

# **İndol, Kinazolin ve Benzodiazepin Sistemleri için Yeni Sentetik Yöntemlerin Geliştirilmesi**

**Proje No: 108M168**

Prof. Dr. Metin BALCI  
Yrd. Doç. Dr. Gani KOZA  
Arş. Gör. Emrah KARAHAN  
Arş. Gör. Selbi KESKİN  
A. Alper KILIKLI  
Arş. Gör. Nalan KORKMAZ  
Berk MÜJDE  
Melek Sermin ÖZER  
Burak SÜDEMEN

ARALIK 2010  
ANKARA

## Önsöz

Proje kapsamında homoftalik asitten çıkarak her iki asit fonksiyonel grubunun aynı anda açılazide çevrilmesi üzerine çalışmalar yapıldı. Yapılan çalışmalar sonucunda arzu edilen bisaçilazid sentezlenemedi, ancak benzokromenon ve izokumarin türevleri sentezlendi. Böylece bu bileşiklerin sentezi için yeni bir yöntem geliştirildi. Asit gruplarından biri kontrollü bir şekilde korunurken diğer grup açılazide çevrildi ve Curtius düzenlenmesi uygulandı. Böylece benzen halkasına azot atomu içeren beş-üyelı bir halkanın kenetlenmesi gerçekleştirildi. Benzen halkasına bağlı asit gruplarından birinin kolu uzatılınca yedi-üyelı halkaların (benzodiazepinon) sentezi için yeni bir yöntem geliştirildi. Aynı şekilde izokinolin türevlerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi.

Projenin ikinci bölümünde benzen halkası furan halkası ile değiştirildi. Homoftalik asit homologu (homoftalik asitte benzene halkası furan halkası ile değiştirilmiş) ile yapılan deneylerde bisaçilazidler kolayca sentezlendi. Açılazidlerin kontrollü bir şekilde düzenlenmesi ilk kez tarafımızdan gerçekleştirildi. Böylece bir veya birden fazla azot atomu içeren halkaların furan halkasına kondenzasyonu ile literatürde bilinmeyen değişik iskelet yapısına sahip bir dizi yeni heterosiklik bileşiğin sentezi tamamlandı. Geliştirilen yöntemin diğer heterosiklik bileşiklere de uygulanabilirliği yapılan deneyler sonucunda tarafımızdan ortaya kondu. Bu proje sonuçlarının diğer sistemlere uygulanması ile ilginç yapıda olan yeni heterosiklik bileşiklerin sentezleri yakın bir zamanda yeni başlayan bir proje kapsamında gerçekleştirilecektir.

*İndol, Kinazolin ve Benzodiazepin Sistemleri için Yeni Sentetik Yöntemlerin Geliştirilmesi* başlıklı ve 108M168 nolu proje TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

Şekil ve Şema Listeleri	4
Özet	7
Abstract	8
Giriş	9
Genel Bilgiler	11
Gereç ve Yöntem	13
Bulgular	18
2-(2-Karboksümetil)benzoik asit (17) ile yapılan çalışmalar	18
1.1. Benzokromenon türevlerinin sentezi	18
1.2. Homoftalikasit yarıesteri ile yapılan çalışmalar	26
2-(2-Karboksietil)benzoik asit (18) ile yapılan çalışmalar	34
2.1. 2-(2-Karboksietil)benzoik asit'ten benzodiazepinon sentezi	34
2.2. 2-(2-Karboksietil)benzoik asit'ten izokinolinon sentezi	42
3. 2-(2-Karboksümetil)benzoik asit (17) ile yapılan çalışmalar	47
3.1 Bisizosiyanat sentezi ve reaksiyonları	47
3.2. Furopirimidinon sentezi	50
3.3. Furopirolidon sentezi	53
Deneyler	56
Sonuç ve Tartışma	81
Referanslar	81

## Şekil ve Şema Listeleri

### Şekiller

Şekil 1.	Dimetoksibenzokromenona ait 1D ve 2D spektrumları	25
Şekil 2.	Pirazol türevi <b>76</b> 'nın X-ışınları ile elde edilen Kristal yapısı	
	b) <i>c</i> -Ekseni doğrultusunda gözlenen birim hücreler	31
Şekil 3.	<b>20</b> nolu bisüretanın DMSO içerisinde <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	36
Şekil 4.	Bisüretan <b>92</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	38
Şekil 5.	Bisüretan <b>92</b> 'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu	38
Şekil 6.	Benzodiazepinon türevi <b>94</b> 'ün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	39
Şekil 7.	a) Benzodiazepinon türevi <b>94</b> 'ün kristalografik yapısı	
	Benzodiazepinon türevi <b>26</b> 'nın birim hücredeki yapısı	40
Şekil 8.	Benzodiazepinon <b>95</b> 'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu	40
Şekil 9.	Benzodiazepinon türevi <b>96</b> 'nin <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumu	41
Şekil 10.	Benzodiazepinon türevi <b>97</b> 'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu	42
Şekil 11.	<b>137</b> nolu bileşiğin X-ışınları analizi ile elde edilen kristalografik yapısı	52

### Şemalar

Şema 1.	Fischer İndol sentezinin genel mekanizması	1
Şema 2.	Bisizosiyanatların ilgili üretanlara çevrilmesi	14
Şema 3.	Homoftalik asitin homoftalikanhidrite dönüşümü	15
Şema 4.	Homoftalik asitin tiyoniklorür ile tepkimesi	18
Şema 5.	Homoftalik asitin dibenzokromenona çevrilmesi	18
Şema 6.	Homoftalik asitin izobenzokumarine çevrilmesi	19
Şema 7.	Dibenzokromenon oluşum mekanizması	19
Şema 8.	Homoftalik asit türevlerinin dibenzokromenon türevlerine dönüşümü	20
Şema 9.	Homoftalik asitin tiyoniklorür, sodium azetür, DMF ile piridin eşliğinde tepkimesi	20
Şema 10.	Homoftalik asitin tiyoniklorür, sodium azetür ile piridin eşliğinde tepkimesi	21
Şema 11.	Bromohomoftalik asitin tiyoniklorür, sodium azetür, DMF ile piridin eşliğinde tepkimesi	22

<b>Şema 12.</b> Metoksihomoftalik asitin tisoniklorür, sodium azetür, DMF ile piridin eşliğinde tepkimesi	22
<b>Şema 13</b> Metoksihomoftalik asitin benzoizokumarin türevine çevrilmesi	25
<b>Şema 14.</b> Homoftalik asit ve türevlerinin poliaromatik bileşiklere dönüşüm mekanizması	26
<b>Şema 15</b> Homoftalik asit yarıesterinin sentezi	27
<b>Şema 16</b> Homoftalik asit yarıesterinin DMF eşliğinde oksalilklorür ile tepkimesi	27
<b>Şema 17</b> Açıklorürün hidrazin ile tepkimesi	28
<b>Şema 18</b> Açıklorürün hidrazin ile tepkimesi: Aminoimit oluşumu	28
<b>Şema 19</b> Homoftalik asit anhidritin hidrazin ile tepkimesi	29
<b>Şema 20</b> Homoftalik asit anhidritin hidrazin ile asetik asit içerisinde tepkimesi	29
<b>Şema 21</b> Aminoimitin hidrazid türevlerine dönüşümü	30
<b>Şema 22</b> Homoftalik asit türevlerinde pirazol sentezi	30
<b>Şema 23</b> Pirazolün korunması	31
<b>Şema 24</b> Pirazol oluşumunu gösteren şema	32
<b>Şema 25</b> Pirazol oluşum mekanizması	33
<b>Şema 26</b> Bishomoftalik asit sentezi	34
<b>Şema 27</b> Bishomoftalik asit diaçilazid sentezi	35
<b>Şema 28</b> Bishomoftalik asit diizosiyanat sentezi	35
<b>Şema 29</b> Bishomoftalik asit diizosiyanatın aniline ile tepkimesi	35
<b>Şema 30</b> Üre bileşiğinin LDA ile tepkimesi	36
<b>Şema 31</b> Bishomoftalik asit diaçilazidin <i>t</i> -BuOH ile tepkimesi	37
<b>Şema 32</b> Bishomoftalik asit üretanın ( <i>t</i> -BuOH) silisyum amin bazları ile tepkimesi	37
<b>Şema 33</b> Bishomoftalik asit izosiyanatın MeOH ile tepkimesi	37
<b>Şema 34</b> Bishomoftalik asit üretanın (MeOH) silisyum amin bazları ile tepkimesi	37
<b>Şema 35</b> Benzodiazepinon türevinin sentezi	41
<b>Şema 36</b> Bishomoftalik asit yarı esterinin sentezi	43
<b>Şema 37</b> Bishomoftalik asit bisizosiyanata çevrilmesi	44
<b>Şema 38</b> İzosiyanatın üreye ve izokinoline dönüşümü	44
<b>Şema 39</b> İzokinolin türevinin brominasyonu	45
<b>Şema 40</b> Bromoizokinolin türevden HBr eliminasyonu	46
<b>Şema 41</b> Furandikarboksilik asit esterinin sentezi	47
<b>Şema 42</b> Furandikarboksilik dihidrazidin sentezi ve tepkimeleri	48

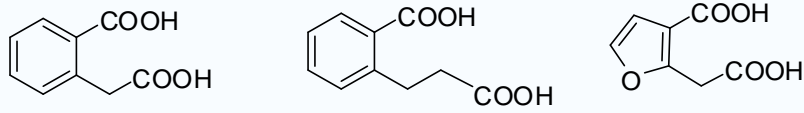
<b>Şema 43</b>	Furandikarboksilik diizosiyanatın üreтана dönüşümü	48
<b>Şema 44</b>	Furan bisaçilazidin kontrollü Curtius düzenlenmesi	49
<b>Şema 45</b>	Halka kapanma denemesi	49
<b>Şema 46</b>	Bisaçilazidin kontrollü Curtius düzenlenmesi	50
<b>Şema 47</b>	Furan yarıester izosiyanatın tepkimesi	50
<b>Şema 48</b>	Bisaçilazidin kontrollü Curtius düzenlenmesi	51
<b>Şema 49</b>	Bisaçilazidin kontrollü Curtius düzenlenmesi ve halka kapanması	53
<b>Şema 50</b>	Furan yarıester izosiyanatın H <sub>2</sub> O ile tepkimesi	54
<b>Şema 51</b>	Dimer yapıda asitin halka kapanması	54
<b>Şema 52</b>	Yarı kapanmış dimerin tepkimeleri	55
<b>Şema 53</b>	Furan içeren polipeptidbağlarının oluşumu	56

## Özet

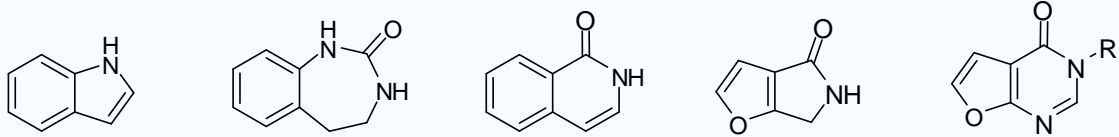
İndol, altılı bir halka ile pirol halkasından oluşan bisiklik yapıya sahip heterosiklik ve aromatik bileşiktir. İndol türevleri çok geniş bir yelpazede çeşitli biyolojik aktivite gösterirler.

Kinazolin halkası, benzen halkası ve pirimidin halkasının kenetlenmesi sonucu oluşmuş bir bileşiktir. Tıbbi açıdan, çeşitli alanlarda, örneğin; sıtma ve kanser hastalıklarının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

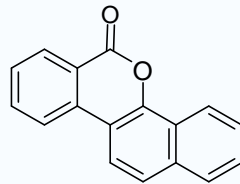
Benzodiazepinler, benzen ve iki azot atomu içeren yedili bir halkanın kenetlenmesi sonucunda oluşmuş bir bileşiktir. Piyasada 15'in üzerinde benzodiazepin türevi çeşitli psikolojik ve organik rahatsızlıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler için literatürde sayısız ve çok çeşitli sentez yöntemleri mevcuttur.



Bu proje kapsamında, bu bileşiklerin sentezi için, benzen ve furan halkasına bağlı diasitlerden hareket ederek ilgili diizosiyanatlar sentezlendi. Asit grupları aromatik halkaya bir veya iki metilen grubu aracılığı ile de bağlanmış olabilirler. İzosiyanat gruplarından ikisi veya biri kontrollü bir şekilde üretilen veya üreye çevrildi. Üre ve/veya üretilen fonksiyonel grubun diğer izosiyanat grubuna intramoleküler katılması sağlanarak yapıları aşağıda verilen aromatik halkaya kenetlenmiş yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi.



Diasitlerin yanı sıra, heterosiklik halkanın oluşturulması için yarıesterler devreye sokuldu. Serbest asit fonksiyonel grubu, önce üretilen ve/veya üreye çevrildi. Bazı şartlarda halka kapanma reaksiyonu heterosiklik halkayı oluşturdu.



Diaçil azid sentezini gerçekleştiremediğimiz homoftalik asitte ise benzokromenon tipi kondenzasyon ürünlerinin oluştuğu belirlendi. Böylece bu sistemlerin sentezi için de yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu.

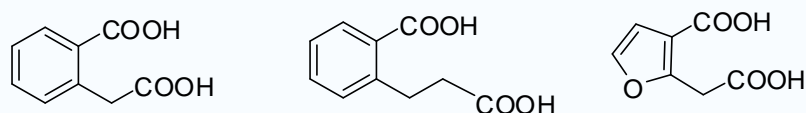
**Anahtar Kelimeler:** İndol, kinazolin, benzodiazepinon, izokumarin, diizosiyanat, furopirol dihidropirimidinon

## Abstract

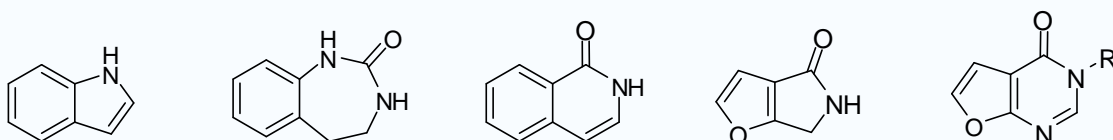
Indole is an aromatic heterocyclic compound, which has a bicyclic structure consisting of six-membered ring and pyrrole ring. The derivatives of indoles show a variety of biological activity.

Quinazoline is a compound made up of two fused six-membered simple aromatic rings, a benzene ring and a pyrimidine ring. Medicinally, it has been used in various areas especially as an anti-malarial agent and in cancer treatment.

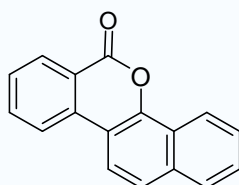
Benzodiazepines have a bicyclic structure consisting of benzene ring and a seven-membered ring having two nitrogen atoms. More than 15 different types of benzodiazepine medications exist to treat a wide array of both psychological and physical maladies based on dosage and implications. For the synthesis of these class of compounds, various synthetic procedures have been published in the literature.



In this project, for the synthesis of these compounds benzene and furan having two carboxylic acid groups have been used as the starting material and diacids were transformed into the corresponding diisocyanates. The acid functionalities may be directly attached to the aromatic or heterocyclic ring or they may be separated by one or two methylene groups. Both or one of these isocyanate groups have been converted into the corresponding urethane and/or urea derivatives. Intramolecular cyclization, by the addition of the urethane or urea derivative to the second isocyanate function opened up a new entry for the synthesis of various heterocyclic compounds their structures are given below.



Furthermore, half ester were used for the construction of a heteroring. Acid functionality was transferred into urethane or urea derivatives. Ring-closure under the basic conditions gave also the heterocyclic unit.



It was not possible to convert the homophthalic acid into diacylazide, however, it underwent condensation reaction and formed benzochromenone derivatives. This opened up a new entry to the synthesis of this class of compounds.

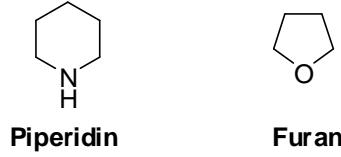
**Key words:** Indole, quinazoline, benzodiazepinone, isocoumarine, diisocyanate, furopyrrole dihydropyrimidinone



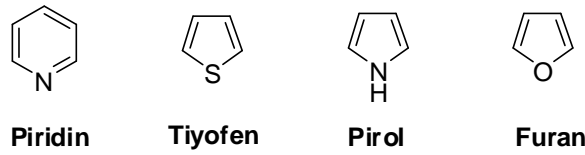
# GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler, halka içerisinde en az iki farklı element içeren bileşiklerdir. Tek tip element içeren halkalı bileşiklere ise homosiklik bileşikler denir. Heterosiklik bileşikler tamamen inorganik yapıda olabilecekleri gibi, genelde halka içerisinde en az bir karbon atomu ve bunun yanı sıra azot, kükürt, oksijen gibi atomlar bulunduran bileşiklerdir.

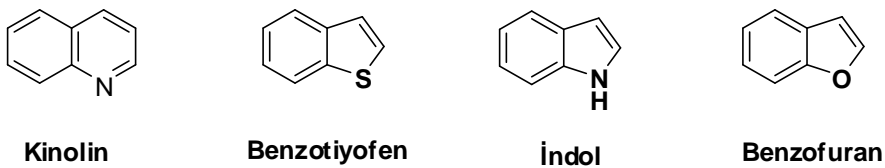
Heterosiklik kimya, organik kimyanın en geniş alanını kapsamakta ve genel olarak heterosiklik bileşiklerin sentezi, özelliklerinin incelenmesi ve bu bileşiklerin uygulanması ile ilgilidir. Heterosiklik bileşikler, moleküllerin elektronik yapılarına bağlı olarak iki farklı grup altında incelenir. Piperidin ve tetrahidrofuran gibi amin ve eter özellikleri içeren bileşikler genel olarak doymuş asiklik amin ve eterler gibi davranırlar. Bu nedenle çok ön plana çıkmazlar.



Dolayısıyla heterosiklik bileşikler üzerine yapılan çalışmalar daha çok doymamış heterosiklik bileşikleri içermektedir. Bu gruba dahil olan en önemli bileşikler ise 5- ve 6-halkalı bileşiklerdir. Bunların arasında piridin, tiyofen, pirol ve furan ilk sırada gözlenen bileşiklerdir.



Diğer önemli bir grup ise, bu heterosiklik bileşiklere benzen halkasının kenetlenmesi ile oluşan kinolin, benzotiyofen, indol ve benzofuran gibi bileşiklerdir. Heterosiklik yapıya ikinci bir benzen halkasının eklenmesi ile yeni üçüncü bir grup heterosiklik bileşikler oluşmaktadır.

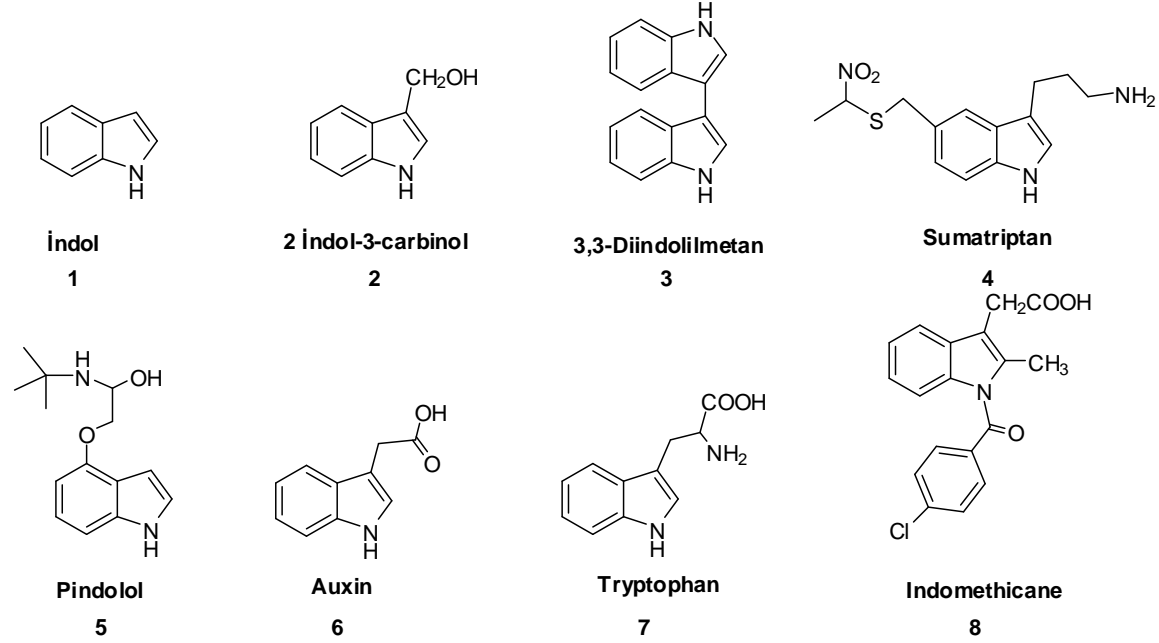


Doğada bulunan bileşiklerin büyük bir çoğunluğu heteroatom içeren siklik bileşiklerden oluşmaktadır. Bu bileşiklerin önemli bir kısmı biyolojik sistemlerde anahtar bileşik durumundadır. Heterosiklik bileşikler organik kimyada önemli derecede rol oynayan bileşiklerdir. Heteroatomlar karbon atomu ile kıyaslandığı zaman farklı elektronik yapıya sahip oldukları görülür. Heteroatomlar üzerinde, karbon atomundan farklı olarak, bağ yapmayan serbest elektronlar bulunmaktadır. Bu da heterosiklik bileşikleri karbonlara göre daha reaktif bileşik yapmakta ve heterosiklik bileşikler karbon bileşiklerinden çok farklı şekilde tepkime vermektelerdir. Doymamış heterosiklik bileşiklerin önemli bir kısmı benzen halkasında olduğu gibi aromatik özellik taşımaktadırlar. Örneğin, pirol ve piridin, benzen gibi delokalize olan 6  $\pi$ -elektronuna sahip ve Hückel kuralına göre aromatiktir. Pirol halkasında aromatiklik, azot atomu üzerinde bulunan serbest elektronların delokalizasyonu ile sağlanırken, piridinde durum biraz farklıdır. Azot atomu üzerinde bulunan elektronlar halkanın dışında olup moleküle bazik özellik kazandırmaktadır. Böylece aromatik heterosiklik bileşiklerde kendi aralarında iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar elektronca zengin (pirolde olduğu gibi) ve elektronca fakir (piridin de olduğu gibi) bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Bu durum heterosiklik bileşiklerin reaktivitesini daha da artırmakta ve bu bileşiklere ilginç özellikler sağlamaktadır. Bu nedenle heterosiklik bileşikler üzerine yapılan çalışmalar her geçen gün daha da artmaktadır. Endüstride her yıl tonlarca yeni heterosiklik bileşik sentezlenmekte ve bunların önemli bir kısmı ilaç olarak piyasada kullanılmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin uygulama sahası yalnız ilaç olarak sınırlandırılmış değildir. Heterosiklik bileşikler, yaygın bir şekilde tarım sektöründe, fotoğrafide, polimer sentezinde v.s gibi sahalarda da çok yaygın uygulama alanı bulmaktadır.

Bu proje kapsamında yeni heterosiklik bileşiklerin yanı sıra, bu bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Geliştirilmesi planlanan yeni yöntemin belirli tip bileşiklerin sentezine uygulanması ile sınırlı olmayıp çok farklı iskelet yapısında olan bileşiklerin sentezine de uygulanabilir olmalıdır. Ayrıca, literatürde iskelet yapısına rastlanmayan bir dizi yeni heterosiklik bileşiğinde sentezi planlanmıştır. Çalışmanın birinci kısmında benzen halkasına kenetlenmiş heterosiklik bileşiklerin sentezi üzerine çalışmalar yürütülecek ve ikinci kısmında ise heterosiklik bir bileşik olan furan halkasına ikinci bir heterosiklik bileşiğin kondenzasyonu üzerine yoğunlaştırılacaktır. Elde edilecek olan bileşikler daha sonra biyolojik aktivitelerinin incelenmesi için ilgili birimlere gönderilecektir.

## GENEL BİLGİLER

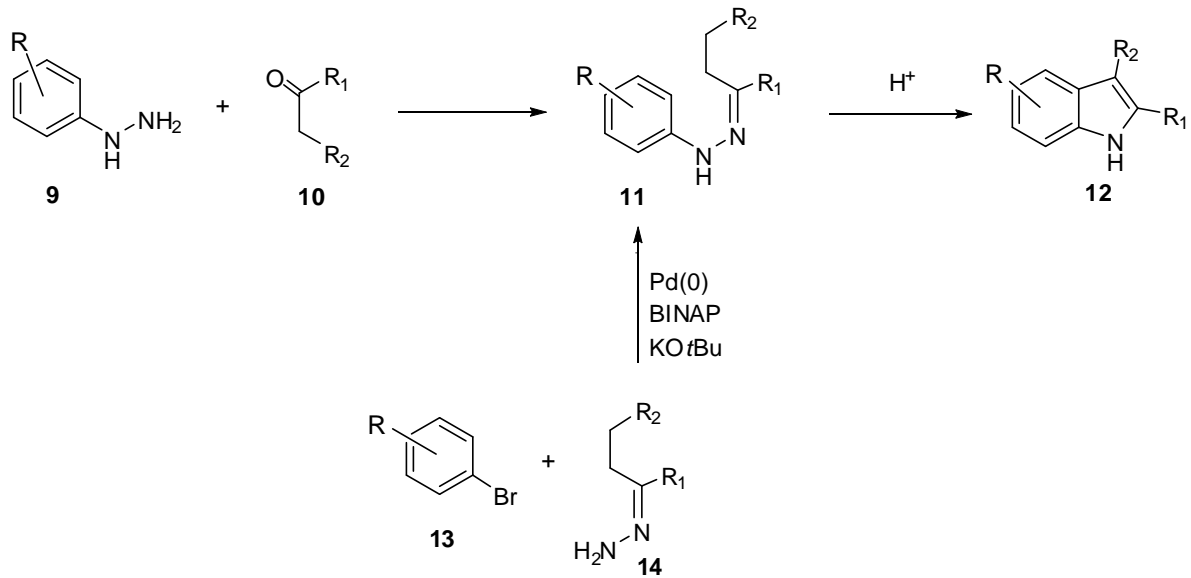
İndol (1), aromatik ve heterosiklik bir bileşik olup, benzen ve pirol halkalarının kondenzasyonu ile oluşmuştur. İndol, azot üzerinde bulunan serbest elektronların delokalizasyona katılımı ile elektron fazlası olan aromatik heterosiklik bileşikler grubuna girmektedir.<sup>[1-4]</sup>



İndol türevleri doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, bazı indol türevlerinin göğüs<sup>[5]</sup> ve kolon kanserlerinin tedavisinde<sup>[6,7]</sup> oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur. En basit indol ürevlerinden biri olan, indol-3-karbinol (2), doğada yaygın bir şekilde bulunmakta olup, antikanserojen ve antioksidant etkisine sahip olduğu tesbit edilmiştir.<sup>[8]</sup> Doğada yaygın olan ve etken madde olarak kullanılan diğer bir indol türevi ise 3,3-diindolilmetandır (3). Sumatriptan (4), migren tipi baş ağrısı tedavilerinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır.<sup>[9]</sup> Pindolol (5)<sup>[10]</sup> en etkili beta-bloker iken, indol-3-asetik asit (6) (auxin)<sup>[11]</sup> bitki büyüme hormonu olarak kullanım alanı bulmaktadır. *Anti-inflammatory* ajan olarak kullanılan ilk ilaçlardan birisi indomethacine<sup>8</sup>'dir.<sup>[12]</sup> Bir aminoasit türevi olan ve doğada yaygın bir şekilde bulunan tryptophan (7) antidepresan, hormon dengesizliklerine karşı kullanılan etken bir bileşiktir.

Yukarıda sıralamış olduğumuz örnekleri çok daha fazla artırmak mümkündür. İndol iskeletinin bu kadar önemli biyolojik aktivite göstermesi, indol türevlerinin ilaç olarak kullanılması, indol kimyasına olan ilgiyi her zaman canlı tutmuştur. İndol ve kimyası, sentetik organik kimyacıların, yalnız indol türevlerinin tıbbi uygulamalarından dolayı değil, başka uygulamalarından dolayı da, ilgi odağı olmuştur. Örneğin, indol yapısını içeren boyar maddeler bulunmaktadır (indigo mavisi v.s gibi). Bu nedenle, indol ve türevlerinin sentezi üzerine çok fazla grup çalışmış ve bugün dahi heterosiklik organik kimyanın en çok çalışılan sahalardan birisidir.

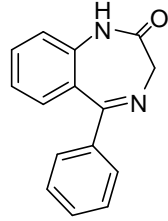
İlk indol sentezi 1883 yılında Fischer<sup>13</sup> tarafından gerçekleştirilmiş olup, daha sonraki yıllarda sayısız yeni indol sentez yöntemleri geliştirilmiştir.



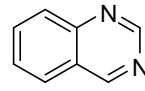
**Şema 1**

Klasik Fischer İndol sentezi<sup>[14-16]</sup> süstitüe hidrazin türevlerinin (9) süstitüe ketonlarla (10) kondenzasyonu sonucunda oluşan hidrazon bileşiklerinin (11) çeşitli katalizörler eşliğinde indol türevlerine (12) dönüştürülme prensipine dayanmaktadır.<sup>[17,19]</sup> Son yıllarda geliştirilen palladiyum kimyası ile Fischer-indol sentezi için gerekli çıkış bileşikleri ilgili aromatik brom bileşiklerinin hidrazonlarla kenetlenmesi sonucunda elde edilebilmektedir. İndol ve türevlerine olan aşırı ilgiden dolayı yeni indol sentezlerinin geliştirilmesi her zaman için organik kimyanın en çok ilgi çeken sahalarından biri olmuş ve olmaya devam edecektir.

Kinazolin ve benzodiazepin türevleri de çok çeşitli alanlarda ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu grup bileşiklerin sentezine yönelik tüm çalışmalar, sentetik kimyacıların her zaman ilgisini çekmektedir. Özellikle, bu bileşikleri ve türevlerinin sentezini gerçekleştirebilecek bir sentetik yöntemin geliştirilmesi son derece önemlidir. Bu çalışma literatüre önemli katkı sağlayacak ve biyolojik aktivitelerinin araştırılacağı bir dizi yeni bileşikler sentezlenmiş olacaktır.



15 Benzodiazepinon



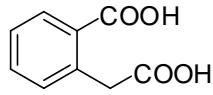
16 Kinazolin

Benzodiazepin türevleri (15), merkezi sinir sistemini etkileyen<sup>[20]</sup> ve çok çeşitli alanlarda ilaç olarak kullanılan en önemli bileşik gruplarından birisidir. Benzodiazepin yapısına sahip olup piyasada ilaç olarak kullanılan (bromazepam, Lexotanil veya Lexotan), chlordiazepoksit (Librium), clonazepam (Klonopin), diazepam (Valium), estazolam (ProSom), flunitrazepam (Rohypnol), flurazepam (Dalmane), lorazepam (Ativan), lormetazepam (Loramet), meksazolam (Sedoxil), midazolam (Dormicum), nitrazepam (Mogadon), oxazepam (Serax), temazepam (Restoril), triazolam (Halcion) gibi çok sayıda bileşik bulunmaktadır.

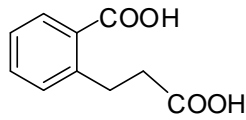
Kinazolin (16), benzen ve pirimidinin kondenzasyonu ile oluşan bileşik grubunun iskeletini oluşturmaktadır. Tıp'ta yaygın kullanım alanı bulan bir bileşiktir. Sıtma ve kanser tedavisi kullanım sahalarının en önemlilerindedir.<sup>[21-25]</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

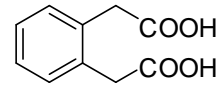
Bu proje çerçevesinde ilk aşamada, aromatik halkaya doğrudan veya başka gruplarla bağlı olan iki izosiyanat grubunun bağlanması gerçekleştirilecektir. Öncelikle sentezi düşünülen diizosiyanat bileşikleri 23-25 nolu bileşikler olacaktır. Bu bileşikler, homoftalik asit 17 ve bishomoftalik asit 18, ve 19'un çeşitli yöntemlerle önce diaçil azidlere ve daha sonra termal koşullarda düzenlenmesi ile elde edileceklerdir (Şema 2).



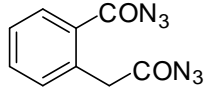
17



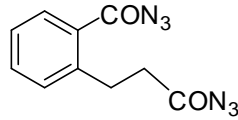
18



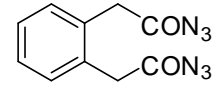
19



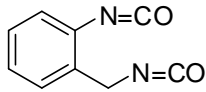
20



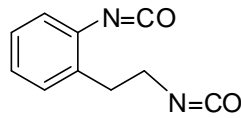
21



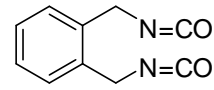
22



23

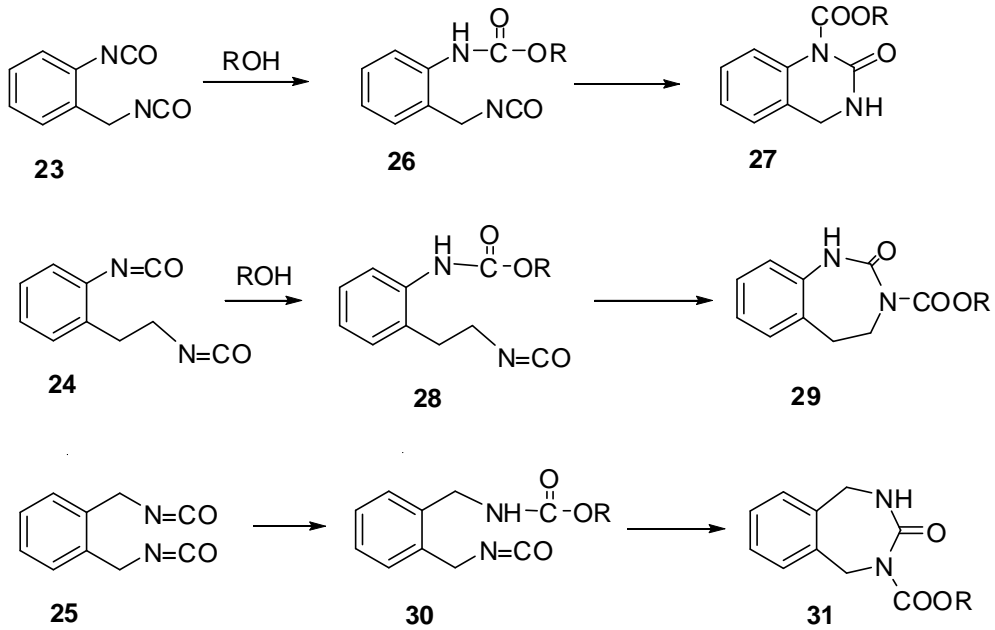


24



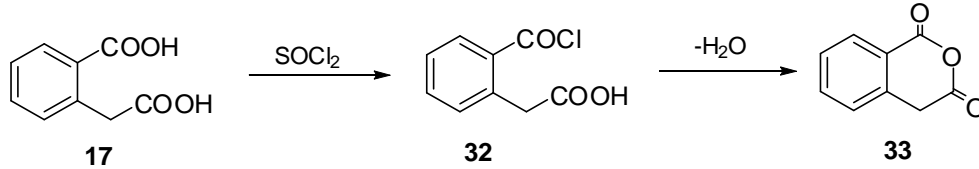
25

İzosiyanatların sentezleri gerçekleştirildikten sonra gruplarından biri kontrollü bir şekilde ilgili üretere dönüştürülecek ve oluşan üreterin diğer izosiyanat fonksiyonel grubuna intramoleküler katılması ile halka siklizasyonu sağlanacaktır. Bu yöntemin uygulanması sonucunda kinazolin (11) ve benzodiazepinon (13, 15) iskeletinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiş olacaktır.



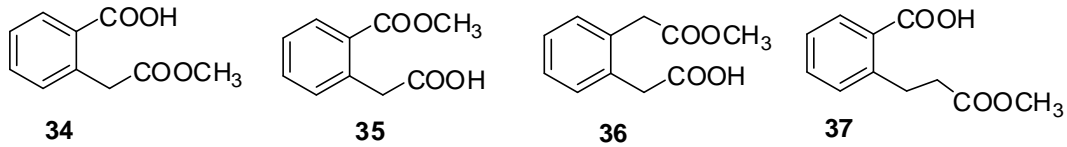
Şema 2

Ancak, bu yöntemlerin geliştirilmesinde dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi, “synthon” görevini üstlenecek olan diaçil azidlerin sentezi olacaktır. Klasik yöntemlerin uygulanması durumunda söz konusu olan diasitlerin (**17-19**) çok kolay ilgili anhidritlere dönüşebilecekleri heran dikkate alınması gerekmektedir. Azidler genel olarak ilgili açıl klorürler üzerinden sentezlenmektedir (Curtius reaksiyonu). Böyle bir durumda homoftalik asit kolayca ve kantitatif olarak anhidrite (**33**) dönüşmektedir (Şema 3).<sup>[25,26]</sup>

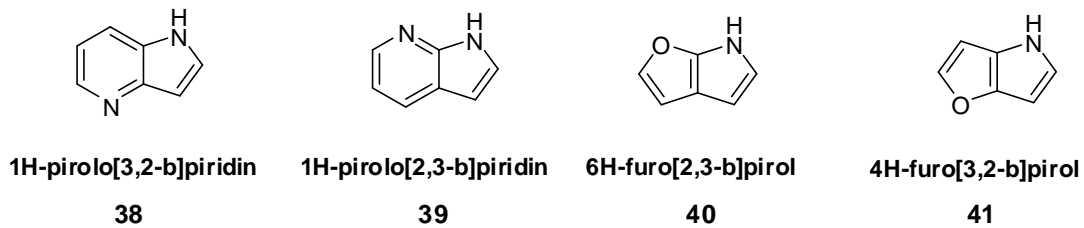


**Şema 3**

Projenin gelişmesi esnasında bu gibi durumlarda karşılaşıldığı takdirde, yöntem değiştirilecek ve ilgili yarıesterlerin **18-21** sentezi gerçekleştirilecektir. Asit fonksiyonel gruplardan birisi korunduktan sonra, diğer grup açıl azide çevrilecektir. Tek taraflı korunan asit-esterlerde halka kapanması olmayacaktır. Yarı esterlerin sentezi için bir yöntem geliştirilmesi gerekmektedir.

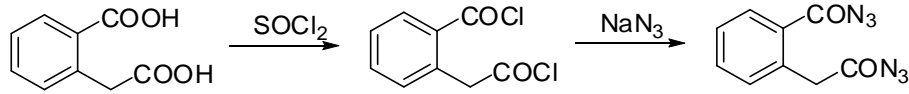


Proje kapsamında sunulan bu reaksiyonların tamamı veya bir kısmı gerçekleştiği takdirde bu yöntem benzen halkası yerine heterosiklik diasitlerle uygulanacaktır. Benzen halkası yerine piridin veya furan halkası alındığı takdirde, aşağıda yapıları verilen bileşiklerden türeyen yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için kolay bir yöntem geliştirilmiş olunacaktır. Benzen halkası yerine çok daha farklı aromatik veya nonaromatik yapıların (**38-41**) alınması sözkonusu olabilir.

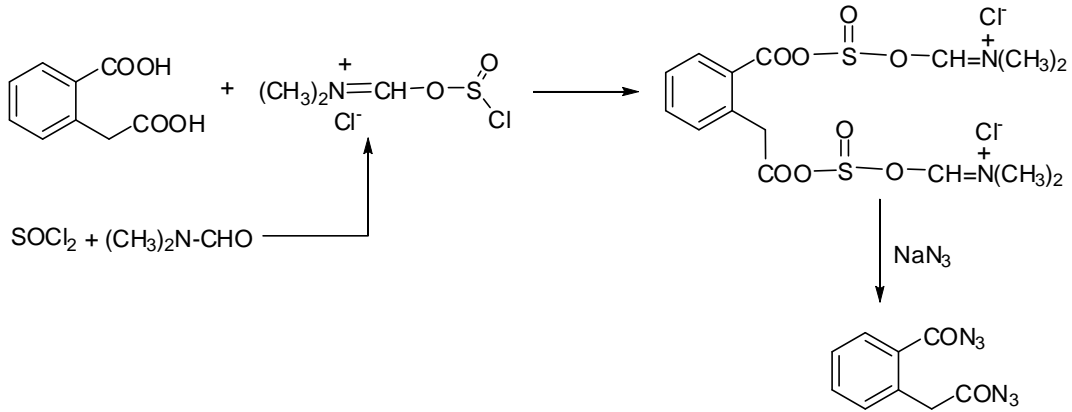


Çalışmada uygulanacak olan en önemli ve en kritik yöntem, yukarıda da bahsedildiği gibi diasit ester veya anhidritlerden çıkarak ilgili diaçil azidlerin sentezidir. Bu kademe en kritik kademelerden birisidir. Burada uygulanabilecek çok farklı yöntemler vardır.

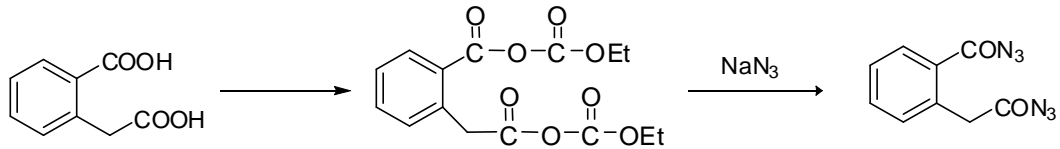
1. Asitler ilk aşamada tiyonil klorür ile muamele edilir ve daha sonra sulu  $\text{NaN}_3$  ile reaksiyona sokularak diaçil azidler elde edilebilir. Bu bilinen en klasik yöntemlerden birisidir. Burada siklizasyon riski (anhidrit oluşumu) vardır.



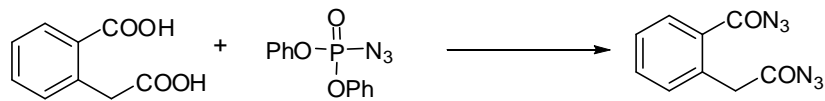
2. İkinci bir yöntem ise tiyonilklorür ile dimetilformamidin reaksiyonu sonucunda oluşan N,N-dimetilklorosülfidmetaniminyum iyonu piridin ve tetra-*n*-butilammonyumklorür eşliğinde diasit ile reaksiyona sokular, böylece asit fonksiyonel grubu aktive edilir. Daha sonra süstitüsyon  $\text{NaN}_3$  ile gerçekleştirilir.<sup>[27]</sup>



3. Üçüncü bir yöntemde göre; asit, etil kloroformat ile aktive edilir ve daha sonra  $\text{NaN}_3$  ile reaksiyona sokular. Asit grubu böylece aktive edilmiş olur.<sup>[28]</sup>

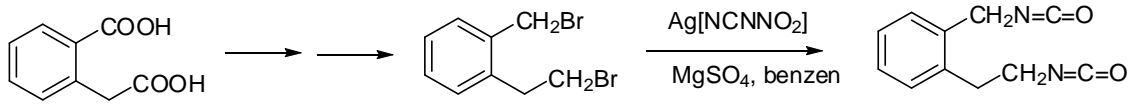


4. Difenilfosforil azidler de, asitleri ilgili açil azidlere çeviren yöntemlerden birisidir.

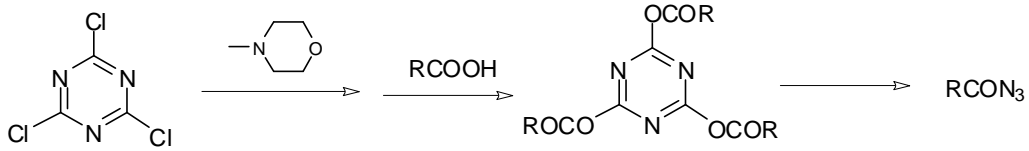




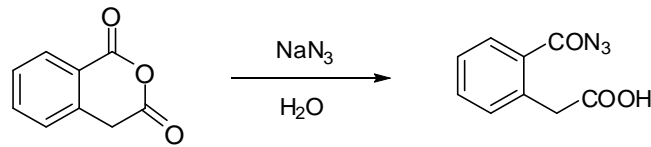
5. Bu kademelerde yaşanacak olası sorunlarda, asitler ilgili dibromür bileşiklerine çevrilecek ve elde edilen dibromürler  $\text{Ag}[\text{NCNNO}_2]$  ile benzende doğrudan diaçil diazidlere çevrilebilecektir. Bu yöntem, diğer yöntemlerin başarılı olmadığı bir durumda uygulanacaktır.<sup>[29]</sup>



6. Siyanurik asit, N-metil morfolin eşliğinde asitleri aktive edebilmektedir. Etkin yöntemlerden birisi de budur. Bu yöntem ile de asitleri aktive etmek mümkündür. Daha sonra  $\text{NaN}_3$  ile ilgili triester reaksiyona girerek açil azidlere dönüşür.<sup>[30]</sup>



7. Bu yöntemler dışında başvurulacak olan diğer bir yöntem ise, oluşan anhidritlerin doğrudan  $\text{NaN}_3$  ile reaksiyona sokularak ilgili açil azidlere çevrilme yöntemi olacaktır.

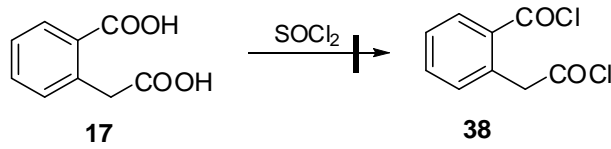


## BULGULAR

### 1. 2-(2-Karboksimetil)benzoik asit(17) ile yapılan çalışmalar

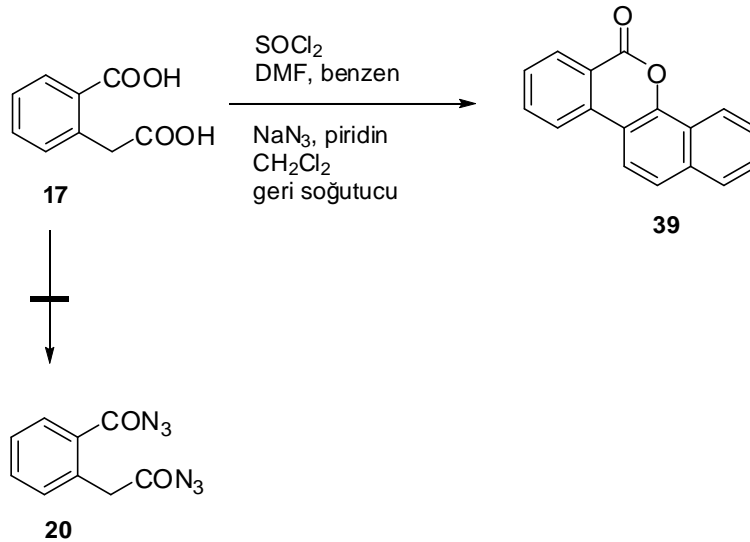
#### 1.1. Benzokromenon türevlerinin sentezi

Azot içeren yedi halkalı bileşiklerin sentezi için homoftalik asit **17** ile çalışmalara daha önce başlandı. Homoftalik asitin ilgili diaçilklorüre çevrilme çabaları uygulanan tüm yöntemlerde sonuç vermedi (Şema 4). Şema 3'te de gösterildiği gibi tepkime sonucunda diaçilklorür yerine anhidrit **33** oluşmaktadır.



Şema 4

Asitlerin ilgili açilklorürler çevrilmesi için literatürde çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu kez homoftalik asit **17** dimetilformamit ve  $\text{NaN}_3$  eşliğinde tanyonil klorür ile tepkimeye sokuldu ve tepkime sonucunda beklenen diazid **20** yerine **39**nolu dibenzokromenon türevinin %41 verimle oluştuğu belirlendi (Şema 5).<sup>30</sup>

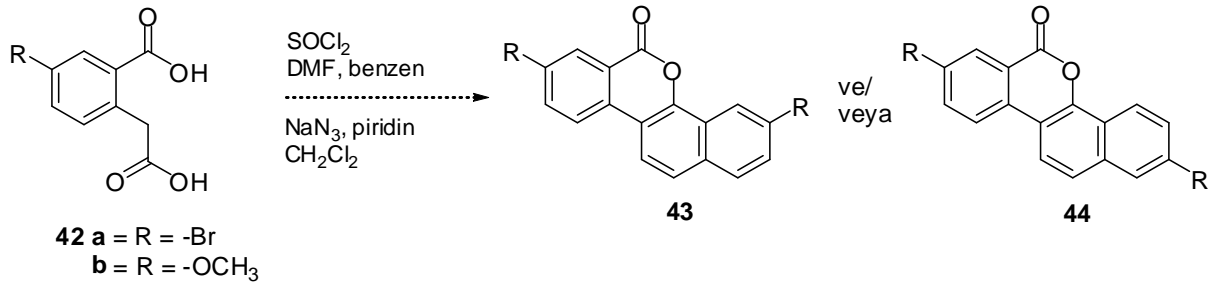


Şema 5



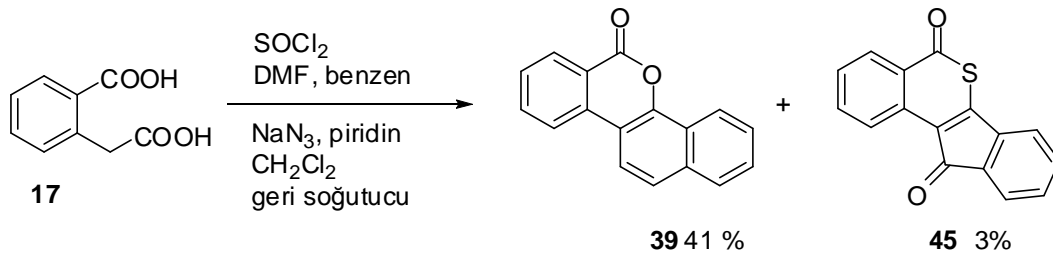
Bu nedenle  $\text{NaN}_3$  asit klorür ile reaksiyona girdiği ve ara ürün olarak açilazid'in meydana geldiği ilk etapta düşünülmektedir. Bu mekanizmaya daha fazla açıklık getirmek, iki molekülün ne şekilde kondenze olduğunun belirlemek ve tepkimenin genel olarak yürüyüp yürümediğini anlamak amacıyla süstitüte homobenzoftalik asit türevleri ile bu tepkimenin yapılması düşünüldü. Süstitüte türevlerle yapılan tepkimeler hem dibenzokromenonun oluşum mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sağlayacak hem de süstitüte dibenzokromenon türevlerinin kolay bir sentezi için yeni bir yöntem olacaktır.

İki mol homobenzoik asit türevi **42** iki farklı şekilde kondenze olabilir. Bu farklı tepkimeler sonucunda iki ayrı ürünün (**43** ve **44**) oluşma olasılığı yüksektir. Oluşan ürünlerde süstitüentlerin yerlerinin doğru bir şekilde belirlenmesi ürünlerin oluşum mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır (Şema 8).



Şema 8

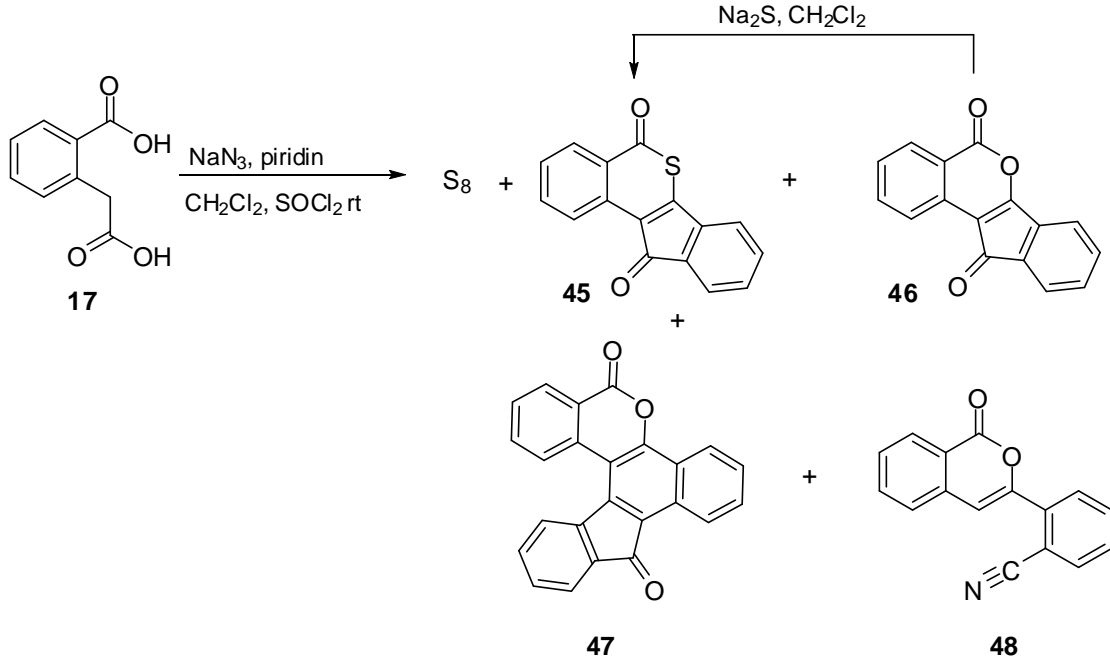
Çalışmanın ilk kısmında daha önce gerçekleştirilen<sup>30</sup> dibenzokromenon sentezi optimizasyon için tekrar edildi. Bu kez önce yapılan deneylerden farklı olarak ikinci bir ürünün oluştuğu belirlendi. Yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda oluşan ürünün tiyoizokumarin türevi **10** olduğu ve %3 verimle meydana geldiği belirlendi (Şema 9).



Şema 9

**45** nolu bileşiğin yapısının belirlenmesinde COSY, HMQC, ve HMBC deneyleri önemli derecede rol oynadı. Her iki aromatik halka protonları arasında COSY spektrumu aracılığı ile ayırım yapıldı. HMBC spektrumundan 183.1 (C-5) ppmde gözlenen karbon pikinin 8.17 ppm'de

gözlenen dublet ile korrelasyon sağladığı belirlendi. Diğer taraftan 191.3 (C-11) gözlenen karbon rezonansı ise 7.5 ppm'de gözlenen dublet arasında bir korrelasyonun olduğu gözlemlendi. Bu gözlemler her iki karbonil grubunda doğrudan benzen halkalarına bağlı olduklarını ortaya koymaktadır. Diğer gözlenen korrelasyonlar da önerilen yapı ile uyum içerisindedirler. Molekülde kükürt atomunun varlığı elementel analiz ile belirlendi.

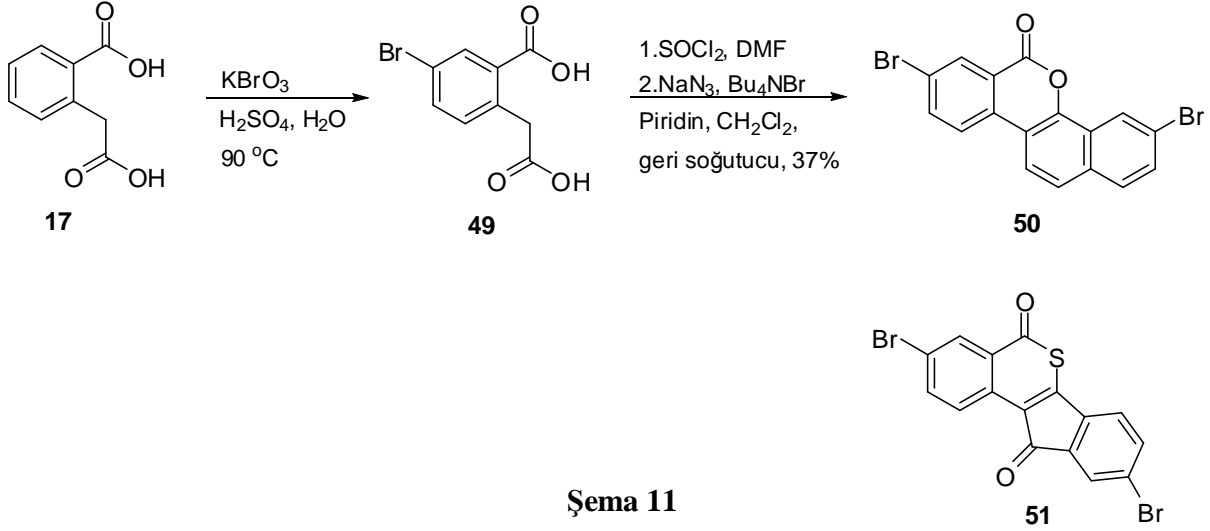


**Şema10**

Şema 9'da anılan reaksiyonda DMF'in rolünün araştırılması için bu kez reaksiyon DMF'nin olmadığı bir ortamda gerçekleştirildi (Şema 10). Tiyoizokumarin verimi %4'den %17'e çıkarken, elementel kükürtün yanı sıra üç yeni kondenzasyon ürünü daha belirlendi. En ilginç olan nokta daha önce anaürün olarak oluşan dibenzokromenon türevi **39**'un oluşmamış olmasıydı. Bu da dibenzokromenon **39**'un oluşumunda DMF'nin önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Kondenzasyon ürünü **46**<sup>33</sup> bilinen bir bileşik olup rapor edilen spektral verileri ile elde etmiş olduğumuz veriler tam uyum içerisindedir. **47**nolu bileşikte 3 aromatik halkanın varlığı kolayca belirlendi. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda gözlenen 22 sinyal yapı ile uyum içerisindedir. COSY, HMQC, ve HMBC spektrumları da önerilen yapıyı desteklemektedir. **48**nolu bileşiğin yapısının belirlenmesinde NMR spektral verilerinin aynı sıra IR spektrumunda 2225 cm<sup>-1</sup>'de gözlenen absorpsiyon sinyali molekülde nitril grubunun varlığını, ayrıca yüksek ayırmalı kütle spektrumu da (HRMS) molekülde bir azot atomunun olduğunu ortaya koymaktadır.

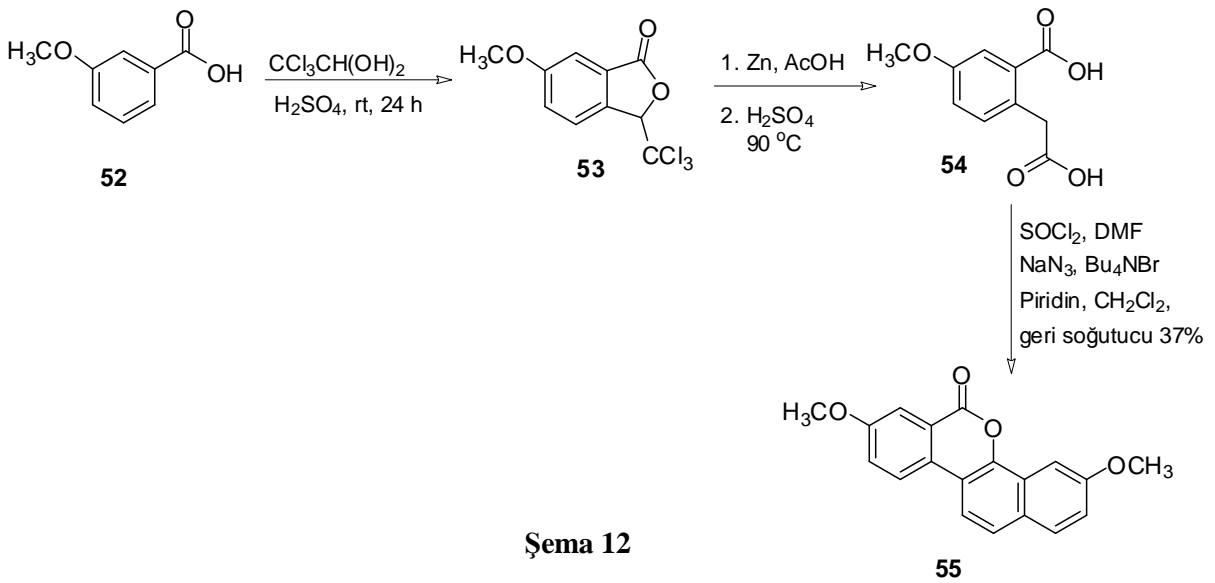
Kükürtlü bileşik **46**, bağımsız olarak **45**nolu bileşiğin THF ve su (1:1) içinde Na<sub>2</sub>S ile tepkimesi sonucunda elde edildi. Böylece **46** nolu bileşiğin sekonder bir ürün olduğu belirlendi.

Yapmış olduğumuz bağımsız denemelerde  $\text{SOCl}_2$  ile  $\text{NaN}_3$  tepkimeye sokulduğunda  $\text{SOCl}_2$ 'ün azid anyonları tarafından indirgendiği ve sülfid anyonunun oluştuğu belirlendi.<sup>[34]</sup> Ortamda oluşan sülfid anyonu  $\text{SOCl}_2$  ile tepkimeye girerek kükürt oluşturduğu tespit edildi.



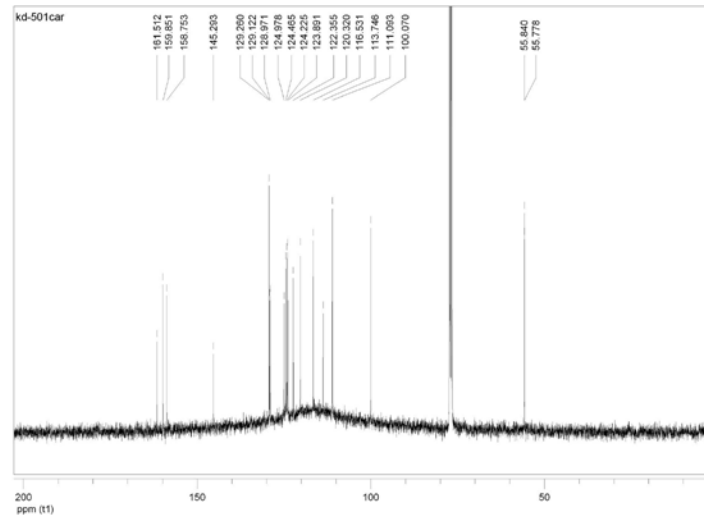
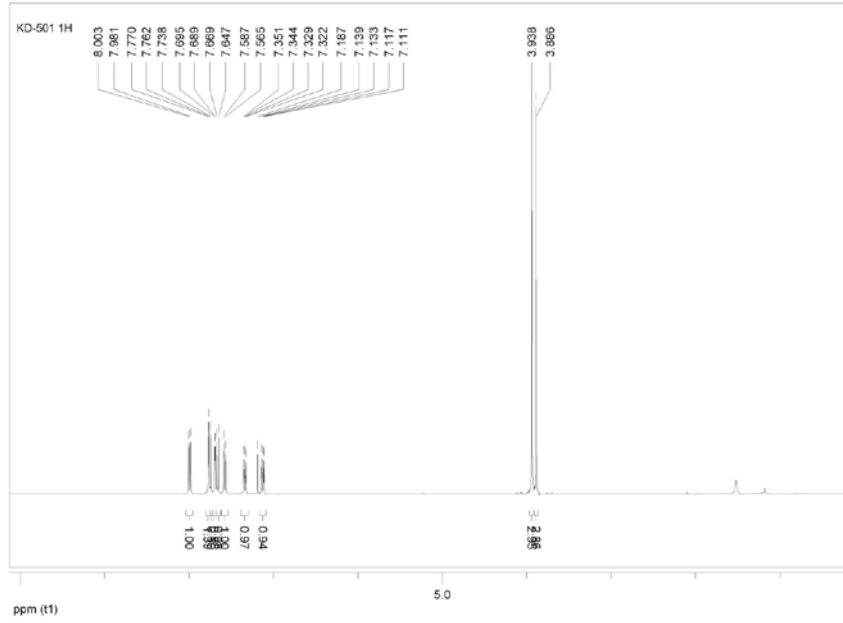
Şema 11

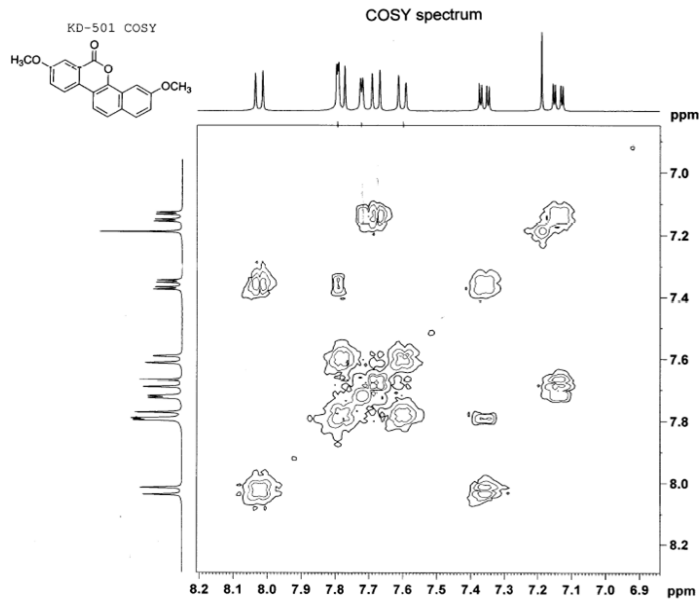
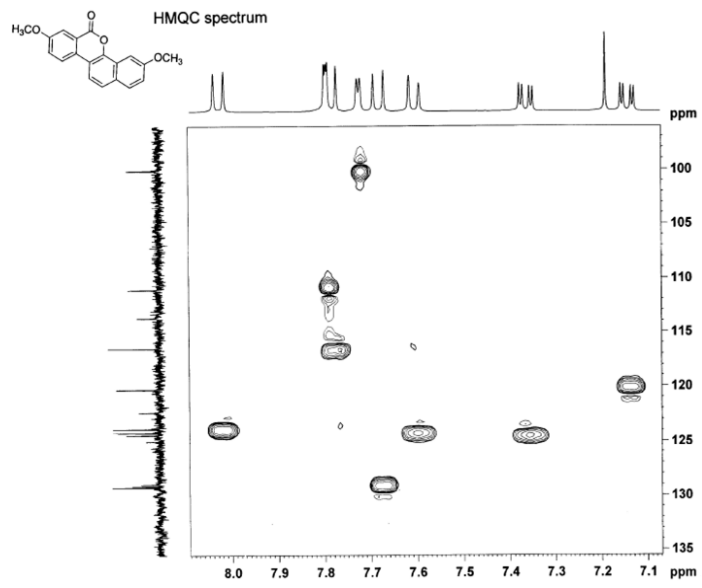
Ürünlerin karakterizasyonundan sonra, süstitüe homoftalik asit türevlerinin tepkimeleri incelendi. İlk aşamada bromohomoftalik asit 49, homoftalik asitin sülfürik asit eşliğinde potasyum bromat ile tepkimesi sonucunda elde edildi (Şema 11). Bromohomoftalik asit 49 benzer koşullarda  $\text{NaN}_3$ , DMF ve  $\text{SOCl}_2$  ile tepkimeye sokuldu (Şema 11). Dibromodibenzokromenon 50%37 verimle anaürün olarak izole edildi. Bu ürünün yanı sıra 51 nolu ürün ise %2 verimle yanürün olarak oluşmaktadır. Spektral verilerle ürünlerin yapı analizleri yapıldı.



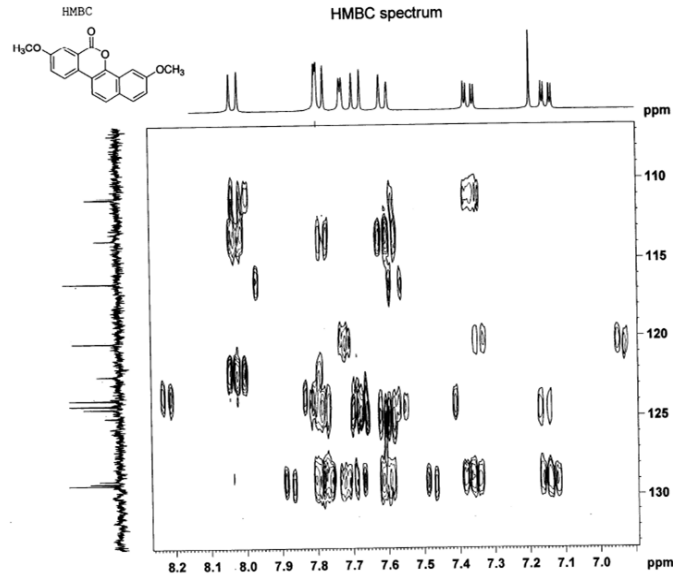
Şema 12

Metoksihomobenzoasetik asit **54**, literatürde bilinen yöntemin modifikasyonu ile Şema 12'de görüldüğü gibi sentezlendi.<sup>35</sup> Sentezlenen diasit **54** tiyoniklorür, DMF ve sodyum azid ile benzer koşullarda tepkimeye sokuldu ve beklenen ürün, dimetoksidibenzokromenon **55** %45 verimle elde edildi. Molekülün yapısı ve özellikle metoksi gruplarının kesin konumları COSY, HSQC ve HMBC spektrumları aracılığı ile belirlendi (Şekil 1).



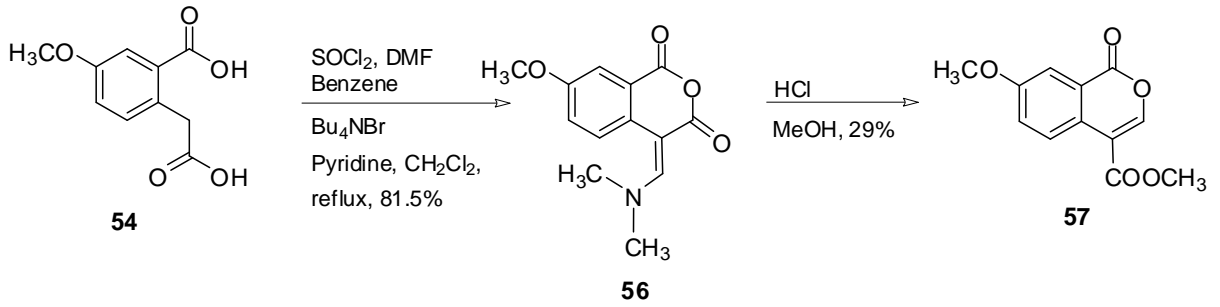






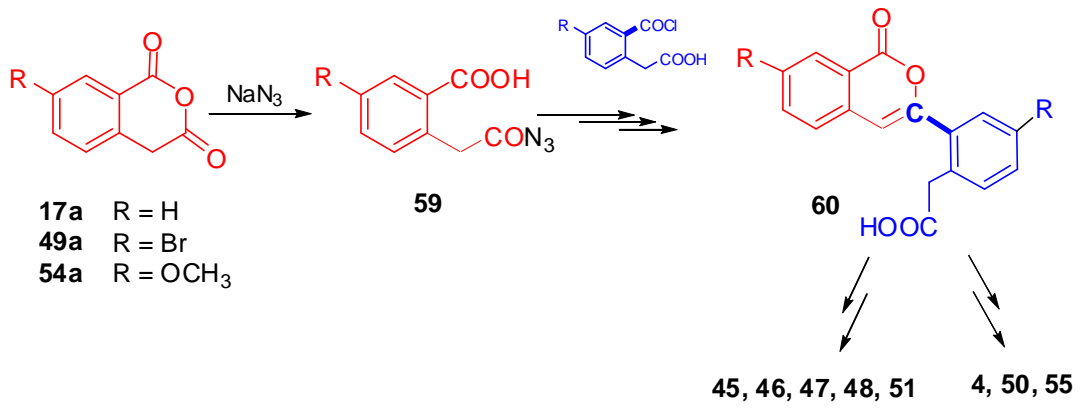
**Şekil 1.** Dimetoksibenzokromenona ait 1D ve 2D spektrumları

**49** ve **54** ile yapılan tepkimelerde de azot atomunun moleküle girmediği belirlendi. Azid iyonunun fonksiyonunu belirlemek üzere aynı tepkime **54** ile  $\text{NaN}_3$ 'in bulunmadığı bir ortamda yapıldı. Sübstitüe dibenzokromenon oluşumu yerine aminometilen bileşiği **56**'nın meydana geldiği belirlendi. Bu da asitli metanol içerisinde ilgili izokumarin türevi **57**'e çevrildi (Şema 13).



**Şema 13**

Bu çalışmalar dibenzokromenon (**39**) iskeletinin %37-45 lik bir verimle ilgili sübstitüe homoftalik asitlerden çıkarak bir kademedede kolayca sentezlenebileceğini göstermektedir. Ayrıca bu bileşiklerin oluşumunda  $\text{NaN}_3$ 'in önemli derecede rol oynadığı belirlendi. Dibenzokromenon türevlerinde sübstitüentlerin yerlerinin kesin olarak belirlenmesinden sonra oluşan yanürünleri de dikkate alarak aşağıdaki mekanizma önerilmektedir (Şema 14).



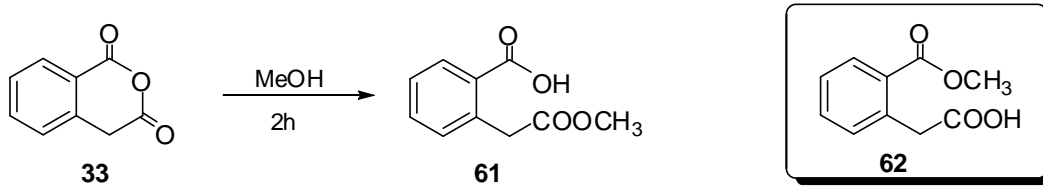
**Şema 14**

Bu mekanizmaya göre reaksiyon ortamında önce anhidrit **17**, **49** ve **54** oluşmakta ve daha sonra oluşan anhidrit ortamda bulunan azid anyonu tarafından açılarak açıl azide **59** dönüşmektedir. Kondenzasyon, moleküllerden birinin metilen grubu ile diğer molekülün aromata doğrudan bağlı olan asit grubu arasında gerçekleşmekte olup sonra siklizasyonlarla devam etmektedir. Ancak, bu mekanizmaya göre **50** ve **55** nolu bileşiklerde süstitüentlerin yerleri açıklanabilir.

Siklopentadienon yapıları (**45**, **47**, **51**) incelendiği zaman, bu ürünlerin kondenzasyona giren 2 mol homoftalik asitin metilen grupları arasında bir C-C bağının oluşumu ile meydana geldiği anlaşılmaktadır. C-C bağının oluşması için metilen gruplarının birinde iyi çıkan bir grubun olması gerekir. Bu nedenle metilen gruplarından birinin reaksiyon ortamında önce klorlanması gerekmektedir.<sup>36</sup> Böyle bir durumda ikinci metilen grubu enol şekli ile atak yaparak C-C bağını oluştur ve daha sonra dekarboksilasyon ile tepkime tamamlanır.

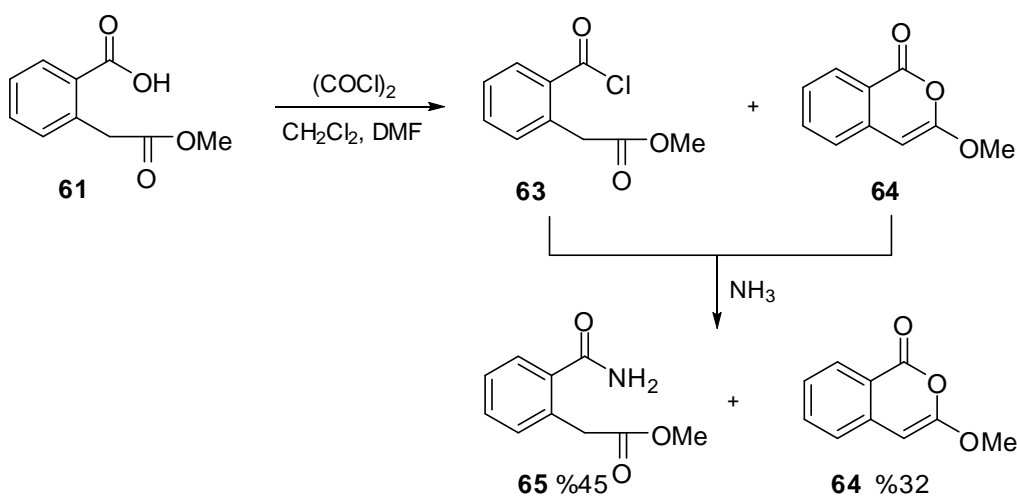
## 1.2. Homoftalikasit yarıesteri ile yapılan çalışmalar

Homoftalik asitin ilgili diaçilklorüre çevrilmesini, uygulanan tüm yöntemlerde sonuç vermediği Şema 4'de belirtildi. Açılchlorürün sentezlenememesi, projeyi yarıester **61** ve/veya **62**'nin sentezine yönlendirdi. Yarı ester **61**, anhidrit **33**'ün metanol içerisinde geri soğutucu altında 2 saat kaynatılması sonucunda elde edildi (Şema 15). Bu reaksiyonda bir regioselektivite gözlenmektedir.



Şema 15

Bu tepkimedeki metanolün doğrudan benzen halkasına bağlı olan asit grubunun karbonil grubuna atak yapması sonucunda 62 nolu yarı ester de oluşabilirdi. Böyle bir ürüne rastlanmadı. Anhidrit 33'te iki farklı karbonil grubu bulunmaktadır. Bunlardan doğrudan benzen halkasına bağlı olanın reaktivitesi, karbonil grubunun hem oksijen üzerinde bulunan serbest elektronlarla hem de aromatik halkanın  $\pi$ -elektronları ile delokalizasyona girmesi ile, diğerine göre daha düşüktür. Bu nedenle metanol nükleofilik olarak metilen grubuna komşu karbonil grubuna saldırarak 61 nolu bileşiği oluşturmaktadır. Yarı esterin sentezindeki amaç, serbest kalan karboksilik asit grubunun açıl klorüre çevrilmesi ve daha sonra bu grubun hidrazin ile reaksiyona sokulmasıydı.

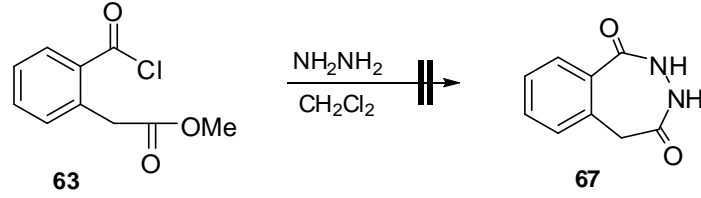


Şema 16

Yarı ester 63 diklorometan içerisinde oksalil klorür ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon ortamına katalitik miktarda DMF ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. NMR spektroskopik incelemeler, iki farklı ürünün oluştuğunu ortaya koydu. Kromatografik ayrımlar sonucunda ürünlerinden birinin 64 nolu izokumarin türevi olduğu anlaşıldı (Şema 2). Bu ürün (64), arzu edilen açıl klorür 63'ün reaksiyon ortamında oluştuğunu ve kısmen intramoleküler kondenzasyon sonucunda izokumarin türevine dönüştüğünü göstermektedir. Açıl klorürün kromatografik yöntemlerle ayrılması söz konusu

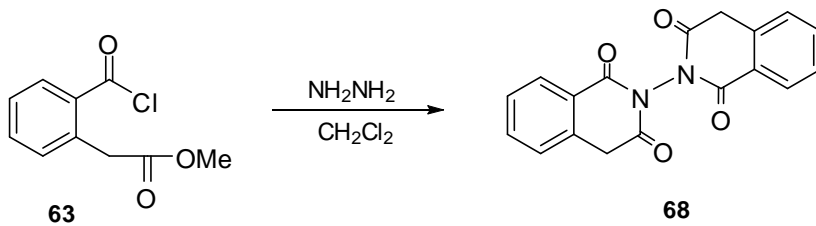
değildir. Açıl klorürün gerçekten reaksiyon ortamında oluşup oluşmadığını belirlemek üzere, **63**ve **64**'den oluşan karışımın içerisinde bir süre amonyak gazı geçirildi. Solvent konsantre edildiğinde çöken bileşiğin karakterizasyonu sonucunda %45 verimle oluşan **65** nolu bileşiğin amit olduğu belirlendi. Bu da klorinasyon reaksiyonunda **64**nolu izokumarin bileşiğinin yanında oluşan ürünün **63**nolu açıl klorür olduğu dolaylı bir şekilde belirlenmiş oldu. Reaksiyon koşullarında yapılan çeşitli değişiklikler sonucunda izokumarin oluşumu engellenemedi. Bu nedenle bundan sonraki kademelerde **63**ve **64**nolu bileşik karışımı ile devam edilmeye karar verildi.

Amit oluşumunun belirlenmesinden sonra, **63**ve **64**nolu bileşik karışımı oda sıcaklığında diklorometan içerisinde susuz hidrazin ile tepkimeye sokuldu. Buradaki beklenti, hidrazinin her iki karbonil grubuna saldırması ile halka kapanmasının gerçekleşmesiydi (Şema 17).



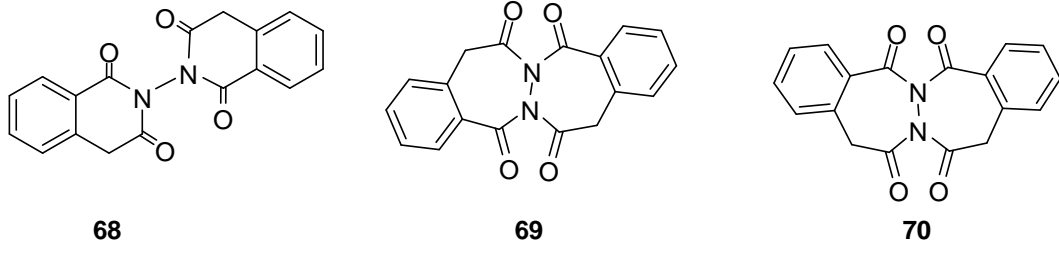
Şema 17

Ancak, elde edilen ürünün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiği zaman, molekülde beklenen NH protonlarının olmadığı gözlemlendi. Molekülün kütle spektrumu, molekül ağırlığının 320, dolayısıyla molekülün dimerik bir yapıda olduğunu ortaya koydu (Şema 18).

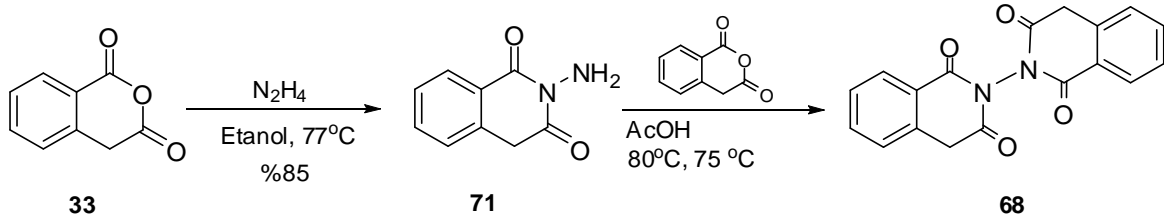


Şema 18

Yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda molekülün **68** yapısında olduğu belirlendi. Ancak, gerek <sup>1</sup>H-NMR ve gerekse <sup>13</sup>C-NMR verileri, **68**nolu bileşiğin yanı sıra, **69**ve **70** nolu bileşiklerle de uyum içerisindedir. Yapının **12** veya **13** olması durumunda her iki izomerin de belli oranlarda oluşması beklenirdi. Bu noktadan hareket edilerek ilk aşamada yapının **68**gibi olduğu kanaatine varıldı.

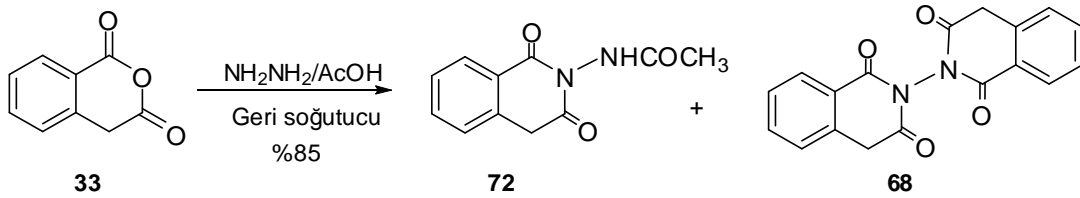


Öne sürülen **68**nolu yapının kesinliğe kavuşması amacıyla, bu bileşik bağımsız bir yöntemle sentezlendi.<sup>37</sup> Homoftalik anhidrit **33** önce 1:1 oranında hidrazin ile tepkimeye sokuldu (Şema 19).



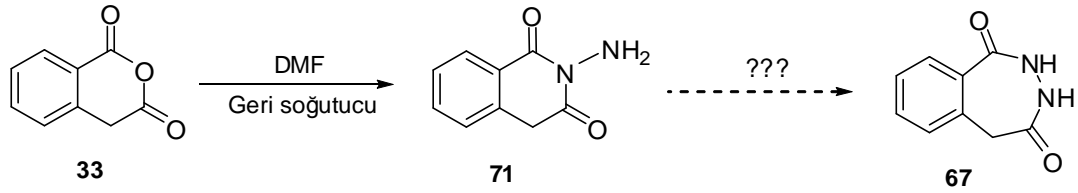
**Şema 19**

Elde edilen aminoamid bileşiği **71** asetik asit içerisinde 1:1 oranında tekrar anhidrit **33** ile tepkimeye sokuldu ve böylece dimer ürün **68** elde edildi (Şema 19). Bu bileşiğin spektroskopik verileri ile yukarıda elde edilen ürünün verilerinin bire bir çakıştığı, dolayısıyla izole edilen ürünün **68** yapısında olduğu kesin olarak belirlendi.



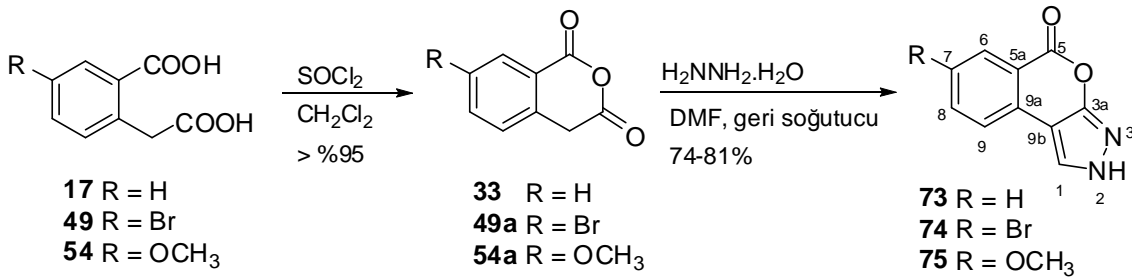
**Şema 20**

Şema 19'da gösterilen tepkime farklı solventler içerisinde denendi. Anhidrit **33** asetik asit içerisinde geri soğutucu altında hidrazin ile tepkimeye sokulduğunda ana ürün olarak oluşan **72** nolu ürünün yanı sıra, **68** nolu asetamitin bu kez yan ürün olarak meydana geldiği belirlendi (Şema 20). **68** nolu dimerin yan ürün olarak oluşması aynı zamanda **68** nolu ürünün oluşum mekanizmasını da ortaya koymaktadır. Aminoamid **71** oluşuktan sonra serbest amin grubu reaksiyon ortamında asetellendiğinden dimer ürününün oluşumu engellenmektedir. Bu tepkimedeki amaç başka bir solvent içerisinde ve yüksek sıcaklıkta reaksiyonun ne şekilde yürüyeceğinin belirlenmesiydi.



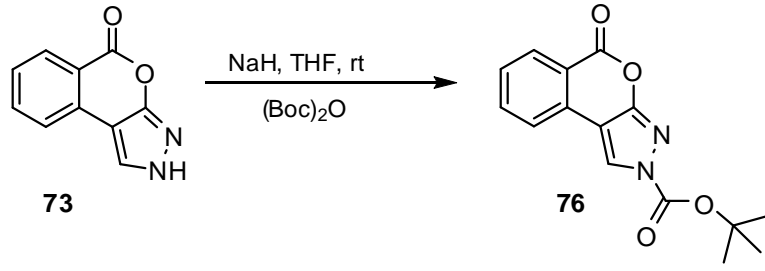
**Şema 21**

Arzu edilen halka kapanma ürünü **67** elde edilemeyince, çalışmalar daha yüksek sıcaklıklara ve daha farklı solventlere kaydırıldı. Buradaki hedef ara ürün olarak oluşan **71** nolu bileşiğin yüksek sıcaklıklarda **67** nolu bileşiğe dönüşüp dönüşmemesinin incelenmesidir (Şema 21).



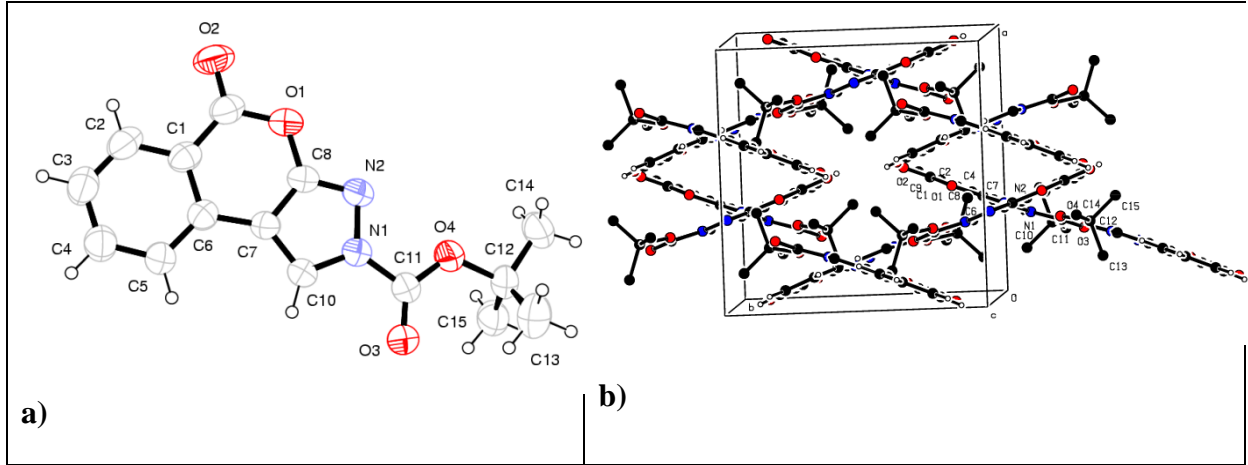
**Şema22**

Homoftalik anhidrit **17** dimetil formamit içinde hidrazin ile tepkimeye sokuldu. Oluşması düşünülen **67** nolu hidrazid yerine Pirazol türevi **73**'ün %81 verimle oluştuğu belirlendi. (Şema22). Bu tepkimenin genel bir tepkime olup olmadığını belirlemek üzere **49** ve **54** nolu substitute homoftalikanhidrit türevleri de aynı şartlar altında tepkimeye sokuldu ve benzer yapıda pirazol türevleri **74** ve **75**'in %73 ve %71 verimle meydana geldiği belirlendi. Bu moleküllerin yapıları IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR, ve <sup>13</sup>C-NMR spectral verilerinin yanı sıra elemental analiz ile de kanıtlandı. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda gözlenen pikler and COSY, HMQS ve HMBC deneyleri ile belirlendi. NH proton 13.1 ppm'de geniş bir singlet olarak rezonans olmaktadır. Pirazol halkasına ait olan çift bağ protonu 8.46 ppm'de keskin bir singlet olarak rezonans olmaktadır. HMBC spektrumu özellikle, H-1 protonu ile C-9a ve C-3a karbon atomları arasında güçlü bir korrelasyonun olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan çift bağ karbonu C-9b ile H-9 protonu arasındaki korrelasyon önerilen yapıyı desteklemektedir.



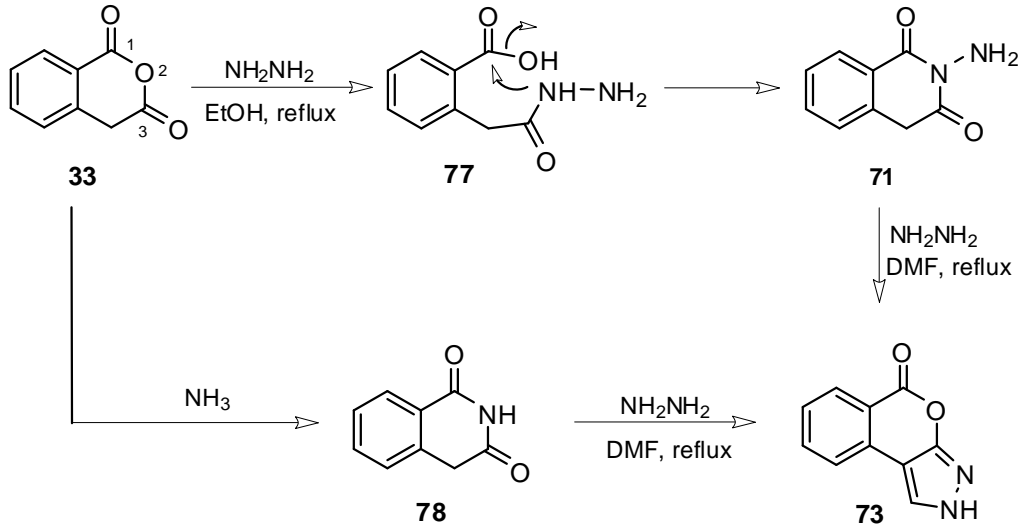
Şema23

İleri sürülen **73-75** nolu bileşiklerin yapıları üzerinde olası spekülasyonları ortadan kaldırmak için **73** nolu bileşik NaH eşliğinde *tert*-butil dikarbonat ((Boc)<sub>2</sub>O) in tepkimeye sokuldu ve oluşan ester **76** %91 verimle kristal olarak elde edildi (Şema23). İzole edilen kristallerin yapı analizi X-ışınları aracılığı ile yapıldı ve elde edilen sonuçların öne sürülen yapılarla uyum içerisinde olduğu belirlendi (Şekil2).



Şekil 2.a) Pirazol türevi **76**'nın X-ışınları ile elde edilen Kristal yapısı. b) *c*-Eksenine doğrultusunda gözlenen birim hücreler.

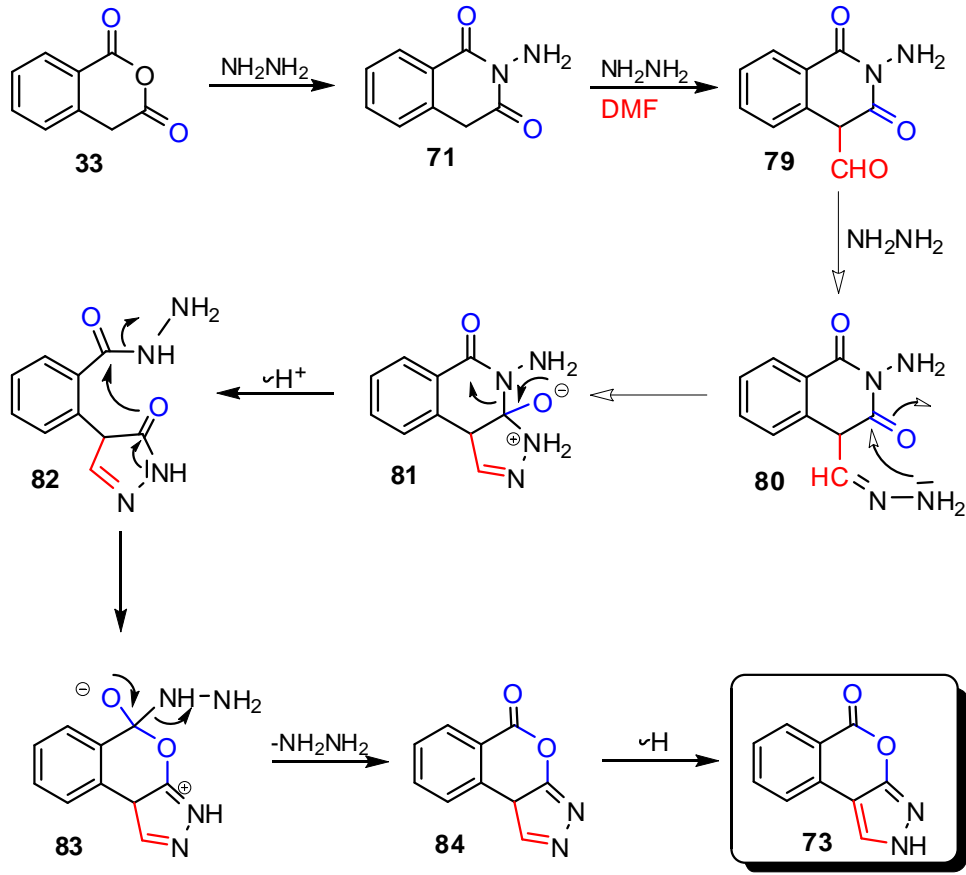
**73-75** nolu bileşiklerin yapıları kesin olarak ortaya konduktan sonra, bu bileşiklerin oluşum mekanizmasını belirlemek üzere bir dizi yeni reaksiyon yapıldı. Şema 22'de verilen reaksiyon tamamlanmadan, reaksiyon karışımından bir miktar alındı ve karışım GC-MS aracılığı ile incelendi ve reaksiyon ortamında **71** nolu bileşik, 2-aminoizokinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dion'un olduğu belirlendi. Aminoamit **71**'in pirazol türevi **73**'ün oluşmasında herhangi bir şekilde bir rol oynayıp oynamadığını belirlemek üzere **71**, Şema 19'da verildiği gibi homotalik anhidritin etanol içerisinde hidrazin ile reaksiyonu sonucunda sentezlendi.



Şema 24

Bu reaksiyonda hidrazin önce daha elektrofilik olan karbonil karbonu C-3'e saldırarak anhidrit halkası açılmakta ve **77** nolu hidrazid oluşmaktadır (Şema 24). Hidrazid yapısında bulunan iki farklı azot atomundan biri amin fonksiyonu diğeri ise amit fonksiyonu içermektedir. Halkalaşmanın nükleofilik gücü daha zayıf olan amit azot atomu ile gerçekleşmesi oldukça ilginçtir. Entropi faktörünün burada daha ağır bastığı tahmin edilmektedir. Sentezlenen **71** nolu hidrazid, DMF içerisinde hidrazin ile aynı koşullarda tepkimeye sokuldu (Şema 24). Pirazol türevi **73** tepkime sonucunda %85 verimle elde edildi. Bu sonuç, **71** nolu bileşiğin pirazol **77'**ye dönüşürken bir kademede halkanın açıldığını kesin olarak ortaya koymaktadır. Bu bulguyu daha da güçlendirmek için **78** nolu imit,<sup>38</sup> anhidrit içerisinde amonyak gazı geçirilerek %87 verimle sentezlendi ve aynı koşullarda hidrazin ile tepkimesi incelendi. Tepkime sonucunda pirazolun yüksek verimle tek ürün olarak oluştuğu belirlendi. Bu deney sonucunda **73** nolu bileşikte halka içinde bulunan oksijen atomunun karbonil grubu oksijen atomundn geldiği belirlenmiş oldu. Bu gözlemler sonucunda pirazol türevinin oluşumu için şöyle bir mekanizma önerilmektedir.



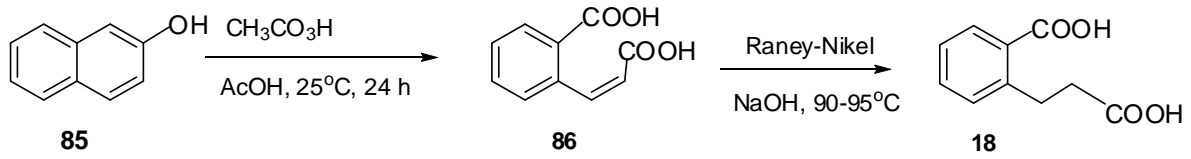


Şema 25

İlk aşamada anhidritin (33) hidrazin ile tepkimesi sonucunda aminoimmit **71** oluşmaktadır (Şema 25). Ortamda bulunan hidrazin halka metilen protonlarından birini koparır ve oluşan karbanyon dimetilfarmamit saldırarak ketoaldehit **79** oluşur. Ketoladehit ile hidrazin arasında olan tepkime ilgili hidrazon türevi **80**'nin oluşumunu sağlar. Oluşan hidrazon grubunda bulunan amin grubu komşu karbonil grubuna atak yaparak **81** üzerinden **82**'ye dönüşür. Karbonil grubunun oksijen atomu hidrazid karbonil grubuna saldırırdrazin eliminasyonu ile **84** nolu pirazol türevi oluşur. Bu tepkimeyi takiben H-kayması meydana gelir ve böylece aromatik halka ile konjüge olan kararlı pirazol türevi **73** oluşur.

## 2. 2-(2-Karboksietil)benzoik asit(18) ile yapılan çalışmalar

Projenin bu bölümünde benzoazepinon türevlerinin sentezi üzerine çalışmalar yoğunlaştırıldı. Benzen halkasına kenetlenmiş ve azot atomları içeren yedili halkanın sentezi için homoftalik asitte, asit grubu ile benzene halkası arasında bulunan kol bir metilen grubu ile uzatıldı. Bunun için ilk etapta **18** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirildi.

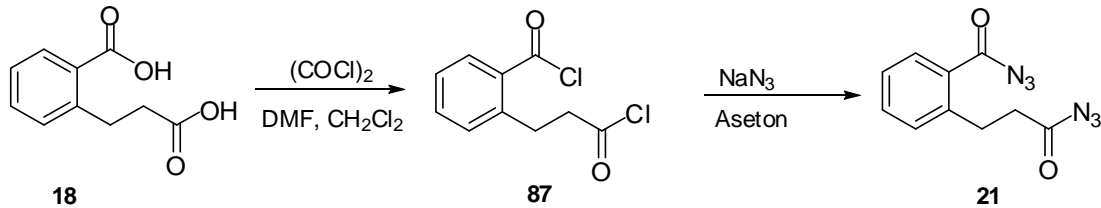


Şema 26

Bishomoftalik asit **18** Şema 26'da gösterildiği gibi β-naftol çıkararak sentezlendi.<sup>39</sup>β-Naftolün yükseltgenmesi ile elde edilen diasit **86** Ra-Nikel ile indirgenerek bishomoftalik asit yüksek verimle elde edildi. İlk hedef diasit **18**'in bis izosiyanata çevrilmesiydi. Homoftalik asitte edinmiş olduğumuz deneyimler, her iki grubun aynı anda izosiyanata çevrilmesinde ciddi sorunlarla karşılaşıldığını göstermektedir. Öncelikle **18** nolu bileşik ile yapılan deneylerde diaçiklorür yerine anhidrit **33** tercihen oluşmaktadır. Bu sistemde anhidrit oluşumu ancak yedili bir halkanın oluşması ile mümkündür. Sistemin burada nasıl davranacağını belirlemek amacıyla önce diaçiklorür sentezi üzerine çalışmalar yoğunlaştırıldı.

### 2.1. 2-(2-Karboksietil)benzoik asit'ten benzodiazepinon sentezi

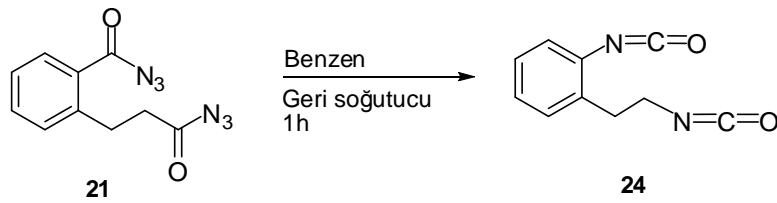
İlk etapta **18**nolu bileşikte her iki asit grubunun da önce ilgili diaçiklorüre çevrilmesine çalışıldı. Yapılan bir dizi deney sonucu en iyi yöntemin diasitin katalitik miktarda DMF eşliğinde oksalilklorür ile tepkimesi olduğu belirlendi (Şema 27).



Şema 27

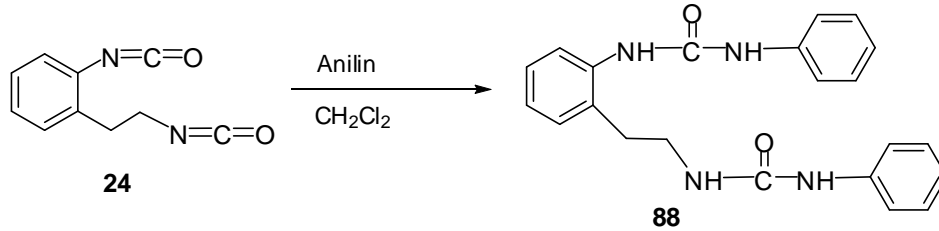
Diasit **18**diklorometan içerisinde oksalilklorür ilekatalik miktarda DMF eşliğinde oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Oluşan diaçilklorür**87** izole edilmeden bir sonraki kademe için kullanıldı. Aseton içerisinde çözülen diklorür **87** 0 °C'ye soğutuldu ve NaN<sub>3</sub>'in sulu çözeltisi aynı sıcaklıkta damla damla ilave edildi. Çözücünün uçurulması ile elde edilen diaçilazid **21** diğer reaksiyonlar için kullanıldı. Ürünün yapısı spektroskopik yöntemlerle belirlendi.

Diaçilazid **21** başarılı bir şekilde sentezlendikten sonra, hem yapı karakterizasyonunun kimyasal yollarla desteklenmesi hem de reaksiyonlarının incelenmesi için diaçilazid**21** önce diizosiyanat **24**'e çevrildi ve sonra da çeşitli nükleofillerle tepkimeleri incelendi.



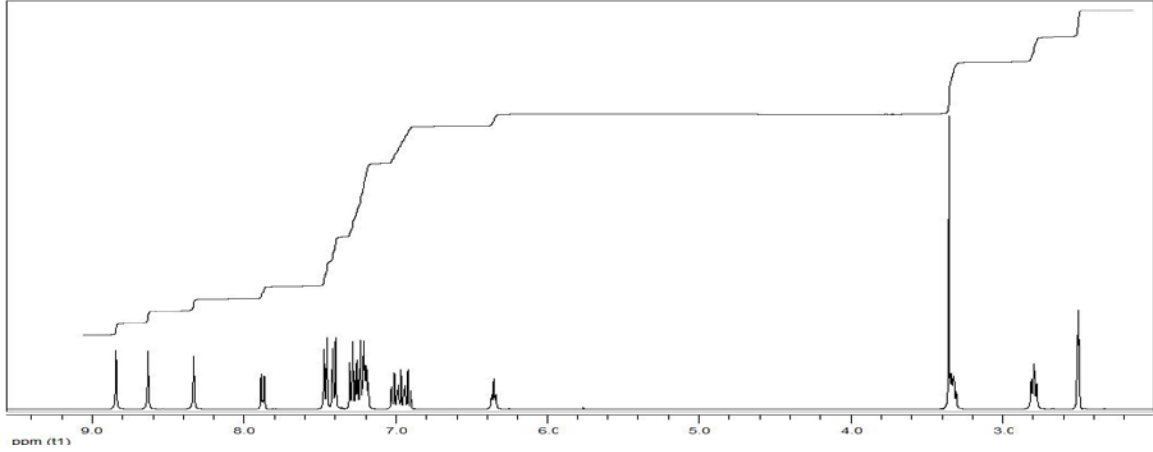
Şema 28

Önce diaçilazid **21**benzen içerisinde çözüldü ve çözelti açilazid fonksiyonel gruplarının izosiyanata dönüşmesi için geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı (Şema 28). Oluşan diizosiyanat**24** renksiz yağimsı sıvı olarak elde edildi. İzosiyanatın yapısı <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi.



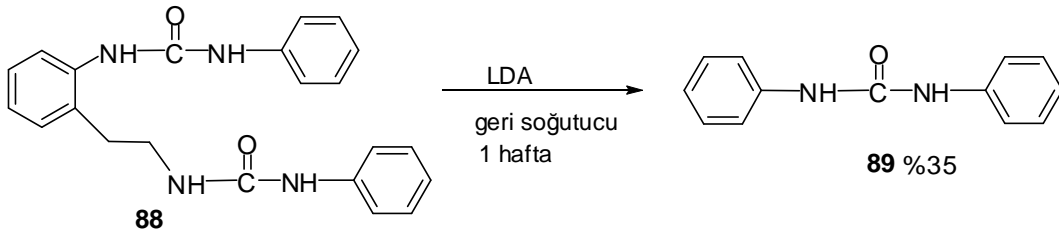
Şema 29

Elde edilen diizosiyanat **24**diklorometan içerisinde çözüldü ve çözeltiliye oda sıcaklığında anilin ilave edildi ve katılma ürünü bisüretan **88** %55 verimle izole edildi (Şema 29). Bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemlerle belirlendi (Şekil 3).



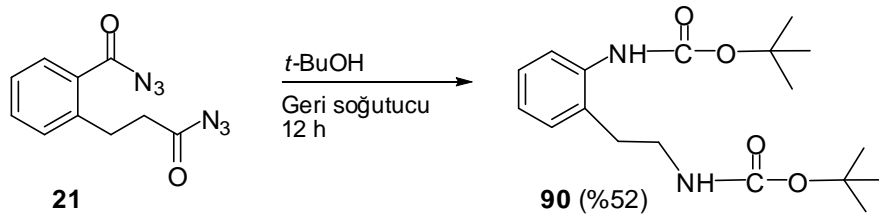
**Şekil 3.20** nolu bisüretanın DMSO içerisinde  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Bisüretan **88**'in yapısının belirlenmesi ile bir önceki kademe izosiyanat**24** ve daha önceki kademelerde oluşan ürünlerin yapılarının doğru olduğu kanıtlanmış oldu. Bu kademede bir halka kapanmasının ne derece gerçekleşebileceğini incelemek üzere, bisüretan **88** lityum diizoprilamit (LDA) ile bir hafta boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımından yalnız %35 verimle difenilüre **89** izole edilebildi (Şema 30). Bileşiğin oluşum mekanizmasının aydınlatılması için çalışmalar şu an devam etmektedir.



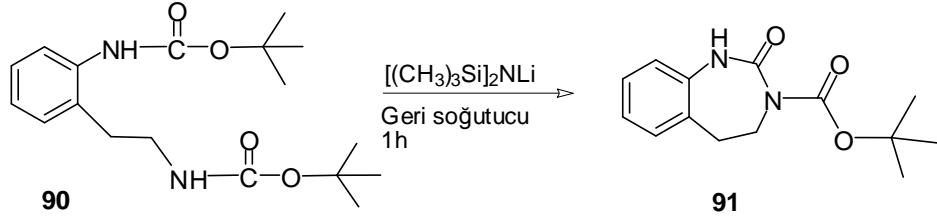
**Şema 30**

Bisüre **88** ile yapılan diğer halkalaşma reaksiyonları da (örneğin, NaH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ile yapılan reaksiyonlar) başarısız olunca, bu kez kapanmanın üretan üzerinden yapılmasına karar verildi. Çünkü üre sistemlerinde karbonil gruplarının reaktiviteleri üretanlara göre daha düşüktür.



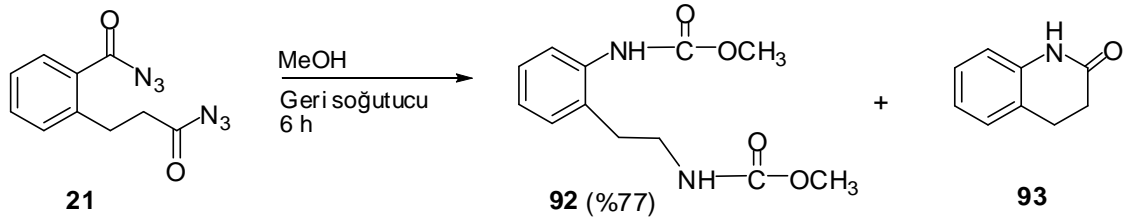
**Şema 31**

Diaçilazid **21** bütanol içerisinde çözüldü ve oluşan karışım geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanmasından sonra oluşan bisüretan **90** kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve %52 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Şema 31). Oluşan ürünün yapısı spektroskopik yöntemlerle belirlendi.



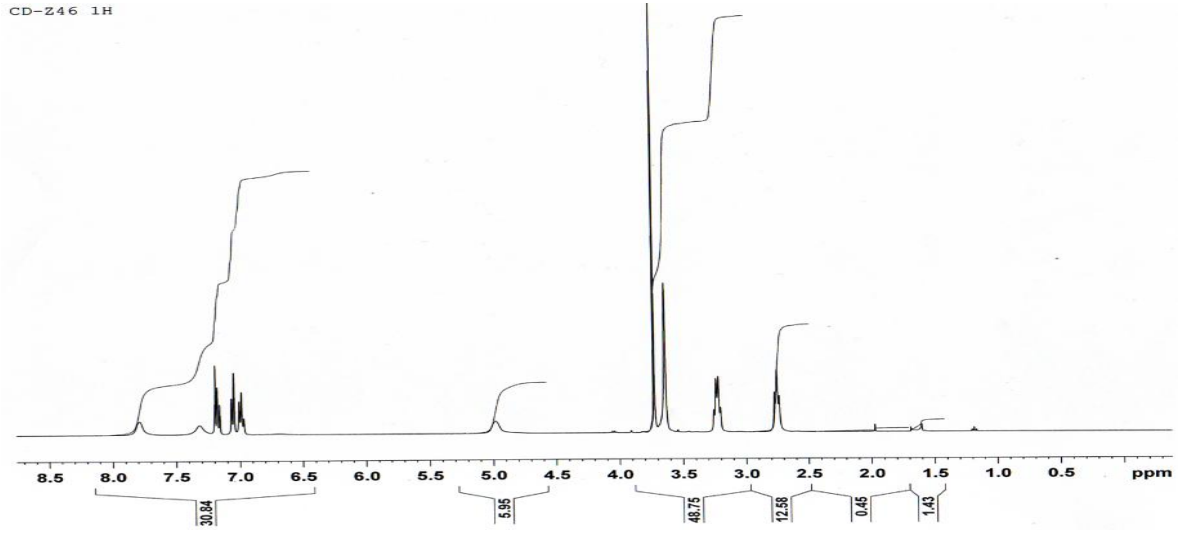
Şema 32

Elde edilen bisüretanın kapanma tepkimeleri çeşitli bazlarla denendi. Lityum bistrimetilsililamit ile yapılan tepkime sonucunda kapanma prosesinin %31 verimle gerçekleştiği belirlendi (Şema 32). Ancak *t*-bütıl grupları kolay hidroliz olduklarından kapanma ürünü **91** istenilen saflıkta izole edilemedi. Bu aşamada ester gruplarının hidrolizinin önlenmesi için *t*-bütanol yerine metanol ile benzer tepkimelerin yapılması kararlaştırıldı.

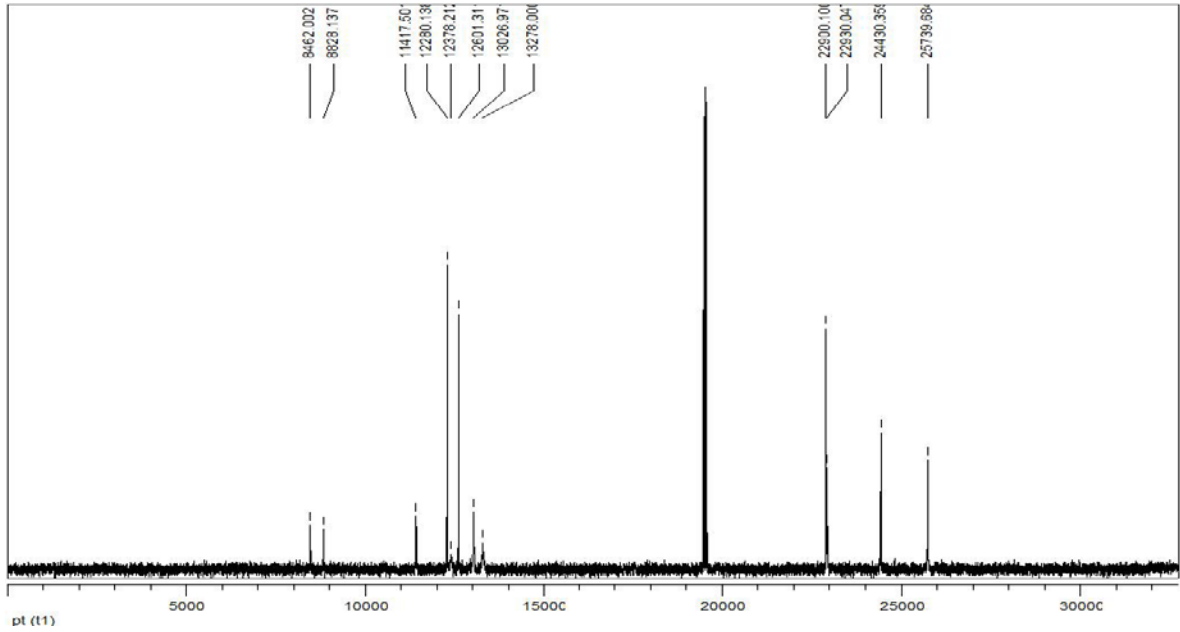


Şema 33

*t*-Bütanol ile yapılan tepkimede olduğu gibi diaçilazid **21** bu kez metanol içerisinde çözüldü ve 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından sonra beklenen ürün bisüretan **92** %77 verimle izole edilirken, dihidrokinolinon **93** yan ürün olarak %5,4 verimle oluşmaktadır (Şema 33). Yapılar spektroskopik incelemeler sonucunda karakterize edildi (Şekil 4 ve 5).

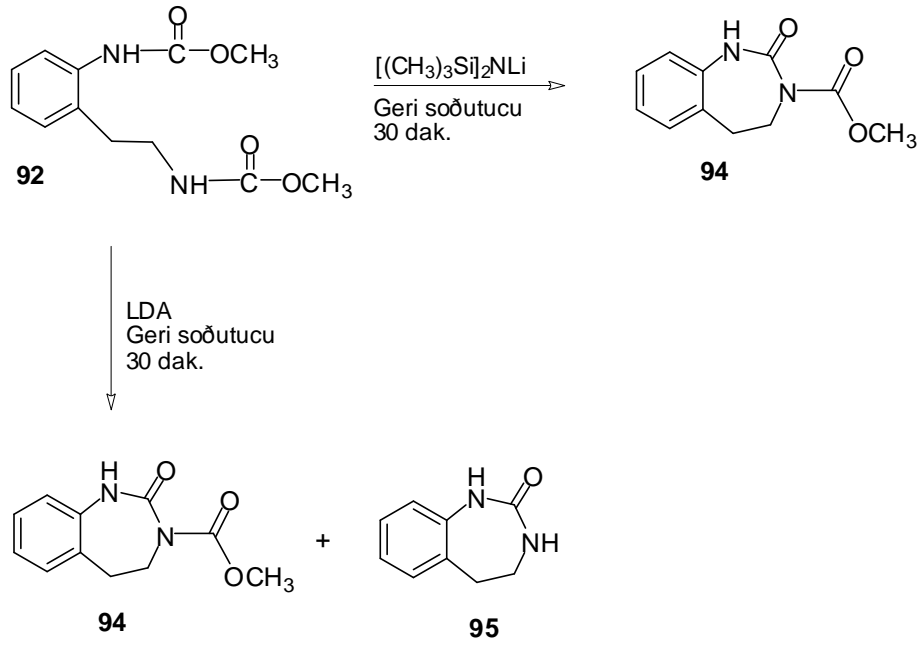


Şekil 4. Bisüretan 92'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



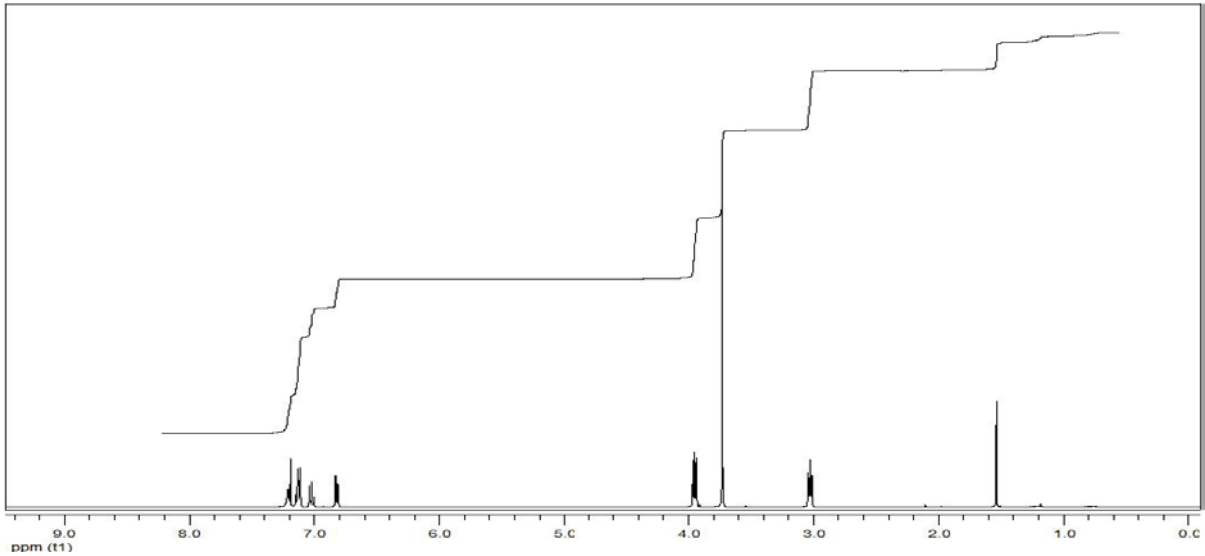
Şekil 5. Bisüretan 92'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Bisüretan 92'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu, yapı ile tam uyum içerisindedir. Metil grupları farklı yerlerde rezonans olmaktadır. Metil gruplarından birine ait olan sinyal geniş olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da metil gruplarından birinde serbest bağ dönme hareketinin kısmen de olsa engellendiğini göstermektedir. Aromatik protonlardan  $-\text{NH}$  grubuna yakın olan proton benzer sistemlerde geniş bir sinyal olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da azot atomundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca aromatik halka protonlarının 7.0 ppm ve daha altına kayması, molekülün düzenlendiğini, azot atomunun doğrudan aromatik halkaya bağlandığını da göstermektedir.



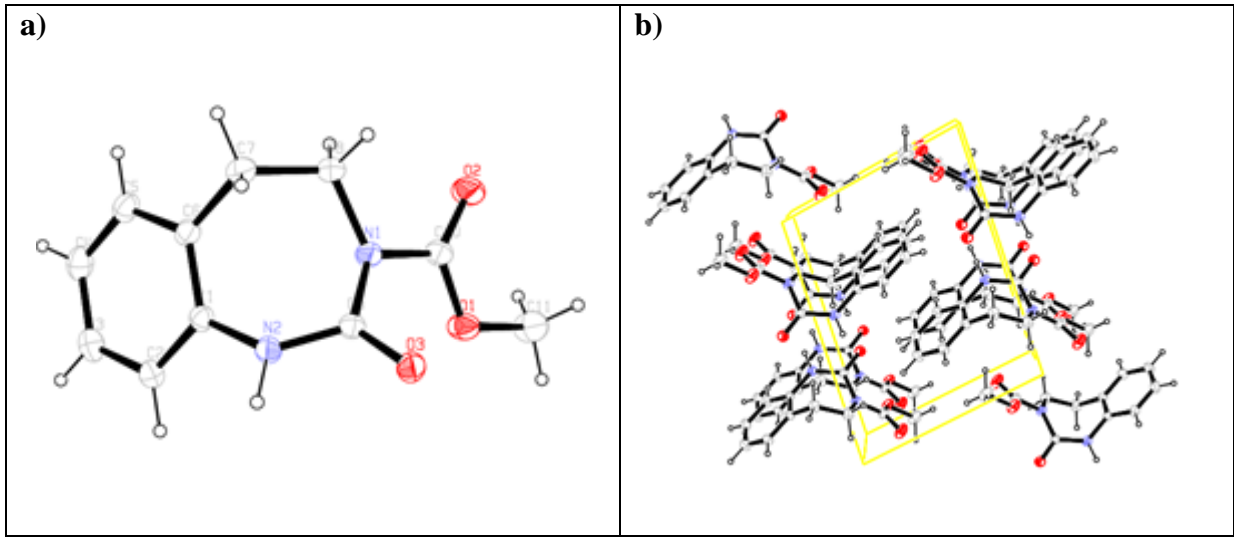
Şema 34

Bisüretan **92** THF içerisinde çözüldükten sonra Şema 32’de olduğu gibi lityum bistrimetilsililamit ile tepkimeye sokuldu. Arzu edilen kapanma ürünü **94** maksimum %22 verimle elde edildi (Şema 34). Ürünün verimini artırmak için baz olarak LDA kullanıldığı zaman kapanmanın daha yüksek verimle gerçekleştiği ancak, beklenen kapanma ürününün önemli bir kısmının reaksiyon koşullarında hidroliz olduğu ve benzodiazepinon **95**’e dönüştüğü belirlendi.



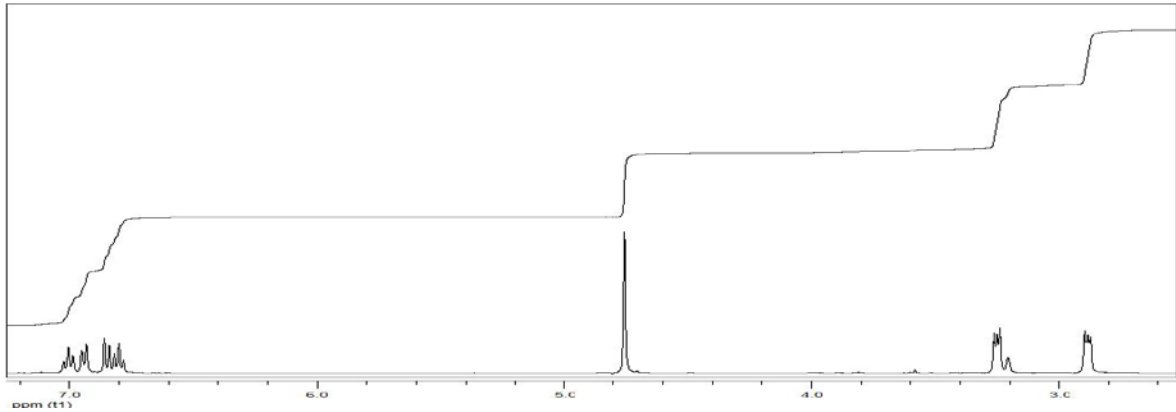
Şekil 6. Benzodiazepinon türevi **94**’ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Spektroskopik incelemeler ileri sürülen yapının doğru olduğunu ortaya koydu. Tek bir metoksil grubunun olması halka kapanmasının gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (Şekil 6). Her iki metilen grubunun triplet olarak rezonans olması asetil grubunun metilen grubuna komşu azot atomuna bağlı olduğunun göstergesidir. Molekül yapısı hakkında olası spekülasyonların tamamen ortadan kaldırılması amacıyla, yapı X-ışınları ile de incelendi ve önerilen yapının doğru olduğu böylece tek kristal X-ışını analizi ile de kanıtlanmış oldu (Şekil 6).



Şekil 7. a) Benzodiazepinon türevi **94**'ün kristalografik yapısı Benzodiazepinon türevi **26**'nın birim hücredeki yapısı

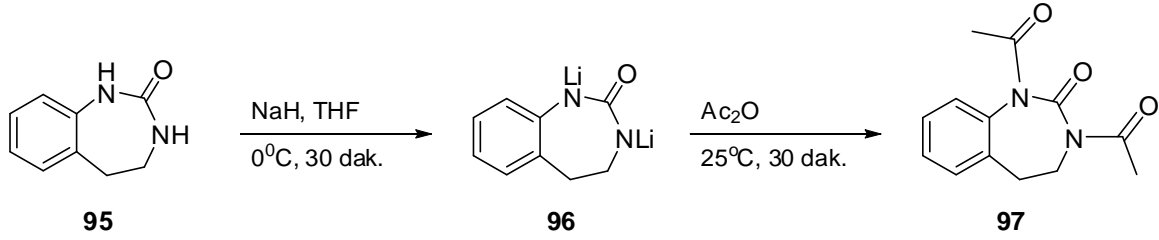
Bisüretan **92LDA** ile tepkimeye sokulduğu zaman elde edilen hidroliz ürünü, benzodiazepinon **94**'ün yapısı da spektroskopik yöntemlerle belirlendi (Şekil 7 ve 8).



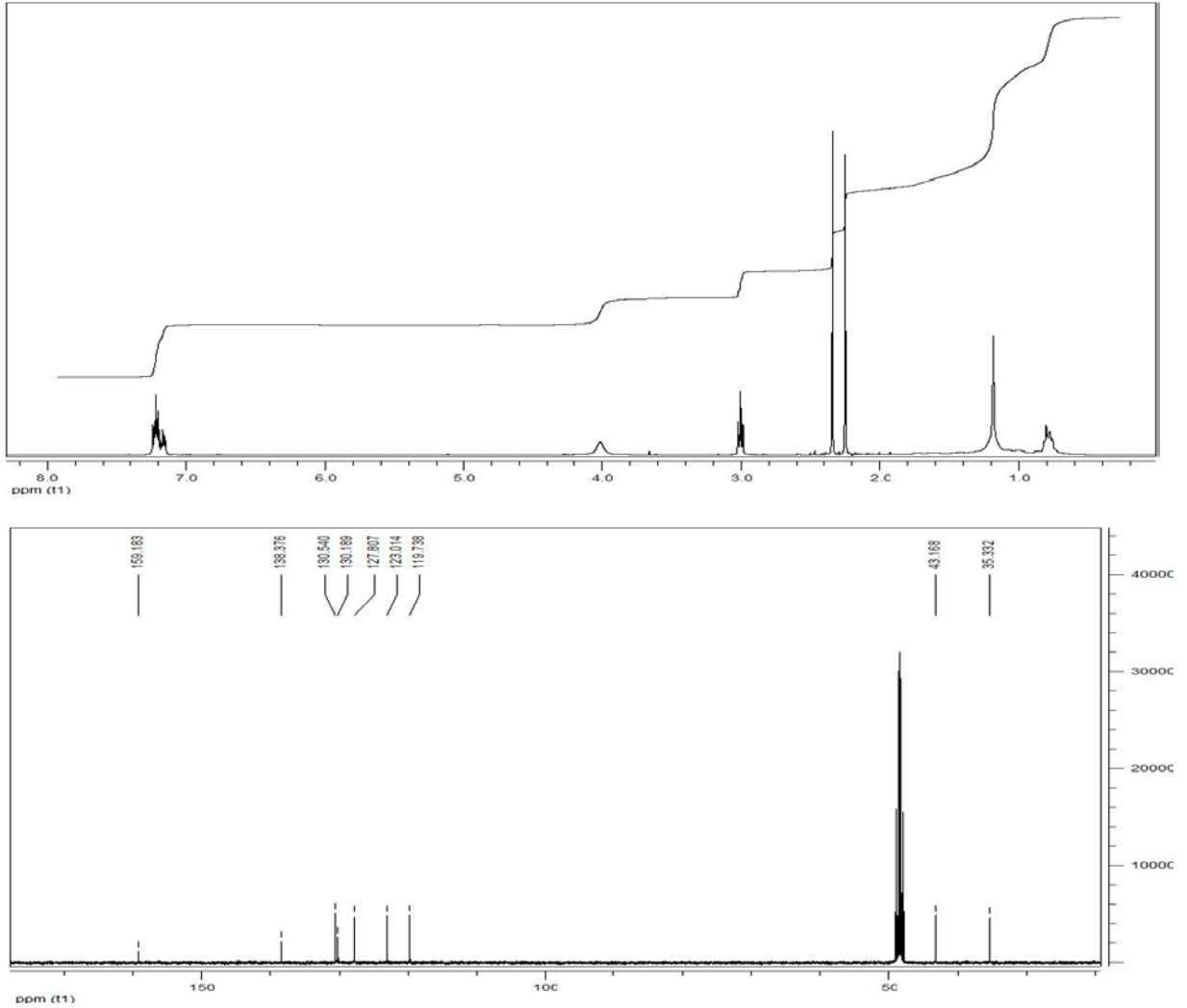
Şekil 8. Benzodiazepinon **95**'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Benzodiazepinon **95**, türevlendirilmek üzere NaH ile THF içerisinde tepkimeye sokuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında asetik anhidrit ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) ilave edildi. Kromatografik saflaştırmadan sonra oluşan ürünün bisasetil türevi olduğu yapılan spektroskopik incelemeler sonucunda belirlendi (Şema 35).

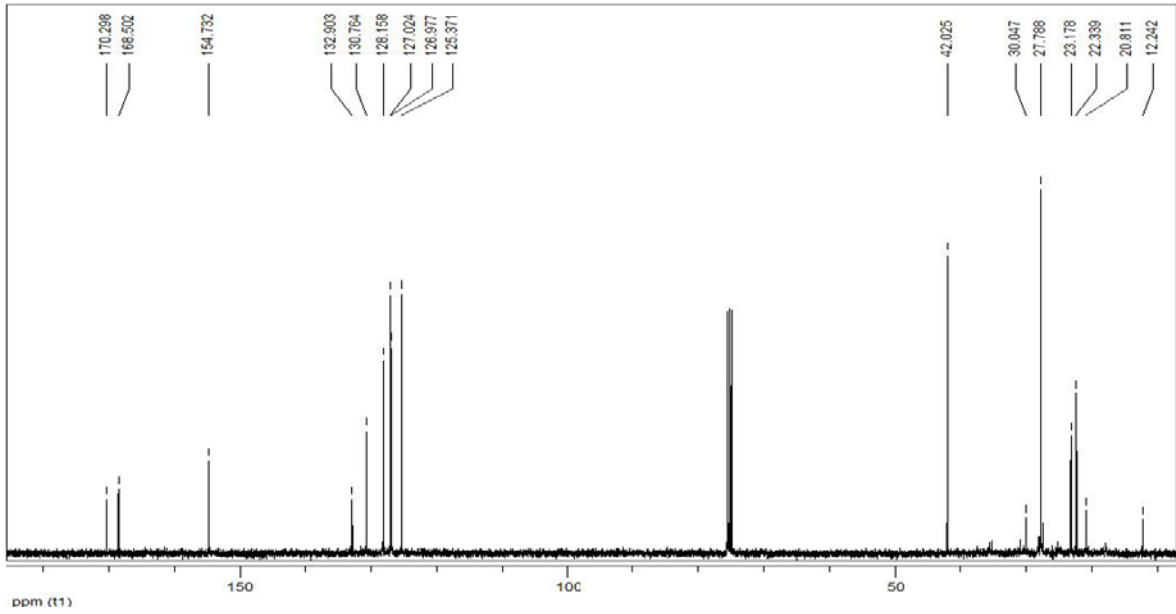


Şema 35



Şekil 9. Benzodiazepinon türevi **96**'nın  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

Diasetilbenzodiazepinon **97**'nin spektral verileri, yapı ile uyum içerisinde. Metil protonları ayrı ayrı singlet olarak rezonans olmaktadır (Şekil 9). Aromatik halkaya doğrudan bağlı olan metilenik protonlar 3.0 ppm civarında triplet olarak rezonans olurken, azot atomuna bağlı olan metilen grubu 4.0 ppm civarında, azot atomundan dolayı, geniş bir pik olarak rezonans olmaktadır. Aromatik proton rezonanslarının 7.2 ppm civarında rezonans olmaları, benzen halkasına doğrudan bağlı azot atomuna asetil grubunun bağlandığını göstermektedir. Aksi halde benzen halkasında  $\alpha$ -konumunda bağlı olan proton daha yüksek alanda rezonans olurdu.



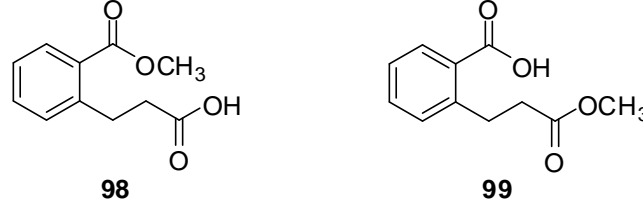
**Şekil 10.** Benzodiazepinon türevi **97**'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Şekil 10'da görülen  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu da yapı ile uyum sağlamaktadır. 170.3 ile 168.5 ppm civarında gözlenen iki farklı karbonil grubu her iki asetil grubunun da azot atomuna bağlanmış olduğunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Yedili halka içerisinde bulunan karbonil grubunun rezonansı, azot atomlarının etkisi ile daha yukarı alana kayarken (154.7 ppm) aromatik halkaya ait olan 6 sinyal belirgin bir şekilde görülmektedir.

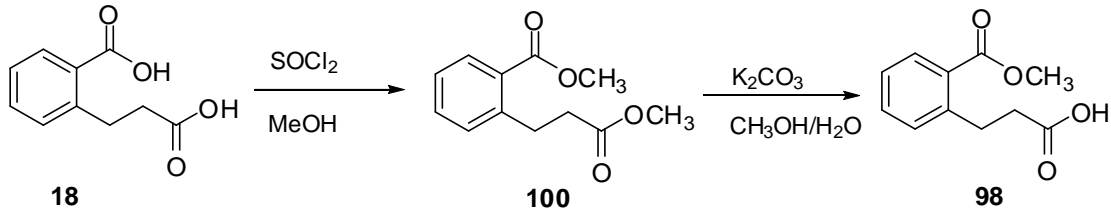
### 2.3. 2-(2-Karboksietil)benzoik asit'tenizokinolinon sentezi

Projenin bu bölümünde 2-(2-karboksietil)benzoik asit(**18**)ile çalışmalara devam edildi. Asit gruplarından her ikisinin başarılı bir şekilde diizosiyanata çevrilmesinde sonra

benzodiazepinon başarılı bir şekilde sentezlendi. Bu aşamada ise çalışmalar izokinolin türevlerinin sentezine çevrildi. Bunun için diasit (**18**) molekülünde asit gruplarından birinin korunarak, diğerinin izosiyanata çevrilmesi ile çalışmaların devam edilmesine karar verildi.



Yarı ester için iki alternatif yapı bulunmaktadır Bunlar **98** ve **99** nolu yapılarıdır. İlk aşamada metil 2-(2-karboksietil)benzoik asit **98**'in sentezi hedeflendi. Bunun için önce diasit **18**, diester **100**'e çevrildi ve sonra kontrollü bir şekilde ester gruplarından birinin hidrolizi gerçekleştirildi.

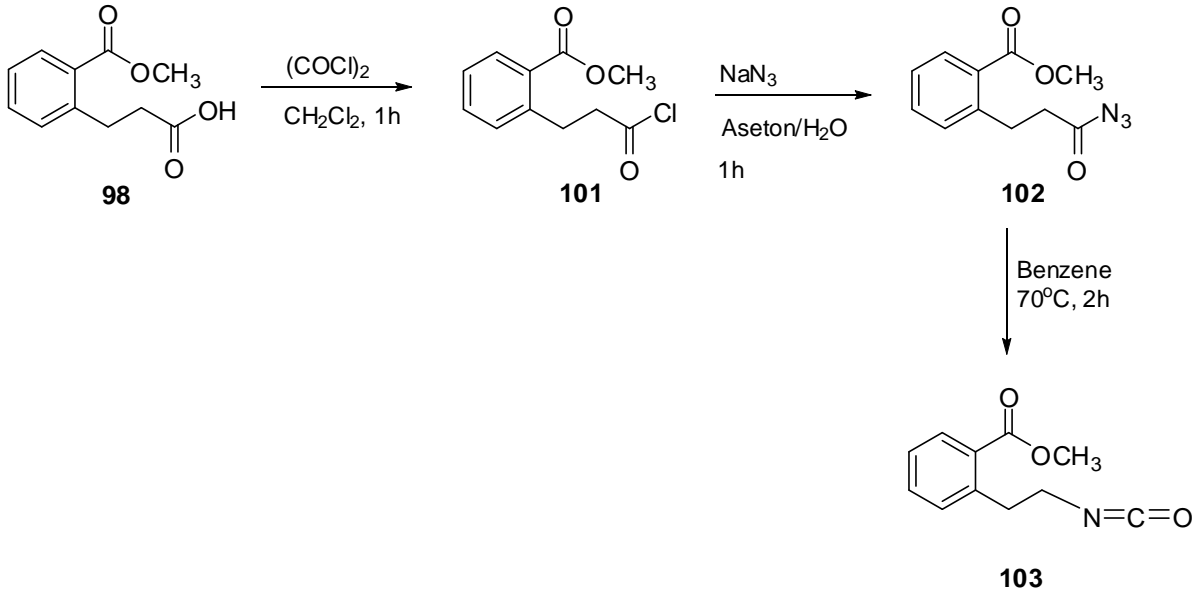


**Şema 36**

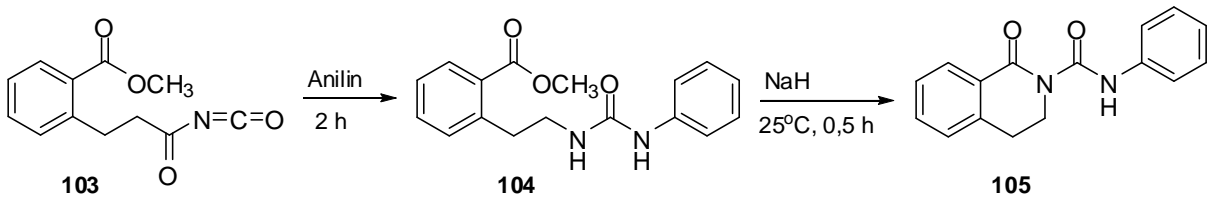
Diasit **18** metanol içerisinde tiyonil klorür ile karıştırıldı ve oluşan reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı ve diester **100** elde edildi (Şema 36). Proton NMR spektroskopik incelemeler tek bir ürünün oluştuğunu gösterdi. Kontrollü hidroliz için, diester **100** ve potasyum karbonat 1/1 oranında metanol ve su ile karıştırıldı 60 °C de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımının <sup>1</sup>H-NMR spektroskopik analizi, diesterin tamamen monoester **98**'e çevrilmediğini, bir kısım diesterin reaksiyon ortamında kaldığını gösterdi. İki bileşiğin ayırımı son derece kolay gerçekleşti. Yarı ester **98** organik fazdan %10luk sodyum hidroksit ile su fazına alınarak diesterden (**100**) ayrıldı. Bazik fazda olan yarı ester **98** asit ilavesi ile serbest hale dönüştürüldü.

Yarı ester **98** diklorometanda oksalilklorür (COCl)<sub>2</sub> ile muamele edilip, oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Vakum altında diklorometan uçurulduktan sonra, oluşan **101** nolu açıl klorür asetonda çözüldü ve çözeltiye sulu sodyum azid çözeltisi 0 °C de damla damla eklendi. Yaklaşık olarak bir saat içerisinde reaksiyonun tamamlandığı ve **102** nolu azid bileşiğinin oluştuğu belirlendi. Azid **102** izole edildikten sonra benzende çözüldü ve çözelti geri soğutucu altında 2 saat ısıtılarak azidin izosiyanat **103**'a dönüşmesi sağlandı. <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi ve

IR spektroskopisi ile yapılan incelemeler ile **103**nolu izosiyanatın oluşumu desteklendi (Şema 37).



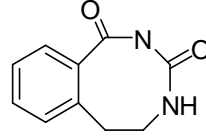
İzosiyanatlar çeşitli reaktiflerle, özellikle nükleofillerle kolayca reaksiyona girmektedir. İzosiyanatlar aminlerle muamele edildiğinde, amin grubu izosiyanatın karbonil grubuna katılır ve süstitüe üre bileşikleri meydana gelir. Bu amaçla, izosiyanat **103**anilin ile tepkimeye sokuldu ve dialkil üre bileşiği **104**oda sıcaklığında yüksek verimle elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR spektroskopik incelemeler yalnız tek bir bileşiğin oluştuğunu gösterdi. Ürün (**104**) kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı ve siklizasyon için THF içerisinde, 60 °C'de potasyum karbonat ile muamele edildi. İncelemeler siklizasyonun gerçekleşmediğini ortaya koydu. Reaksiyon THF içerisinde sodyum hidrür (NaH) ile 0 °C de yapıldığında, siklizasyonun gerçekleştiği belirlendi (Şema 38).



<sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik incelemeleryalnız **105**nolu bileşiğin oluştuğunu gösterdi. Dialkil üre bileşiği **105**'de iki farklı N-H protonu bulunmaktadır. Bunlardan karbonil grubu ile

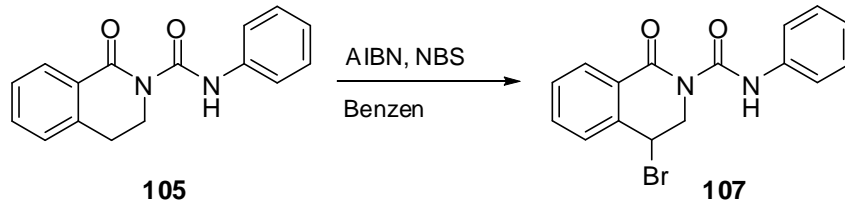
aromatik halka arasında olan NH protonu daha asidik olup baz tarafından koparılması diğer NH protonuna göre daha kolaydır.

Halka kapanması, daha asidik olan N-H protonu üzerinden yürümüş olsaydı, sekiz üyeli bir halkanın (**106**) oluşması gerekirdi. Halbuki 6 üyeli bir halka oluşmaktadır.



**106**

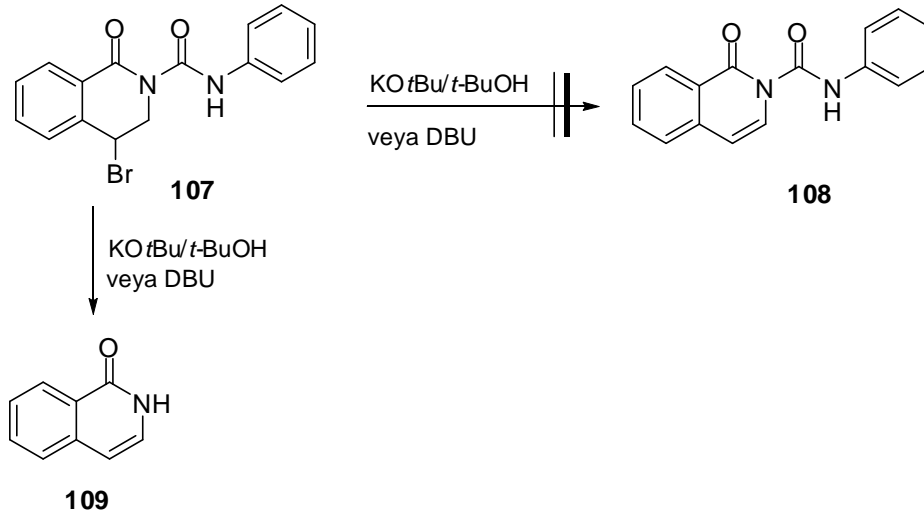
Bu sonuç iki şekilde açıklanabilir. Asidik olan N-H protonu koptuktan sonra meydana gelen anyon gerek karbonil grubu ve gerekse aromatik halka tarafından kararlı kılınır ve bu anyonun nükleofilik gücü azalır. Böylece halka kapanması gerçekleşmez. İkinci bir olasılık ise sekizli halkanın oluşmasını sistemin entropisi engelleyebilir. Diğer N-H protonunun koparılması ile meydana gelen anyon hem karbonil grubuna daha yakındır hem de nükleofilik gücü daha fazladır. Bu nedenle kapanma ürünü olarak yalnız altılı halka **105** oluşmaktadır.



**Şema 39**

Izokinolin türevi **105** benzen içerisinde N-bromosüksinimit ve AIBN eşliğinde alilik pozisyonundan bromlandı. Oluşan bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Proton NMR spektroskopisi yalnız **107** nolu bileşiğin oluştuğunu gösterdi (Şema 39).

Elde edilen **107** nolu bileşik, t-BuOK/t-BuOH karışımı ile 15 dakika geri soğutucu altında ısıtıldı, ancak hedeflenen **108** nolu bileşiğin oluşmadığı bunun yerine isoquinolin-1(2H)-on'un (**109**) oluştuğu belirlendi (Şema 40). Daha sonra reaksiyon DBU ile yapıldı. DBU'nun nükleofilik gücü zayıftır. Bu durumda da azota bağlı grubun reaksiyon ortamında hidroliz olduğu anlaşıldı.

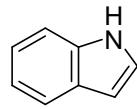


#### Şema 40

Bu çalışma ile diasit **18** başarılı bir şekilde izokinolin türevine çevrilmiş oldu. Bu yöntem ile substitue izokinolin türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu.

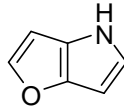
### 3. 2-(2-Karboksimetil)furanoik asit(114) metil esteri ile yapılan çalışmalar

İndol, aromatik ve heterosiklik bir bileşik olup, benzen ve pirol halkalarının kondenzasyonu ile oluşmuştur.<sup>1-4</sup> İndol, azot üzerinde bulunan serbest elektronların delokalizasyona katılımı ile elektron fazlası olan aromatik heterosiklik bileşikler grubuna girmektedir. İndol türevleri doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadır ve çeşitli biyolojik aktiviteleri vardır. Benzen halkası yerine furan halkası alındığı takdirde, aşağıda yapıları verilen yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi için kolay bir yöntem geliştirilebilecektir.



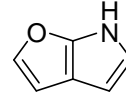
indol

1



4H-furo-[3,2-b]pirol

110

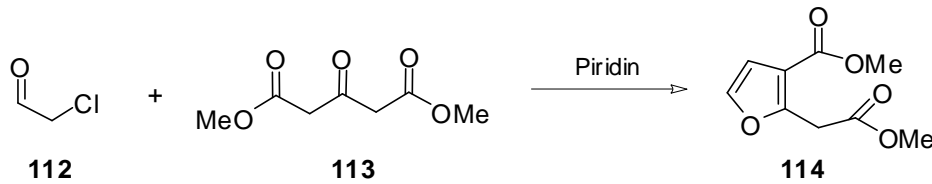


6H-furo-[2,3-b]pirol

111

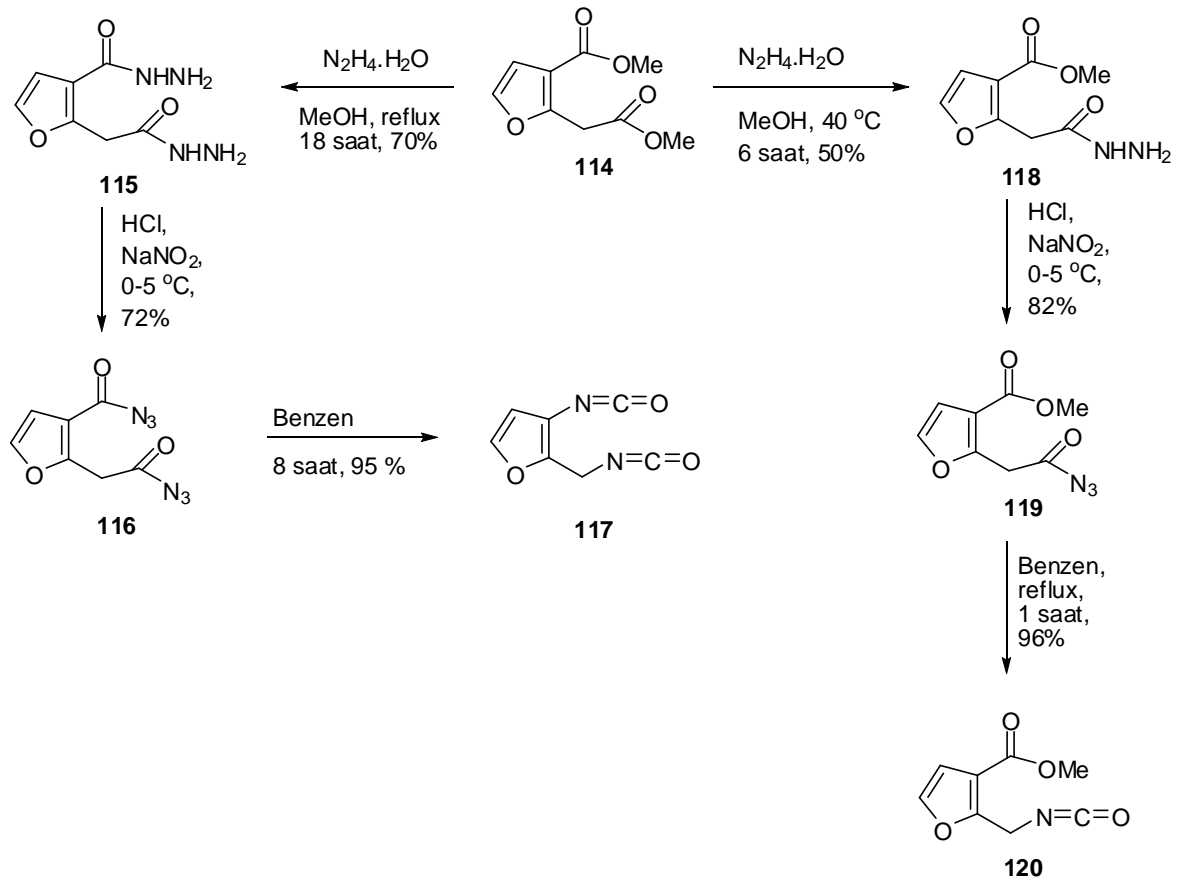
#### 3.1Bisizosiyanat sentezi ve reaksiyonları

Çalışmaya diester **114**'ün sentezi ile başlanmıştır. Diester **114**,<sup>40</sup> literatür metodu kullanılarak kloro-asetaldehit ve dimetil 1,3-asetondikarboksilat'ın piridin içerisinde reaksiyonu ile elde edildi (Şema 41).



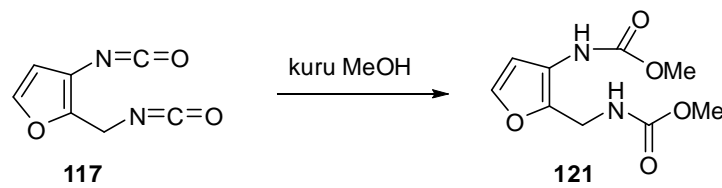
#### Şema 41

Ara ürün olarak hedeflenen diizosiyanat **117** ve izosiyanat **120** bileşikleri Şema 42 de gösterildiği gibi sentezlendi. Diester **114**'ünhidrazin ile metanol içerisinde gerisoğutucu altındakaynatılmasıyla dihidrazid**115** sentezlendi ve asidik ortamda sodyum nitrit ile tepkimesinden diaçil azid **116** elde edildi. Diaçil azidin benzende sekiz saat geri soğutucu altında kaynatılması ile hedeflenen diizosiyanat **117** sentezlendi.



Şema 42

Ayrıca, hidrazin'in diester **114** ile 40 °C de altı saat tepkimesinden bileşik **118** elde edildi ve yukarıdaki bahsedilen yöntemin bu sisteme uygulanması ile de hedeflenen diğer izosiyanat **120** sentezlendi (Şema 42). Sentezlenen ve tümü yeni olan bileşiklerin yapı analizleri  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve IR spektroskopik yöntemleriyle yapıldı.

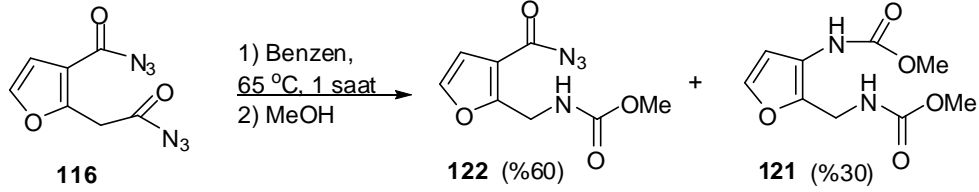


Şema 43

Diizosiyanat **117**'nin metanol ile reaksiyonundan elde edilen diüretan **121**'in yapı karakterizasyonu, spektroskopik yöntemlerin yanı sıra elementel analiz ile gerçekleştirildi (Şema 43). Elde edilen diüretan **121**, halka kapanması ve yeni iskelet yapısına sahip bir dizi bileşiğin sentezi için ideal bir çıkış bileşiğidir.

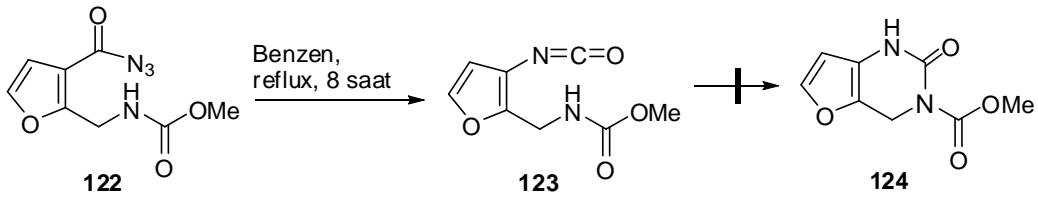


Diaçil azid **116**'nın 50 °C benzende ısıtıldığında izosiyanata dönüşmediği gözlemlendi. Ancak, sıcaklık 65 °C'ye çıkarılıp bir saat sonra metanol verildiğinde Şema 44'deki ürünler elde edildi (Şema 44). Bileşik **122**, spektral verilerin yanı sıra elementel analiz ile de karakterize edildi. Bu deney sonucunda furan halkasına direk bağlı açıl azidin diğer gruba göre daha kararlı olduğu (bileşik **122** oda sıcaklığında kararlı) ve izosiyanata dönüşümünün uzun sürede gerçekleştiği gözlemlendi.



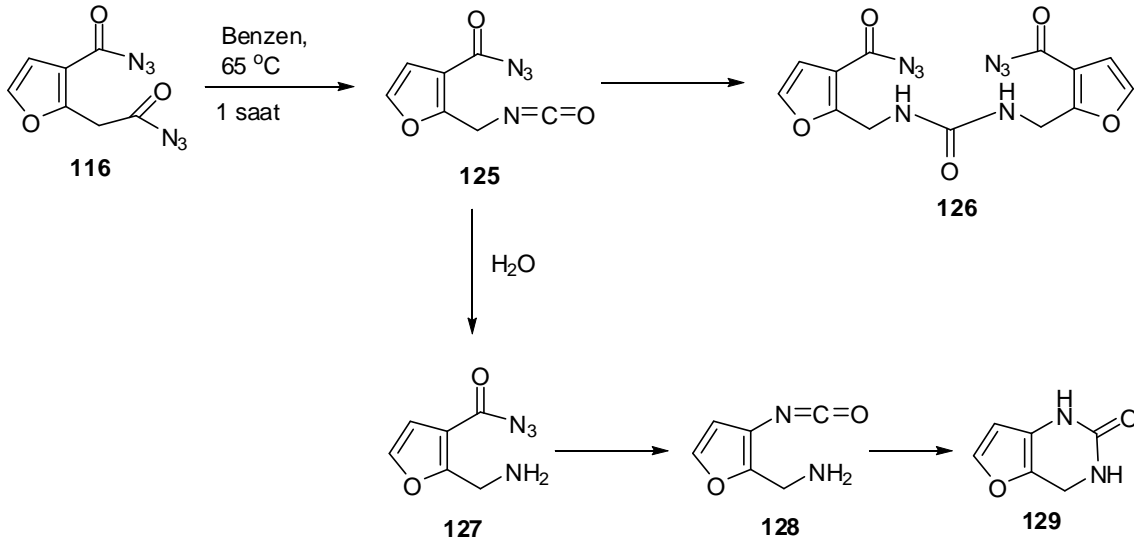
Şema 44

Bileşik **122** benzen içerisinde sekiz saat geri soğutucu altında kaynatıldığında izosiyanat **123** elde edildi (Şema 45). **122** nolu bileşikte bulunan NH fonksiyonel grubunun intramoleküler bir reaksiyon ile izosiyanata katılarak **123** nolu bileşiğe dönüşümü beklenildi. Ancak, spektroskopik veriler böyle bir dönüşümün gerçekleşmediğini göstermektedir (Şema 45).



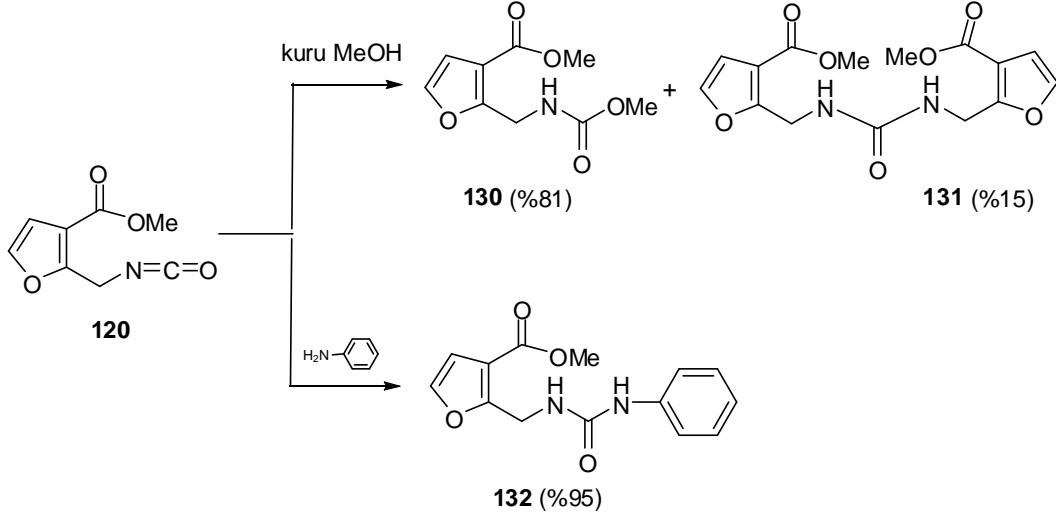
Şema 45

Halka siklizasyonunu gerçekleştirebilmek için **127** nolu bileşiğin sentezi hedeflendi. Bunun için diaçilazid **116** 65 °C de ilgili monoizosiyanat **125**'e çevrildi. Ancak, **125**'in H<sub>2</sub>O ile hidrolizi beklenen amin **127** yerine dimerik yapıda **126**'ya dönüştüğü belirlendi. Ürünün yapısı <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR ve elementel analiz ile belirlendi. Bu yapı hedef molekül **127** nolu aminin oluştuğunu ve hidroliz olmamış izosiyanat ile reaksiyona girerek **126** nolu bileşiğe dönüştüğünü göstermektedir (Şema 46).



Şema 46

İzosiyanatın reaktivitesini test etmek üzere, **120** nolu bileşik önce MeOH ile tepkimeye sokuldu. Elde edilen ürünler ayrıldı ve yapıları karakterize edildi. Ana ürün **130** beklenen katılma ürünü iken yan ürün **131** bir dimer üründür. Aynı tepkime anilin ile yapıldığı zaman, beklenen üre bileşiği **132** %95 verimle sentezlendi (Şema 47).

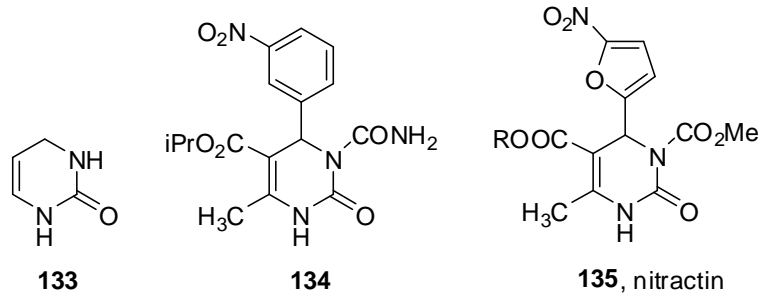


Şema 47

### 3.2. Fuopirimidinon sentezi

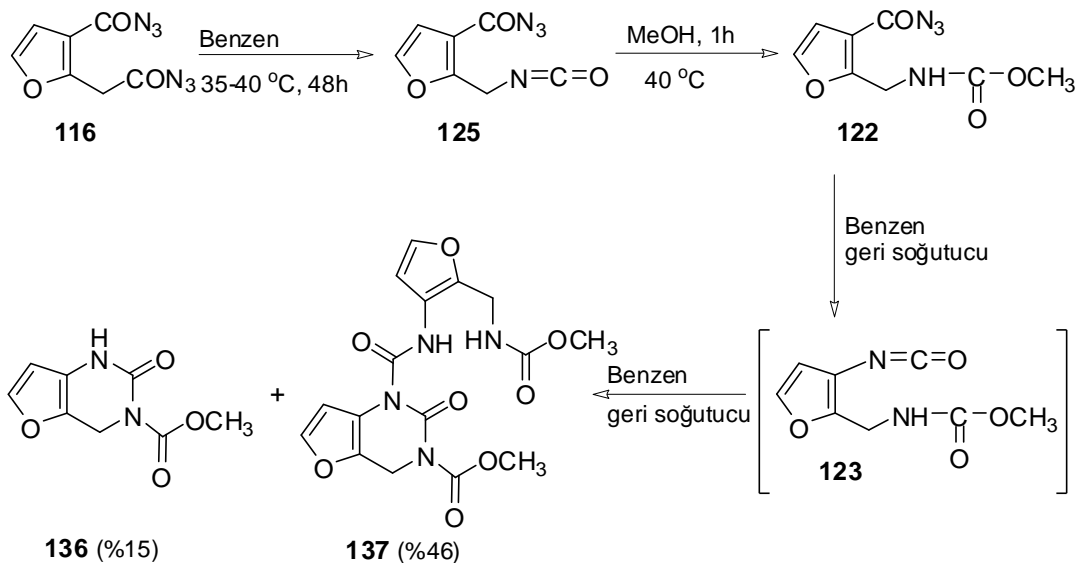
3,4-Dihidropirimidin-2(1*H*)-on **133**'ün sentezi ilk kez Birigelli<sup>41,42</sup> tarafından çok kademeli bir sentez dizisi sonucu gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda bu tür bileşiklere gösterilen ilgi her geçen gün artmaktadır. **133** nolu bileşik ve türevleri (**134**, **135**) yüksek tansiyona karşı

etkili oldukları gibi, vücutta kalsiyum seviyesini de kontrol edebilmek gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermektedirler.<sup>43</sup>



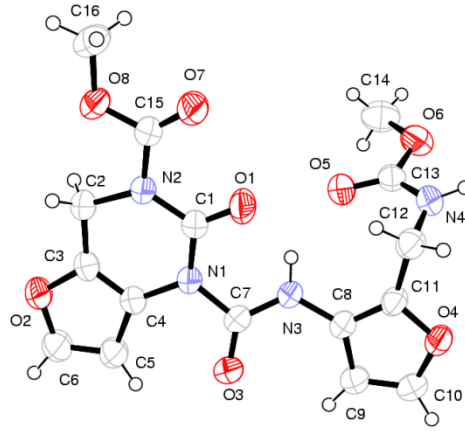
Birigelli tarafından geliştirilen sentez yöntemi C5/C6 konumunda kenetlenmiş sistemlerin sentezine uygulanabilen bir yöntem değildir. Bu nedenle C5/C6 pozisyonunda aromatik veya heteroaromatik sistemlerin kenetlenmiş olduğu bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir.

Primidinon sentezi için ilk etapta diaçilazid **116**'nın kontrollü bir şekilde monoizosiyanata çevrilmesi üzerine çalışmalar yapıldı. Molekülde iki tane açilazid fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Bunlardan biri furan halkası ile konjüge iken, diğeri bir alkil grubuna bağlı bulunmaktadır. Bu nedenle bu iki açilazid gruplarının düzenlenmeleri farklı sıcaklıklarda gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar bu gruplardan konjüge olanın daha kararlı olduğunu ve daha yüksek sıcaklıklarda düzenlendiğini göstermektedir. Literatür taramaları, sıcaklık kontrollü açilazid düzenlenmelerinin olmadığını göstermektedir. 40 °C civarında diaçilazid **116** ısıtıldığı zaman, alkil grubuna bağlı olan açilazid grubunun düzenlendiği belirlendi.



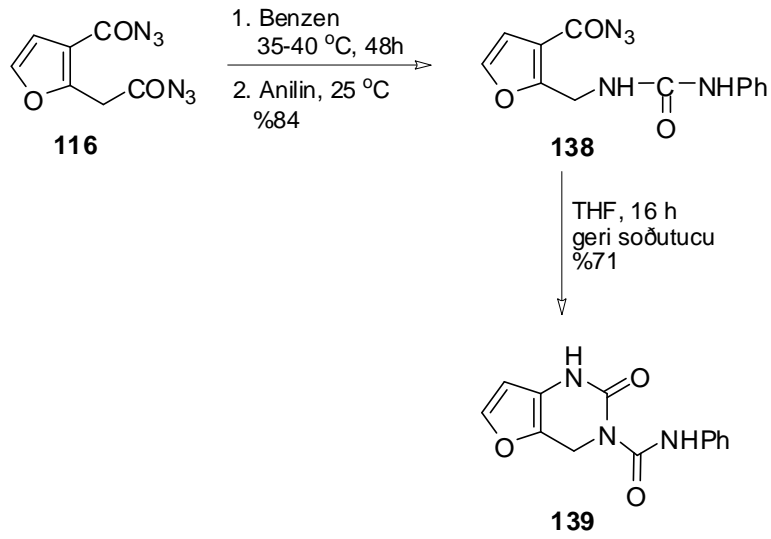
**Şema 48**

Elde edilen monoizosiyanat **125** benzen içerisinde metanol ile 40 °C’de tepkimeye sokuldu ve üretan **122**%70 verimle elde edildi. Üretan **122** açıl fonksiyonel grubu içerdiğinden, benzen içerisinde geri soğutucu altında ısıtılarak ikinci Curtius düzenlenmesi gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımının analizi iki farklı ürünün oluştuğunu göstermektedir. Bu ürünlerden birisi beklenen, intramoleküler katılma ürünü **136** olup, diğeri ise **137** nolu üründür. Anaürün olarak oluşan bieşiğin yapısı COSY, HMQC, ve HMBC deneyleri sonucunda belirlendi. Yapı hakkında herhangi bir şüpheye yer vermemek üzere, molekülün yapısı ayrıca X-ışınları analizi ile de garanti altına alındı (Şekil 11). Anaürün intermoleküler katılma sonucu oluşmaktadır. Curtius düzenlenmesi sonucu **136** nolu ürün oluşmaktadır. Bu molekülde bulunan NH fonksiyonel grubu aynı molekül üzerinde bulunan izosiyanata katıldığında (intramoleküler katılma) beklenen ürün **136** oluşmaktadır. Primidinon yapısında da bir NH fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Bu grup reaksiyon ortamında henüz siklizasyona maruz kalmamış izosiyanat **123** ile de reaksiyona girmekte (intermoleküler reaksiyon) ve anaürünü meydana getirmektedir. Böylece hedef molekül **136**’nın verimini düşürmektedir.



Şekil 11.137 nolu bileşiğin X-ışınları analizi ile elde edilen kristalografik yapısı

**136** ve **123** nolu bileşikler arasında gerçekleşen intermoleküler katılma reaksiyonunu önlemek için **123** nolu bileşikte bulunan NH grubunun nükleofilik gücünün artırılması ve öncelikle intramoleküler katılmanın sağlanması gerekmektedir. Bu nedenle 40 °C’de elde edilen izosiyanat bu kez anilin ile tepkimeye sokuldu ve **138** nolu bileşik elde edildi (Şema 49).

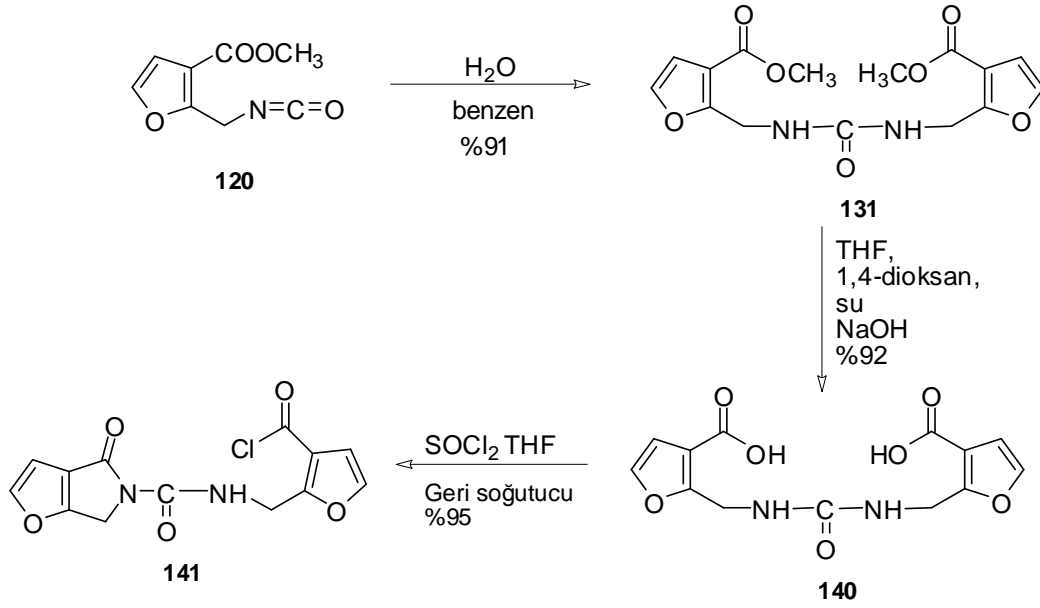


**Şema 49**

İkinci açilazidin Curtius düzenlenmesi THF içerisinde ve geri soğutucu altında gerçekleştirildi. Bu kez beklediğimiz gibi oluşan izosiyanat, ürenin NH fonksiyonel grubu tarafından anında yakalanmakta ve intermoleküler katılma tepkimesi önlenmektedir. Bu alışma ile heterosiklik bileşikler arasında yeni bir yapı olan 3,4-dihidrofuro[3,2-d]pirimidin-2(1H)-on**139** türevlerinin sentezi, methyl 2-(2-metoksi-2-oksoetil)furan-3-karboksilat'tan (**114**) ıkararak 6 kademede başarılı bir şekilde gerçekleştirildi.

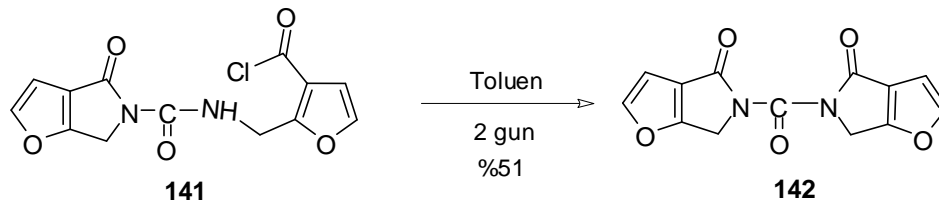
### 3.3. Furopirolidon sentezi

Projenin bu kısmında elde edilen mono açil azidten hareket ederek dimerik ürünlerin oluşması üzerine çalışmalar yoğunlaştırıldı. Dimer rnlerin sentezindeki amaç oluşan bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesidir.

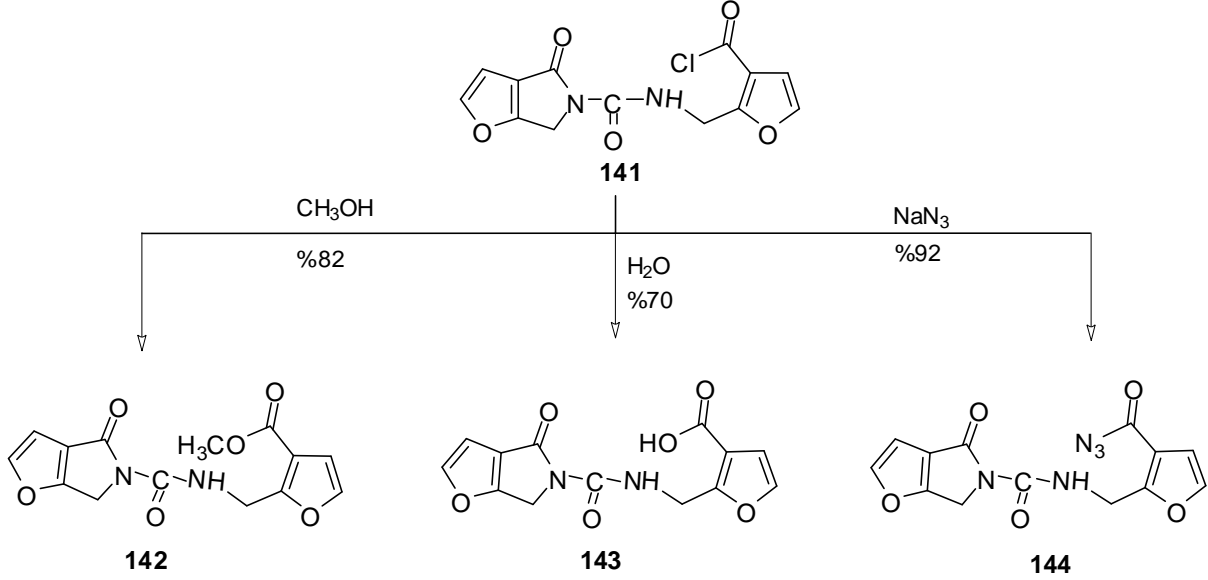


İzosiyanatın (**120**) benzen içerisindeki çözeltisine damla damla su ilave edilerek oluşan karışım oda sıcaklığında bir süre karıştırıldı ve oluşan ürünün (**131**) yapısı spektroskopik yöntemlerle belirlendi. Beklenen hidroliz ürünü amin yerine dimerik yapıda bir ürünün olduğu belirlendi. Meydana gelen ürünün oluşumu şu şekilde açıklanmaktadır. Reaksiyon ortamına verilen su benzen içerisinde iyi çözünmediğinden dolayı izosiyanatın hidrolizi yavaş gerçekleşmekte olup meydana gelen amin reaksiyon ortamında bulunan izosiyanata katılarak dimer ürünü **131**'i oluşturmaktadır.

Diester **131**, dioksan, H<sub>2</sub>O ve THF karışımı içerisinde NaOH ile hidroliz edildi (Şema 50). Diasit **140** ekstraksiyon ile izole edildi. Oluşan diasit **140** THF içerisinde çözüldü ve ortama tanyonil klorür ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında ısıtıldı. Elde edilen ürünün **141** spektroskopik incelenmesi sonucunda bir tarafta kapanma olarak pirolidinon halkasının oluştuğu diğer tarafın ise açil klorür kademesinde kaldığı belirlendi.

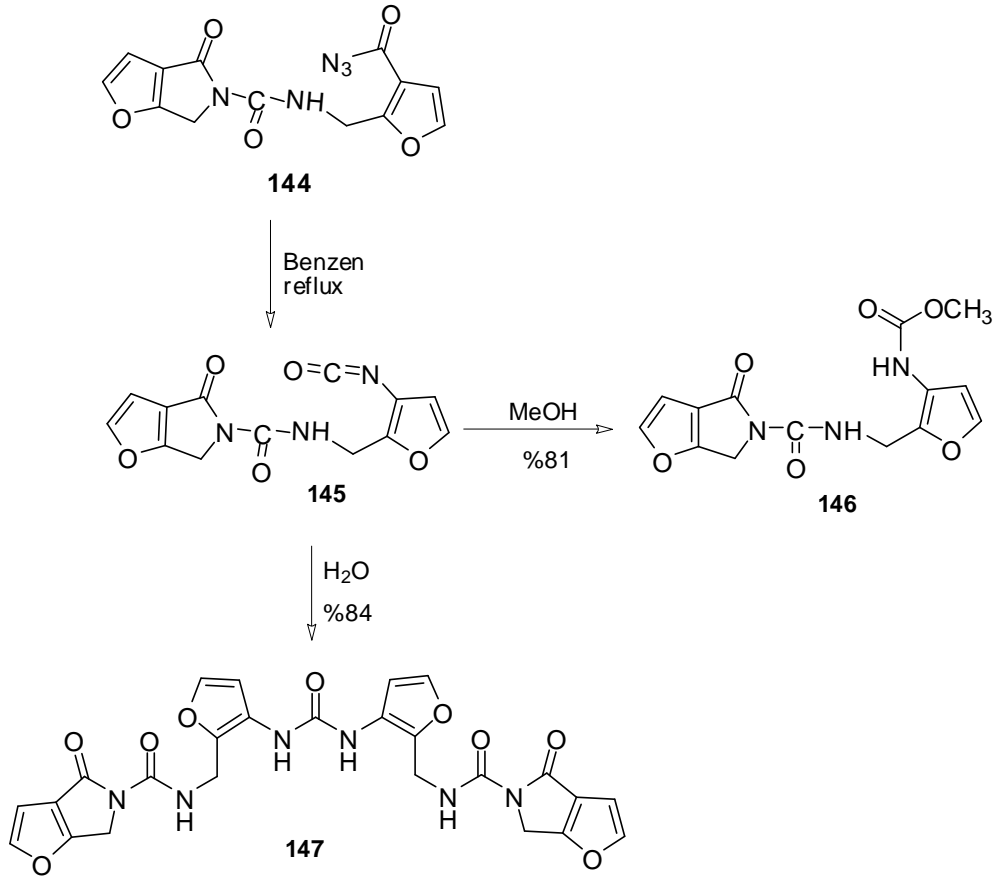


Her iki tarafın kapanmasını sağlamak amacıyla çeşitli denemeler yapıldı. Monoaçil klorürün toluen içerisinde iki gün boyunca geri soğutucu altında kaynatılması sonucunda beklenen ürün %51 verimle izole edildi ve karakterizasyonu yapıldı (Şekil 51).



Şema 52

Açıl klorürün bazı tepkimelerini incelemek üzere **141** nolu bileşik sırasıyla metanol, su ve  $\text{NaN}_3$  ile tepkimeye sokuldu. İlgili metilester **142**, asit **143** ve açılazid **144** %70-92 verimle izole edildi ve ürünler karakterize edildi. Bu ürünler içerisinde en önemlisi açıl azid **144**'dür. Bu bileşik ile farklı tepkimeler gerçekleştirmek mümkündür.



**Şema 53**

Açıl azid **144**bileşiğinin sentezi, polipeptid fonksiyonel gruplarını içeren bileşiklerin sentezi için bir basamak oluşturmaktadır. Açıl azid **144**benzen içerisinde çözüldü ve 7 saat geri soğutucu altında kaynatılarak ilgili izosiyanata **145** çevrildi. Daha sonra ortama metanol verildiğinde üretan**146** elde edildi. İzosiyanatın benzen içerisinde H<sub>2</sub>O ile muamele edilmesi sonucunda bünyesinde 4 furan halkası bulunan ve polipeptid bağlarını anımsatan yapıya sahip ilginç molekül **147**%84 verimle elde edildi.

## 4. Deneyler

**6H-dibenzo[*c,h*]kromen-6-on (39) Sentezi.** 25 ml'lik bir damlatma hunisine benzen (7 mL), dimetil formamid (2,8 mL) and tiyonil klorür (2.3 mL) peş peşe koyulur. Oluşan sıvı iki faza ayrılır. Alt kısımdaki faz, homoftalik asit **17** (2.5 g, 13.9 mmol), sodyum azid (2.6 g, 44 mmol), tetrabutylamonyum bromür (0.6 g, 2.3 mmol), ve piridin (3.2 mL) 10 ml diklormetan içerisindeki suspensiyonuna oda sıcaklığında damlatılır. Oluşan karışım bütün gece oda sıcaklığında karıştırılır ve daha sonra organik faz doygun sulu sodyumhidrojenkarbonat çözeltisi, 1.0 M HCl çözeltisi (3 x 50) su (2 x 25 mL) ile yıkanır



Organik faz magnezyum sulfat üzerinde kurutulur. Solventin uçurulması sonucunda geriye kalan kısım kromatografik yöntemle (silika jel, 40 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ayrılır.

**Birinci fraksiyon:** Renksiz kristaller **39**(0.7 g, %41). Bu bileşiğin <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları daha önce elde edilen bileşiğin verileri ile uyum içerisindedir.<sup>31</sup>

**İkinci fraksiyon:** İndeno[1,2-*c*]izotiyokromen-5,11-dion **45**izole edildi.Kırmızı kristaller (73 mg, %4) e.n. 235-236°. Elemental analiz: (Bulunan: C, 71.32; H, 3.09; S, %12.34 C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S. Bulunan: C, 72.71; H, 3.05; S, %12.3. IR  $\nu_{\max}$ (KBr)/cm<sup>-1</sup>2989, 1699, 1654, 1275, 1262, 764, 750; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.95 (d, *J* = 8.1 Hz, H-1), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, H-4), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, H-2), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, H-10), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, H-3), 7.40 (t, *J* = 7.4, H-8), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, H-9), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, H-7). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.3 (C-11), 183.1 (C-5), 156.2 (C-6a), 140.6 (C-6b), 135.0 (C-2), 134.1 (C-8), 133.8 (C-11b), 133.3 (C-9), 131.1 (C-10a), 128.6 (C-3), 127.0 (C-4), 126.5 (C-11a), 126.3 (C-1), 123.1 (C-10), 119.9 (C-4a), 119.7 (C-7). MS, *m/z* 264 (M<sup>+</sup>, %100), 236 (M<sup>+</sup>-CO, %81), 208 (M<sup>+</sup>-2CO, %27), 176 (M<sup>+</sup>-2CO, -S, %10), 163 (%35), 104 (%22).

**Homoftalik asitin (17) tiyonil klorür ve NaN<sub>3</sub> ile DMF'nin olmadığı bir ortamda reaksiyonu:** Homoftalik asit (5.0 g, 27.8 mmol), NaN<sub>3</sub>(7.2 g, 111 mmol), tetrabutylamonyum bromür (0.75 g, 2.3 mmol) ve piridinin (9 mL) diklorometan içerisindeki (100mL) suspensiyonuna (4.6 mL, 63.4 mL) tiyonil klorür azot atmosferi altında damla damla ilave edildi ve oluşan karışım 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İnorganik tuzlar filtre edildi. Filtrat 1.0 M HCl çözeltisi ile 3 kez ekstrakte edildi ve sonra su ile yıkandı. Solvent uçurulduktan sonra geri kalan kısım silika jel (60 g) üzerinden metilen klorür ile komponentlerine ayrıldı. İlk fraksiyon olarak kükürt (340 mg, 10.6 mmol) izole edildi. İkinci fraksiyon olarak **39**(623 mg, %17) izole edildi.

**Üçüncü fraksiyon:İndeno[1,2-*c*]isokromen-5,11-dion (46).** Sarı katı (275 mg, %8), e.n. 257-258 °C <sup>1</sup>H -NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta$  8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, H-1), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, H-4), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, H-2), 7.52 (d, *J* = 7.1, H-10), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, H-3), 7.45-7.39 (m, 2H, H-7 and H-8), 7.34 (dt, *J* = 6.8 and 1.8 Hz, H-9). <sup>13</sup>C -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  189.9 (C-11), 170.6 (C-5), 160.8 (C-6a), 136.4 (C-6b), 136.0 (C-2), 133.6 (C-8), 132.8 (C-10 or C-11b), 132.8 (C-10 or C-11b), 131.6 (C-8), 130.9 (C-4), 128.4 (C-3), 123.3 (C-1), 123.1 (C-10), 119.9 (C-7), 119.0 (C-4a), 107.7 (C-11a). MS *m/z* (C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 248 (M<sup>+</sup>, %100), 220 (M<sup>+</sup>-CO, 19), 163 (30).

**Dibenzo[*c,h*]indeno[2,1-*f*]kromen-5,11-dion (47)** dördüncü fraksiyon olarak elde edildi. Sarı kristaller: e.n. 212-213 °C (451 mg, %14); HRMS,Hesaplanan for C<sub>24</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>+ H) 349.0865; Bulunan 349.0871; IR  $\nu_{\max}$  /cm<sup>-1</sup>2955, 2922 2852, 1727, 1706, 1286, 1259, 1103, 742; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, benzen-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-10), 8.30 (dd, *J* = 7.8 and 1.3 Hz, 1H, H-4), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 7.59 (dd, *J* = 7.0 and 1.0 Hz, 1H, H-12), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-15), 7.26 (ddd, *J* = 8.4, 6.9 and 1.2 Hz, 1H, H-9), 7.09 (ddd, *J* = 8.4, 6.9 and 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.05 (ddd, *J* = 7.8, 7.4 and 1.5 Hz, 1H, H-2), 6.98 (d, *J* = 7.8 and 1.5 Hz, 1H, H-3), 6.87 (dd, *J* = 7.5 and 1.3 Hz, 1H, H-14), 6.80 (d, *J* = 7.5 and 0.9 Hz, 1H, H-13). <sup>13</sup>C -NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191.8 158.0, 151.2, 142.3, 141.7, 133.8, 132.3, 131.6, 131.4, 129.4, 129.1, 128.7, 128.0, 127.4, 126.2, 125.5, 124.3,123.0, 122.7, 122.4, 122.1,121.4, 121.0, 109.5. MS *m/z* 348 (M<sup>+</sup>, %1), 296 (100), 268 (17), 240( 45), 195 (18), 120 (36).

**2-(1-Okso-1*H*-isochromen-3-yl)benzonitrile (48)** son fraksiyon olarak izole edildi. E.n. 201-202 °C, (225 mg, %7); HRMS,Hesaplanan for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (M + K)<sup>+</sup> 286.0270; Bulunan 286.0260; IR  $\nu_{\max}$ (KBr)/cm<sup>-1</sup> 2962, 2921, 2851, 2225, 1732, 1645, 1606, 1458, 1259, 1232, 1033, 1008, 794; <sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8), 7.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.80 (dd, *J* = 7.8 and 1.1 Hz, 1H, H-3'), 7.76 (ddd, *J* = 7.8, 7.3 and 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.71 (dd, *J* = 7.95 and 1.37 Hz, 1H, H-5'), 7.58 (dd, *J* = 7.3 and 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.57 (dd, *J* = 8.4 and 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.52 (dd, *J* = 7.6 and 1.2 Hz, 1H, H-4'), 7.32 (s, 1H, H-4); <sup>13</sup>C -NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.0, 148.2, 134.9, 133.6, 133.5, 132.8, 131.4, 128.09, 128.06, 127.7, 127.1, 125.1, 119.3, 116.4, 107.8, 105.5; MS (70 eV) 247 (M<sup>+</sup>%100), 219 (39), 190 (51), 164 (11), 130 (13), 89 (32).

**5-Bromo-2-(karboksimetil)benzoik asit (49)**. Homoftalik asit **17**(5.0 g, 27 mmol) ile potasyum bromate (6.58 g, 40 mmol) su (30 mL) içerisinde karıştırıldı ve oluşan karışım 90 °C'ye ısıtıldı. Sülfirik asit (24 ml, %95) ve sudan (40 mL) oluşam karışım bu çözeltiliye 90 °C'de 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Sonra oluşan karışım 2 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutuldu ve oluşan ürün filtre edilerek ayrıldı ve su (3 x 50 mL) ile yıkandı. **49**(3.2 g, %44). Ürün EtOAc/hekzan (4/1) karışımından kristallendirildi, m.p. 216-217, m.p. 215). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.99 (d, *J*<sub>62</sub>= 2.4 Hz, 1H, H-6), 7.71 (dd, *J*<sub>23</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>62</sub> = 2.4 Hz, 1H, H-2), 7.31 (d, *J*<sub>32</sub>= 8.0 Hz, 1H, H-3 ), 3.92 (s, 2H, -CH<sub>2</sub> ) ; <sup>13</sup>C -NMR (100 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>)  $\delta$  172.0, 166.9, 135.9, 134.5, 134.4, 132.7, 132.6, 119.7, 39.2.

**3,8-Dibromo-6H-dibenzo[*c,h*]kromen-6-on (50).** 5-Bromo-2-(karboksimetil)-benzoik asit (**49**) (1.45 g, 5.6 mmol), NaN<sub>3</sub>(1.45 g, 43 mmol), tetrabutilamonyumbromür (0.3 g, 1.15 mmol) ve piridinden (1.8 mL) oluşan karışıma 100 mL diklorometan ilave edildi. Bir damlatma hunisinin içine 2.0 mL kuru benzen, 1.2 mL *N,N*-dimetilformamid ve 0.92 mL SOCl<sub>2</sub> koyuldu ve karıştırıldı. Damlatma hunisindeki karışım 10 dakika içerisinde iki faza ayrıldı. Alttaki faz daha önce hazırlanan karışıma damla damla ilave edildi. Oluşan karışım 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İnorganik tuzlar filtre edildi. Filtrat önce 0.1 M HCl (3 x 50 mL) sonrada su (3 x 100 mL) ile yıkandı ve magnezyum sülfat üzerinden kurutuldu. Organik faz uçuruldu ve geriye kalan kısım silika jel (40 g) üzerinden diklorometan ile elue edildi. İlk fraksiyon olarak portakal renginde tiyoizokumarin türevi **51**(24 mg, 2%) izole edildi. NMR spektrumuna göre bileşik %85 saflığındadır.

**3,8-Dibromoindeno[1,2-*c*]tiyoizokromene-5,11-dion (51).** <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (d, *J* = 8.7 Hz, H-1), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, H-4), 7.8 (dd, *J* = 8.7 and 2.0 Hz, H-2), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, H-10), 7.57 (dd, *J* = 7.7 and 1.7 Hz, H-8), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, H-7). MS *m/z* (C<sub>16</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) 420/422/424 (M<sup>+</sup>, 32, 65, %33), 394/396/398 (M<sup>+</sup>-CO,%32), 316/318 (M<sup>+</sup>-Br and -CO, %10), 211 (%100), 167 (%58), 109 (%51).

İkinci fraksiyon olarak **50**izole edildi. Beyaz kristaller (433 mg, %37), e.n. 312-323 °C. (Bulunan: C, 50.11; H, %2.00 C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Hesaplanan:C, 50.53; H, %2.00); IR *v*<sub>max</sub>(KBr)/cm<sup>-1</sup>3079, 2919, 1711, 1482, 1262, 1230, 1185, 827; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (d, *J* = 1.9 Hz, H-4), 8.60 (d, *J* = 2.1 Hz, H-7), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, H-10), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, H-11), 7.96 (dd, *J* = 8.6 and 2.1 Hz, H-9), 7.74 (2d, *J* = 8.4 Hz, H-1 and H-12) 7.68 (dd, *J* = 8.7 and 1.9 Hz, H-2). <sup>13</sup>C-NMR spektrumu molekülün çok kötü çözünürlüğüne dolaylı alınamadı. MS Spectrum: 70 eV, *m/z*; 402/404/406 (M<sup>+</sup>, 52, 100, %49), 295/297 (M<sup>+</sup>-Br, %17), 267/269 (M<sup>+</sup>-Br, and -CO, %11), 216 (%9), 187 (%41).

**3,8-Dimethoxyindeno[1,2-*c*]isochromene-5,11-dione (55).** 2-(Karboksimetil)-5-metoksi-benzoik asit (**54**) (1.275 g, 6.07 mmol), NaN<sub>3</sub> (1.574 g, 46.7 mmol), tetrabutilamonyum bromür (0.32 g, 1.23 mmol) ve 2.0 mL piridin, 1.2 mL *N,N*-dimetilformamid and 0.92 mL SOCl<sub>2</sub>yukarıda verilen yöntem uygun olarak tepkimeye sokuldu. Reaksiyon karışımı gerekli işlemlerden sonra silika jel (40 g) üzerinden diklorometan ile elue edildi. **55** beyaz katı olarak izole edildi. (0.48 g, %45), e.n. 244-245 °C; (Bulunan: C, 73.98; H, %4.71; C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>:hesaplanan C, 74.50; H, %4.61); IR *v*<sub>max</sub>(KBr)/cm<sup>-1</sup> 3075, 2945, 2840, 1712, 1609, 1498, 1223, 1061, 1020, 8228; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, H-10),

7.74 (d,  $J = 2.8$  Hz, H-7), 7.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, H-12), 7.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, H-1), 7.65 d,  $J = 8.9$  Hz, H-4), 7.57 (d,  $J = 8.7$  Hz, H-11), 7.34 (dd,  $J = 8.9$  and  $2.8$  Hz, H-9), 7.12 (dd,  $J = 8.9$  and  $2.5$  Hz, H-3), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5 (C-6), 159.8 (C-8), 158.7 (C-2), 145.3 (C-4b), 129.3 (C-4), 129.1 (C-10a), 129.0 (C-4a), 125.0 (C-9), 124.5 (C-3), 124.2 (C-12a), 123.9 (C-10), 122.3 (C-6a), 120.3 (C-3), 116.5 (C-11), 113.7 (C-10b), 100.1 (C-1), 55.84 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.78 ( $\text{OCH}_3$ ). MS  $m/z$  306 ( $\text{M}^+$ , 100%), 263 (%21), 220 (10), 192 (9), 163 (12),

**(Z)-4-[(Dimetillamino)metilene]-7-metoksiisokroman-1,3-dion (56).** 2-(Karboksi-metil)-5-metoksibenzoik asit (**7b**) (130 mg, 0.62 mmol) tetrabutylamonyum bromür (32 mg g, 0.12 mmol) ve piridin (0.3 mL), benzen (0.4 mL) *N,N*-dimetilformamid 0.15 mL)  $\text{SOCl}_2$  (0.12 mL) 40 mL diklorometan yukarıda verildiği şekilde tepkimeye sokuldu. Oluşan karışım gece boyunca karıştırıldı. İnorganik tuzlar filtre edildi. Filtrat önce 0.3 M HCl çözeltisi ile sonra da su ile yıkandı ve  $\text{MgSO}_4$  üzerinde kurutuldu. Solvent uzaklaştırıldı, geriye kalan kısım silika jel (10 g) üzerinden diklorometan ile süzülde. Sarı kristaller (123 mg, %82).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (bs, H-5), 7.49 (t,  $J = 1.6$  Hz, H-8), 7.09 (dd,  $J = 7.2$  and  $2.4$  Hz, H-6), 3.87 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.24 (bs, 6H,  $-\text{NCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2, 156.6, 156.2, 132.9, 124.2, 120.4, 117.5, 111.4, 88.2, 55.6, 47.5, 45.0 MS  $m/z$ , ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ) 247 ( $\text{M}^+$ , %100), 204.0 (85), 188.1 (18), 160.1 (19), 132.1 (61).

**Metil 7-metoksi-1-oxo-1H-isokromen-4-karboksilat (57).** (Z)-4-((dimetilamino)-metilene)-7-metoksiisokroman-1,3-dion (**18**) (65 mg, 0.26 mmol) metanol (20 mL) içerisinde çözülde. Kuru HCl gazı yavaş yavaş çözelti içerisinde geçirildi. HCl gazı doygunluğa ulaştıktan sonra karışım 2 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Solvent uzaklaştırıldı ve karışıma su ilave edildi. Oluşan karışım kloroform (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik jel üzerinden etil asetat/hekzan (3:2) karışımı ile saflaştırıldı (17.5 mg %29). Beyaz kristallar (e.n. 121-123 °C, 124-125 °C);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 9.1$  Hz, H-5), 8.10 (s, H-3), 7.71 (d,  $J = 2.9$  Hz, H-8), 7.37 (dd,  $J = 9.1$  and  $2.9$  Hz, H-6), 3.90 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 161.0, 159.9, 150.5, 127.3, 127.0, 124.5, 121.91 (C-), 110.7), 109.9), 55.7, 52.1. MS  $m/z$ , ( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ ) 234.1/235.1 ( $\text{M}^+$ , 8/1), 203.0 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ), 202.0 (-H), 174.1 (-CO), 163.1.

**2-(2-Metoksi-2-oksoetil)benzoik asit (61).** Anhidrit **33** (6g, 37mmol) 50 ml metanol içerisinde çözülde ve 2 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Solvent konsentra edildi. Elde edilen karışım etanolden kristallendirildi (Ürün sarı kristaller (98°C (lit.) 99-101° C)

şeklinde elde edildi (6.1 g, %85). **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.0 (br s, 1H, -OH), 8.17 (dd,  $J_{65} = 7.8$  Hz,  $J_{64} = 1.3$  Hz, 1H, H-6), 7.56 (dt,  $J_{45} = J_{43} = 7.6$  Hz,  $J_{4,6} = 1.3$  Hz, 1H, H-4), 7.43, (dt,  $J_{56} = 7.8$  Hz,  $J_{54} = 7.6$  Hz,  $J_{53} = 0.9$  Hz, 1H, H-5), 7.30 (d,  $J_{34} = 7.6$  Hz, 1H, H-3). **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.3 (s, ester karbonil grubu), 171.9 (s, asit karbonil grubu), 136.8 (s, C-2), 133.3 (d, C-6), 132.4 (d, C-4), 131.9 (d, C-3), 128.6 (s, C-1), 127.6 (d, C-5), 51.9 (t, -OCH<sub>3</sub>), 40.6 (t, -CH<sub>2</sub>).

**Metil [2-(klorokarbonil)fenil]asetat (63) and 3-metoksi-1H-isokromen-1-on'un(64)'ün Sentezi.** Yarı ester **61**'in (1.0g, 5.2 mmol) 20 ml diklorometan çözeltisine oksalilklorür (1.4 ml, 16.2 mmol) ve 1 damla dimetilformamit ilave edildi, karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Solvent ile tepkimeye girmeyen oksalilklorür düşük basınç altında ortamdan uzaklaştırıldı. **63**ve **64**yaklaşık olarak 3:2 oranında (toplam verim 1.0 g) izole edildi.

**Metil [2-(aminokarbonil)fenil]asetat'ın sentezi (65).** **63**ve **64**'den oluşan karışım (0.88g) 20 mL diklorometan içerisinde çözüldü oda sıcaklığında çözelti içerisinde bir saat boyunca amonyak gazı geçirildi. Çöken kısım süzülerek ayrıldı. Çözelti düşük basınç altında konsantre edildi. Elde edilen karışım diklorometandan kristallendirildi. **65** %49 verimle (0,45 g) izole edildi. Oluşan izokromenon**64** silikajel üzerinden kolon kromatografisi aracılığı ile izole edildi (0,32 g, verim %36). Sarı kristaller E.N. 155-157°C. **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (dd,  $J_{34} = 7.6$  Hz,  $J_{56} = 1.3$  Hz, 1H, H-3) 7.42 (dt,  $J_{43} = J_{45} = 7.6$  Hz,  $J_{46} = 1.5$  Hz, 1H, H-4), 7.35 (dt,  $J_{54} = J_{56} = 7.6$  Hz,  $J_{53} = 1.3$  Hz, 1H, H-4), 7.29 (dd,  $J_{65} = 7.6$  Hz,  $J_{64} = 1.5$  Hz, 1H, H-6), 6.63 (s,-NH), 5.95 (s, -NH), 3.93 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>) , 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.7 (s, ester karbonili), 171.4 (s, amit karbonili), 135.5 (s, C-2), 132.4 (s, C-1), 131.3 (d, C-5), 130.7 (d, C-6), 128.2 (d, C-3), 127.6 (d, C-4), 52.2 (q, -OCH<sub>3</sub>), 38.9 (t, -CH<sub>2</sub>) .Anal. Hesaplanan for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> : C, 62.17; H, 5.74 ; N, 7.25. Bulunan: C, 63.36; H, 5.75; N, 7.28. **IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 3373, 3169, 1723, 1669, 1615, 1593, 1577, 1495, 1232, 1196, 1130, 1046.

**1H,1'H-2,2'-bisisoquinoline-1,1',3,3'(4H,4'H)-tetron'un Sentezi (68).** **63**ve **64**'den oluşan karışım (0.88g) 20 ml diklorometan içerisinde çözüldü oda sıcaklığında 5 ml hidrazin ilave edildi. Çöken kısım filtrasyon ile ayrıldı ve kloroform ile yıkandı. Solvent konsantre edildi çöken kısım spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi (0.3g, %35). **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:**(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.11 (br d,  $J_{87} = 7.8$  Hz, 1H, H-8), 7.83 (br dd,  $J_{78} = 7.8$  Hz,  $J_{76} = 7.5$  Hz, 1H, H-7), 7.59 (br dd,  $J_{67} = 7.5$  Hz,  $J_{65} = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 7.54 (br d,  $J_{56} = 7.8$  Hz, 1H, H-5), 4.63 (s, -CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 166.9 (s, C-

1), 161.6 (s, C-3), 135.6 (s, C-4a), 135.4 (d, C-6), 128.9 (d, C-5), 128.9 (d, C-8), 1278.4 (d, C-7), 123.9 (s, C-8a), 36.8 (t, -CH<sub>2</sub>). **IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** 2974, 1953, 1725, 1607, 1555, 1504, 1488, 1392, 1261, 1182, 983, 871, 738.

**2-Aminoizokinolin-1,3(2H,4H)-dion'un sentezi (71).** Homoftalik anhidrit **33** (1g, 6.2 mmol), hidrazin monohidratın (0.36 ml, 6.2 mmol) 15 ml etanol çözeltisine ilave edildi ve karışım gece boyu geri soğutucu altında karıştırıldı. Çöken kısım filtrasyon ile ayrıldı ve çökelek seyreltik asetik asit ile yıkandıktan sonra kurutuldu (0.85 g, %80). **71** Sarı kristaller, E.N. 143-145°C, E.N. 151-153°C (lit). **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.21 (br d,  $J_{87} = 7.9$  Hz, 1H, H-8) 7.60 (br dd,  $J_{78} = 7.9$  Hz,  $J_{76} = 7.4$  Hz, 1H, H-7), 7.48 (br dd,  $J_{67} = 7.4$  Hz,  $J_{65} = 7.7$  Hz, 1H, H-6), 7.30 (br d,  $J_{56} = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 5.29 (br s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 4.12 (s, -CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.3 (s, ester karbonili), 161.9 (s, amitkarbonili), 133.8 (d, C-6), 133.3 (s, C-4a), 128.9 (d, C-7), 127.9 (d, C-5), 127.3 (d, C-8), 124.6 (s, C-8a), 36.0 (t, -CH<sub>2</sub>).

**N-(1,3-dioxo-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-il)asetamit (72) ve 1H,1'H-2,2'-biizokinolin-1,1',3,3'(4H,4'H)-tetron'un (68) sentezi:** Homoftalik asit (**17**) (0.8 g, 4.9 mmol) 5 ml sıcak asetik asit içerisinde çözüldü ve çözeltiye 0,3 ml hidrazin monohidrat damla damla ilave edildi. Oluşan karışım gece boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığında oluşan çökelek filtrasyon ile ayrıldı ve su ile yıkandı. **72** ve **68**'den oluşan karışım etanolden kristallendirildi. İlk çöken kısım hemen ayrıldı ve **72** nolu bileşik ana ürün ve saf olarak elde edildi (0.85g, %74). Dimerik yapıda olan ürünün yan ürün olarak %10 verimle (0,16 g) oluşturduğu spektroskopik yöntemlerle (<sup>1</sup>H-NMR) belirlendi. **68:** Renksiz kristaller E.N. 233.5-234.5°C. **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.4 (br s, 1H, -NH), 8.06 (br dd,  $J_{87} = 7.8$  Hz, 1H, H-8) 7.72 (br dd,  $J_{67} = 7.4$  Hz,  $J_{65} = 7.7$  Hz, 1H, H-6), 7.52 (br dd,  $J_{78} = 7.8$  Hz,  $J_{76} = 7.4$  Hz, 1H, H-7), 7.44 (br d,  $J_{56} = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 4.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.33 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 168.0 (s, C-1), 167.5 (s, C-1), 134.9 (d, C-6), 134.0 (d, C-7), 128.2 (d, C-5), 127.8 (d, C-8), 127.5 (s, C-4a), 124.4 (s, C-8a), 36.4 (t, -CH<sub>2</sub>), 20.3 (q, -CH<sub>3</sub>).

**İsokromeno[3,4-c]prazol-5(2H)-on (73):** Homoftalik asit **17** (0.6 g, 3.7 mmol) 5mL DMF içerisinde çözüldü ve aşırı miktarda hidrazin monohidrat (1.0 mL, 14.2 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Oluşan karışım gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve karışıma su (50 mL) ilave edildi. Oluşan çökelek süzüldü. İzole edilen bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR analizi ürünün analitik saflıkta olduğu

belirlendi.**73**:(0.56 g, %81); E.n. 263-264°C.**IR**(KBr, cm<sup>-1</sup>):3218, 2958, 1733, 1705, 1685, 1625, 1590, 1496, 1434, 1318, 1242, 1187, 1076, 1053, 942, 871, 757.**<sup>1</sup>H-NMR spektrumu**:(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.14 (br s, 1H, -NH), 8.46 (br s, 1H, H-1), 8.17 (br d, *J*<sub>67</sub>= 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.92 (br d, *J*<sub>98</sub> = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.92 (br dd, *J*<sub>89</sub> = 7.7 Hz, *J*<sub>87</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-8), 7.49 (br dd, *J*<sub>78</sub> = 7.5 Hz, *J*<sub>76</sub> = 7.9 Hz, 1H, H-7). **<sup>13</sup>C-NMR spektrumu**:(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.8 (s, C-5), 157.3 (s, C-3a),135.9 (d, C-8), 133.3 (s, C-9a), 131.2 (d, C-6), 127.2 (d, C-7), 125.6 (d, C-1), 123.7 (s, C-8a), 118.7 (s, C-5a), 100.0 (s, C-9b).Anal. Hesaplanan for C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:C, 64.52; H, 3.25; N, 15.05. Bulunan: C, 64.25; H,3.45; N, 16.03.**HRMS**: *m/z* (M + H) hesaplanan:C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 187.0508; Bulunan: 187.0506.

**7-Bromoisokroman-1,3-dion (49a)**: 5-Bromo-2-(karboksimetil)benzoik asit'in (**49**) (5.0 g, 19 mmol) dikolorometan (100 mL) içindeki suspensiyonuna aşırı miktarda tiyonil klorür (5 mL, 68 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Oluşan karışım gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra (berrak bir çözelti oluşmu) çözücü ve tepkimeye girmemiş olan tiyonilklorür düşük basınç altında uzaklaştırıldı. **49a**: Açık sarı kristaller (4.5 g, 18.6 mmol, %97.8), E.n. 171-173 °C. **IR**(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3094, 2949, 1796, 1780, 1296, 1195, 1177, 1060, 906, 762, 727. **<sup>1</sup>H-NMR spektrumu**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (br s, H-10), 7.73 (br dd, *J*<sub>8,7</sub> = 8.2 and *J*<sub>8,10</sub> = 1.6 Hz, H-8 ), 7.16 (br d, *J*<sub>7,8</sub>= 8.2 Hz, H-7 ), 4.02 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-). **<sup>13</sup>C-NMR**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 157.2, 136.0, 131.1, 130.5, 126.6, 120.9, 120.1, 31.6.

**7-Bromoizokromeno[3,4-*c*]pirazol-5(2*H*)-on (74)**: Bromohomoftalik asit **49** (1.444 g, 5.99 mmol) dimetilformamit (12.0 mL) içerisinde çözüldükten sonra aşırı miktarda hidrazin monohidrat (2.4 ml, 34.1 mmol)ilave edildi ve **73** nolu bileşiğin sentezinde olduğu gibi tepkimeye sokuldu. Karışım 16 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasından sonra su (50 mL)ilave edildi ve çöken ürün filtrasyon ile ayrıldı. Oluşan ürün silica jel üzerinde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat). **74**: Beyaz kristaller (1.164 g,%73.4), E.n.322-324°C.**IR**: (ATR, cm<sup>-1</sup>):3216, 1735, 1622, 1586, 1485, 1231,1177, 1072, 822.**<sup>1</sup>H-NMR spektrumu**:(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.27 (br s, 1H, NH), 8.57 (br s, 1H, H-1), 8.28 (d, *J*<sub>68</sub>=2.1 Hz, H-6), 8.09 (dd, *J*<sub>89</sub>=8.4, *J*<sub>86</sub>= 2.1Hz, H-8), 7.95 (d, *J*<sub>98</sub>= 8.4 Hz, H-9).**<sup>13</sup>C-NMR**(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160.2, 156.7, 138.0, 132.6, 132.0, 125.5, 125.1, 120.21, 118.7, 99.0. **HRMS**: *m/z* (M + H) Hesaplanan C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br: 264.9613; Bulunan: 264.9611.

**7-Methoxyisochroman-1,3-dione (54a):** 2-(Karboksimetil-5-metoksibenzoik asit'in **54**(5.0 g, 23.7 mmol) diklorometan (100 mL) içerisindeki suspensiyonuna aşırı miktarda tiyonil klorür (5 mL, 68 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi.Oluşan karışım berrak bir çözelti oluncaya kadar geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü ve tepkimeye girmemiş tiyonil klorür düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürün **54a** sarı kristaller (4.4 g, 22.8 mmol, %95.8)şeklinde izole edildi. E.n. 243.8-244.2°C. **<sup>1</sup>H-NMRspektrumu:**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d,  $J_{10,8} = 2.0$  Hz, H-10), 7.19-7.17 (m, 2H, H-8,7 ), 4.01 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>- ), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR spektrumu:**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9, 161.2, 159.9, 128.8, 126.6, 124.2, 122.7, 113.2, 56.0, 34.0.

**7-Methoxyisochromeno[3,4-c]pirazol-5(2H)-one (75):** Metoksihomofthalik anhidrit **54a** (340 mg, 1.77 mmol) dimetilformamit içerisinde (4.0 mL) aşırı miktarda hidrazin monohidrat ile (0.5 ml, 7.1 mmol)yukarıda açıklandığı gibi tepkimeye sokuldu. Karışım 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasından sonra karışıma su (20 mL) ilave edildi ve su fazı etil asetat ile (4 x 25 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılmasından sonra geri kalan kısım silika jel üzerinde kolon kromatografisi (etilasetat) aracılığı ile saflaştırıldı. **75:** Açık sarı kristaller (235 mg, %63.2), E.n. 275-276 °C. **IR**(ATR, cm<sup>-1</sup>) 3649, 3446, 1734, 1653, 998. **<sup>1</sup>H-NMR spektrumu:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.04 (bs, 1H, NH), 8.39 (d,  $J_{12}=1.8$  Hz, H-1), 7.87 (d,  $J_{89} = 8.6$  Hz, H-9), 7.60 (d,  $J_{68} = 2.7$  Hz, H-6), 7.47 (dd,  $J_{89} = 8.6$  Hz,  $J_{68}=2.8$  Hz, H-8), 3.86 (s, 3H, H-1, -OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR spektrumu:**(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161.2, 157.8, 156.3, 126.2, 124.5, 124.1, 123.9, 119.3, 112.5, 99.4, 55.5. **HRMS:** *m/z* (M + H) Hesaplanan C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 217.0613; Bulunan: 217.0612.

**tert-Butil 5-oksoizokromeno[3,4-c]pirazol-2(5H)-karboksilat (76):** İzokromeno[3,4-c]pirazol-5(2H)-on (**73**) (0.380 g, 2.04 mmol) THF içinde çözüldü (10 mL) ve karışıma NaH (0.090 g, 2.25 mmol, %60) ilave edildi.Oda sıcaklığında 30 dakika karıştırdıktan sonraditert-butil dikarbonat ((Boc)<sub>2</sub>O) (2.25 mmol, 0.49 g) oda sıcaklığında oluşan karışıma ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Tepkimenin tamamlanmasından sonra ortama tepkimeye girmemiş aşırı NaH'ü etkisiz hale getirmek üzere damla damla su ilave edildi. Tepkime karışımı etil asetat ile ekstrakte edildi (3 x 50 mL). Organik faz MgSO<sub>4</sub>üzeinden kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geri kalan kısım kolon kromatografisi (silika jel, diklorometan) **76:**(0.532g,91%), E.n. 270-271.5



$^{\circ}\text{C}$ .**IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3649, 3446, 1734, 1653, 998.  **$^1\text{H-NMR}$  spektrumu:**(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s, H-1), 8.36 (bd,  $J_{6,7} = 7.9$ , H-6), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.53 (dt,  $J = 7.51$  and  $J = 1.6$  Hz, 1H), 1.69 (s, 9H).  **$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu:**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 159.0, 147.4, 135.3, 131.9, 130.6, 128.5, 125.0, 123.1, 120.2, 105.2, 86.7, 27.9. **HRMS:**  $m/z$  (M + H) Hesaplanan  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ : 309.0850; Bulunan: 309.0851.

**Synthesis of isochromeno[3,4-*c*]pyrazole-5(2*H*)-one (73) via 2-aminoisoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione(78):** 2-Aminoizokinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dion**68** (0.4 g, 2.27 mmol) DMF (5 mL) içinde çözüldü ve hidrazin monohidrat (1.0 mL, 14.2 mmol) ilave edildi. Oluşan karışım gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulmasından sonra su (50 mL) ilave edildi ve çöekn ürün filter edilerek ayrıldı.**73:** (0.36 g, %85).

**2-(3-Kloro-3-oksopropil)benzoil klorür'ün (87) Sentezi:** 2-(2 Karboksietil)benzoik asit **18**(1.0 g, 5.15 mmol) üzerine oda sıcaklığında 50 ml metilen klorür ilave edildi. Oluşan suspansiyona hızlı bir şekilde oksalil klorür (1.77 ml 20.6 mmol) verildikten sonra iki damla DMF ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat ilave karıştırıldıktan sonra diasitin tamamı çözüldü. Reaksiyon kışıımı düşük basınç altında konsentra edildi. Elde edilen açık sarı renkli diaçil diklorür **87**(1.14 g, %96) açık sarı yağimsı sıvı diğer kademeler için kullanıldı.  **$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu:** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.24 (d,  $J_{65} = 8.0\text{Hz}$ , 1H, H-6), 7.59 (t,  $J_{56} = J_{54} = 7.2\text{Hz}$ , 1H, H-5), 7.43 (t,  $J_{45} = J_{43} = 7.7\text{Hz}$ , 1H, H-4), 7.37 (d,  $J_{34} = 7.7$  Hz, 1H, H-3), 3.27-3.19 (m, 4H).  **$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :172.8,168.1, 141.4, 134.9, 134.5, 132.2,131.7,127.8,47.5, 30.0.

**2-(3-Azido-3-oksopropil)benzoil azid'in Sentezi (21)**Diaçilklorür **87** (1.14 g, 4.93 mmol)40 ml aseton içerisinde çözüldükten sonra  $0^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu ve oluşan çözeltiye  $\text{NaN}_3$ 'in (1.28g, 19.7 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat ile (3x75 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu. Solventin düşük sıcaklıkta ve düşük basınç altında uzaklaştırılmasından sonra diaçil diazid **21**(0.948g, %78.7) renksiz sıvı olarak izole edildi. Elde edilen diazid hemen bir sonraki reasyon için kullanıldı.  **$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu:** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.88 (dd,  $J_{65} = 7.8$  and  $J_{64} = 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.43 (dt,  $J_{45} = J_{43} : 7.5$  Hz and  $J_{46} = 1.4$  Hz , 1H, H-4), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.23 (t,  $J_{21} = 7.6$  Hz, 2H, H-2), 2.63 (t,  $J_{12} = 7.6$

Hz, 2H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR Spektromu: (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 180.3, 173.7, 143.5, 134.4, 132.3, 132.0, 129.6, 127.5, 38.5, 30.2.

**1-İzosiyanato-2-(2-izosiyanooetil)benzen (24):** Diaçil diazid **21** (0.59 g, 2.4 mmol) 50 ml benzen içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, solvent düşük sıcaklık ve düşük basınç altında uçuruldu, diizosiyanat **19** (0.32 g, %71.3) yağmsı ve renksiz sıvı olarak izole edildi. Oluşan ürün, herhangi bir işleme tabi tutulmadan hemen bir sonraki kademe için kullanıldı. <sup>1</sup>H-NMR Spektromu: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19-7.05 (m, 4H), 3.46 (t,  $J_{21}=6.8$  Hz, 2H, H-2), 2.87 (t,  $J_{12}=6.8$  Hz, 2H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR Spektromu (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 134.4, 133.7, 132.6, 130.3, 128.3, 128.0, 44.7, 35.8. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2274, 2146, 1713, 1583, 1226, 755.

**N-(2-{2-[(anilinokarbonil)amino]etil}fenil)-N'-fenilüre (88):** Bisizosiyanat **24** (1.0 g, 5.31 mmol) 50 ml diklorometan içerisinde çözüldükten sonra, oluşan çözeltiye anilin (0.97ml, 10.6 mmol) oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, çöken kısım filtrasyon ile ayrıldı ve çökelek diklorometan ile (5-10 ml) yıkandı ve kurutuldu. Bisüretan renksiz toz olarak (1.09 g, %55) elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR spektromu: (400 MHz, d-aseton) 9.25 (br s, 1H, -NH), 8.42 (br d, 4.0Hz, 2H, -NH), 8.36 (d,  $J_{65}=8.2$ Hz, 1H, H-6), 7.59 (d,  $J_{2'3''} = J_{6'5''} = 8.5$  Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.57 (d,  $J_{2'3'} = J_{6'5'}$ : 8.6, 2H, H-2', H-6'), 7.4 (t,  $J_{3''2''} = J_{3'4''} = J_{5''6''} = J_{5'4'} = 7.7$  Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.30 (t,  $J_{3'2'} = J_{3'4'} = J_{5'6'} = J_{5'4'}$  = 7.75Hz, 2H, H-3', H-5') 7.22 (t,  $J_{56} = J_{54} = 7.7$  Hz, 1H, H-5), 7.13 (t,  $J_{45} = J_{43} = 8.3$  Hz, 1H, H-4), 7.10 (d,  $J_{34} = 7.37$ Hz, 1H, H-3), 6.99 (t,  $J_{4'3''} = J_{4'5''} = 7.3$ Hz, 1H, H-4''), 6.92 (t,  $J_{4'3'} = J_{4'5'}$ : 7.3Hz, 1H, H-4'), 6.72 (br s, 1H, -NH), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.93 (t,  $J_{1''2''} = 8.0$ Hz, 2H, H-1''). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) 155.8, 152.8, 140.2, 139.8, 137.3, 129.5, 129.2, 128.8, 128.6, 126.7, 122.9, 121.7, 121.69, 121.3, 118.0, 117.9.

**N,N'-Difenilürenin Sentezi (89):** LDA çözeltisi, n-BuLi (3.67 ml, 38.98 mmol) çözeltisinin diizopropilaminin (0.83ml, 5.90 mmol) and 4 ml THF karışımına -78 °C'de damlatılması sonucunda elde edildi. Oluşan karışım 30 dakika daha karıştırıldı. Bisüre **88** (0.5 g, 1.34 mmol) ve 4 ml THF karışımı damla damla LDA çözeltisine ilave edildi. Oluşan karışım bir süre -78°C karıştırıldıktan sonra 1 hafta da geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımına NH<sub>4</sub>Cl verilmesinden sonra su ilave edildi ve EtOAc (3x50ml) ile ekstrakte edildi. Solventin uzaklaştırılmasından sonra oluşan ürün (0.356 g) silica jel üzerinden kromatografi

yöntemi ile saflaştırıldı (1:2 EtOAc-Hekzan). Reaksiyona girmemiş çıkış bileşiğinin (**88**)(0.13g, 0.35 mmol) bir kısmı geri kazanıldı. **89**(0.099 g, %35). **<sup>1</sup>H-NMR spektrumu:** (400MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) 8.72 (br s, 2H,-NH), 7.50 (d,  $J_{23} = J_{65} = 7.6$  Hz, 4H,H-2,H-6), 7.32 (t,  $J_{32} = J_{34}, = J_{56} = J_{54} = 7.9$  Hz, 4H, H-3,H-5 ), 7.00(t,  $J_{43} = J_{45} = 7.3$  Hz, 2H, H-4). **<sup>13</sup>C-NMR spektrumu:** (100MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)152.5, 139.7,128.7, 121.8, 118.2.

***t*-Butil 2-{2-[(*t*-bütoksikarbonil)amino]etil}fenilkarbamat (**90**):** Diaçil diazid **21**(2.37 g, 9.7 mmol) 200 ml *t*-bütanol içerisinde çözüldü ve karışım 12 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Solvent düşük basınç altında konsantre edildi. Reaksiyon karışımı silikajel (1:3 EtOAc/hekzan) üzerinden saflaştırıldı. Bisüretan **90**(1.7 g, %52) beyaz kristal olarak izole edildi. **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78 (d,  $J_{65} = 7.4$ Hz,1H,H-6), 7.43 (br s,1H, -NH), 7.14 (t,  $J_{56} = J_{54} = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 7.01 (d,  $J_{34} = 6.7$  Hz, 1H, H-3), 6.93 ( t,  $J_{45} = J_{43} = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 4.80 (br s, 1H, -NH), 3.16 ( q,  $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2 ), 2.7 ( t,  $J_{12} = 7.4$ Hz, 2H, H-1), 1.45 (s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu:** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>)156.7, 153.8,136.8,129.7,128.7, 127.4, 123.7, 122.2,80.0,79.7, 41.1, 32.1, 28.4, 28.0.

***t*-Butil 2-okso-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,3-benzodiazepin-3-karboksilat'ın (**94**) Sentezi:** Bisüretan**90** (1.14 g, 3.4 mmol) azot altında 25 ml THF içinde çözüldükten sonra oluşan çözeltiye lityum bistrimetilsililamin (5.1 ml, 5.1 mmol, 1M THF çözeltisi) ilave edildi ve karışım 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyona su verildi ve karışım kloroform ile ekstrakte edildi. Solventin uzaklaştırılmasından sonra geriye kalan kısım 1:1 (EtOAc-Hekzan) karışımından kristallendirildi. Benzodiazepinon türevi **94**%31 verimle (0.28 g) izole edildi. **<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu:** (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.49 (br s, 1H,-NH), 7.19 ( d,  $J_{98} = 7.3$  Hz , 1H, H-9), 7.17(d,  $J_{67} = 7.0$  Hz , 1H, H-6), 7.07 (t,  $J_{89} = J_{87} = 7.4$  Hz, 1H, H-8), ), 7.05 (t,  $J_{78} = J_{76} = 6.7$  Hz, 1H, H-7),3.98 (t,  $J_{45} = 6.0$  Hz, 2H, H-4), 3.09(t,  $J_{54} = 5.9$  Hz, 2H, H-5), 1.51(s, 9H, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 156.6, 152.5, 136.4, 130.7, 128.1, 127.3, 124.2, 121.3, 82.4, 45.3, 32.3, 28.1.

**Metil 2-{2-[(metoksikarbonil)amino]etil}fenilkarbamat (**92**):** Diaçil diazid **21**(2.87 g, 11.75 mmol) 150 ml kuru metanol içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun 6 saat sonra tamamlandığı anlaşıldı. Solvent düşük basınç altında uzaklaştırdı elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silikajel 1:3 EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) aracılığı ile komponentlerine ayrıldı. İlk fraksiyon3,4-dihidrokinolin-2(1H)-

on **23** (0.092g, %5.4), ikinci fraksiyon ise bisüretan **92** and(2.30g, %77.4) olarak karakterize edildi. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)7.79 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.18 (t,  $J_{56} = J_{54} = 7.69$  Hz, 1H, H-5), 7.06(d,  $J_{34} = 7.3$  Hz, 1H, H-3), 6.99 (t,  $J_{45} = J_{43} = 7.4$ , 1H, H-4), 4.98( br s, 1H, -NH), 3.72(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.64( s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.23 (q,  $J_{21} = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 2.75( t,  $J_{12} = 7.3$  , 2H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 157.8, 155.1, 136.2, 129.9, 129.2, 127.6, 124.5, 122.6, 52.5, 52.3, 41.3, 31.8.

**Metil 2-okso-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,3-benzodiazepine-3-karboksilat (94):** Bisüretan**90** (0.5 g, 1.98 mmol) azot altında 25 ml THF çözüldü. Oluşan çözeltiyelityum bistrimethylsililamin (2.97 ml, 2.97 mmol) THF içerisinde 1M çözeltisi damla damla ilave edildi ve 30 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. TLC ile kontrol edilen çözeltiye sulu NH<sub>4</sub>Cl ilave edildi ve su fazı EtOAc (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Elde edilen ham reaksiyon karışımı (0.46 g) kolon kromatografisi (1:1 EtOAc- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Benzodiazepinon türevi **26** (0.095g, %22) saf olarak elde edildi. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.21 (br s, 1H, -NH), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.02 ( t, 1H,  $J_{76} = J_{78} = 7.5$ Hz, H-7), 6.82 ( d, 1H,  $J_{67} = 8.5$ Hz, H-6), 3.95 ( t, 2H,  $J_{45} = 6.2$ Hz, H-4), 3.73 ( s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.03 (t, 2H,  $J_{54} = 6.1$ Hz, H-5). <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 155.5, 154.4, 135.8, 130.7, 128.6, 127.6, 124.9, 121.2, 53.8, 46.5, 31.6.

**Bisüretan 92'ün LDA ile Reaksiyonu:** LDA çözeltisi; BuLi çözeltisinin (5.4 ml, 57.3 mmol) 5 ml THF içerisinde çözünmüş diisopropilamin (1.22ml, 8.66 mmol) karışımına -78°C yavaş yavaş ilave edilmesi ile elde edildi. Oluşan çözelti 30 dakika karıştırıldı. Bisüretanın **92**(1.0 g, 3.92 mmol) 5 ml THF içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Karışım önce -78 °C'de sonra da karışım 30 dakika geri soğutucu altında karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına sulu NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ilave edildi ve karışım EtOAc (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Silikejel üzerinde yapılan kolon kromatografisi sonucunda (1:3 EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tepkimeye girmemiş çıkış bileşiği **90**(0.185g, 0.73 mmol), benzodiazepine-3 carboxylate **94**(0.085g, % 9.8) ve 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on **95**(0.202g, %31.6) izole edildi. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (**95**)(400 MHz, d-methanol) 7.01 (t,  $J_{89} = J_{87} = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 6.94( d,  $J_{98} = 7.5$  Hz, 1H, H-9) , 6.84 ( d,  $J_{67} = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.80 (t,  $J_{78} = J_{76} = 7.4$  Hz, 1H, H-7), 4.75( br s, 2-H, -NH), 3.25 (t,  $J_{45} = 4.9$  Hz, 2H, H-4), 2.89 (t,  $J_{54} = 4.8$  Hz, 2H, H-5). <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu (100 MHz, d-methanol) 159.2, 138.4, 130.5, 130.2, 127.8, 123.0, 119.7, 43.2, 35.3.

**1,3-Diasetil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on (97):** 1,3-Benzodiazepinon **95**(0.12 g, 0.74mmol) 10 ml THF içerisinde çözüldükten sonra 0° C'ye soğutuldu ve karışıma NaH (0.074g, 1.85 mmol ilave edildi.Karışım aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra çözeltiye Ac<sub>2</sub>O (1.85 mmol, 0.175ml) ilave edildi ve oda sıcaklığına getirilen karışım 30 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra tepkimeye girmeyen NaH'ün ortamdan uzaklaştırılması için H<sub>2</sub>O verildi. Ham ürün (0.14 g) etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz kurutuldu ve daha sonra uzaklaştırıldı. Silikajel üzerinden kolon kromatografisi (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 1:1) ile diasetil bileşiği renksiz sıvı olarak elde edildi(0.0915g, %50.22). <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.24-7.17 (m, 4H), 4.01 (br s, 2H, H-4), 3.00 (t, J<sub>54</sub>=6.8 Hz, 2H, H-5), 2.34 (s, 3H, H-2), 2.24 (s,3H, H-2'). <sup>13</sup>C-NMR spektrumu: (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.3, 168.5, 154.7, 132.9, 130.8, 128.2, 127.02, 126.97, 125.4, 42.0, 27.8, 23.2,22.3.

**Metil 2-(3-metoksi-3-isopropil)benzoat (100):** 2-(2-Karboksietil)benzoik asit **18**(2.0 g, 10.3 mmol) metanol içerisinde (30 ml) tiyonil klorür (1.02 ml, 12.36 mmol) eklendi ve karışım 70-80 °C de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı, metanol uçuruldu. NMR spektroskopik inceleme sonucu tek ürün **100**'ün oluştuğu gözlemlendi. (2.14 g, %94, renksiz sıvı) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.89 (d, J = 7.02, 1H), 7.41 (t, J = 6.00, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.0, 2H) 2.66 (t, J = 7.0, 2H); <sup>13</sup>C NMR δ173.2, 167.4, 142.4, 132.9, 131.0, 130.8, 129.3, 126.3, 51.2, 50.4, 35.4, 29.8.

**3-(2-(Metoksikarbonil)fenil)propanoik asit (98):**Diester **6** (2.14 g, 9.6 mmol), su (25 ml) ve metanol (25 ml) karışımında çözüldü. Potasyum karbonat (3 g) eklendi ve karışım 60 °C de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına gelince hidroklorik asit eklendi. Oluşan yariester **98**ve reaksiyona girmemiş olan diester **100** etilasetat ile organik faza alındı. Organik faz, %10'luk sodyum hidroksit çözeltisiyle muamele edilip yarı asit su fazına alındı. Su fazına hidroklorik asit ilave edildi. Serbest hale geçen asit etilasetat ile ekstrakte edildi. Etilasetat kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ11.12 (br. s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6, 1H), 7.45 (t, J = 7.4, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 3.92 (s, 1H) 3.31 (t, J = 7.8, 2H), 2.75 (t, J = 7.8, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ173.2, 167.4, 142.4, 132.9, 131.0, 130.8, 129.3, 126.3, 51.2, 35.4, 29.8.

**Metil 2-(3-kloro-3-oksopropil)benzoat (101):** Yariester **98**'e (1 g, 4.8 mmol), diklorometanda oksalil klorür (0.5 ml, 5.76 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Diklorometan uçuruldu açıl klorür renksiz sıvı olarak elde edildi (**101**,0.97 g, %89.2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35

(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H) 3.23-3.10 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.7, 167.4, 141.9, 132.4, 131.9, 130.8, 129.4, 126.1, 51.9, 38.2, 37.6

**Metil 2-(3-azido-3-oksopropil)benzoat (102):** Açil klorür **101** (0.97 g, 4.3 mmol) asetonda çözüldü. 0 °C de suda çözülmüş sodyum azid (1,5 g, 23 mmol) damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı yarım saat karıştırıldı. Etilasetat ve su ile muamele edilip oluşan ürün organik faza alındı. Etilasetat uçuruldu. (**102**, 0.84 g, %83.8, renksiz sıvı).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 7.7$  Hz 1H), 7.43 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 3.89 (s, 3H) 3.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.7, 167.4, 141.9, 132.4, 131.9, 130.8, 129.4, 126.1, 51.9, 38.2, 29.6; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 2152, 1747, 1680, 1600, 1301, 1190.

**Metil 2-(3-isosayonato-3-oksopropil)benzoat (103):** Açıl azid **102** ( 0.84 g, 3.6 mmol) benzen içerisinde çözüldü ve karışım 70-80 °C de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Benzen uçuruldu. (0.82 g, %97.6, renksiz sıvı).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 3.81 (s, 3H) 3.49 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.19 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 139.7, 132.5, 132.3, 131.9, 130.6, 127.1, 122.2, 52.0, 43.8, 36.3; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\delta$  2953, 2271, 1715, 1489, 1264, 1085.

**Metil 2-(2-(3-fenilureido)etil)benzoat (104):** Anilin (0.39 ml, 4.3 mmol), izosiyanat **103**'ün (0.82 g, 3.52 mmol) diklorometandaki çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi oluşan karışım 2 saat karıştırıldı. Karışım 2 molar hidroklorik asit çözeltisiyle yıkandı. Çözelti uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen karışım hekzan/etil asetat (1:1) ile kolon kromatografisi (silika jel) aracılığıyla saflaştırıldı. (**104**, 0.681 g, %64.8, renksiz kristal).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.38 (dt,  $J = 7.3$  ve 1.3 Hz, 1H), 7.29 (br. d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 6H), 6.96 (br. t,  $J = 7.3$ , 1H), 5.56 (br. s, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.42 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 3.09 (t,  $J = 7.2$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 156.3, 149.9, 139.2, 132.4, 131.6, 130.8, 129.4, 128.9, 126.6, 123.0, 120.4, 42.0, 34.9.

**2.7 1-Okso-N-fenil-3,4-dihidroisokinolin-2(1H)-karboksiamit (105):** Dialkilüre **104**'e (0.681 g, 2.28 mmol), THF içerisinde, 0 °C de sodyum hidrür (0.109 g, 4.6 mmol) eklendi. Karışım yarım saat karıştırıldı. Reaksiyona girmemiş olan sodyum hidrür su ile NaOH'e dönüştürüldü. Karışım etil asetat ve su ile muamele edilerek isokinolin türevi organik faza alındı. Etil asetat uçuruldu. Oluşan ürün hekzan/etilasetat (3:2) karışımı ile silika jel üzerinden kromatografik yöntemle saflaştırıldı (**105**, 0.41 g, %67.6, beyaz kristal).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17 (br. s, 1H) 8.06 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 7.6$ , 2H), 7.46 (dt,  $J = 7.5$  ve 1.3 Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.6$ , 1H), 7.28 (t,  $J = 7.5$ , 2H), 7.21 (d,  $J = 6.7$ , 2H), 7.05 (t,  $J = 7.4$ , 1H) 4.19 (t,  $J = 6.34$ , 2H) 2.98 (t,  $J = 6.43$ , 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.8, 152.3, 139.9, 137.9, 133.6, 129.3, 129.0 (2C), 127.5, 127.2, 124.1, 120.5 (2C), 42.0, 34.9. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\delta$  2924, 1705, 1594, 1557, 1316.

**4-Bromo-1-okso-N-fenil-3,4-dihidroisokinolin-2(1H)-karboksiamit (107):** Bileşik **105**'in (0.41 g, 1.54 mmol) benzendeki (10 ml) karışımına, NBS (0.27 g, 1.54 mmol) ve AIBN (0.05 g, 0.03 mmol) eklenerek geri soğutucu altında 5 saat karıştırıldı. Karışım filtre edildi. Benzen uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisi aracılığı ile saflaştırıldı (**107**, 0.353 g, %66.4, beyaz kristaller). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.68 (br.s, 1H) 8.12 (d,  $J = 7.80$ , 1H), 7.56 (dt,  $J = 7.5$  ve 1.3 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 7H), 5.37 (dd,  $J = 3.1$  ve 2.8 Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 14.9$  ve 3.1 Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 14.9$  ve 2.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.2, 151.8, 139.7, 136.8, 134.3, 132.0, 129.9, 129.8, 127.7, 126.9, 122.3, 116.9, 76.7, 48.5

**Isokinolin-1(2H)-on (108):** Monobromür **107** (0.353 g 1.023 mmol) *t*-BuOH da çözüldükten sonra, *t*-BuOK (0.113 g, 1.023 mmol) eklendi ve oluşan karışım 15 dakika geri soğutucu altında ısıtıldı. Solvent uçurulduktan sonra geri kalan kısım hekzan/etil asetat (3:2) ile silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (**107**, 103g, 0.66 mmol) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.20 (br.s, 1H) 8.34 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 7.61 (dt,  $J = 8.2$  ve 1,3 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (dt,  $J = 8.22$  ve 1.2 Hz, 1H), 7.00 (br.t,  $J = 5.8$ , 1H), 6.46 (d,  $J = 7.3$ , 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.2, 139.7, 133.5, 129.8, 128.3, 127.7, 126.9, 124.6, 105.8.

**Metil 2-(2-metoksi-2-oksoetil)-3-furoat (114):** Klor asetaldehitin sulu çözeltisi (26.5 ml, %45) dimetil 1,3-asetondikarboksilatın **114** (25g, 143.5 mmol) piridin (50 ml) çözeltisine oda sıcaklığında damla damla eklendi. Oluşan bu çözelti, 50 °C de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon daha sonra dietil eter (2x200 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz, sırasıyla HCl (200 ml, 2M), NaHCO<sub>3</sub> (200 ml, %5), NaOH (300 ml, %10) ve tuz çözeltisi (250 ml) ile yıkandı ve magnezyum sülfat ile kurutuldu. Solvent uçuruldu ve ürün hekzan/etil asetat (5:2) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Diester **114** (renksiz sıvı, 17.3 g, %61). <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.26 (d,  $J_{5,4} = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 6.63 (d,  $J_{4,5} = 2.0$  Hz, 1H, H-4), 4.01 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.0 (s, ester karbonil), 163.8 (s, ester karbonil), 154.1 (s, C-2), 141.8 (d, C-5), 115.5 (s, C-3), 110.8 (d, C-4), 52.3 (q, -OCH<sub>3</sub>), 51.5 (q, -OCH<sub>3</sub>), 33.5 (t, -CH<sub>2</sub>).

**2-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-furohidrazid (2):** Diester **114** (10g, 50.5 mmol) metanol (150 ml)'de çözüldü ve hidrazin monohidrat (9.8 ml, 202 mmol) eklendi. Bu çözelti 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Metanol uçuruldu ve oluşan katı, metanol/etil asetat (2:1) karışımı ile yıkandı. Süzüntü kısmında hala biraz madde vardı, onun için süzüntü solventi uçuruldu ve tekrar yukarıdaki yıkama işlemi yapıldı ve dihidrazid**115** elde edildi (6.8g, %68, beyaz katı, E.N. 152–153 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.59 (br s, 1H, -NH), 9.24 (br s, 1H, -NH), 7.56 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.33 (br s, 4H, -NH<sub>2</sub>) 3.82 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.3 (s, ester karbonil), 162.4 (s, ester karbonil), 152.3 (s, C-2), 141.6 (d, C-5), 116.1 (s, C-3), 109.0 (d, C-4), 32.7 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3309, 3009, 1687, 1626, 1515, 1418, 1350, 1238, 1016, 730; elemental analiz C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> için hesaplandı: C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27. Bulunan: C, 42.22; H, 5.03; N, 28.10.

**2-(2-Azido-2-oksoetil)-3-furoil azid (116)'in sentezi:** Dihidrazid**115** (3g, 15.15 mmol), sulu HCl (70 ml, 1N)'de çözüldü ve 0 °C ye soğutuldu. NaNO<sub>2</sub> (2.1g, 30.3 mmol)'ın sulu (40 ml) çözeltisi yukarıdaki çözeltiye 0–5 °C arasında damla damla ilave edildi ve bu sıcaklık aralığında 30 dakika karıştırıldı. Karışım, dietil eter (80 ve 50 ml) ile iki defa ekstrakte edildi. Eter fazı önce sodyum karbonatın doygun sulu çözeltisi ile ve sonra tuz çözeltisi ile yıkandı, magnezyum sülfat ile kurutuldu, solvent uçuruldu ve diaçil azid **116** elde edildi (2.4 g, %72, renksiz sıvı). <sup>1</sup>H-NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6.63 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.05 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.9 (s, karbonil), 168.2 (s, karbonil), 154.2 (s, C-2), 142.6 (d, C-5), 117.5 (s, C-3), 110.6 (d, C-4), 35.9 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2144, 1687, 1600, 1517, 1420, 1300, 1187, 1071.

**3-İzosiyano-2-(izosiyanatometil)furan (117):** Diaçil azid **116** (2.4g, 10.9 mmol) kuru benzende (20 ml) çözüldü ve geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı, benzen uçuruldu ve diizosiyanat **117** elde edildi (1.61 g, %90, renksiz sıvı). <sup>1</sup>H-NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-5), 6.24 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.32 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.9 (s), 142.6 (d, C-5), 141.9 (s), 117.1 (s, C-3), 111.0, 109.8 (d, C-4), 36.9 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2931, 2253, 1654, 1519, 1343, 1267, 1209, 1142, 1078, 890.

**Diaçil azid 117'in 70 dakika ısıtıldıktan sonra metanol ile reaksiyonu:** Diaçil azid **117** (0.38g, 1.7 mmol) kuru benzende (15 ml) geri soğutucu altında 70 dakika kaynatıldı, oda sıcaklığında kuru metanol (2 ml) ilave edildi ve karışım 30 dakika karıştırıldı. Benzen



uçuruldu ve  $^1\text{H}$  NMR iki maddenin olduğunu gösterdi. Bu ürün hekzan/etil asetat (1:1) ile kolon kromatografisinde ayrıştırıldılar ve **121** ve **122** nolu bileşiklerin olduğu saptandı.

3.5.1. Metil {3-[(metoksikarbonil)amino]-2-füril}metilkarbammat (**122**): (0.2g, %51, beyaz katı, E.N. 110–112 °C.).  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (br s, 1H, -NH), 7.15 (d,  $J_{5,4}=1.3$  Hz, 1H, H-5), 6.74 (br s, 1H, H-4), 5.32 (br s, 1H, -NH), 4.14 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ), 3.62 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (s, ester karbonil), 154.9 (s, C-2), 140.9 (d, C-5), 139.6 (s, ester karbonil), 122.8 (s, C-3), 107.6 (d, C-4), 52.6 (q, - $\text{OCH}_3$ ), 52.4 (q, - $\text{OCH}_3$ ), 35.5 (t, - $\text{CH}_2$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 3151, 2999, 2958, 1698, 1525, 1449, 1257, 1110; Elemental analiz  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$  için hesaplanan: C, 47.37; H, 5.30; N, 12.28. Bulunan: C, 47.44; H, 5.20; N, 12.47%.

3.5.2. 1-(2-[[Metoksikarbonil]amino]metil)-3-furoil)triaz-1,2-dien-2-ium (**121**): (0.16g, %41, beyaz katı, E.N. 95–96 °C.).  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J_{5,4} = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 6.58 (d,  $J_{4,5} = 2.0$  Hz, 1H, H-4), 5.40 (br s, 1H, -NH), 4.61 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H, - $\text{CH}_2$ ), 3.62 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0 (s, açıl azid karbonil), 159.4 (s, ester karbonil), 156.9 (s, C-2), 141.9 (d, C-5), 116.0 (s, C-3), 110.5 (d, C-4), 52.4 (q, - $\text{OCH}_3$ ), 37.6 (t, - $\text{CH}_2$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334, 3129, 2944, 2159, 1715, 1671, 1518, 1446, 1256, 1070; elemental analiz  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$  için hesaplanan: C, 42.86; H, 3.60; N, 24.99. Bulunan: C, 43.07; H, 3.65; N, 24.95%.

**Dimer 126'nın sentezi:** Dihidrazid**115** (0.8g, 4.1 mmol), sulu HCl (20 ml, 1N)'de çözüldü ve 0 °C ye soğutuldu.  $\text{NaNO}_2$  (0.6g, 8.6 mmol)'ın sulu (15 ml) çözeltisi yukarıdaki çözeltiye 0–5 °C arasında damla damla ilave edildi ve bu sıcaklık aralığında 30 dakika karıştırıldı. Karışım, dietil eter (80 ve 20 ml) ile iki defa ekstraksiyon yapıldı. Eter fazı önce sodyum karbonatın doygun sulu çözeltisi ile ve sonrada tuz çözeltisi ile yıkandı, magnezyum sülfat ile kurutuldu, solvent uçuruldu. Kuru benzen (20 ml) de çözüldü ve 50 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutuldu, damla damla su eklendi ve 10 dakika karıştırıldı. Benzen uçuruldu ve elde edilen katı hekzan/etil asetat (1:2) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. (0.25g, %35, beyaz katı, E.n. 134–135 °C)  $^1\text{H}$  NMR (400 Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J_{5,4} = 2.0$  Hz, 2H, H-5), 6.71 (d,  $J_{4,5} = 2.0$  Hz, 2H, H-4), 6.61 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H, -NH), 4.56 (d,  $J = 5.9$  Hz, 4H, - $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  167.6 (s, karbonil), 160.9 (s, karbonil), 157.2 (s, C-2), 142.7 (d, C-5), 114.5 (s, C-3), 110.1 (d, C-4), 36.1 (t, - $\text{CH}_2$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2268, 3159, 2155, 1684, 1634, 1590, 1511, 1428, 1313, 1262, 1184, 1125, 1045,

945; elemental analiz  $C_{13}H_{10}N_8O_5$  için hesaplandı: C, 43.58; H, 2.81; N, 31.28. Bulundu: C, 43.15; H, 2.88; N, 31.10%.

**Metil 2-(2-hidrazino-2-oksoetil)-3-furoat 118'in sentezi:** Diester **114** (10g, 50.5 mmol), metanolde (150 ml) çözüldü ve hidrazin monohidrat (4.9 ml, 101 mmol) eklendi. Bu çözelti 6 saat 40 °C karıştırıldı. Metanol uçuruldu ve oluşan katı, kloroformda (200 ml) çözüldü ve su (150 ml) ile ekstrakte edildi. Su fazı, tekrar kloroform (150 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz, magnezyum sulfat ile kurutuldu ve solvent uçuruldu. Oluşan katı, hekzan / etil asetat (3:1) ile yıkandı ve hidrazid**118** elde edildi (5g, %50, beyaz katı, E.n.143–144 °C).  $^1H$  NMR (400 Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.03 (br s, 1H, -NH), 7.45 (d,  $J_{5,4} = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 6.48 (d,  $J_{4,5} = 2.0$  Hz, 1H, H-4), 4.24 (br s, 2H, -NH<sub>2</sub>) 3.60 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.53 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  166.4 (s, karbonil), 163.3 (s, ester karbonil), 155.9 (s, C-2), 142.4 (d, C-5), 114.4 (s, C-3), 110.3 (d, C-4), 51.4 (q, -OCH<sub>3</sub>), 33.7 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3301, 1712, 1644, 1540, 1439, 1312, 1205, 1068, 755; elemental analiz  $C_8H_{10}N_2O_4$  için hesaplandı: C, 48.48; H, 5.09; N, 14.14. Bulundu: C, 48.51; H, 5.05; N, 14.12%.

**Metil 2-(2-azido-2-oksoetil)-3-furoat (119):** Hidrazid**118** (2.5g, 12.6 mmol) sulu HCl (40 ml, 1N)'de çözüldü ve 0 °C ye soğutuldu. NaNO<sub>2</sub> (0.91g, 13.3 mmol)'ın sulu (40 ml) çözeltisi yukarıdaki çözeltiye 0–5 °C arasında damla damla ilave edildi ve bu sıcaklık aralığında 30 dakika karıştırıldı. Karışım, dietil eter (70 ve 50 ml) ile iki defa ekstraksiyon yapıldı. Eter fazı önce sodyum karbonatın doygun sulu çözeltisi ile ve sonrada tuz çözeltisi ile yıkandı, magnezyum sülfat ile kurutuldu, solvent uçuruldu ve açıl azid **119** elde edildi (2.16g, %82, renksiz sıvı).  $^1H$  NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (d,  $J_{5,4} = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 6.64 (d,  $J_{4,5} = 2.0$  Hz, 1H, H-4), 4.02 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175.3 (s, karbonil), 163.7 (s, ester karbonil), 153.1 (s, C-2), 142.2 (d, C-5), 116.1 (s, C-3), 110.8 (d, C-4), 51.6 (q, -OCH<sub>3</sub>), 35.7 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2956, 2143, 1718, 1613, 1443, 1315, 1205, 1158, 1034.

**Metil 2-(izosiyanatometil)-3-furoat (120):** Açıl azid **119** (2.1g, 10.0 mmol) kuru benzende (30 ml) çözüldü ve geri soğutucu altında bir saat kaynatıldı, benzen uçuruldu ve izosiyanat **120** elde edildi (1.72 g, %95, renksiz sıvı).  $^1H$ -NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.32 (d,  $J_{5,4} = 2.0$  Hz, 1H, H-5), 6.64 (d,  $J_{4,5} = 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.67 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.3 (s, ester karbonil), 155.1 (s, C-2), 142.3 (d, C-5), 128.3 (s, izosiyanat), 115.1 (s, C-3), 111.0 (d, C-4), 51.8 (q, -OCH<sub>3</sub>), 38.6 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2956, 2258, 1720, 1612, 1515, 1414, 1312, 1081.

**İzosiyanat 120 nin methanol ile reaksiyonu:** Metanol (0.6 ml, 14.7 mmol), izosiyanat **120** (0.42g, 2.3 mmol)'nin benzen çözeltisine 40 °C eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Metanol uçuruldu ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumu beklenen üreanın yanında yan ürünün olduğunu gösterdi. Yan ürün, saflaştırılmak üzere heksan/etil asetat (5:1) karışımından kristallendirildi ve oluşan ürünün dimer **130** olduğu saptandı. Süzüntü uçuruldu ve gerikalan kısım heksandan kristallendirildi, ürean **131** izole edildi.

3.10.1. Metil 2-[[metoksikarbonil]amino]metil]-3-furoat (**130**): (0.4g, %81, beyaz katı, E.N. 60–62 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-4), 5.51 (br s, 1H, -NH), 4.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0 (s, ester karbonil), 158.1 (s, ester karbonil), 156.9 (s, C-2), 141.5 (d, C-5), 114.7 (s, C-3), 110.8 (d, C-4), 52.3 (q, -OCH<sub>3</sub>), 51.7 (q, -OCH<sub>3</sub>), 37.5 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): Elemental analiz C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> için hesaplanan: C, 50.70; H, 5.20; N, 6.57. Bulunan: C, 50.75; H, 5.13; N, 6.59.

3.10.2. Metil 2-(((3-(metoksikarbonil)-2-furil]metil)amino)karbonyl]amino}metil)-3-furoat (**131**): (59 mg, %15, beyaz katı, E.n. 141–143 °C.). <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (d, *J*<sub>5,4</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-4), 5.59 (br s, 1H, -NH), 4.67 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.7 (s, ester karbonil), 157.2 (s, ester karbonil), 155.8 (s, C-2), 139.8 (d, C-5), 112.8 (s, C-3), 109.0 (d, C-4), 50.0 (q, -OCH<sub>3</sub>), 35.2 (t, -CH<sub>2</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3336, 2958, 1714, 1631, 1442, 1315, 1268, 1202, 1095; Elemental analiz C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> için hesaplandı: C, 53.57; H, 4.80; N, 8.33. Bulundu: C, 53.32; H, 4.83; N, 8.10.

**3.11. Metil 2-[[(anilinokarbonil)amino]metil]-3-furoat (132):** Anilin (1.2 ml, 13.3 mmol), izosiyanat **120** (1.7g, 9.4 mmol)'in kuru benzen (25 ml) çözeltisine eklendi ve beş dakika sonra katı ürean **132** çöktü. Çöken katı, heksan (30 ml) ve diklormetan (25 ml) ile yıkandı. (2.45g, %95, beyaz katı, en 153–154 °C). <sup>1</sup>H NMR (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29–7.19 (m, 4H, arom.), 7.24 (d, *J*<sub>5,4</sub>=2.0 Hz, H-5), 7.00 (tt, *J*<sub>4,3</sub> = *J*<sub>4,5</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>4,2</sub> = *J*<sub>4,6</sub> = 1.4 Hz, 1H, benzen, H-4), 6.72 (br s, 1H, -NH), 6.58 (d, *J*<sub>4,5</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.56 (br s, 1H, -NH), 4.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6 (s, ester karbonil), 158.8 (s, karbonil), 155.7 (s, C-2), 141.6 (d, C-5), 138.6 (s, C-1), 129.1 (d, C-3 ve C-5), 123.6 (d, C-2 ve C-6), 120.7 (d, C-4), 114.5 (s, C-3), 110.6 (d, C-4), 51.8 (q, -OCH<sub>3</sub>), 36.7 (t, -CH<sub>2</sub>).

## **2-(İzosiyanatometil)-3-furoil azid (125)**

Diaçil azid **116** (2.8 g, 12.7 mmol) 100 ml kuru benzen içerisinde çözüldü ve oluşan çözelti 37–42 °C’ de 48 h ısıtıldı. Solvent vakumda uçuruldu. %85 verimle oluşan ürünün NMR-spektroskopik analizi sonucu, monoizosiyanat **125** olduğu belirlendi. Renksiz sıvı:  $\nu_{\max}$  (KBr) 3162, 3134, 2257, 2137, 1688, 1599, 1516, 1404, 1341,1302, 1262, 1184, 1129, 1049, 913  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 6.70 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 4.78 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 167.5, 156.0, 142.3, 124.9, 115.9, 111.4, 38.4.

**Metil (3-(azidokarbonil)furan-2-il)metilkarbamat (122):** Monoizosiyanat **125** (2.1 g, 10.9 mmol) 50 ml kuru benzen içerisinde çözüldü ve çözeltiliye 5 ml metanol ilave edildi. Oluşan karışım 40 °C’de 1 h karıştırıldı. Solvent uçuruldu ve geri kalan kısım kolon kromatografisi ( $\text{SiO}_2$ , diklorometan/hekzan/etil asetat(1:1:1)) ile saflaştırıldı. Ürün beyaz toz şeklinde elde edildi. 1.72 g, (%70), E.n. 95–96 °C. Elementel analiz ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ ); Bulunan: C, 43.07; H, 3.65; N, 24.95. Teorik: C, 42.86; H, 3.60; N, %24.99.;  $\nu_{\max}$  (KBr) 3334, 3129, 2944, 2159, 1715, 1671, 1518, 1446, 1256, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.25 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 6.58 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 5.40 (1H, br s,  $-\text{NH}$ ), 4.61 (2H, d, J 6.2 Hz,  $-\text{CH}_2$ ), 3.62 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.5, 159.4, 156.9, 141.9, 116.0, 110.5, 52.4, 37.6.

**122 Nolu Bileşiğin Termolizi:** Monoaçilazid **122** (0.3 g, 3.35 mmol) 10 ml kuru benzen içerisinde çözüldü ve oluşan çözelti 30 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Solvent uçuruluktan sonra geriye kalan kısım kolon kromatografisi aracılığı ile ( $\text{SiO}_2$ , etil asetat/diklorometan (2:1)) saflaştırıldı. İki farklı bileşik **136** ile **137** elde edildi.

**Methyl 2-oxo-1,4-dihydrofuro[3,2-d]pyrimidine-3(2H)-carboxylate (136):** Beyaz toz, 40 mg, %15, E.n. 152–153 °C. Elementel analiz ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ ); Bulunan: C, 49.11; H, 4.05; N, 14.43. Teorik C, 48.98; H, 4.11; N, %14.28.  $\nu_{\max}$ (KBr) 3428, 1772, 1719, 1708, 1540, 1524, 1437, 1366, 1291, 1273, 1219, 1121  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.40 (1H, br s,  $-\text{NH}$ ), 7.24 (1H, dt, J 2.0, 1.0 Hz, CH), 6.20 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 4.90 (2H, d, J 1.0 Hz,  $-\text{CH}_2$ ), 3.91 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 154.1, 149.7, 141.9, 130.1, 120.6, 101.5, 53.7, 44.1.

**Metil 1-[[2-[(metoksikarbonil)amino]metil-3-furilamino]karbonil]-2-okso-1,4-dihydrofuro[3,2-d]pirimidin-3(2H)-karboksilat (137):** Beyaz toz (etil asetatтан kristallendirildi) 120

mg, 46%, E.n.163–164 °C. Elemental Analiz (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>); Bulunan: C, 48.90; H, 4.11; N, 14.25. Teorik C, 48.98; H,4.11; N, %14.28.]  $\nu_{\max}$  (KBr) 3358, 3139, 2964, 1780, 1710, 1640, 1531,1448, 1396, 1266, 1130, 1080, 765 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.49 (1H, br s, –NH), 7.31 (1H, d, J 2.0 Hz,]CH), 7.30 (1H, d, J2.0 Hz,CH), 6.92 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 6.62 (1H, br s, CH), 5.34(1H, br s, –NH), 4.87 (2H, s, –CH<sub>2</sub>), 4.34 (2H, d, J 6.0 Hz, –CH<sub>2</sub>), 3.94(3H, s, –OCH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, –OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 157.4,154.2, 152.3, 150.6, 142.3, 142.2, 141.6, 134.1, 121.6, 120.8, 108.9,108.0, 55.1, 52.6, 44.5, 36.4.

**2-[[Anilinokarbonil]amino]metil]-3-furoil azid (138):** Monoizosiyanat **125** (1.8 g, 8.7 mmol) 80 ml benzen içerisinde çözüldü ve anilin (0.94 mL, 10.4 mmol) ilave edildi. Oluşan karışım 5 dak. oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çökelek filtrasyon ile ayrıldı ve kolon kromatografisi (SiO<sub>2</sub>, etil asetat/hekzan (2:1)) ile saflaştırıldı. Üretan **138** etil asetatın kristallendirildi. Beyaz toz (2.1 g, %84), e.n 141–142 °C). Elementel analiz (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>); Bulunan: C, 54.30; H, 3.79; N, 24.33. Teorik C, 54.74; H, 3.89; N, %24.55.  $\nu_{\max}$ (KBr) 3326, 2153, 2128, 1689, 1638, 1596, 1570, 1444, 1306, 1263, 1184, 1052, 951 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 8.00 (1H, br s, –NH), 7.44 (1H, d, J 5,4, 2.0 Hz, CH), 7.35 (2H, br d, J 7.6 Hz, CH), 7.10 (2H, brt, J 8.2 Hz, CH), 6.79 (1H, tt, J 7.4, 1.0 Hz, CH), 6.56 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 6.19 (1H, br t, J 6.0 –NH), 4.62 (2H, d, J 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 168.9, 161.9, 155.8, 143.2, 141.4, 129.5, 122.5, 119.0, 116.1, 111.2, 37.1.

**2-Okso-N-fenil-1,4-dihidrofuro[3,2-d]pirimidin-3(2H)-karboksamid (139):** Açıl azid **138** (0.8 g, 2.81 mmol) 60 ml kuru THF içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Solvent uçuruldu, geri kalan kısım 50 g SiO<sub>2</sub> üzerinden kolon kromatografisi ile (etil asetat/diklorometan (1:1)) saflaştırıldı. Oluşan ürün etil asetatın kristallendirildi. Beyaz toz, (0.51 g, %71), e.n. 203–205 °C. Elementel analiz (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>); Bulunan: C, 61.11; H, 4.60; N, 16.12. Teorik C, 60.70; H, 4.31; N, %16.33.  $\nu_{\max}$  (KBr) 3413, 3202, 3142, 1719,1655,1595,1558,1438,1205,1161,1025, 747 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.42 (1H, br s, –NH), 7.46 (2H, br d, J 7.6 Hz, CH), 7.26 (2H, br t, J 7.4 Hz, CH), 7.22 (1H, dt, J 2.0, 1.0 Hz, CH), 7.04 (1H, tt, J 7.4, 1.0 Hz,]CH), 6.51 (1H, br s, –NH), 6.10 (1H, d, J 2.0 Hz, CH), 4.99 (2H, br s, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 153.9, 152.3, 142.7, 137.8, 130.9, 129.0, 124.1, 120.4, 120.1, 101.4, 43.6.

**Metil 2-(((3-(metoksikarbonil)-2-furil]metil]amino)karbonil]amino)metil)-3-furoat (131):** İzosiyanat **125**(0.5 g, 2.8 mmol)'ün kuru benzen (20 mL) çözeltisine damla damla su eklendi ve 10 dakika karıştırıldı. Benzen uçuruldu ve elde edilen katı hekzan/etil asetat

(5:1)'de kristallendirilerek beyaz katı saf dimer **131** elde edildi (0.48 g, %91), e.n. 141–143 °C.  $\nu_{\max}$  (KBr) 3336, 2958, 1714, 1631, 1442, 1315, 1268, 1202, 1095  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.29 (1H, d,  $J$  1.8 Hz, = $\text{CH}$ ), 6.65 (1H, d,  $J$  1.8 Hz, = $\text{CH}$ ), 5.59 (1H, br s, - $\text{NH}$ ), 4.67 (2H, d,  $J$  6.2 Hz, - $\text{CH}_2$ ), 3.83 (3H, s, - $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 162.7, 157.2, 155.8, 139.8, 112.8, 109.0, 50.0, 35.2; Elementel analiz  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$  için hesaplanan: C, 53.57; H, 4.80; N, %8.33. Bulunan: C, 53.32; H, 4.83; N, %8.10.

**2-(((3-Karboksi-2-furil)metil)amino)karbonil)amino)metil)-3-furoik acid (140):** Diester **131** (6.0 g, 17.86 mmol) THF (150 mL) ve 1,4-dioksan (50 mL)'da çözüldü ve bu çözeltiye NaOH (45 mL, 90 mmol, 2M) çözeltisi damla damla eklendi. Bu karışım 50 °C de 3 saat karıştırıldı ve TLC hidrolizin tamamlanmadığını gösterdi. İlave NaOH (20 mL) eklendi ve 50 °C de 2 saat karıştırıldı ve TLC hidrolizin tamamlandığını gösterdi. Karışım HCl (1M) çözeltisi ile asitlendi (pH=2) ve etil asetat (3 x 200 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik faz NaCl çözeltisi (100 mL) ile yıkandı,  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Beyaz katı diasit **6** elde edildi (5.1 g, %92, E.n. 255–257 °C).  $\nu_{\max}$  (KBr) 3348, 3139, 2879, 1692, 1628, 1518, 1448, 1318, 1259, 1220, 1125, 1082  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 12.75 (1H, br s, - $\text{COOH}$ ), 7.63 (1H, d,  $J$  1.9 Hz, = $\text{CH}$ ), 6.64 (1H, d,  $J$  1.9, = $\text{CH}$ ), 6.49 (1H, t,  $J$  5.6 Hz, - $\text{NH}$ ), 4.5 (2H, d,  $J$  5.6 Hz, - $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 164.3, 158.6, 157.3, 141.9, 114.4, 110.8, 35.7; elementel analiz  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7$  Hesaplanan: C, 50.65; H, 3.92; N, %9.09. Bulunan: C, 50.42; H, 3.96; N %9.11.

**2-(((4-Okzo-4,6-dihidro-5H-furo[2,3-c]pirol-5-il)karbonil)amino)metil)-3-furoil klorür (141).** Diasit **140** (2 g, 6.49 mmol) kuru THF (80 mL) de çözüldü ve bu çözeltiye tiyonil klorür (1.9 mL, 25.97 mmol) eklendi. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve TLC diasitin kalmadığını gösterdi. Çözücü, fazla tiyonil klorür ve ortamda oluşan HCl uçuruldu.  $^1\text{H-NMR}$  oluşan ürünün bir tarafı kapanmış bir tarafı klorlanmış bileşik **141** olduğunu gösterdi (1.9 g, %95).  $\nu_{\max}$  (ATR) 3337, 3157, 3133, 1699, 1592, 1540, 1511, 1461, 1443, 1319, 1255, 1154, 1076  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.84 (1H, br t,  $J$  5.1 Hz, - $\text{NH}$ ), 7.57 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, = $\text{CH}$ ), 7.37 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, = $\text{CH}$ ), 6.81 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, = $\text{CH}$ ), 6.66 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, = $\text{CH}$ ), 4.86 (2H, d,  $J$  6.0 Hz, - $\text{CH}_2$ ), 4.76 (2H, s, - $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.5, 165.3, 162.1, 159.9, 153.5, 149.7, 142.4, 120.8, 119.7, 112.9, 106.3, 45.2, 36.8.

**Dimer Ürünü 142:** Asit klorür **141** (100 mg, 0.32 mmol) kuru toluen (25 mL) içinde çözüldü ve geri soğutucu altında 48 saat kaynatıldı. Çözücü uçuruldu ve oluşan ürün kolon

kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat/kloroform/n-hekzan (3:3:2) ile saflaştırıldı. Beyaz katı kapanmış ürün **142** elde edildi (0.45 g, %51), E.n. 200–202 °C.  $\nu_{\max}$  (ATR) 3154, 3125, 1738, 1662, 1441, 1405, 1308, 1267, 1131, 1067  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, =CH), 6.60 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, =CH), 4.83 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.1, 161.4, 149.4, 149.3, 120.5, 106.4, 45.5; HRMS  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$  için hesaplanan: 295.0331. Bulunan ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>: 295.0310.

**Metil 2-(((4-okzo-4,6-dihidro-5H-furo[2,3-c]pirol-5-il)karbonil)amino)metil)-3-furoat (142):** Asit klorür **141** (500 mg, 1.62 mmol) kuru THF (25 mL) içinde çözüldü ve kuru MeOH (2 mL) eklendi. Bu karışım geri soğutucu altında 60 °C’de 2 saat karıştırıldı. Çözücünün ve metanolün fazlası uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat/diklormetan/n-hekzan (1:1:1) ile saflaştırıldı. Beyaz katı ester **142** elde edildi (0.40 g, %82), E.n. 126–127 °C.  $\nu_{\max}$  (ATR) 3288, 3148, 3126, 1715, 1678, 1539, 1514, 1500, 1462, 1306, 1282, 1275, 1163, 1137, 1090, 1036  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.83 (1H, br t,  $J$  5.4 Hz,  $-\text{NH}$ ), 7.56 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, =CH), 7.33 (1H, d,  $J$  1.9 Hz, =CH), 6.69 (1H, d,  $J$  1.9 Hz, =CH), 6.65 (1H, d,  $J$  2.0 Hz, =CH), 4.88 (2H, d,  $J$  6.0 Hz,  $-\text{CH}_2$ ), 4.76 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ ), 3.89 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.2, 165.0, 163.7, 157.4, 153.2, 149.3, 141.7, 120.6, 114.9, 110.9, 106.0, 51.7, 45.0, 36.2; elementel analiz  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$  için hesaplandı: C, 55.27; H, 3.98; N, %9.21. Bulundu: C, 55.61; H, 3.95; N 9.32%.

**5. 2-(((4-Okzo-4,6-dihidro-5H-furo[2,3-c]pirol-5-il)karbonil)amino)metil)-3-furoik asit (143):** Asit klorür **141** (400 mg, 1.30 mmol) THF (25 mL) içinde çözüldü ve su (1 mL) eklendi. Bu karışım geri soğutucu altında 60 °C’de 2 saat karıştırıldı. Çözücünün ve suyun fazlası uçuruldu. Oluşan ürün kolon kromatografisinde silika jel üzerinde etil asetat ile saflaştırıldı. Beyaz katı karboksilik asit **143** elde edildi (0.26 g, %70), E.n. 206–207 °C.  $\nu_{\max}$  (ATR) 3332, 3157, 3132, 1698, 1660, 1538, 1512, 1461, 1320, 1267, 1255, 1156, 1076  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 12.87 (1H, br s,  $-\text{COOH}$ ), 8.74 (1H, t,  $J$  5.9 Hz,  $-\text{NH}$ ), 8.01 (1H, d,  $J$  1.8 Hz, =CH), 7.67 (1H, d,  $J$  1.9 Hz, =CH), 6.86 (1H, d,  $J$  1.9 Hz, =CH), 6.69 (1H, d,  $J$  1.8 Hz, =CH), 4.81 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ ), 4.76 (2H, d,  $J$  5.9 Hz,  $-\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 169.5, 165.2, 164.7, 157.8, 152.8, 150.9, 142.7, 119.9, 115.3, 111.4, 106.1, 45.4, 36.3; elementel analiz  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$  için hesaplanan: C, 53.80; H, 3.47; N, %9.65. Bulunan: C, 53.80; H, 3.51; N %9.51.

**7. 2-(((4-Okzo-4,6-dihidro-5H-furo[2,3-c]pirol-5-yl)karbonil)amino)metil)-3-furoil azid (144):** Asit klorür **141** (1.8 mg, 5.83 mmol) aseton (70 mL) içinde çözüldü ve 2 °C’ye

soğutuldu.  $\text{NaN}_3$  (0.68 g, 10.5 mmol)'in sulu çözeltisi (5 mL) damla damla eklendi ve oluşan karışım sağıtma banyosu uzaklaştırılmadan 90 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (200 mL) ve su (100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Su fazı etil asetat (150 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı ve birleştirilen organik faz  $\text{NaCl}$  çözeltisi (100 mL) ile yıkandı,  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu. Beyaz katı açıl azid **144** elde edildi (1.72 g, %92), E.n. 121–122 °C.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3305, 3126, 2178, 2141, 1717, 1684, 1580, 1535, 1460, 1415, 1308, 1257, 1199, 1133, 1072  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.87 (1H, t,  $J$  5.5 Hz,  $-\text{NH}$ ), 7.57 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 7.34 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 6.67 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 6.65 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 4.90 (2H, d,  $J$  6.0 Hz,  $-\text{CH}_2$ ), 4.76 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 165.9, 165.7, 162.7, 156.4, 150.8, 150.0, 139.7, 118.2, 113.9, 108.3, 103.6, 42.7, 34.0; elementel analiz  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$  için hesaplanan: C, 49.53; H, 2.88; N, %22.22. Bulunan: C, 49.68; H, 2.98; N, 21.83%.

**N-[[metal 3-furilkarbamat]metil]-4-akzo-4,6-dihydro-5H-furo[2,3-c]pirol-5-karboksamit (145):** Açıl azid **144** (0.5 g, 1.59 mmol), kuru benzen (50 mL)'de çözüldü ve geri soğutucu altında 7 saat ısıtıldı. Bu çözeltiliye, metanol (2 mL) eklendi ve 50 °C'de 2 saat karıştırıldı. Benzen ve metanol uçuruldu ve oluşan katı etil asetat/diklormetan/n-hekzan (1:1:2) ile yıkandı. Etil asetat (30 mL) ve kloroform (10 mL) ile kristallendirilerek saflaştırıldı ve beyaz katı üretilen **145** elde edildi (0.41 g, %81), E.n. 210–212 °C.  $\nu_{\text{max}}$  (ATR) 3303, 3158, 3141, 1741, 1713, 1664, 1651, 1530, 1503, 1459, 1317, 1243, 1141, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.80 (1H, br s,  $\text{NH}$ ), 8.26 (1H, br s,  $-\text{NH}$ ), 7.49 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 7.16 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 6.77 (1H, br s,  $=\text{CH}$ ), 6.58 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 4.67 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ ), 4.30 (2H, d,  $J$  6.0 Hz,  $-\text{CH}_2$ ), 3.71 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 168.2, 164.9, 154.7, 154.5, 149.4, 141.0, 138.9, 123.1, 120.5, 107.4, 106.0, 52.3, 45.0, 34.5.

**Dimer Bileşiği 15:** Açıl azid **147** (0.5 g, 1.59 mmol), kuru benzen (50 mL)'de çözüldü ve geri soğutucu altında 7 saat ısıtıldı. Bu çözeltiliye, su (2 mL) eklendi ve 50 °C'de 4 saat karıştırıldı. Benzen ve suyun fazlası uçuruldu. Oluşan katı etil asetat/diklormetan/n-hekzan (1:1:1) ile yıkandı ve beyaz katı dimer ürünü **147** elde edildi (0.36 g, %84), E.n. 241–243 °C.  $\nu_{\text{max}}$  (ATR) 3314, 3142, 1717, 1664, 1519, 1309, 1259, 11456, 1072  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 Mz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 8.62 (1H, t,  $J$  5.6 Hz,  $-\text{NH}$ ), 8.36 (1H, br s,  $-\text{NH}$ ), 8.00 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 7.48 (1H, d,  $J$  1.9 Hz,  $=\text{CH}$ ), 6.86 (1H, d,  $J$  2.0 Hz,  $=\text{CH}$ ), 6.69 (1H, d,  $J$  1.9 Hz,  $=\text{CH}$ ), 4.81 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ ), 4.44 (2H, d,  $J$  5.6 Hz,  $-\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 169.0, 164.6, 152.9, 152.5, 150.4, 140.9, 138.8, 122.5, 119.5, 108.4, 105.7, 45.0, 34.3; elementel analiz  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{N}_6$  için



hesaplanan: C, 54.75; H, 3.68; N, %15.32. Bulunan: C, 54.05; H, 3.70; N 14.89; HRMS  $C_{25}H_{20}O_9N_6Na$  için hesaplanan: 571.1189. Bulunan (M + Na)<sup>+</sup>: 571.1188

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu proje kapsamında bir dizi yeni iskelet yapısına sahip heterosiklik bileşiklerin sentezi için yeni yöntemler geliştirildi. Homoftalik asitte bulunan asit gruplarından birisi ester olarak korunurken diğeri açilazide çevrildi ve Curtius düzenlenmesinin uygulanması sonucunda üretan ve üre bileşikleri sentezlendi. Üre veya üretan fonksiyonel grubunun üzerinde bulunan -NH grubu ile ester grubunda bulunan -OR grubunun çıkarılması ile halka kapanması gerçekleştirildi. Benzen halkasına bağlı asit grubu ile benzene halkası arasında bulunan karbon sayısının değiştirilmesi ile değişik büyüklükte halkalı heterosiklik bileşiklerin sentezlenebileceği gösterildi. Her iki asit grubunun aynı zamanda açil asite çevrilmesi homoftalik asitte başarılı olmazken, bishomoftalik asitte bu yöntem başarılı bir şekilde uygulandı ve benzodiazepinon türevi ile izokinolinon türevleri sentezlendi. Geliştirilen yöntem furan diasitlere başarılı bir şekilde uygulandı ve bu sistemde de yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi. Bu yöntem aynı zamanda heterosiklik bir halkaya ikinci bir heterosiklik halkanın kenetlenebileceğini, dolayısıyla bir dizi iskelet yapısına literatürde rastlanmayan yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi yolunu açmıştır. Furan halkasına yöntemin başarılı bir şekilde uygulanması, bundan sonra bu yöntemin diğer heterosiklik bileşiklerden pirol, tiyofen va piridine de başarılı bir şekilde uygulanabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışma konusu, bu proje ile tamamlanmamış, tam aksine bu sahada çok şey yapılabileceğinin bir başlangıcı olmuştur. TÜBİTAK tarafından desteklenen ve Aralık 2010 yılında başlayan bir diğer proje ile öngörülen çalışmalar başlatılmıştır.

## Referanslar

- [1] HUMPHREY G. R., Kueth, J. T., Practical methodologies for the synthesis of indoles *Chemical Reviews*, 106, 2875-2911, (2006).
- [2] CACCHI S., Fabrizi G., Synthesis and functionalization of Indoles through palladium-catalyzed reactions, *Chemical Reviews*, 105, 2873-2920, (2005).

- [3] JOSHI U., Pipelier M., Naud S., Dubreuil, D., Ring contraction methodology for the synthesis of pyrroles *Current Organic Chemistry*, *9*, 261-88, (2005).
- [4] SARACOGLU N., Recent advances and applications in 1,2,4,5-tetrazine chemistry, *Topics in Heterocyclic Chemistry*, *11*, 1-60, (2007).
- [5] SRIVASTAVA B., Shukla Y., Antitumour promoting activity of indole-3-carbinol in mouse skin carcinogenesis, *Cancer Letters*, *134*, 91-5, (1998).
- [6] QI M., Anderson A. E., Chen D. Z., Sun S., Auburn K.J., *Molecular Medicine*, *11*, 59-63, (2005).
- [7] JIN L., Qi M., Chen D. Z., Anderson A., Yang G.Y., Arbeit J. M., Auburn K.J., Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice, *Cancer Research*, *59*, 3991-97, (1999).
- [8] GRUBBS C. J., Steele V. E., Casebolt T., Juliana M. M., Eto I., Whitaker I. M., Dragnev K. H., Kelloff G. J., Lubet L.R., Chemoprevention of chemically-induced mammary carcinogenesis by indole-3-carbinol, *Anticancer Research*, *15*, 709-16, (1995).
- [9] RAZZAQUE Z., Heald M. A., Pickard J. D., Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT<sub>1B</sub>- and 5-HT<sub>1F</sub>-receptor activation, *British Journal of Clinical Pharmacology*, *47*, 75-82, (1999).
- [10] (a) BROSSI A., Suffness M., Therapeutic use of bisindole alkaloids from *Catharanthus*, *The Alkaloids*, *37*, Vol. 39, Academic Press, New York, 229-240, (1990). (b) HARDTKEC. S., Transcriptional auxin-brassinosteroid crosstalk: who's talking? *Bioessays*, *29*, 1115-23, (2007).
- [13] FISCHER E., Jourdan F., Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* *16*, 241-254, (1883).
- [14] VAN ORDER R. B., Lindwell, H. G., Indole, *Chemical Reviews*, *30*, 69-96, (1942).
- [15] ROBINSON, B., Fischer indole synthesis, *Chemical Reviews*, *63*, 373-401, (1963).
- [16] ROBINSON, B., Recent studies on Fischer indole synthesis, *Chemical Reviews*, *69*, 227-50. (1969)
- [17] ALLEN C. F. H., Wilson C. V., The Use of N<sup>15</sup> as a Tracer Element in Chemical Reactions. The Mechanism of the Fischer Indole Synthesis, *Journal of American Chemical Society*, *65*, 611-12, (1943).
- [18] CLUSIUS K., Weisser, H. R. Reaktionen mit n-15 .3. zum Mechanismus der Fischerschen Indol Synthese, *Helvetica Chimica Acta*, *35*, 400-6, (1952).

- [19] BUCHWALDS. L., Wagaw Si, Yang B.H., A palladium-catalyzed strategy for the preparation of indoles: A novel entry into the Fischer indole synthesis, *Journal of American Chemical Society*, *120*, 6621-2, (1998).
- [20] MCKERNAN R. M., Rosahl T.W., Reynolds D. S. Sur, C., Wafford K. A., Atack J. R., Farrar S., Myers, J., Cook G., Ferris P., Garrett L., Bristow L., Marshall G., Macaulay A., Brown N., Howell O., Moore K. W., Carling R. W., Street L. J., Castro J. L., Ragan C. I., Dawson G. R., Whiting, P. J., Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha(1) subtype, *Nature Neuroscience*, *3*, 587-92, (2000).
- [21] PETERSEN S., Herlinger H.; Tietze S. W., Synthesen in der Reihe des 3-Aminochinazol-4-ons und des 3-Aminobenzotriazin-4-ons, *Angewandte Chemie*, *74*, 855-86, (1962).
- [22] BOGENTOFT C., Kronenberg L., Daniellson C., Studies on medicinal chemistry of oxoquinazolines, n- and o-alkylation of some 2-substituted 3,4-dihydro-4-oxoquinazolines, *Acta Pharmaceutica Suecica*, *6*, 489-94 (1969).
- [23] JOHNE S., Jung B. Synthesis of some 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-3-carboxylic acid-derivatives, *Pharmazie*, *33*, 299-299, (1978).
- [24] JOHNE S., Quinazoline derivatives in pharmaceutical research, *Pharmazie*, *36*, 583-96, (1981).
- [24] SHABAN M.A., Taha M.A.M., Sharahira E. M., Synthesis and Biological Activities of Condensed Heterocyclo[n.m.a.b. or c] quinazolines, *Advanced Heterocyclic Chemistry*, *52*, 1-39, (1991).
- [25] SHEEHAN J. C., O'Neill R.C., The formation of 5-membered and 6-membered rings by the acyloin condensation. The cyclization of dimethyl hexahydrohomophthalate *Journal of American Chemical Society*, *72*, 4614-16, (1950).
- [26] GRUMMITT O., Richard B. A., Homophthalic acid and anhydride, *Organic Synthesis*, *29*, 23-32, (1949).
- [27] ARRIETA A., Aizpurua J. M., Palomo C., N,N-dimethylchlorosulfitemethaniminium chloride, (SOCl<sub>2</sub>-DMF) a versatile dehydrating reagent, *Tetrahedron Letters*, *25*, 3365-68, (1984).
- [28] BARIKANI M., Yeganeh H., Ataei S.M., Barikani M., Yeganeh H. S. M., Synthesis and characterization of new soluble and thermostable polyimides via novel diisocyanates, *Polymer International*, *48*, 1264-1268 (1999).

- [29] BOYER J. H., Manimaran T., Wolford L. T. Alkylation of nitrocyanamide. A new synthesis of isocyanates, *Journal Chemical Society Perkin Transaction 1*, 8, 2137-40, (1988).
- [30] (a) MASKEY R. P., Pusecker, K., Speitling M., Monecke P., Helmke E., Laatsch H., Z., Chartreusin-monoacetate, a new natural product with unusual anisotropy effects from the marine isolate *Streptomyces* sp. B5525, and its 4"-isomer, *Zeitschrift für Naturforschung B: Journal of Chemical Sciences*, 57, 823-829, (2002). (b) FISCHER C., Lipata, F., Rohr J., The complete gene cluster of the antitumor agent gilvocarcin V and its implication for the biosynthesis of the gilvocarcins, *Journal of American Chemical Society*, 125, 7818-9, (2003). (c) CRAGG G. M., Newman D. J., Snader K. M., Natural products in drug discovery and development, *Journal of Natural Products*, 60, 52-60, (1997).
- [31] (a) ÖZCAN S., Sahin, E., Balci, M., The synthesis of unusual isocoumarin derivatives: the chemistry of homophthalic acid, *Tetrahedron Letters*, 48, 2151-4, (2007). (b) ÖZCAN S., Balci, M., The chemistry of homophthalic acid: a new synthetic strategy for construction of substituted isocoumarin and indole skeletons, *Tetrahedron* 68, 5531-40, (2008).
- [32] DELİÖMEROĞLU M. K., Özcan, S., Balci, M., A short and efficient construction of the dibenzo[c,h]chromen-6-one skeleton, *Arkivoc*, 148-60, (2010).
- [33] (a) MORRELL A., Placzek M. S., Steffen J. D., Antony S., Agama K., Pommier Y., Cushman M., Investigation of the lactam side chain length necessary for optimal indenoisoquinoline topoisomerase inhibition and cytotoxicity in human cancer cell cultures, *Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 2040-8, (2007). (b) MORRELL A., Antony S., Kohlhagen G., Pommier Y., Cushman M., Synthesis of benz[d]indeno[1,2-b]pyran-5,11-diones: Versatile intermediates for the design and synthesis of topoisomerase I inhibitors, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 16, 1846-9, (2006). (c) WAWZONEK S., Hansen G. R., Indeno[1,2-c]isocoumarin *Journal of Organic Chemistry*, 40, 2974-6, (1975).
- [34] Yapmış olduğumuz başka bir çalışmada sodyum azidin 1,4-benzokinon türevlerinin ilgili hidrokinonlara indirgediği belirlendi. ALGI F., Balci M., A Simple, mild, and efficient method for reduction of 1,4-benzoquinones to hydroquinones by the action of  $\text{NaN}_3$ , *Synthetic Communication*, 36, 2293-7, (2006).

- [35] HILL R. A., Rudra S., Peng B., Roane D. S., Bounds J. K., Zhang Y. Adloo A., Lu T., Hydroxyl-substituted sulfonylureas as potent inhibitors of specific [H-3]glyburide binding to rat brain synaptosomes,*Bioorganic Medicinal Chemistry*,11, 2099-2113, (2003).
- [36] Benzer koşullarda karbonil gruplarının  $\alpha$ -pozisyonunda klorlanması için bakınız: (a) SOLLADIE-CAVALLO A., Bouerat L.,2-Chloro and 2-fluoro ketones derived from the chiral-pool,*Tetrahedron Asymmetry*, 11, 935-41, (2000). (b) AMBROSINI M., Baricordi N., Benetti S., Risi C., Pollini G. P., Zanirato V.,A convenient preparation of 3-isopropyl-1-methylcyclopentylmethanol and 1-isopropyl-3-methylcyclopentyl methanol via Favorskii rearrangement,*Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2145-48, (2009).
- [37] ROSEN G., Popp F.D.,*Journal of Heterocyclic Chemistry*,6, 9-15,(1969). (b) BIHEL J.-J. F., Hellal M.,Bourguignon J.-J.,Synthesis and reactivity of 2,3-dihydro-1H-2,3-benzodiazepine-1,4(5H)-dione,*Synthesis*, 3791-96,(2007).
- [38] CROCKETT G. C., Swanson B. J., Anderson D. R., Koch T. H.,A preferred method for imide preparation,*Synthetic Communications*,. 11, 447-54,(1981).
- [39] Han X., Civiello R. L., Mercer S. E.,Macor J. E., Dubowchik G. M.,Syntheses of aza and fluorine-substituted 3-(piperidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ones,*Tetrahedron Letters*, 50, 386-88, (2009).
- [40] TADA M., Ohtsu K., Chiba K.,Synthesis of patulin and its cyclohexane analog from furan-derivatives,*Chemical Pharmaceutical Bulletin*,42, 2167-9, (1994).
- [41] a) KAPPE C. O.,Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey,*European Journal of Medicinal Chemistry*,35, 1043-52, (2000). b) HOLDEN M. S., Crouch R. D.,The Biginelli reaction, *Journal Chemical Education*, 78,1104-5, (2001).
- [42] KAPPE, C. O. 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis,*Tetrahedron*, 49, 6937-63, (1993).
- [43] a) ROVNYAK G. C., Kimball S. D., Beyer B., Cucinotta G., Dimarco J. D., Gougoutas J.,Hedberg A., Malley M., McCarthy J. P., Zhang R. A., Moreland S.,Calcium-entry blockers and activators - conformational and structural determinants of dihydropyrimidine calcium-channel modulators,*Journal of Medicinal Chemistry*,38, 119-129, (1995).b) ROVNYAK G. C., Atwal K. S., Hedberg A., Kimball S. D., Moreland S.,Gougoutas J. Z., O'Reilly B. C., Schwartz J., Malley M. F.,Dihydropyrimidine calcium-channel blockers, basic 3-substituted-4-aryl-1,4-

dihydropyrimidine-5-carboxylic acid-esters - potent antihypertensive agents,*Journal of Medicinal Chemistry*,35, 3254-63, (1992).

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

<b>Proje No: 108M198</b>
<b>Proje Başlığı: İndol, Kinazolin ve Benzodiazepin Sistemleri için Yeni Sentetik Yöntemlerin Geliştirilmesi</b>
<b>Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar:</b> Prof. Dr. Metin BALCI (Yürütücü) Yrd. Doç. Dr. Gani KOZA, Arş. Gör. Emrah KARAHAN, Arş. Gör. Selbi KESKİN, A. Alper KILIKLI Arş. Gör. Nalan KORKMAZ, Berk MÜJDE, Melek Sermin ÖZER, Burak SÜDEMEN
<b>Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:</b> Orta Doğu Teknik Üniversitesi, ANKARA
<b>Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:</b> ----
<b>Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:</b> 1.6.2008-30.11.2010
<b>Öz (en çok 70 kelime)</b> <p>Proje kapsamında homoftalik, bishomoftalik ve furandikarboksilik asitten çıkarak asitler ilgili diaçilazidlere dönüştürüldü. Diaçilazidler ısıtıldığında Curtius düzenlenmesine göre izosiyanatları oluşturdu. Bu dönüşüm bazı sistemlerde kontrollü bir şekilde yapıldı. Aromatik halka ile konjüge olan açilazidlerin daha kararlı olduğu belirlendi. İzosiyanat gruplarından birinin nükleofillerle tepkimesi sonucunda meydana gelen ürean veya üre fonksiyonel gruplarının diğer izosiyanat grubuna katılması sonucu heterosiklik bileşiklerin sentezi için yeni bir yöntem geliştirildi.</p>
<b>Anahtar Kelimeler:</b> İndol, kinazolin, benzodiazepinon, izokumarin, diizosiyanat, furopirol dihidropirimidinon
<b>Fikri Ürün Bildirim Formu</b> Sunuldu mu? Evet <input type="checkbox"/> Gerekli Değil <input checked="" type="checkbox"/>
Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır.
<b>Projede kapsamında Yapılan Yayınlar:</b> 1. Özcan, S. Balcı, M. The Chemistry of Homophthalic Acid: A New Synthetic Strategy for Construction of Substituted Isocoumarine and Indole Skeletons <b>Tetrahedron</b> , 64, 5531-5540, 2008.

2. Koza, G., Özcan, S., Şahin, E., Balci, M.  
Regioselective Synthesis of Dihydrofuro [3,2-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one Skeleton: A New Class of Compounds  
**Tetrahedron**, 65, 5973-5976, **2009**
3. Dengiz, Ç., Özcan, S., Şahin, E., Balci, M.  
A new synthetic Methodology for the construction of 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,3-benzodiazepin-2-one skeleton  
**Synthesis**, 1365-1370, **2010**
4. Deliömeroglu, M. K., Özcan, S.; Balci, M.  
A short and efficient construction of the dibenzo[*c,h*]chromen-6-one skeleton  
**Arkivoc**, 148-160, **2010**
5. Koza, G., Karahan, E., Balci, M.  
Regioselective Synthesis of the 5,6-dihydro-4*H*-furo[2,3-*c*]pyrrol-4-one Skeleton: a New Class of Compound  
**Helvetica Chimica Acta**, 93, 1698-1704, **2010**
6. Özcan, S., Çağatay, D.; Deliömeroğlu, K. M., Şahin, E. Balci, M.  
A novel one-pot three component reaction: Synthesis of isocoumarin-condensed pyrazols  
Yayına Kabul edildi.

Proje ile ilgili 4 ayrı makale yakın bir zamanda yayına gönderilecektir.

## Proje ile ilgili yapılan sunumlar

### A) Ulusal kongrelerde yapılan sunumlar

1. Özcan, S., Balci, M.,  
İzokoumarin ve İndol Türevlerinin Sentezi: Homoftalik Asitin Kimyası  
XXII. Ulusal Kimya Kongresi, **Doğu Akdeniz Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Mağusa-K.K.T.C. 6-10 Ekim 2008, OKS 20, 116.
2. Kılıklı, A. A.; Özcan, S., Balci, M.  
İndol Türevlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi: Homoftalik Asitin Kimyası  
XXII. Ulusal Kimya Kongresi, **Doğu Akdeniz Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Mağusa-K.K.T.C. 6-10 Ekim 2008, OKP1, 12.
3. Müjde, B.; Özcan, S., Balci, M.  
Tetrazolinon ve İzokinolin Türevlerinin Sentezi Üzerine Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi  
XXII. Ulusal Kimya Kongresi, **Doğu Akdeniz Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Mağusa-K.K.T.C. 6-10 Ekim 2008, OKP29, 40.
4. Dengiz, Ç., Özcan, S., Balci, M.  
Yeni Benzodiazepinon Türevlerinin Sentezi  
XXII. Ulusal Kimya Kongresi, **Doğu Akdeniz Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Mağusa-K.K.T.C. 6-10 Ekim 2008, OKP35, 46.
5. Deliömeroğlu, M. K., Özcan, S., Balci, M.  
Benzokromenon Türevlerinin Sentezi: Mekamistik Bir Çalışma  
XXII. Ulusal Kimya Kongresi, **Doğu Akdeniz Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Mağusa-K.K.T.C. 6-10 Ekim 2008, OKP134, 145.
6. Koza, G., Balci, M.



Yeni Bir Yöntemle İndol ve Dihidrofuro[3,2-d]pirimidinone Türevlerinin Sentezi  
23. Ulusal Kimya Kongresi, **Cumhuriyet Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Sivas, 16-20 Haziran 2009, S-33, 73.

7. Karahan, E., Koza, G., Balcı, M.  
Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi : 5,6-Dihidro-4H-furo[2,3-c]pirol-4-on  
23. Ulusal Kimya Kongresi, **Cumhuriyet Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Sivas, 16-20 Haziran 2009, OP-123, 640.
8. Metin BALCI (**Çağrılı Konuşmacı**)  
Diaçilazidler: Organik Kimyada Yeni Bir Kilometre Taşı.  
24. Ulusal Kimya Kongresi, **Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Zonguldak, 29 Haziran – 2 Temmuz 2010.
9. Gani Koza, Emrah Karahan, Betül Cengiz, Metin Balcı  
Yeni Bir Yöntemle 5,6-Dihidro-4h-Furo[2,3-C]Pirol-4-On ve Furo[3,2-D]Piridazin-  
4(5h)-On Türevlerinin Sentezi  
24. Ulusal Kimya Kongresi, **Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Zonguldak, 29 Haziran – 2 Temmuz 2010.
10. Çağatay Dengiz, Sevil Özcan, Metin Balcı  
Benzodiazepinon ve İzindolinon Türevlerinin Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi  
24. Ulusal Kimya Kongresi, **Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Zonguldak, 29 Haziran – 2 Temmuz 2010.
11. Murat K. Deliömeroğlu, Sevil Özcan, Metin Balcı  
Dibenzo[C,H]Kromen-6-On İskeletinin Kısa Ve Etkin Bir Yolla Eldesi  
24. Ulusal Kimya Kongresi, **Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Zonguldak, 29 Haziran – 2 Temmuz 2010.
12. Selbi Keskin, Gani Koza, Metin Balcı  
Yeni Bir Yöntemle Ftalazinon Ve Aminoftalazinon Türevlerinin Sentezi  
24. Ulusal Kimya Kongresi, **Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Zonguldak, 29 Haziran – 2 Temmuz 2010. OP0121
13. Emrah Karahan, Gani Koza, Metin Balcı  
Yeni Bir Yöntemle Furopirolon Ve Furopiridazinon Türevlerinin Sentezi  
24. Ulusal Kimya Kongresi, **Zonguldak Karaelmas Üniversitesi**, Kimya Bölümü  
Zonguldak, 29 Haziran – 2 Temmuz 2010. OP0124.

## **B) Üniversitelerde yapılan çağrılı konuşmalar**

1. Balcı, M.  
İzokumarin, İndol, ve Benzodiazepinon Türevlerinin Yeni Yöntemlerle Sentezi:  
**Yeditepe Üniversitesi**, Eczacılık Fakültesi  
İstanbul, 3 Aralık, 2009
2. Heterosiklik Bileşiklerin Sentezinde Yeni Bir Kilometre Taşı:  
Bisaçilazidler  
**Atatürk Üniversitesi**, Fen Fakültesi  
Kimya Bölümü  
24 Mart, 2010.

## **C) Uluslararası kongrelerde yapılan sunumlar**

1. Özcan, S., Balcı, M. (Invited lecturer)  
**Development of New Synthetic Methodologies for the Synthesis of New**

### **Indole Derivatives**

10<sup>th</sup> Florida Heterocyclic and Synthetic Conference  
Gainesville, **USA**, 8-11 March 2009  
Book of Abstracts 86.

2. Balci, M. (Plenary lecture)  
**Development of New Synthetic Methodologies Leading to the Synthesis of Indol, Benzoazepine and Quinazoline Derivatives**  
International Symposium on Drug Research & Development "From Chemistry to Medicine" May 4-7, 2009 Hacettepe University, Ankara-**Turkey**  
Book of Abstracts, p. 47
3. Balci, M. (Plenary lecture)  
**Development of New Synthetic Methodologies for Indole, Benzoazepinone, Furopyrole and Furopyrimidinone Derivatives**  
Tramech-6 Transmediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry  
5<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> November 2009 Yasmine Hammamet -**Tunisia**  
Book of Abstract, Lecture 3.
4. Balci, M.  
**Development of new synthetic methodologies for indole, benzoazepinone, furopyrimidinone and furopyrrolone skeleton**  
**Modern Aspect of Chemistry of Heterocycles**  
August 2-6, 2010 Saint Petersburg, **Russia**