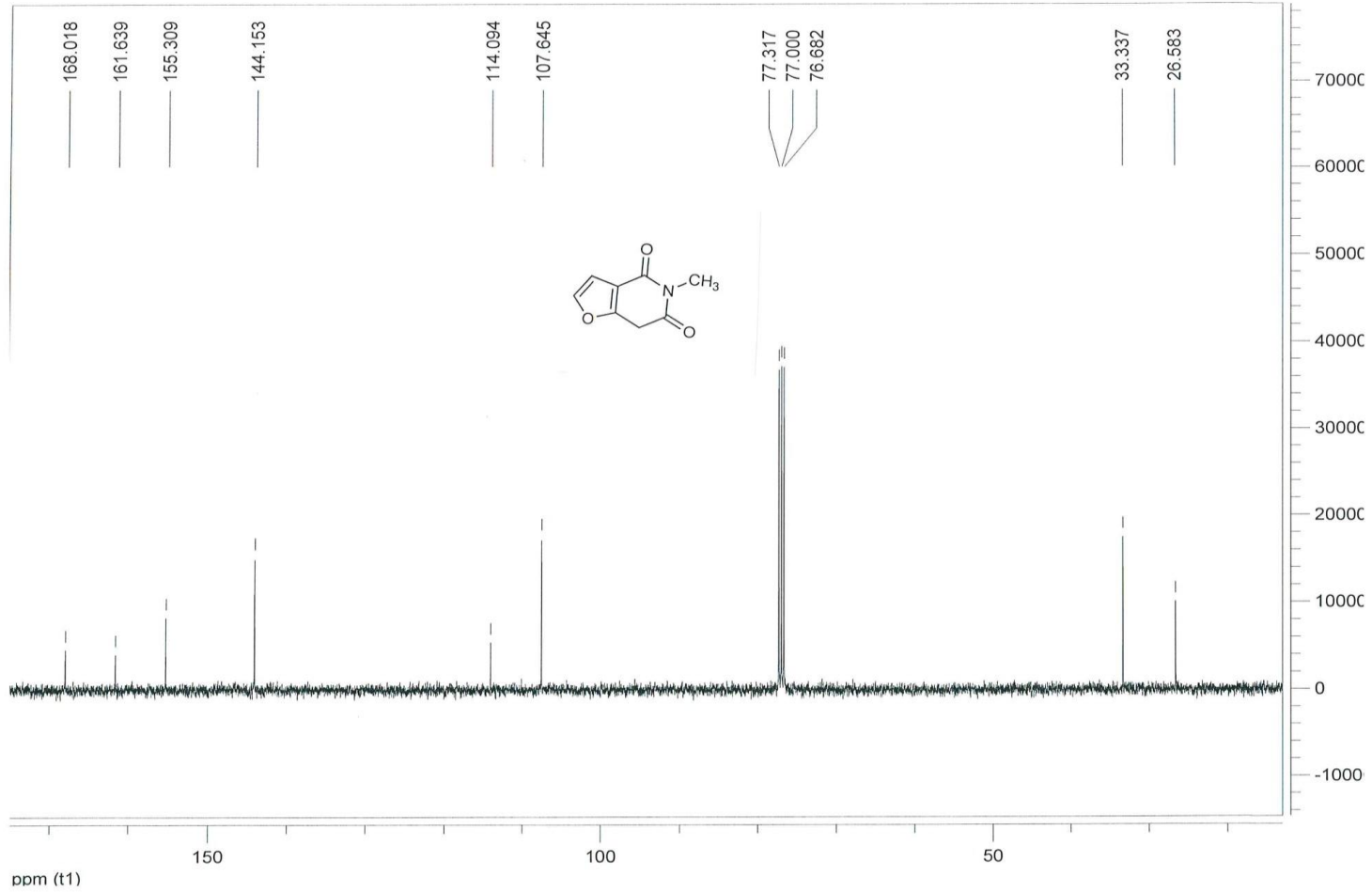
Şekil E.17: Bileşik 80e'nin ^1H NMR spektrumu



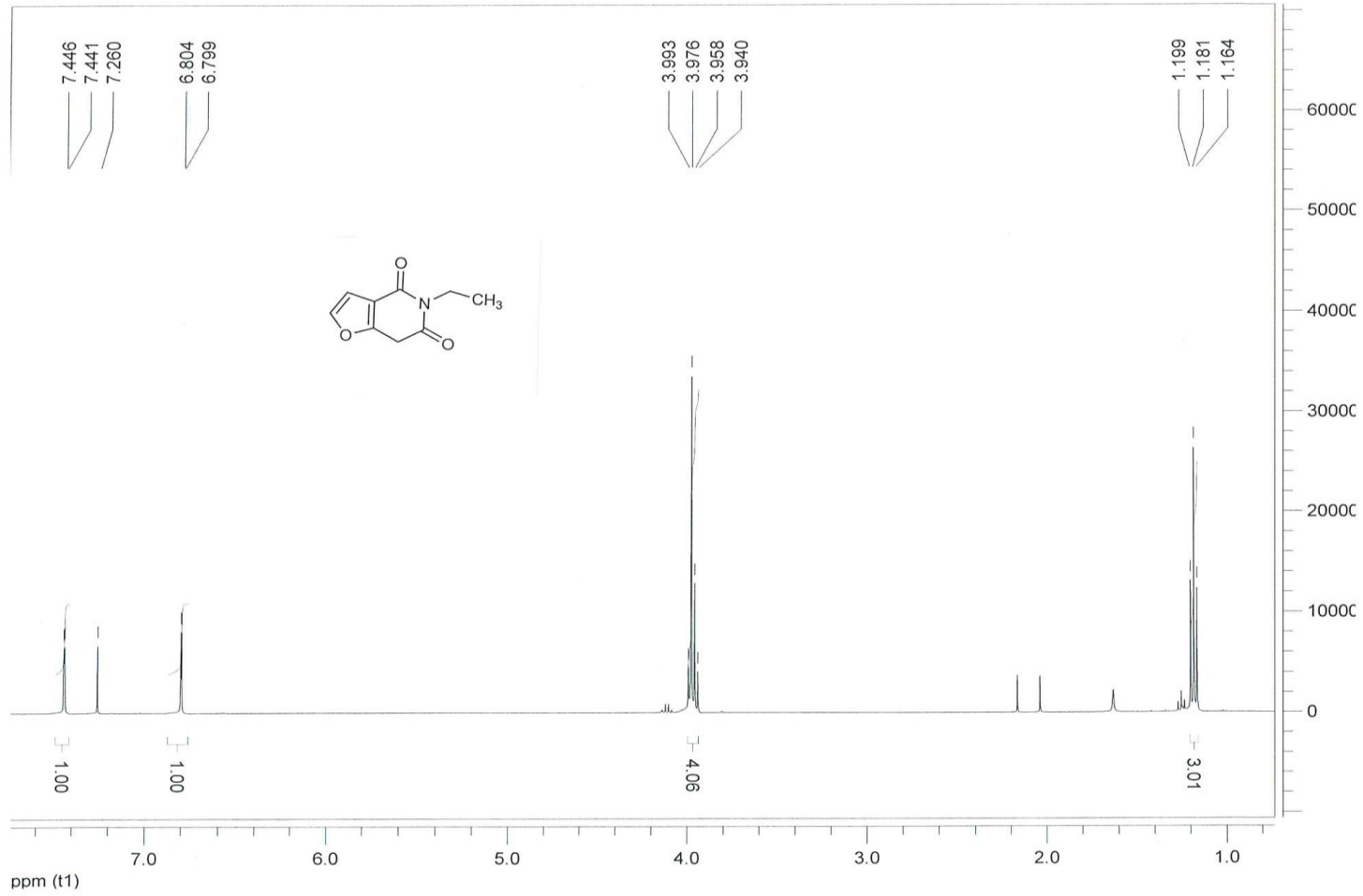
Şekil E.18: Bileşik 80e'nin ^{13}C NMR spektrumu



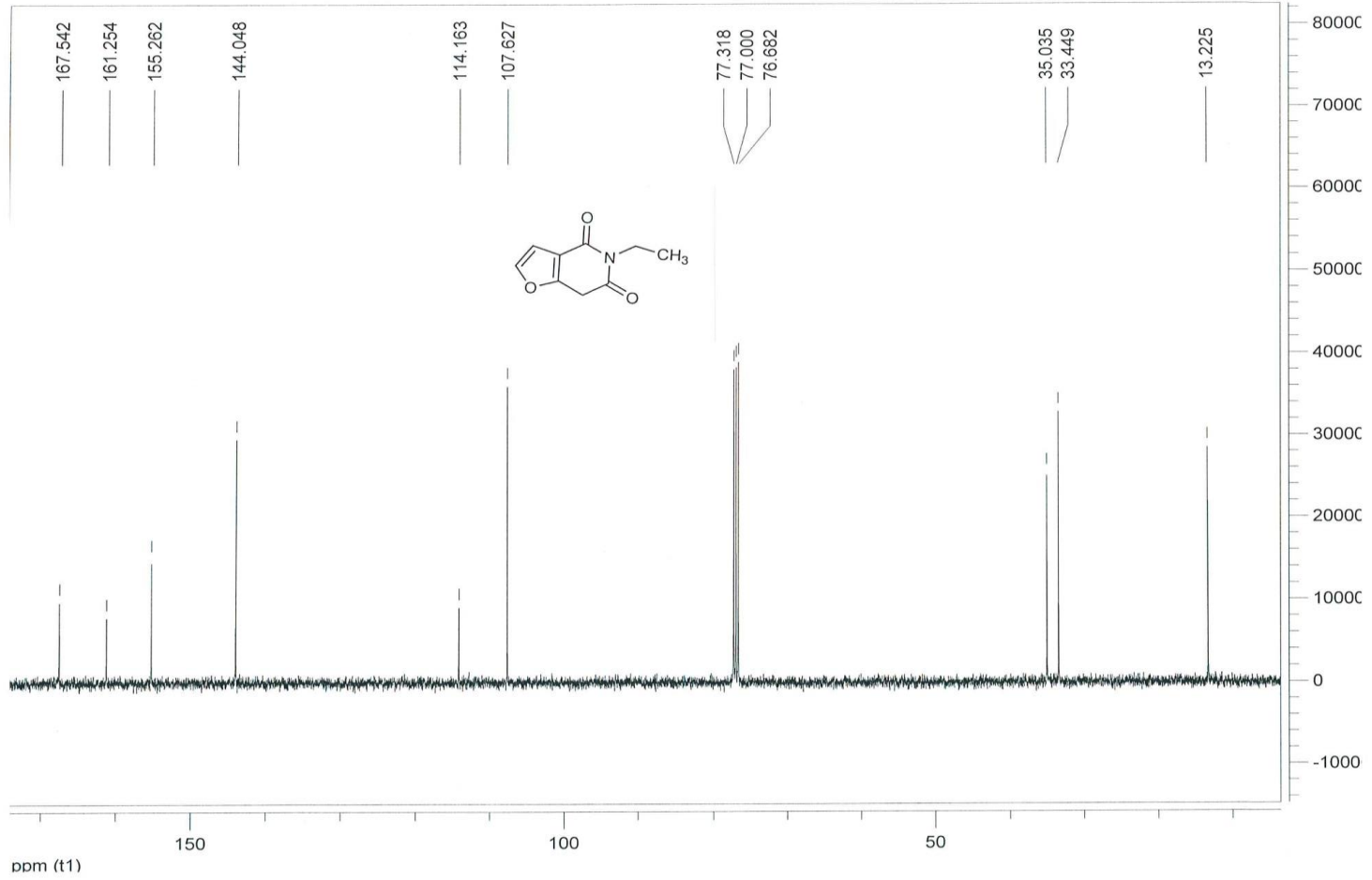
Şekil E.19: Bileşik 26a'nın ¹H NMR spektrumu



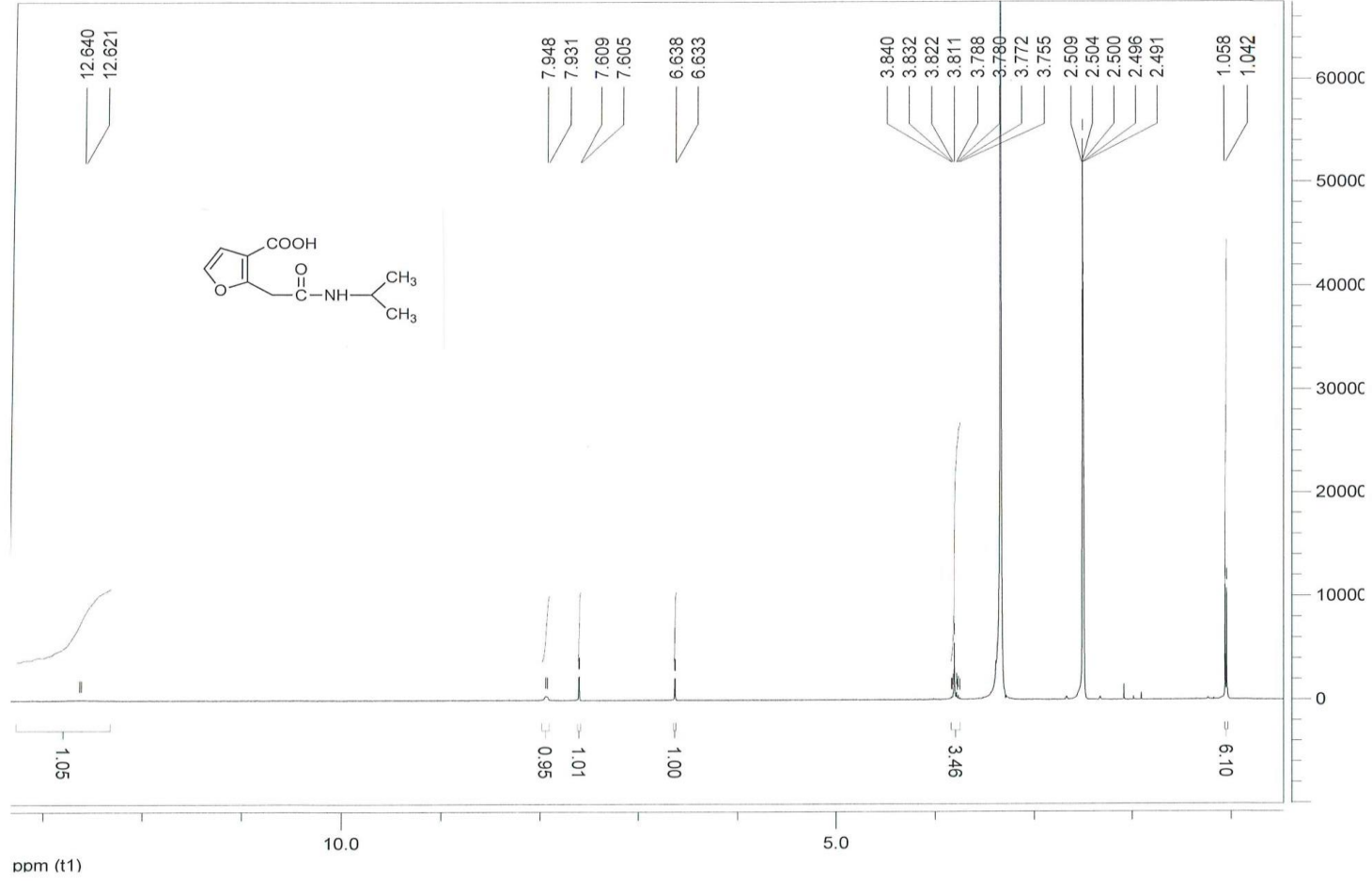
Şekil E.20: Bileşik 26a'nın ^{13}C NMR spektrumu



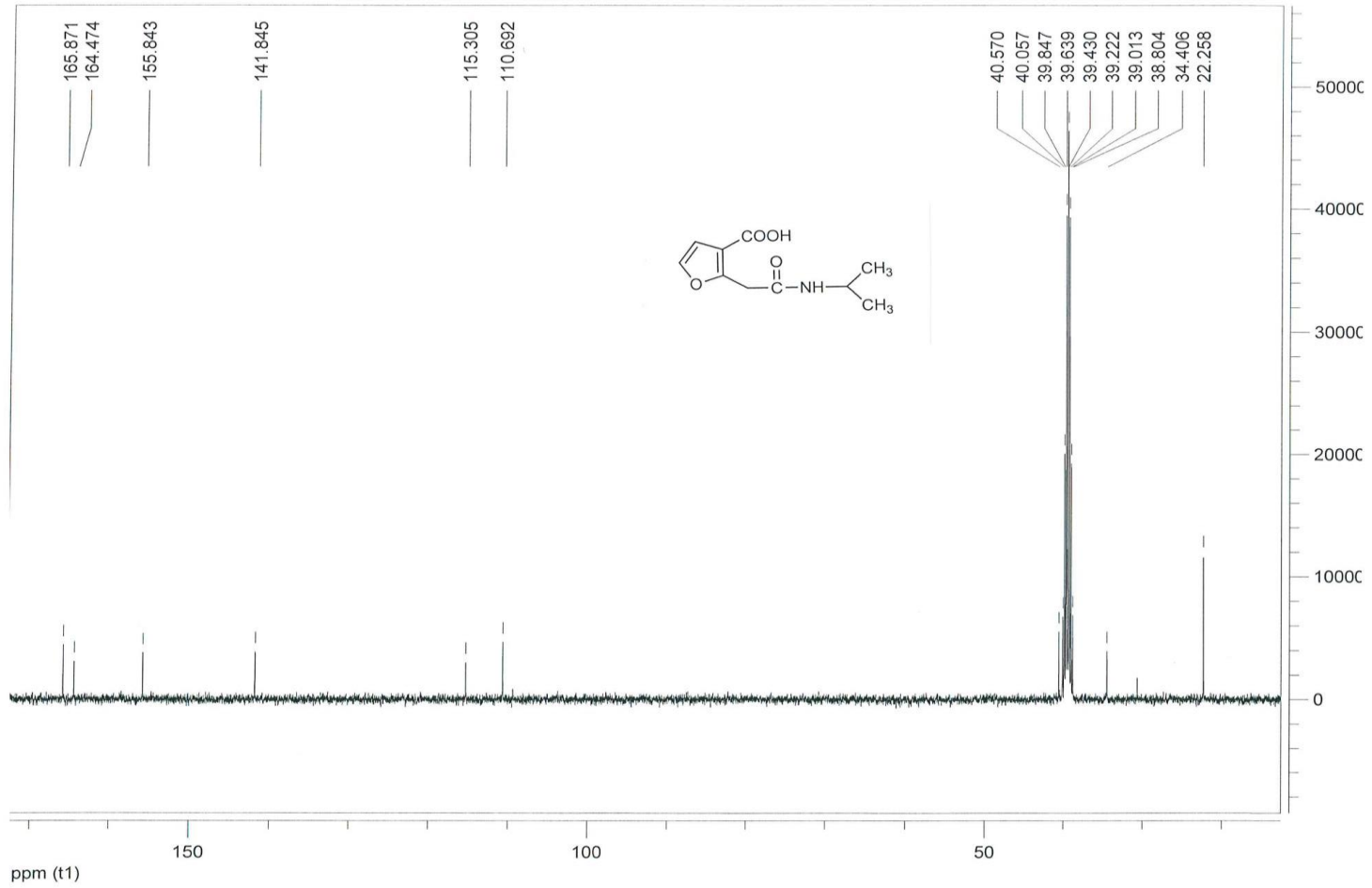
Şekil E.21: Bileşik **26b**'nin ^1H NMR spektrumu



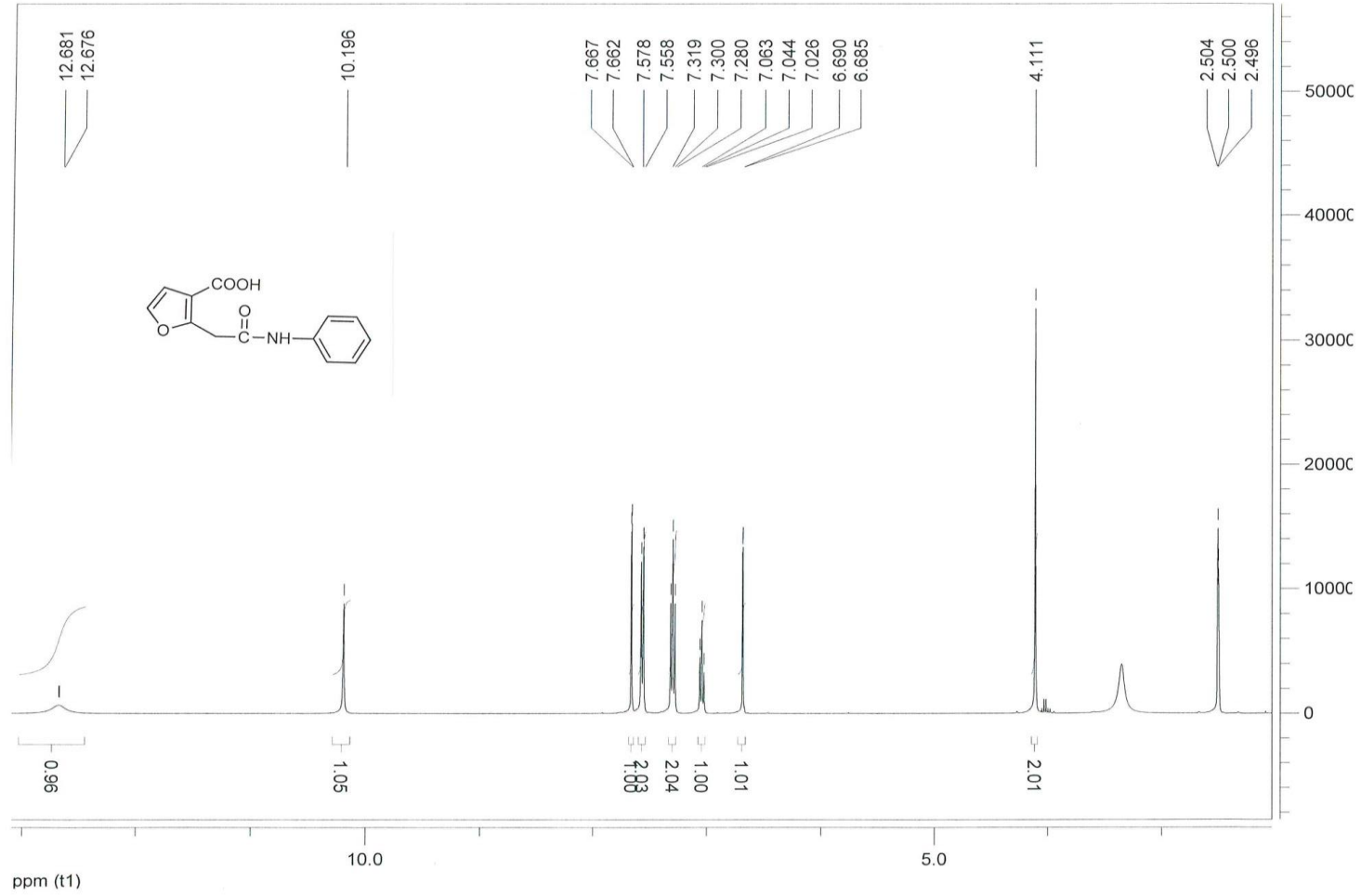
Şekil E.22: Bileşik 26b'nin ^{13}C NMR spektrumu



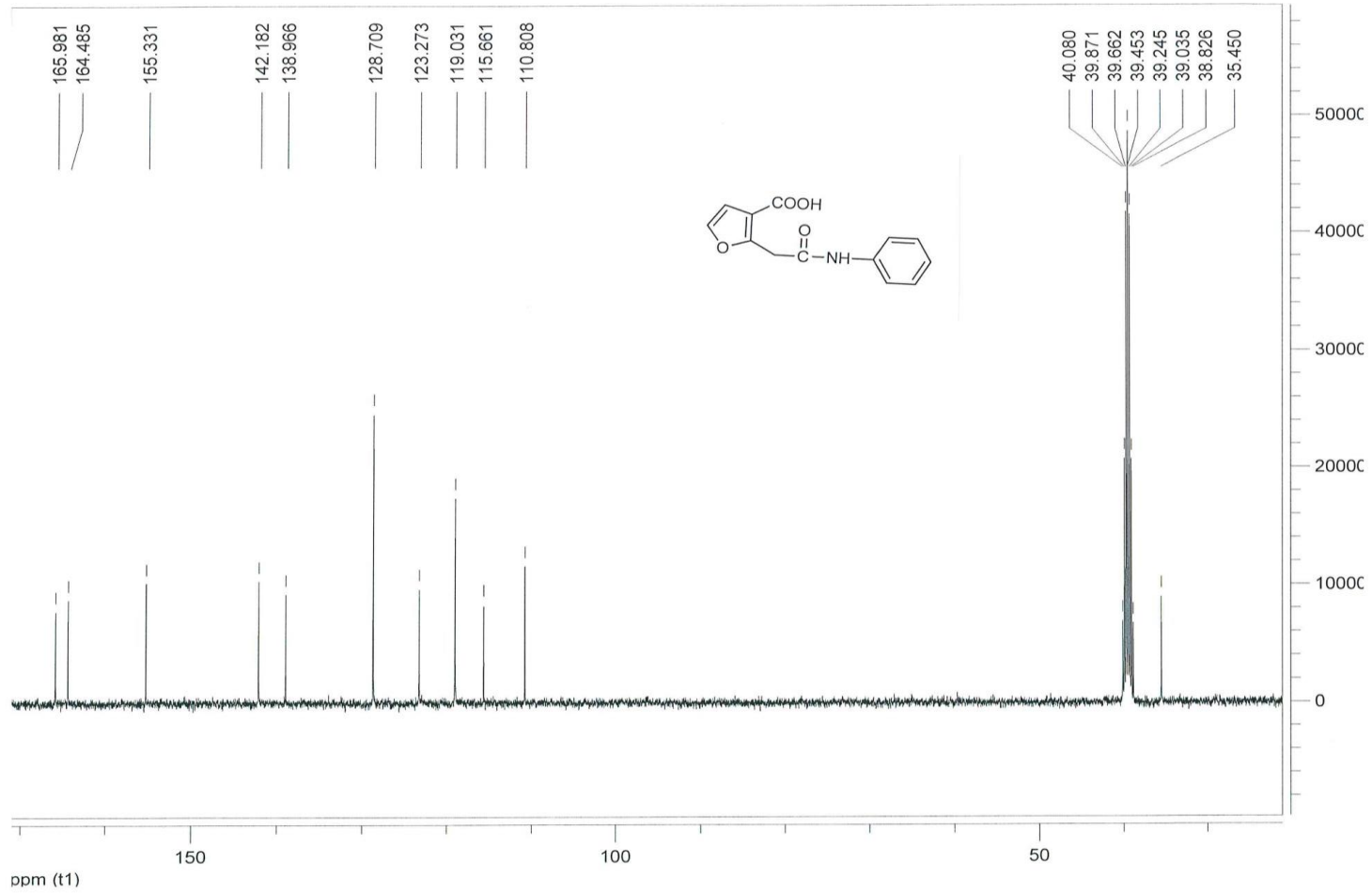
Şekil E.23: Bileşik 82c'nin ¹H NMR spektrumu



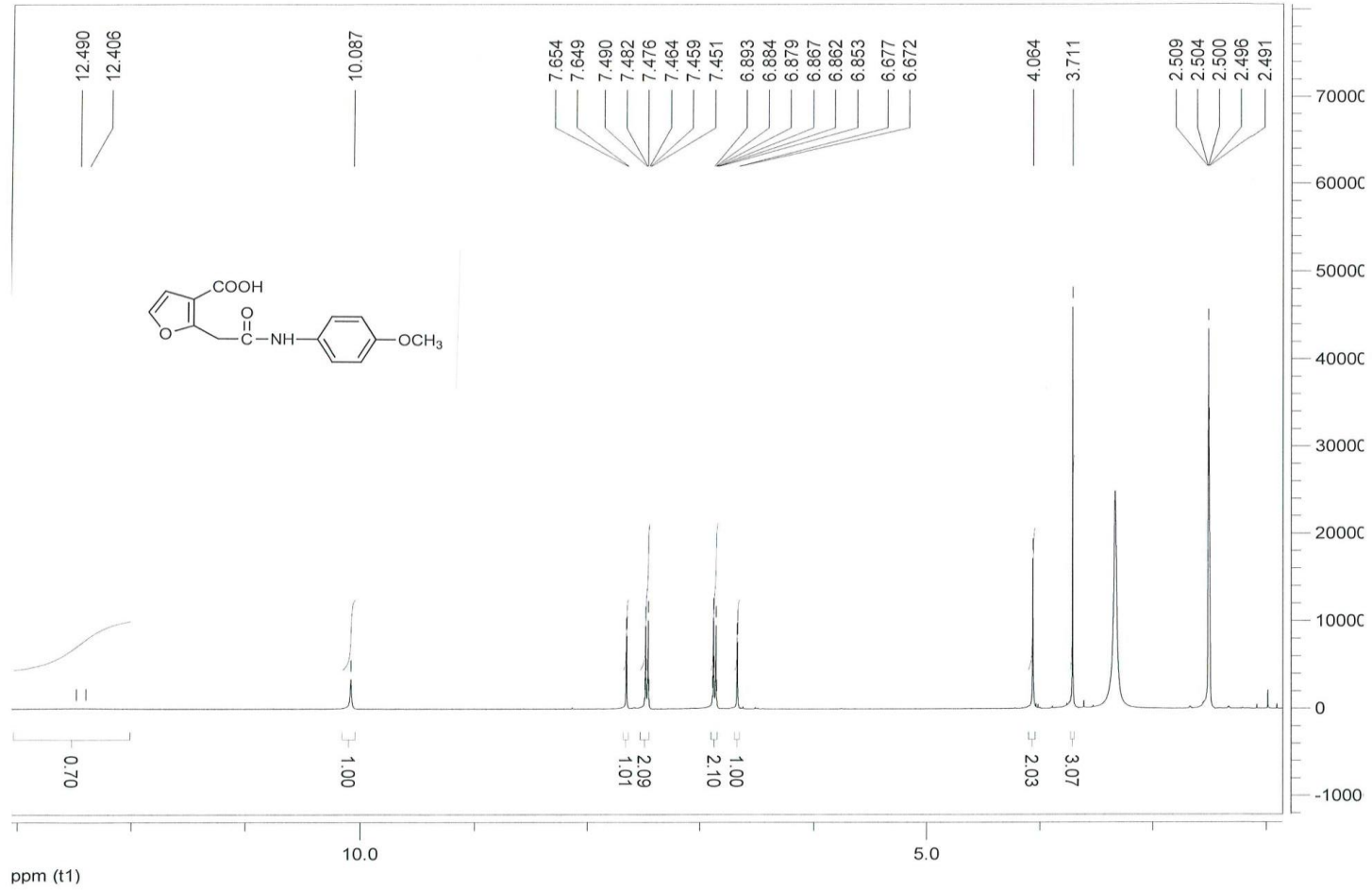
Şekil E.24: Bileşik 82c'nin ^{13}C NMR spektrumu



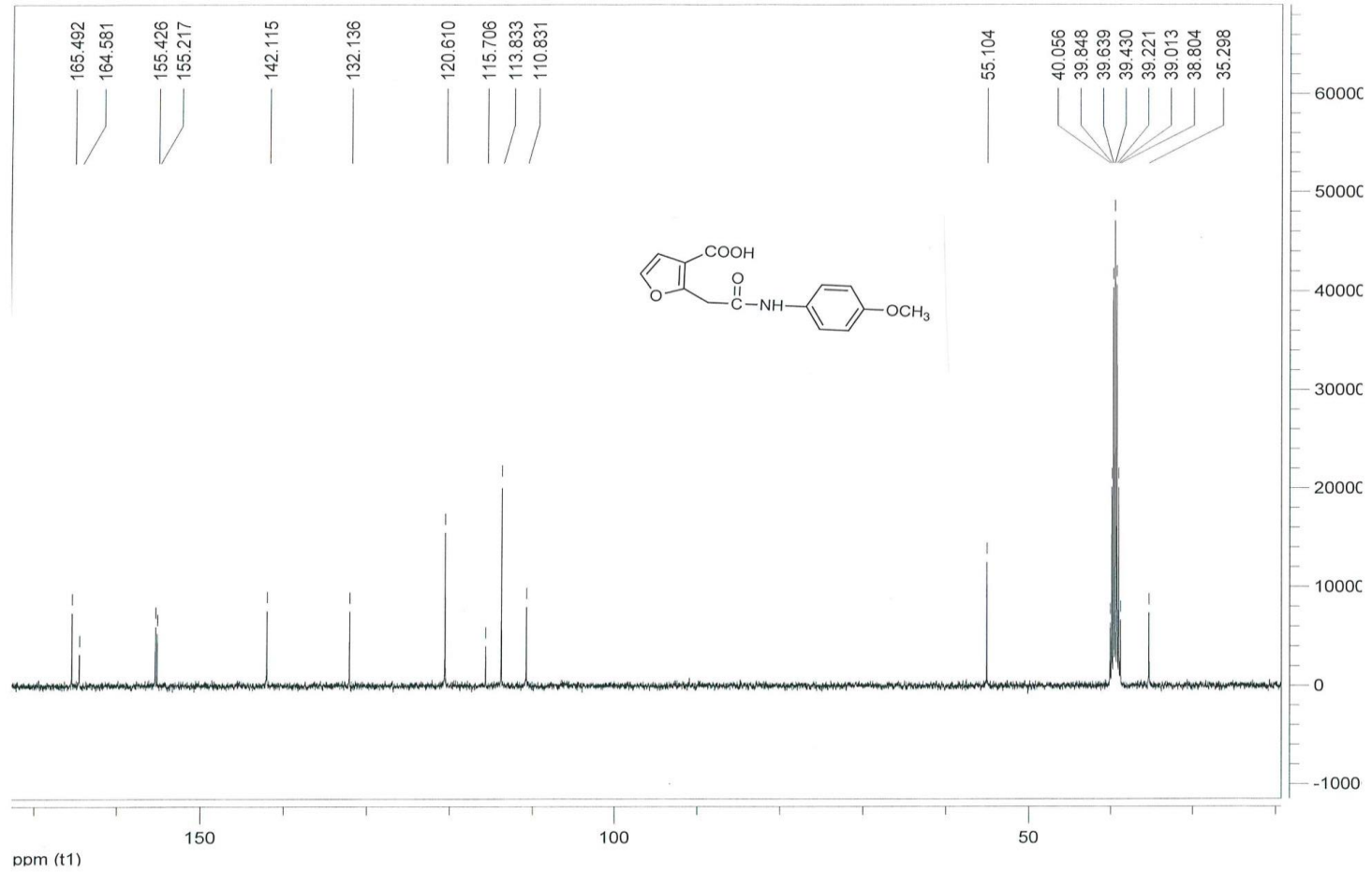
Şekil E.25: Bileşik 82d'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil E.26: Bileşik 82d'nin ^{13}C NMR spektrumu



Şekil E.27: Bileşik 82e'nin ^1H NMR spektrumu



Şekil E.28: Bileşik 82e'nin ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı: BAŞBUĞU, Ali İkbal

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 03/11/1974, Kırşehir

e-mail: ikbal_40@hotmail.com

Eğitim

Lise: Kırşehir Lisesi

Lisans: Gaziosmanpaşa Üniversitesi,

Fen-Edebiyat Fakültesi,

Kimya Bölümü

Lisans Bitirme Tezi: Boyar Maddeler

Yüksek Lisans : Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi: Yeni Heterosiklik Bileşik Furo-izokinolin-1,3-dion

Türevlerinin Sentezi

Yabancı Dil: İngilizce