# YENİ EPOKSİ KÖPRÜLÜ γ -LAKTAMLARIN SENTEZİNE YÖNELİK FURFURİLAMİNLERİN TANDEM SİKLİZASYONUNDA HACİMLİ SÜBSTİTÜENTLERİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**M.Aref SIRAJ**

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# YENİ EPOKSİ KÖPRÜLÜ γ -LAKTAMLARIN SENTEZİNE YÖNELİK FURFURİLAMİNLERİN TANDEM SİKLİZASYONUNDA HACİMLİ SÜBSTİTÜENTLERİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

M.Aref SIRAJ
0009-0005-8850-5429

Prof. Dr. Ayhan YILDIRIM
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABILIM DALI

BURSA – 2026
**Her Hakkı Saklıdır**

# ÖZET


Yüksek Lisans Tezi

YENİ EPOKSİ KÖPRÜLÜ γ -LAKTAMLARIN SENTEZİNE YÖNELİK FURFURİLAMİNLERİN TANDEM SİKLİZASYONUNDA HACİMLİ SÜBSTİTÜENTLERİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**M.Aref SIRAJ**

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

**Danışman:** Prof. Dr. Ayhan YILDIRIM

Molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonu, bazı izokinolin alkaloidlerinin sentetik öncüleri olan epoksi γ-laktamların domino halkalaşmasında dikkat çeken bir sentetik dönüşümdür. Bu çalışma ilk defa, dien ve dienofili birleştirici kısım üzerinde yer alan uzun alkil veya amido alkil gruplarının, molekül içi halkalaşma üzerindeki sterik ve non-kovalent etkilerinin araştırılmasını içermektedir. Bu amaçla, sentezlenen *O*-sübstitüe salisilaldehit bazlı sekonder amin furan bileşiklerinin verdiği bu türden reaksiyonlarda, alkil gruplarının, amit rotasyon izomerisinin, çözücü polaritesinin ve non-kovalent etkileşimlerin önemli rolünün olduğu anlaşıldı. Uzayan hidrokarbon zinciri ile birlikte *Thorpe-Ingold* etkisi sergileyecek önemli bir açı sıkışmasının olmadığı hesaplandı ve dolayısı ile artan alkil grubu uzunluğu ile birlikte, ilgili ürünlerin verimlerinde önemli düşüşler gözlemlendi. Esnek yapılı olan bu gruplar, halka katılmasının geçiş durumunun doğasını etkileyerek reaksiyonun ilerleyişinde belirleyici olmaktadırlar. Buna karşın, bu gruplar reaksiyonun stereokimyası üzerinde bir etki göstermezler ve reaksiyonda başlıca *ekzo* ürün oluşmaktadır. Öte yandan, adı geçen reaksiyonlar kullanılan çözücünün polaritesinden etkilenir ve düşük sıcaklıklarda genellikle polar olmayan çözücüler daha etkilidir.



**Anahtar Kelimeler:** IMDAF reaksiyonları; non-kovalent etkileşimler; sterik etkiler; epoksiizoindoller; γ-laktamlar; furanikler; DFT

**2026, vii + 162 sayfa.**

## ABSTRACT

MSc Thesis

INVESTİGATİON OF THE EFFECTS OF BULKY SUBSTİTUENTS İN THE TANDEM CYCLİZATİON OF FURFURYLAMİNES TOWARDS THE SYNTHESİS OF NOVEL EPOXY-BRİDGED γ -LACTAMS

**M.Aref SIRAJ**

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Organic Chemistry

**Supervisor:** Prof. Dr. Ayhan YILDIRIM

The intramolecular Diels–Alder furan reaction is a noteworthy synthetic transformation in the domino cyclization of epoxy γ-lactams, which are synthetic precursors of certain isoquinoline alkaloids. This study is the first to investigate the steric and non-covalent effects of long alkyl or amidoalkyl groups located on the diene and dienophile linking moiety on intramolecular cyclization. It was found that alkyl groups, amide rotation isomerism, solvent polarity and non-covalent interactions play an important role in reactions involving *O*-substituted salicylaldehyde-based secondary amine furan compounds. Calculations showed that there is no significant angle constraint that would exhibit the *Thorpe–Ingold* effect with an extended hydrocarbon chain. Therefore, significant decreases in the yields of the relevant products were observed with increasing alkyl group length. These flexible groups are crucial in determining the course of the reaction by influencing the transition state of ring closure. However, they do not affect the stereochemistry of the reaction, with the main *exo* product forming. Conversely, the aforementioned reactions are affected by solvent polarity, with non-polar solvents generally being more effective at low temperatures.



**Key words:** IMDAF reactions; non-covalent interactions; steric effects; epoxyisoindoles; γ-lactams; furanics; DFT

**2026, vii + 162 pages.**

# ÖNSÖZ

Yüksek lisans dönemi ve tez çalışması sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyerek beni her konuda destekleyen ve yüreklendiren; tecrübe ve fikirlerini her dönem benimle paylaşan; ne olursa olsun bana her konuda anlayış ve hoşgörü gösteren kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Ayhan YILDIRIM' a sonsuz şükranlarımı sunarım. Çalışmam boyunca katkı ve destekleriyle beni yönlendiren, deneyimlerinden faydalandığım Bursa Uludağ Üniversitesi Kimya Bölümü değerli hocalarına teşekkürlerimi sunarım. Her konuda beni destekleyen, moral veren, ilgi ve alakalarını hiç esirgemeyen değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca manevi desteklerini sürekli üzerimde hissettiğim, güler yüzleri ve pozitif yaklaşımları ile beni motive eden değerli arkadaşlarım Mustafa GÖKER ve Şahin ÖZEL'e teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte sevgi ve desteklerini esirgemeyen dostlarıma, arkadaşlarıma ve hayatıma anlam katan herkese teşekkürlerimi sunarım.

M.Aref SIRAJ
18/02/2026

## İÇİNDEKİLER

**Sayfa**

ÖZET ..... viii
ABSTRACT ..... ix
ÖNSÖZ ..... x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... xv
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... xviii
1. GİRİŞ ..... 1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI ..... 3
2.1. IMDAF Reaksiyonları ..... 3
2.1.1. Organik sentezdeki uygulamalar ..... 6
2.1.2. IMDAF reaksiyonlarına ve mekanizmalarına örnekler ..... 8
2.2. IMDAF Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler ..... 9
2.2.1. Birleştirici grup, dien ve dienofil üzerindeki sübstitüentlerin etkileri ..... 10
2.2.2. IMDAF reaksiyonlarında çözücü etkileri ..... 29
2.3. Doğal Bileşiklerin Sentezinde IMDAF Reaksiyonları ..... 32
2.4. Polimerizasyon Reaksiyonlarında IMDAF Reaksiyonları ..... 36
2.5. Kompleks Organik Sentezlerde IMDAF Reaksiyonları ..... 39
2.5.1. γ Laktamatlar ..... 40
2.5.2. Alkaloidler ..... 42
2.5.3. Epoksiizoindoller ..... 44
2.5.4. Organik öncü bileşikleri ..... 45
3. MATERYAL ve YÖNTEM ..... 49
3.1. Reaktifler Ve Kimyasallar ..... 49
3.1.1. Kullanılan reaktifler ..... 49
3.2. Çalışmada Kullanılan Analiz Yöntemleri Ve Cihazlar ..... 50
3.2.1. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ..... 50
3.2.2. Erime noktası tayin cihazı ..... 50
3.2.3. Evaporatör sentezlerde kullanılan ..... 50
3.2.4. Analitik terazi ..... 50
3.2.5. Kontak termometreli manyetik karıştırıcılı ısıtıcı ..... 50
3.2.6. Nükleer manyetik rezonans spektrofotometresi (NMR) ..... 51
3.2.7. Fouirer transform infrared spektrofotometresi (FTIR) ..... 51
3.2.8. Elementel analiz ..... 51
3.3. Genel Sentez Yöntemi ..... 51
4. BULGULAR VE TARTIŞMA ..... 61
5. SONUÇ ..... 83
KAYNAKLAR ..... 85
EKLER ..... 96
EK 1. Bu Tez Kapsamında Sentezlenen Yapılarına Ait FTIR, 1H NMR Ve $^{13}$C NMR Spektrumları ..... 96
EK 1.1. Sentezlenen bileşiklerin yapı karekterizasyon çalışması ..... 96
EK 1.2. $^{1}$H NMR spektrumlar ..... 99
EK 1.3. $^{13}$C NMR spektrumlar ..... 104
EK 2. Sentezlenen Yapılarına Ait İçsel Reaksiyon Koordinatı ..... 109
EK 3. Optimize Edilmiş Yapıların Kartezyen Koordinatları ..... 114
EK 4. Sentezlenen Yapılarına Ait Dipol Momenti ..... 127

EK 5. Sentezlenen Yapılarına Ait Tek Nokta Enerjisi ..... 132
EK 6. Optimize Edilmiş Yapılar İçin Titreşim Frekansları Ve DFT Hesaplamalarıyla Elde Edilen Yapılar İçin Enerji Bileşenleri. ..... 142
ÖZGEÇMİŞ ..... 144

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| Simgeler | Açıklama |
|---|---|
| $\alpha$ | Alfa |
| Å | Angström |
| $\beta$ | Beta |
| $\delta$ | Delta, kimyasal kayma değeri |
| dak | Dakika |
| g | Gram |
| J | Joule |
| KJ | Kilojoule |
| $\nu_{max}$ | Kızılötesi gerilme frekansı |
| MHz | Megahertz |
| mL | Mililitre |
| mmol | Milimol |
| ppm | Milyonda bir birim |
| $\pi$ | Pi |
| °C | Santigrat Derece |
| cm | Santimetre |
| $\sigma$ | Sigma |
| $\Delta$ | Termal koşullar |
| % | Yüzde |

| Kısaltmalar | Açıklama |
|---|---|
| USA | Amerika Birleşik Devletleri |
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| Ar | Aril |
| N | Azot |
| B3LYP | Becke-Lee-Yang-Parr Fonksiyonel Yöntemi |
| $BF_3.Et_2O$ | Bortriflorürdietileterat |
| Et2O | Dietil eter |
| CDCl3 | Döteryum kloroform |
| En. | Erime noktası |
| EtOH | Etil alkol |
| R | Fonksiyonel grup |
| FT-IR | Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spekroskopisi |
| H | Hidrojen |
| TLC | İnce Tabaka Kromatografisi |
| IMDAF | Molekül içi Diels-Alder Furan |
| CA | Kaliforniya |
| kn. | Kaynama noktası |
| IR | Kızılötesi Spektroskopisi |
| Me | Metil |
| MeOH | Metil Alkol |
| NHC | N-Heterosiklik Karben |
| NMR | Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi |

| | |
|---|---|
| O | Oksijen |
| $H_2O$ | Su |
| IUPAC | Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği |
| DFT | Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi |

# ŞEKİLLER DİZİNİ


| | | Sayfa |
|---|---|---|
| Şekil 2.1. | Üç halkalı bir oksabisiklo[2.2.1] halka ürünü..... | 3 |
| Şekil 2.2. | Molekül içi Diels-Alder Furan (IMDAF) varyantı..... | 4 |
| Şekil 2.3. | Dien ve dienofilin üç veya dört atomla bağlandığı substratlar | 5 |
| Şekil 2.4. | Karmaşık halka sistemleri..... | 6 |
| Şekil 2.5. | Pinguisan tipi seskiterpenlerin azo analoglarının ve izobenzofuranın sentezi..... | 6 |
| Şekil 2.6. | IMDAF reaksiyonları 3a,6-epoksiizoindoller heterosiklik bileşiklerin sentezi..... | 7 |
| Şekil 2.7. | Fenantridin türevlerinin sentezi ve likorin alkaloidleri..... | 7 |
| Şekil 2.8. | (±)-Minfiensin sentezi..... | 8 |
| Şekil 2.9. | Dört karbonlu bağlayıcıdan oksatrisiklo ürünlerin oluşum reaksiyonu..... | 11 |
| Şekil 2.10. | Thorpe-Ingold etkisi..... | 11 |
| Şekil 2.11. | Dienofil bileşeni olarak haloalkenler taşıyan furanların molekül içi Diels-Alder halkakatılması..... | 13 |
| Şekil 2.12. | Bağlayıcı içindeki bir karbonil grubunun yerleştirilmesi..... | 13 |
| Şekil 2.13. | IMDAF reaksiyonlarını gerçekleştirmek için termal olarak desteklenen β-açiloksisülfonil bağlarının kullanılması..... | 14 |
| Şekil 2.14. | Furil sübstitüe edilmiş kiral etanolamidlerin IMDAF reaksiyonlarının stereokimyasına etkisi..... | 14 |
| Şekil 2.15. | Dienofil alkenin allilik pozisyonundaki bir asetoksi grubunun sterioizomer eldesindeki etkisi..... | 17 |
| Şekil 2.16. | Furil birimi içeren ve dienofil olarak davranabilen allenik ketonlar..... | 17 |
| Şekil 2.17. | Furan üzerindeki spesifik yan zincir sübstitüentlerinin varlığı ve bunların IMDAF reaksiyonu üzerindeki etkisi..... | 18 |
| Şekil 2.18. | Sülfon üzerindeki alkil grubunun sterik gereksinimlerinin artmasının, IMDAF reaksiyonunda reaksiyon hızlarını ve ürün verimlerini arttırması..... | 19 |
| Şekil 2.19. | Fotosensitize edilmiş molekül içi Diels-Alder tipi halkakatılmalar..... | 19 |
| Şekil 2.20. | 5-Nitro sübstitüentinin reaksiyon sonucunu değiştirmesi..... | 20 |
| Şekil 2.21. | Furan halkasının 5-pozisyonuna bir halojen sübstitüe eklendiğinde reaksiyon hızındaki belirgin artış..... | 20 |
| Şekil 2.22. | 5-Bromofuranın termal halkakatılma reaksiyonu..... | 21 |
| Şekil 2.23. | Furfurilsitrakonyamik asitlerin IMDAF reaksiyonundaki rolü | 22 |
| Şekil 2.24. | Bağlayıcı kısma bağlı büyük O-alkil veya amidoalkil gruplarının IMDAF halkalaşmasına etkisi..... | 22 |
| Şekil 2.25. | Aktifleştirilmemiş substrat 1'nin mikrodalga ısıtma koşulları altında IMDAF reaksiyonu..... | 23 |

Şekil 2.26. Başlangıçtaki [4+2] halkakatılma ürünü, oksijen köprüsü halkasının kırılması, dehidrasyona ve aromatizasyona uğrayarak indolü oluşturması..... 24

Şekil 2.27. Doymamış N-(2-furanil) amino alkollerin molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonu ile mikrodalga koşulları altında indole dönüşmesi..... 24

Şekil 2.28. Allenil keton 1 üzerinde Lewis asit destekli bir IMDAF kullanımı..... 25

Şekil 2.29. Metilalüminyum diklorür gibi Lewis asitleri, IMDAF reaksiyonlarında kullanımı..... 25

Şekil 2.30. Termal IMDAF halkakatılmaya uğrayan şelatlı bir magnezyum türü verir..... 27

Şekil 2.31. Kiral furanların maleimidlerle Diels-Alder reaksiyonlarındaki π-yüzey seçiciliği..... 28

Şekil 2.32. 2-Trifloro metansülfonamidofuran 1'nin termal IMDAF reaksiyonunda tek bir diastereomer olarak ekzo-halka ürün 2'nin oluşumu..... 29

Şekil 2.33. 2-Sülfon grubu ile sübstitüe edilmiş bir dizi 1-furil-4-penten-1-ol bileşiğinde sübstitüentlerin ve çözücülerin siklohidropolimerizasyon reaksiyonları üzerindeki etkileri..... 30

Şekil 2.34. Furan türevleri 2 ve 3'ün molekül içi Diels-Alder reaksiyonları 30

Şekil 2.35. 2 ve 3 (a=H, b= t-Bu) Bileşiklerinin B3LYP/6 seviyesinde hesaplanan sınır moleküler orbital enerjileri, HOMO-LOMO aralığı ve moleküler orbital katsayıları..... 31

Şekil 2.36. 2,4a; 2,5a ve 2,5b Üzerindeki çözücü etkisinin IRC profil grafiği..... 31

Şekil 2.37. Mikrodalga ışınımı altında kapalı bir kapta, yüksek sıcaklıkta, aktifleştirilmemiş alkinlerin 1 su içinde termal IMDAF reaksiyonu..... 32

Şekil 2.38. 2-Furilaminler 1'un maleik anhidrit 2 ile reaksiyonu, tek kapta ekzo-halkalı ürün 3'ün oluşumu..... 33

Şekil 2.39. İzoindolo(2,1-a)kinazolinlere (A) VE izoindolo(1,2-b)kinazolinlere (B) yönelik IMDAF yaklaşımını göstermektedir..... 34

Şekil 2.40. Amidofuran türevinin moleküliçi Diels-Alder halkakatılması ile (±)-minfiensin sentezi..... 34

Şekil 2.41. 1-Furil-1,2,3,4-tetra-hidroizokinolinler doymamış karboksilik asit türevleriyle reaksiyonları..... 35

Şekil 2.42. Furanil amin 1'in homoprenilmaleik anhidrit 2 ile asilasyonu, ardından molekül içi Diels-Alder halkakatılma ve karboksilik asit ürünlerinin metilasyonu, 3 ve regioizomeri 4'in tam stereoselektifliğe sahip bir karışımını verir..... 36

Şekil 2.43. a) Furfuril alkolün di- veya tri-izosiyanat ile reaksiyonundan furan fonksiyonlu bağlayıcıların sentezi, ardından,
b) Doymamış bir polyester ile kütle kopolimerizasyonu yoluyla ağ oluşumu..... 38

Şekil 2.44. Segment blok dendrimerlerin furan fonksiyonlu poliaril eter dendronlar ve maleimid fonksiyonlu polyester dendronlar arasında reaktif içermeyen Diels-Alder halkakatılma reaksiyonları ile sentezi..... 39

Şekil 2.45. γ-Laktamların bir sınıfı olan sübstitüe edilmiş heksahidroindolinonların uygun bir sentezi..... 40
Şekil 2.46. 2-Furilasetik asitten türetilen furanil amidlerin moleküliçi IMDAF halka kırılma reaksiyonu..... 41
Şekil 2.47. Vinil sülfiliminlerin dikloroketen ile reaksiyonu yoluyla tiyoalkil sübstitüe edilmiş γ-laktamların sentezi..... 42
Şekil 2.48. Asimetrik Mannich reaksiyonları..... 42
Şekil 4.1. Sekonder aminlerin 3a-3f ve 5a-5c sentezi..... 63
Şekil 4.2. IMDAF ürünleri 6a-6f ve 7a-7c sentezi..... 65
Şekil 4.3. Halka katılma ürünü 6e için hesaplanan eşleşme sabitleri ve Hb ile Hc protonları arasında ölçülen dihedral açı (6e bileşiğindeki dihedral açıyı ölçmek için Chem3D yazılımı kullanılmıştır)..... 66
Şekil 4.4. a) 6a Bileşiğinin ve sübstitüe olmamış türevinin geçiş durumunun bağlayıcı grubundaki C-N-C atomları için ölçülen açılar.
b) 6a-6f Bileşiklerinin tüm geçiş hallerinin bağ uzunlukları ve açıları (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)..... 68
Şekil 4.5. Ürünlerine yol açan olası rotamer yapıları..... 70
Şekil 4.6. 7a-7c Bileşiklerinin molekül içi hidrojen bağı oluşturan ve oluşturmayan öncüllerinin enerjileri (Bu enerjilerin hesaplanması Chem3D yazılımı kullanılarak yapılmıştır)..... 72
Şekil 4.7. Bileşik 7a'nın enerji profili (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)..... 74
Şekil 4.8. Amit bileşikleri 7a-7c için rezonans hibrit yapıları..... 77
Şekil 4.9. Bileşik 6a ve sübstitüe olmamış türevinin oluşumunda halka katılma sırasında hesaplanan sigma bağ uzunlukları (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)..... 77
Şekil 4.10. Amit bağlı geçiş durumlarının dipol momentleri (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p)): a) Sübstitüe olmamış türevin geçiş durumu, b) Bileşik 6a'nın geçiş durumu, c) Bileşik 7a'nın geçiş durumu..... 79
Şekil 4.11. a, b, c ve d'de Sırasıyla C-N bağı çevresindeki 7a, 7c, 6a ve 6f bileşiklerinin konformasyonel analizler (hesaplamalar Chem3D ile yapılmıştır)..... 81
Şekil 4.12. Bileşikler 6a-6f için (Ar)O-C bağı çevresindeki ara ürünlerinin konformasyonel analizi (hesaplamalar Chem3D ile yapılmıştır)..... 82

# ÇİZELGELER DİZİNİ


| | | Sayfa |
|---|---|---|
| Çizelge 2. 1. | Küçük sübstitüentlerin oluşturduğu çeşitli stereoizomer yapılar | 15 |
| Çizelge 2. 2. | Çeşitli Lewis asitlerinin bileşik 1'in IMDAF reaksiyonuna etkisi | 26 |
| Çizelge 2. 3. | Di-HCF ile Diels-Alder reaksiyonunda maleimidler ve maleimid sübstitüentinin ürün üzerindeki etkisi. ..... | 28 |
| Çizelge 3. 1. | Çalışmada kullanılan kimyasallar. ..... | 49 |
| Çizelge 4. 1. | 6a-6f Bileşikleri ve geçiş durumları için hesaplanan parametreler..... | 73 |
| Çizelge 4. 2. | Bileşikler 6a, 7a ve sübstitüesiz analog için tek nokta enerji verileri ..... | 75 |
| Çizelge 4. 3. | Bileşikler 5a ve 5e'nin IMDAF reaksiyonunda çözücü ve sıcaklık etkileri ..... | 78 |

# 1. GİRİŞ

γ-Laktam halkası doğal ve sentetik pek çok biyolojik aktif bileşiklerin yapısında bulunan ve dolayısı ile medikal kimyada dikkat çeken bir heterohalkalı sistem olup hazırlanmaları için birçok sentetik strateji açıklanmıştır (Caruano vd., 2016). Bu iskeleti içeren izoindolon halka sistemi de, benzer şekilde başta alkaloidler olmak üzere hem doğal bileşiklerde hem de biyolojik aktiviteye sahip sentetik ilaçların yapısında bulunması nedeniyle pek çok çalışmaya konu olmaktadır (F. I. Zubkov vd., 2010a); (Fokas vd., 2003); (F. I. Zubkov vd., 2009a). Dolayısı ile izoindolon iskeletini taşıyan doğal bileşiklerin ve diğer kompleks yapılı polisiklik organik bileşiklerin veya öncülerin hazırlanması için kullanışlı ve sürdürülebilir sentez stratejileri geliştirilmektedir (Voskressensky vd., 2009); (Parvatkar vd., 2014); (Nadirova vd., 2021a); (F. I. Zubkov vd., 2011). Bu izoindolonların sentezi için bilinen çok sayıda yöntem olmakla birlikte domino reaksiyonu üzerinden hazırlanmaları, en ilgi çeken ve kullanışlı yöntemlerden birisidir. Bu amaçla genellikle *N*-sübstitüe furfurilaminler maleik anhidrit ile etkileştirilir ve ardı sıra gerçekleşen reaksiyonlar üzerinden (kondenzasyon ve IMDAF reaksiyonu (molekül içi Diels-Alder furan) bir ara ürün izolasyonuna gerek kalmadan, ilgili bileşikler kolayca iyi verimlerle hazırlanmaktadır (F. I. Zubkov, Zaytsev, vd., 2016a); (Chemistry ve 2024, 2024). Bu tür reaksiyonlarda regio- ve stereoseçimlilik başta olmak üzere, dien, dienofil ve birleştirici grupta yer alan sübstitüentlerin, reaksiyonun ilerleyişi üzerindeki etkileri, reaksiyon koşulları gibi faktörler daha önceden ayrıntılı olarak çalışılmıştır (Murali vd., 2001a); (F. I. Zubkov vd., 2005); (Gara vd., 2021a); (Andrés vd., 1997); (Tomberg vd., 2015); (Nakamura vd., 2011a); (F. I. Zubkov vd., 2014); (Butz ve Sauer, 1997). Bazı çalışmalara göre, azot atomu üzerinde sübstitüent olarak hacimli grupları taşıyan bileşiklerde, molekül içi halka katılma reaksiyonlarının hızlanması yönünde katkı sağlayacakları öne sürülmüştür (Jung ve Street, 2002); (Choony vd., 1997); (Choony vd., 1998); (Arepalli vd., 2017); (Bryhas vd., 2011); (Nakamura vd., 2011b). Bununla birlikte önceki bir çalışmada, sürdürülebilir bir ortamda yürütülen bu türden bir reaksiyonda, birleştirici kısmın azot atomunda uzun alkil grupları taşıyan sübstratlar kullanılmış ve alki zincir uzunluğunun molekül içi halkalaşmada bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Yıldırım, 2024a). Ancak, aromatik halka üzerinde uzun alkil gruplarının yer aldığı aromatik sistemlerin IMDAF reaksiyonlarındaki davranışları henüz araştırılmamıştır.

Bu tezin amacı, değişen uzunlukta alkil zincirleri içeren *O*-alkil veya amidoalkil sübstitüe aromatik halka sisteminin yer aldığı furanlarla maleik anhidritin ilk defa olarak, *exo*-IMDAF reaksiyonlarındaki non-kovalent etkileşimlerin, sterik etkilerin, amit rotasyonel izomerizminin ve çözücünün rolünü araştırmaktır. Buna göre tez kapsamında öncelikle bir seri *O*-alkil sübstitüe salisilaldehit bileşikleri sentezlendi ve bu bileşikler daha sonra yukarıda belirtilen IMDAF reaksiyonlarında kullanılmak üzere furfurilamin bazlı sekonder aminlere dönüştürüldü. Bu bileşikler de oda sıcaklığında ve toluen içerisinde maleik anhidrit ile reaksiyona alındı. Çalışmada elde edilen deneysel sonuçları desteklemek ve bunları mantıklı bir şekilde yorumlamak için bir dizi DFT hesaplamaları da gerçekleştirildi. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, *O*-alkil gruplarının uzamasının önemli ölçüde bir açı sıkışmasına neden olmadığı bulundu. Burada beklentilerin aksine, hidrokarbon zincirinin uzamasının ürün verimlerinde önemli düşüşlere neden olduğu görüldü. Bu durum, bu esnek hidrokarbon zincirlerinin reaksiyonda geçiş durumunun doğasını etkileyerek çok önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Öte yandan, bu grupların IMDAF reaksiyonunun stereokimyası üzerinde bir etki yapmadığı ve yalnızca *ekzo*-ürünlerin oluştuğu anlaşıldı.

## 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. IMDAF Reaksiyonları

Diels-Alder halkakatılma reaksiyonu,halka sistemlerinin sentezi için en güçlü ve yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Bu perisiklik süreç, tek bir sentetik adımda, genellikle mükemmel bölgesel ve stereoseçicilikle, yüksek derecede yapısal karmaşıklığa sahip halkaların oluşturulmasını sağlar. Bu nedenle, Diels-Alder halkakatılmalarının, özellikle de molekül içi Diels-Alder halkakatılmalarının, doğal ürünlerin sentezinde bu kadar faydalı olması şaşırtıcı değildir.

Bu sınıf içinde, molekül içi Diels-Alder furan (IMDAF) halkakatılma reaksiyonu özel bir yer tutar. Bu reaksiyonda, dien (4π-bileşeni) olarak işlev gören furan kısmı **1** içeren bir bileşik, bağlı bir dienofil (2π-bileşeni) ile molekül içi halkakatılma reaksiyonuna girerek, üç halkalı bir oksabisiklo[2.2.1] halka ürünü **2** oluşturur (Şekil 2.1).



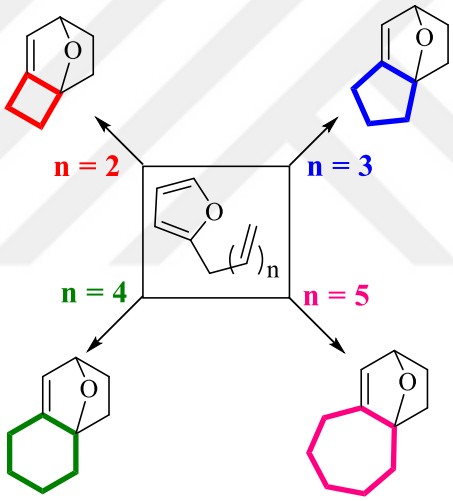

**1** **2**

**Şekil 2.1.** Üç halkalı bir oksabisiklo[2.2.1] halka ürünü

IMDAF reaksiyonunun sentetik çok yönlülüğü, büyük ölçüde, başlangıç halka ürünü **2**'nin oksabisiklo[2.2.1] köprüsünün çeşitli koşullar altında daha fazla manipüle edilebilmesinden veya parçalanabilmesinden kaynaklanmaktadır ve bu da çeşitli kullanışlı fonksiyonelleştirilmiş 6 üyeli halka sistemlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Tüm heteroaromatik siklik bileşikler aynı zamanda iyi dien olarak da işlev göremez. Furanın oksijen atomundaki bir elektron çiftinin delokalizasyonu onu aromatik bir bileşik yapar. Furan, oksijen atomunun yüksek elektronegatifliği nedeniyle delokalizasyonu biraz etkisiz hale getirdiği için dien olarak işlev görme yeteneğine sahiptir; bu nedenle, önerilen Diels-Alder reaksiyonu enerjik olarak elverişli ise, furanın aromatikliği bozulabilir. Bu, bazı diğer benzer bileşikler için geçerli değildir. Örneğin, tiyofendeki

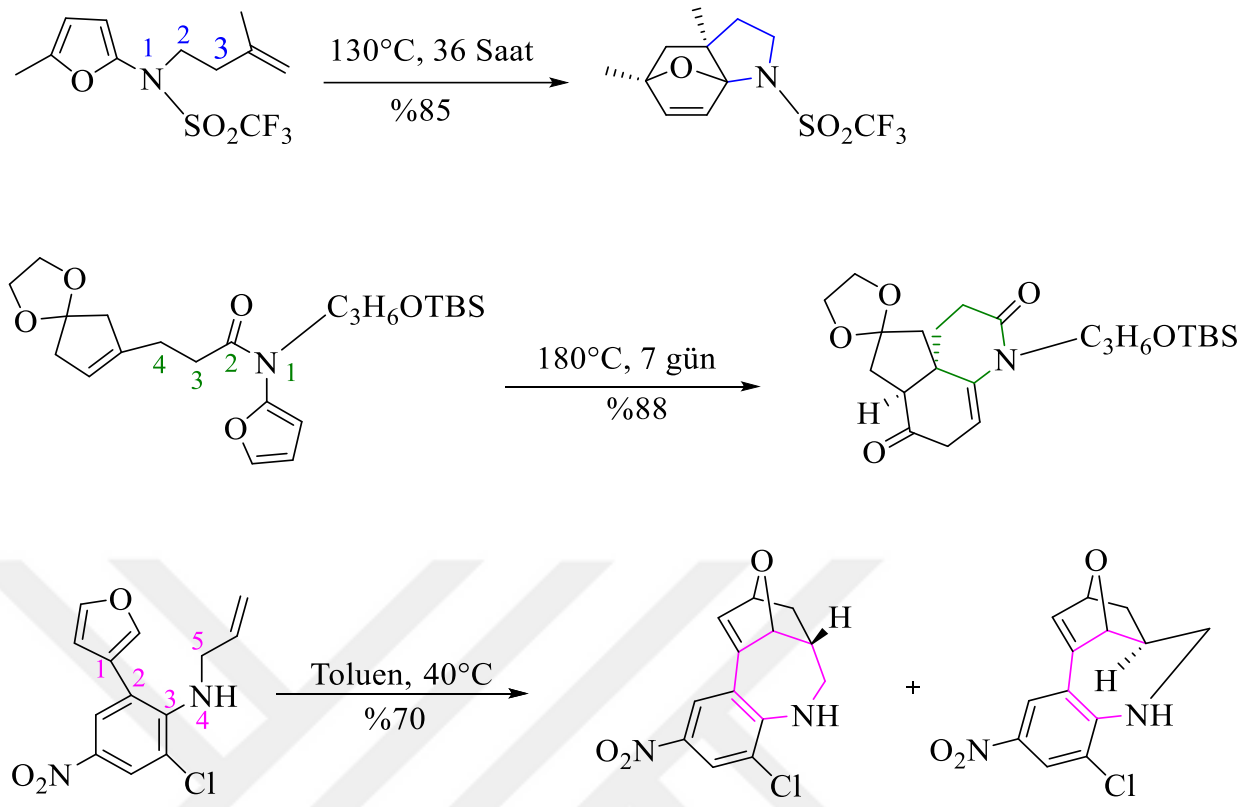
kükürt çok daha az elektronegatiftir (EN = 2,58, oksijen için 3,44'e karşılık), bu nedenle delokalizasyon daha verimlidir ve bu yüzden bozulmasının üstesinden gelinmesi gereken enerji bariyeri çok daha yüksektir. Benzer şekilde, benzenin çift bağlarının kırılması ve yeniden oluşması enerjik olarak elverişsizdir çünkü bağlar rezonans yoluyla iyi bir şekilde stabilize edilmiştir – furanın rezonans stabilizasyonu (67 kJ/mol), benzenin rezonans stabilizasyonunun (150 kJ/mol) yarısından daha azdır. Molekül içi Diels-Alder furan (IMDAF) varyantı, hem kararlı hem de kolayca manipüle edilebilen halkakatılma ürünleri oluşturma yeteneği nedeniyle çok yönlüdür.

IMDAF, (Şekil 2.2)'de gösterilen genel örneklerde görüldüğü gibi, dört ila yedi atom büyüklüğünde halkalar oluşturmak için kullanılmıştır (Denman, 2021).




**Şekil 2.2.** Molekül içi Diels-Alder furan (IMDAF) varyantı

Ancak, dien ve dienofilin üç veya dört atomla bağlandığı substratların, daha termodinamik olarak kararlı beş ve altı üyeli halkalar oluşturdukları için en başarılı IMDAF substratları olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.3) (Denman, 2021).




**Şekil 2.3.** Dien ve dienofilin üç, dört ve beş atomla bağlandığı substratlar

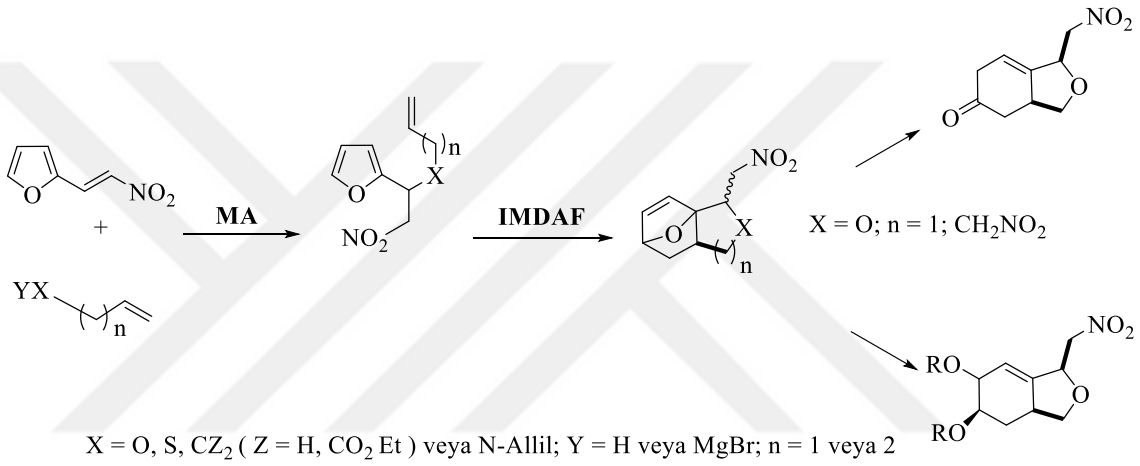
IMDAF reaksiyonlarının mekanizmasını incelemek için DFT araştırmaları kullanılmış ve çözücü gibi faktörler analiz edilmiştir. Sübstitüent ve kataliz etkilerinin halkalaşma-retrohalkalaşma dengeleri ve aktivasyon enerjileri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmalar ayrıca, bu reaksiyonları yöneten elektronik faktörleri anlamak için orbital katsayılarını, IRC (İçsel Tepkime Koordinatı) eğrilerini ve Wiberg indekslerini de incelemiştir (Gara vd., 2021b).

Altı üyeli bir halkanın oluşumu, yeni karbon-karbon bağlarının eş zamanlı oluşumu ve π-elektronlarının yeniden düzenlenmesiyle eş zamanlı bir mekanizma yoluyla gerçekleşir (Ramimoghadam vd., 2024a).

### 2.1.1 Organik sentezdeki uygulamalar

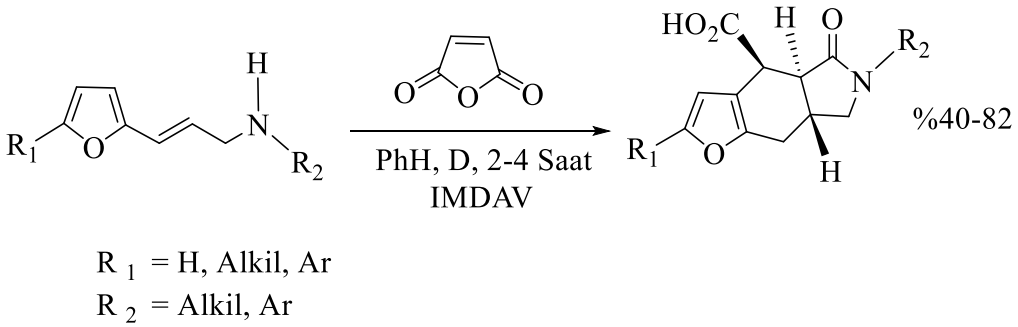
IMDAF reaksiyonları, çeşitli doğal ürünlerin ve biyolojik olarak ilgili bileşiklerin toplam sentezinde yaygın olarak kullanılmıştır (Albert Padwa ve Flick, 2013a), (Lewis ve Harwood, 2013), (S. Bur ve Padwa, 2014).

Reaksiyon, oksabisiklohepten parçasına kaynaşmış çok işlevli beş ve altı üyeli halkalara erişim sağlar (Şekil 2.4) (Namboothiri vd., 2005a), (Dadwal vd., 2008).



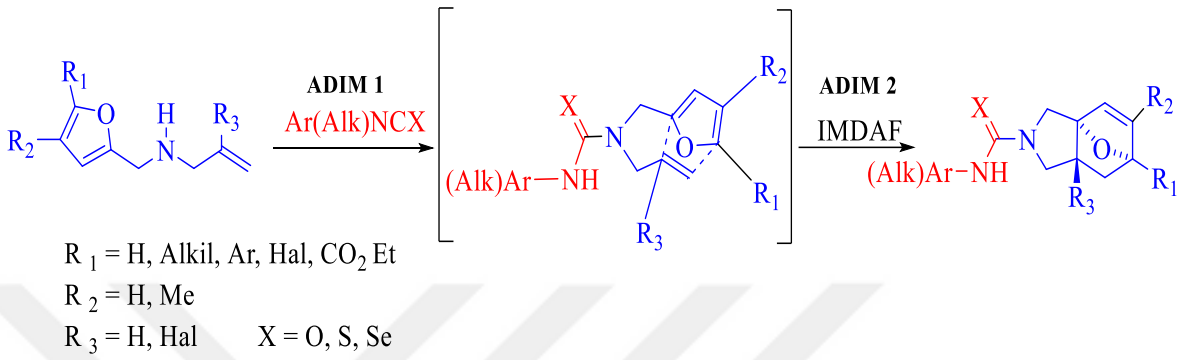

**Şekil 2.4.** Karmaşık halka sistemleri

Bu, pinguisan tipi seskiterpenlerin azo analoglarının ve izobenzofuranın sentezini içerir (Şekil 2.5) (Horak vd., 2015a), (Karaarslan vd., 2007).




**Şekil 2.5.** Pinguisan tipi seskiterpenlerin azo analoglarının ve izobenzofuranın sentezi

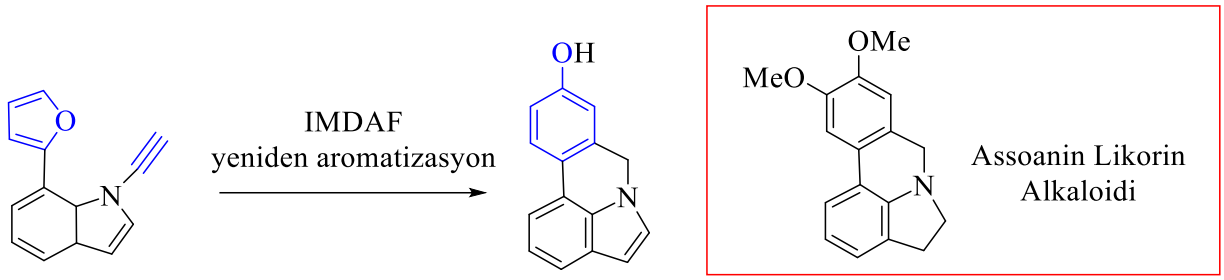
IMDAF reaksiyonları, azot tetrasiklikleri (Karaarslan vd., 2007) furoizoindoller (Horak vd., 2015b), (F. I. Zubkov, Zaytsev, vd., 2016b) ve 3a,6-epoksiizoindoller (Mertsalov vd., 2024a) dahil olmak üzere çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezi için çok önemlidir (Şekil 2.6).




**Şekil 2.6.** IMDAF reaksiyonları 3a,6-epoksiizoindoller heterosiklik bileşiklerin sentezi

Bisiklik tetrahidroizokinolinonların (A. Padwa ve Reger, 2011a) yapımında kullanılmış ve zorlu köprülenmiş bisikloundekan sistemleri oluşturmak için taksezopidin sentezi bağlamında araştırılmıştır (Hu vd., 2018a).

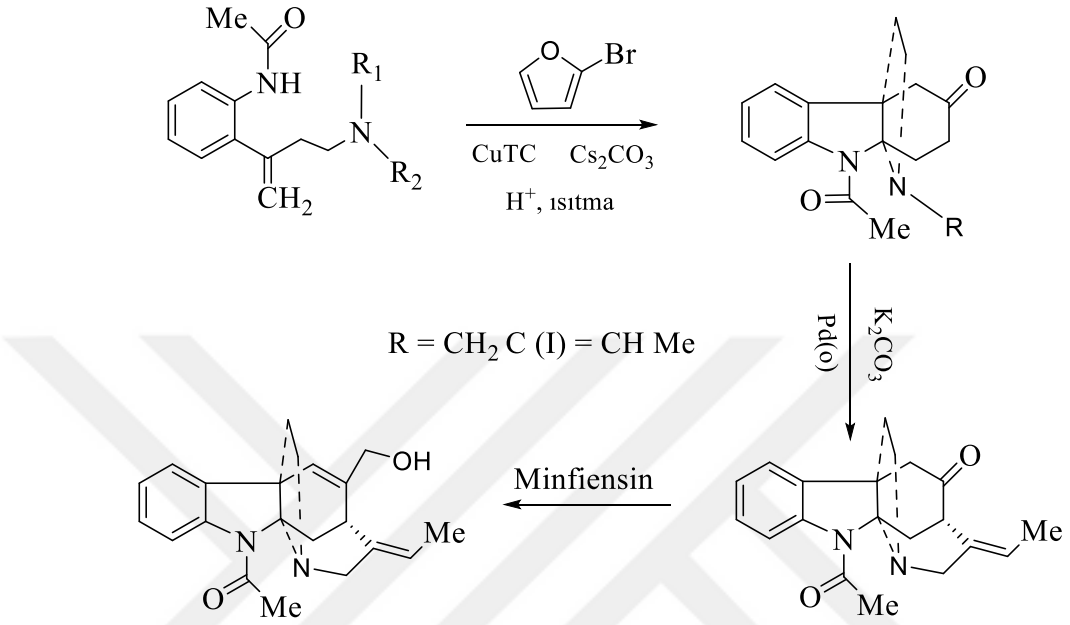
Reaksiyon ayrıca Fenantridin türevlerinin sentezinde kullanılabilir ve likorin alkaloidlerine yönlendirilebilir (Şekil 2.7) (Gulbrandsen vd., 2017a), (Gulbrandsen vd., 2014a), (Gulbrandsen vd., 2019a).




**Şekil 2.7.** Fenantridin türevlerinin sentezi ve likorin alkaloidleri

Başlangıçta oluşan halkakatılma ürünleri, ftalidler veya yeniden düzenlenmiş dihidrokinonlar (Crawford vd., 2003a) çeşitli ürünlere yol açan halka açılma reaksiyonları

gibi daha ileri dönüşümlere uğrayabilir. Bir amidofuran türevinin molekül içi Diels-Alder halkakatılma/yeniden düzenleme basamağı, (±)-minfiensin sentezi için kullanılmıştır (**Ş**ekil 2.8) (Li ve Padwa, 2011a).




**Şekil 2.8. (** ±)-Minfiensin sentezi

Sonuç olarak, IMDAF reaksiyonu, mükemmel stereokontrol ile karmaşık polihalkalı sistemlerin oluşturulmasındaki verimliliği nedeniyle son derece stratejik ve çok yönlü bir sentetik yöntemdir. Furan ve dienofil sübstitüent desenlerinin, bağlayıcı özelliklerinin ve reaksiyon koşullarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, reaksiyon sonucunun ince ayarlanmasına olanak tanır ve bu da onu modern organik sentezde vazgeçilmez bir araç haline getirir.

### 2.1.2 IMDAF reaksiyonlarına ve mekanizmalarına örnekler

2-Difenilfosfinil-5-(propargiloksimetil) furanların molekül içi Diels-Alder reaksiyonunu ele alalım. Bu bileşikler, baz katalizli IMDAF reaksiyonlarına girer ve ardından difenilfosfinil grubunun nükleofilik 1,2-yeniden düzenlenmesiyle %70-80 verimle tetrahidrofuran halkalı o-difenilfosfinofenoller elde edilir (Wu vd., 2007).

Bu, bir furan dieninin bir allenil eter dienofili ile IMDAF'ını içeren yeni bir reaksiyondur. N-furfuril allilaminlerin çeşitli izosiyanatlar, izotiyosiyanatlar ve izoselenosiyanatlarla reaksiyonu da bir IMDAF uygulamasının örneğini teşkil eder (Nadirova vd., 2021b), (Mertsalov vd., 2024b).

Bu etkileşim iki ardışık adımı içerir: nükleofilik bir ilave reaksiyonu ve ardından bir IMDAF reaksiyonu, nihayetinde tek bir sentetik aşamada 3a, 6-epoksiizoindol çekirdeği oluşturur. Bu reaksiyonlar tipik olarak bir ekzo-geçiş durumu üzerinden ilerleyerek belirli stereokimyasal sonuçlara yol açar (Mertsalov vd., 2024b). Halkakatılmanın daha geniş bir bağlamında ilgi çekici bir örnek, 2-nitro-1H-pirol ve izopren arasındaki Diels-Alder halkakatılma reaksiyonudur (El Ghozlani vd., 2020).

Bu reaksiyon mekanizması, 2-nitro-1H-pirolü nükleofil ve izopreni elektrofil olarak karakterize eden Moleküler Elektron Yoğunluğu Teorisi (MEDT) ve DFT fonksiyonelleri kullanılarak incelenmiştir. Reaksiyon, daha sonra nitröz asidin eliminasyonuna uğrayarak nihai bisiklik heterosiklik ürün veren bisiklik bir bileşiğin oluşumunu içerir (Mertsalov vd., 2024b).

Diğer örnekler arasında, elektron eksikliği olan tetrahidro- ve dihidroimidazofenantridinlerin (TIP'ler ve DIP'ler) sentezi için mikrodalga destekli IMDAF reaksiyonları yer almaktadır (Gulbrandsen vd., 2017a).

Bu reaksiyonlar, tek kapta gerçekleştirilen bir IMDAF ve ardından gelen aromatizasyonu içerir. Benzer şekilde, 8-hidroksifenantridinler, mikrodalga destekli tek kapta gerçekleştirilen IMDAF reaksiyonları ve ardından gelen aromatizasyon kullanılarak N-propargil-orto-furilanilinlerden verimli bir şekilde sentezlenmiş ve bu yöntemin karmaşık polihalkalı aromatik sistemlerin oluşturulmasındaki çok yönlülüğünü göstermiştir (Gulbrandsen vd., 2019a).

### 2.2. IMDAF Reaksiyonlarını Etkileyen Faktörler:

Furanlarla gerçekleştirilen molekül içi Diels-Alder reaksiyonları (IMDAF), etkili bir sentetik araçtır ve verimlilikleri, pozisyonel seçicilikleri ve stereoseçicilikleri, en

önemlisi dien, dienofil ve bağlayıcı grup üzerindeki sübstitüentlerin etkileri ve çözücünün etkileri olmak üzere birçok faktörden büyük ölçüde etkilenir. Kapsamlı çalışmalar, bu faktörler arasındaki karmaşık etkileşimi aydınlatmıştır.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) çalışmaları da dahil olmak üzere teorik araştırmalar, çözücü, sübstitüentler ve katalizörlerin halkalaşma-retrohalkalaşma dengeleri, aktivasyon enerjileri ve ürün stabilitesi üzerindeki etkilerini anlamak için kullanılmış ve bu reaksiyonların yörünge kontrollü doğasını doğrulamıştır (Gara vd., 2021c). Diels-Alder reaksiyonlarına dayalı yeni bileşikler için hesaplamalı tasarımlar da önerilmiş ve sentezlerinin uygulanabilirliği ve mekanizmaları hakkında bilgiler sağlamıştır. (Yang vd., 2024)

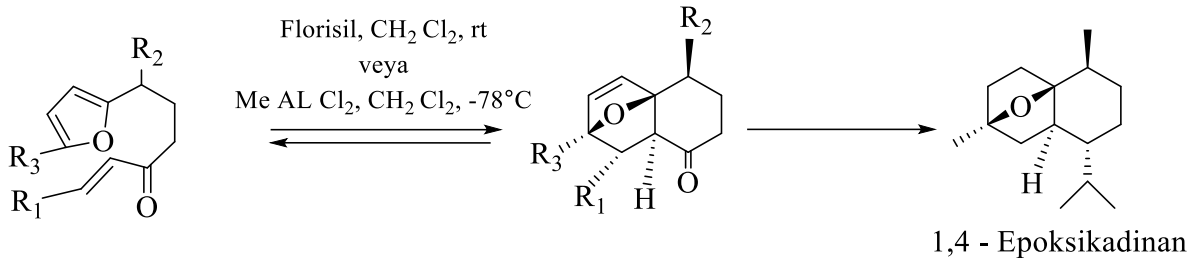
### 2.2.1. Birleştirici grup, dien ve dienofil üzerindeki sübstitüentlerin etkileri

***Köprüleme Zinciri Uzunluğu ve Yapısı (Bağlayıcı Zincir Uzunluğu):***

Dien ve dienofil arasındaki bağlantı zinciri, genellikle bağlayıcı veya bağlayıcı grup olarak adlandırılır, Bağlayıcının uzunluğu ve yapısı, substratın reaktivitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu bağlayıcının uzunluğu ve sübstitüsyon deseni, reaksiyon sisteminin konformasyonunu ve dolayısıyla halkalaşma kolaylığını önemli ölçüde etkileyebilir.

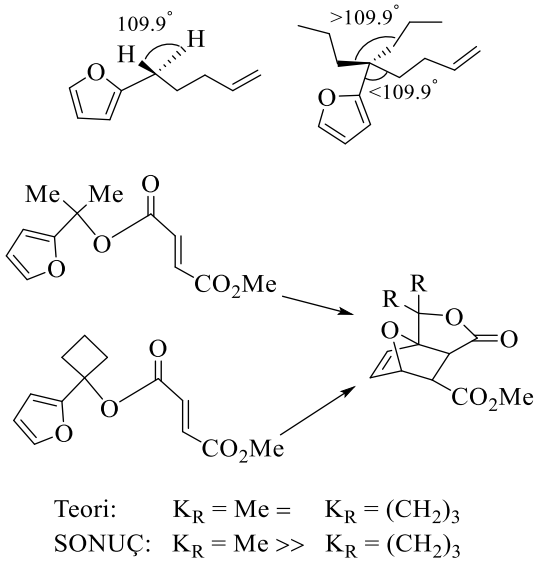
Bağlayıcının uzunluğu, IMDAF reaksiyonunun seyrini önemli ölçüde etkileyebilir. 3 atomlu ve 4 atomlu bağlayıcılara sahip substratları içeren reaksiyonlar genellikle başarılıdır, çünkü sırasıyla termodinamik olarak tercih edilen 5 ve 6 üyeli köprüleme halkalarının oluşumuyla sonuçlanırlar. Bununla birlikte, 2 atomlu ve 5 atomlu bağlayıcılarla substratların reaksiyonları, sırasıyla termodinamik olarak daha az kararlı 4 üyeli halkaların veya kinetik olarak tercih edilmeyen 7 üyeli halkaların oluşumu nedeniyle nadiren başarılı olur.

Furan ve dienofili birbirine bağlayan bağlayıcı zincirin uzunluğu ve esnekliği, başarılı halkakatılma için çok önemlidir. Dört karbon atomlu bir yan kol sıklıkla kullanılır ve oksatrisiklo ürünlerin iyi ila mükemmel verimlerini sağladığı gösterilmiştir (Şekil 2.9) (Yang vd., 2024).




**Şekil 2.9.** Dört karbonlu bağlayıcıdan oksatrisiklo ürünlerin oluşum reaksiyonu

Bağlayıcıdaki bir heteroatom veya bir karbon atomundaki sübstitüentler reaktiviteyi artırabilir.(Crawford vd., 2003b) İkincisini desteklemek için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak, Thorpe-Ingold etkisi – iki geminal sübstitüent arasındaki etkileşimler nedeniyle bir molekülün iki kısmı arasındaki reaktivitenin artması. Tetrahedral bir merkezdeki sübstitüentlerin boyutunun artması, sterik etkileşimler nedeniyle aralarındaki açının artmasına neden olur. Bu, diğer iki grup arasındaki açıyı azaltır, dien ve dienofili birbirine daha da yaklaştırır, böylece halkalaşma daha olası hale gelir (Şekil 2.10) (Jung ve Gervay, 2002a).




**Şekil 2.10.** Thorpe-Ingold etkisi

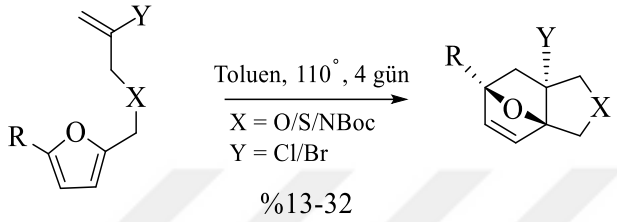
Bu teoriyi geçersiz kılmak için sübstitüe edilmiş IMDAF substratları kullandılar. Thorpe-Ingold yönergelerini izleyerek, açı sıkıştırmasını teşvik etmeyen siklobütil sübstitüe fumarat substratının (şekil 2.10), açıyı teşvik eden dimetil sübstitüe substratla aynı oranda halkalaşmaya uğraması gerekir. Bu durum böyle değildi. Bunun yerine, dimetil sübstitüesi çok daha hızlı bir halkakatılmaya izin verdi, bu nedenle bu merkezi metilende dialkil sübstitüesinin neden olduğu başka bir etkinin söz konusu olduğu sonucuna vardılar. Bu, en azından kısmen (Bruice ve Pandit, 2002) tarafından savunulan Reaktif Rotamer Etkisi olabilir. Bu, sübstitüe edicilerin neden olduğu itmenin, verimsiz rotamer dağılımlarının sayısını azaltması nedeniyle, geminal sübstitüe üzerine halkalaşma hızının nasıl arttığını açıklar (Parrill ve Dolata, 1994), (Parrill ve Dolata, 1996).

Rotamer hesaplamalarının halkalaşma hızıyla neden korelasyon göstermediğini açıklamak için Kolaylaştırılmış Geçiş Hipotezi'ni geliştirdiler. En düşük enerjili substrat konformerleri, bitişik karbonlardaki sübstitüe edicilerin örtüşmek yerine kademeli olduğu konformerlerdir. Buna karşılık, geçiş durumunda (TS) sübstitüe ediciler nispeten örtüşür, bu nedenle temel durumdan (GS) TS'ye erişmek için bağ rotasyonu gerçekleşmelidir. En hızlı halkalaşmalar, kademeli GS'nin benzer substratlara kıyasla nispeten yüksek enerjili (kararsızlaşmış) olduğu ve karşılık gelen TS'nin daha düşük enerjili olduğu durumlardır. Sübstitüentlerin eklenmesi hem kademeli hem de örtüşen konformasyonları kararsızlaştırır, ancak etki örtüşen konformasyonlardan ziyade kademeli konformasyonlar için daha büyüktür (Anderson vd., 1978).

Buna göre, daha fazla sübstitüe edilmiş substrat için TS'ye giden dönme bariyeri (ve dolayısıyla aktivasyon entalpisi) daha düşüktür. En hızlı halkalaşmalar, temel durumun kararsızlaştığı, sübstitüentlerin karbon zinciri boyunca kademeli olarak yerleştirildiği ve geçiş durumunun daha kararlı, yani daha düşük enerjili olduğu durumlardır. Bu daha düşük enerjili geçiş durumuna ulaşmak için bağ rotasyonu gerçekleşmelidir ve bu da sübstitüsyon tarafından desteklenir (Anderson vd., 1978). Bu, başlangıç molekülüne değil, geçiş durumuna odaklanarak, tüm olası konformerler üzerinden ortalama olarak substratın enerjisini açıklar.

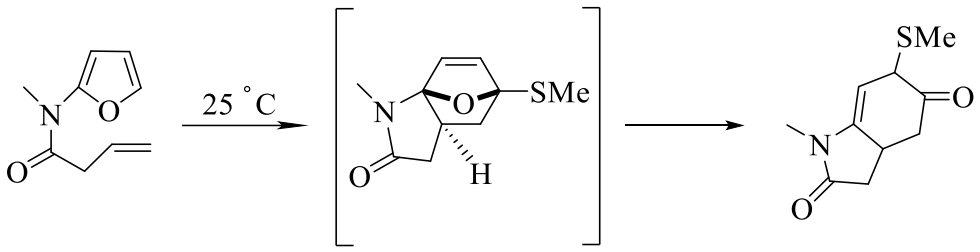
Bağlayıcıda heteroatom gruplarının varlığının, yalnızca karbondan oluşan bağlayıcılarla gerçekleşmeyecek IMDAF reaksiyonlarını kolaylaştırabileceği bilinmektedir.

Örnek, dienofil bileşeni olarak haloalkenler taşıyan furanların molekül içi Diels-Alder halkakatılmasıdır (Şekil 2.11) (Chemistry ve 2024, 2024), (Demircan vd., 2006).



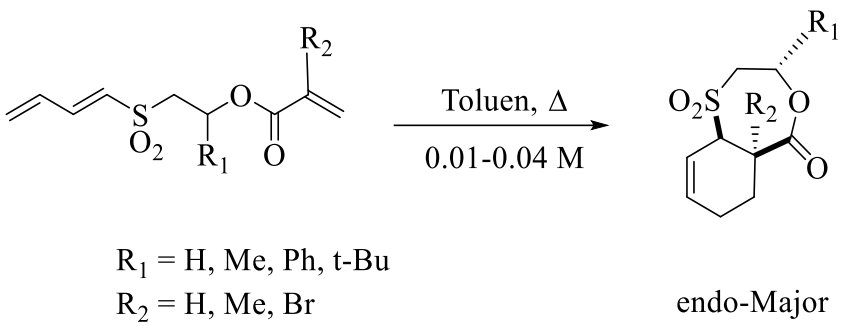

**Şekil 2.11.** Dienofil bileşeni olarak haloalkenler taşıyan furanların molekül içi Diels-Alder halkakatılması

Bağlayıcı içindeki bir karbonil grubunun yerleştirilmesi, reaksiyon hızını etkileyen konformasyonel etkiler de yaratabilir. (Şekil 2.12) (S. K. Bur vd., 2002), (Shea vd., 1990).




**Şekil 2.12.** Bağlayıcı içindeki bir karbonil grubunun yerleştirilmesi

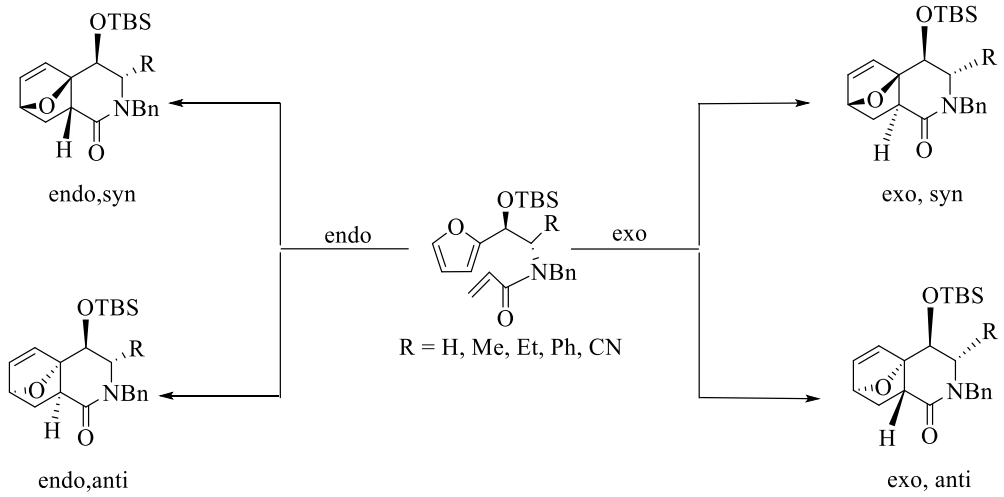
β-açiloksisülfonil bağlayıcıların kullanımı, tam regio-seçicilik ve yüksek endo/ekzo-seçicilik ile termal olarak desteklik edilen IMDAF reaksiyonlarını elde etmek için de gösterilmiştir; verimler ve stereoseçicilikler, bağlayıcı üzerindeki sübstitüentin hacmiyle orantılıdır (Şekil 2.13) (Chumachenko, 2005).




**Şekil 2.13.** IMDAF reaksiyonlarını gerçekleştirmek için termal olarak desteklenen β-açiloksisülfonil bağlarının kullanılması

"Gem-dialkil etkisi", bağlayıcı gruptaki sübstitüentlerle ilgili önemli bir olgudur; burada geminal alkil grupları halkalaşma reaksiyonlarını hızlandırabilir. Bu hızlanma, entalpi temeline atfedilmiştir.

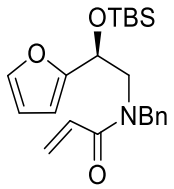
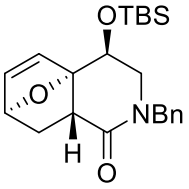
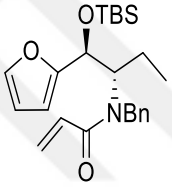
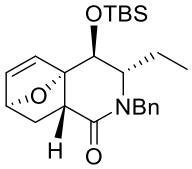
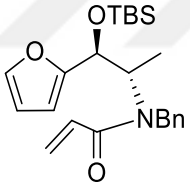
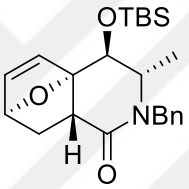
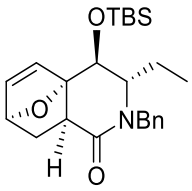
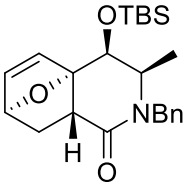
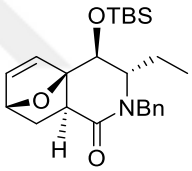
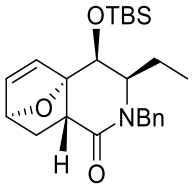
Bu tür etkiler, bağlayıcı içindeki sterik hacmin ve elektronik özelliklerin, reaksiyona giren ortakları nasıl önceden organize edebileceğini ve molekül içi halkalaşmayı nasıl kolaylaştırabileceğini vurgular. Furil sübstitüe edilmiş kiral etanolamidlerin IMDAF reaksiyonlarının stereokimyasının, etanolamid sübstitüentlerinin boyutuna bağlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.14) (Tromp vd., 2003a).



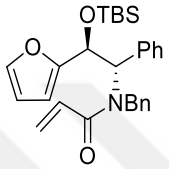
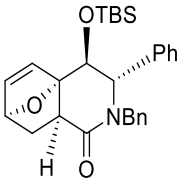
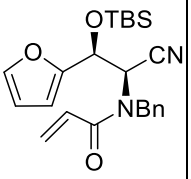
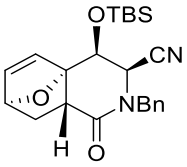
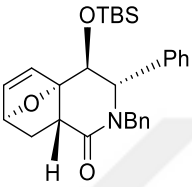
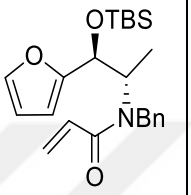
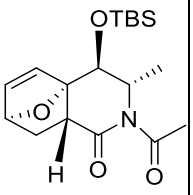
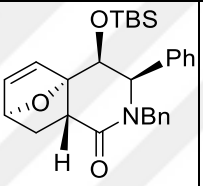

**Şekil 2.14.** Furil sübstitüe edilmiş kiral etanolamidlerin IMDAF reaksiyonlarının stereokimyasına etkisi

Küçük sübstitüentler (H, Me, CN) genellikle belirli bir stereoizomerin özel oluşumuna neden olmuştur (Çizelge 2.1) (Tromp vd., 2003a).

**Çizelge 2.1.** Küçük sübstitüentlerin oluşturduğu çeşitli stereoizomer yapıları

| GİRİŞ | ETANOLAMİD | ÜRÜN | % VERİM | GİRİŞ | ETANOLAMİD | ÜRÜN | % VERİM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 |  |  exo, anti | 90 | 3 |  |  exo, anti | 42 |
| 2 |  |  exo, anti | 74 | | |  endo, anti | 20 |
| | |  exo, anti | 10 | | |  exo, syn | 22 |
| | | | | | |  exo, anti | 7 |

**Çizelge 2.1.** Küçük sübstitüentlerin oluşturduğu çeşitli stereoizomer yapıları (devam)

| GİRİŞ | ETANOLAMİD | ÜRÜN | % VERİM | GİRİŞ | ETANOLAMİD | ÜRÜN | % VERİM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 |  |  endo, anti | 42 | 5 |  |  exo, anti | 87 |
| | |  exo, anti | 8 | 6 |  |  exo, anti | 47 |
| | |  exo, anti | 11 | | | | |

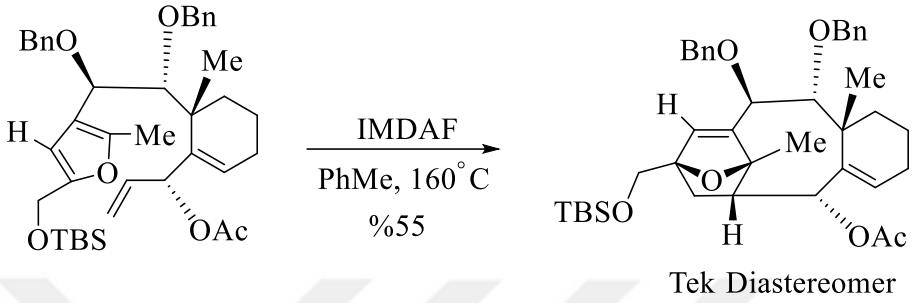
***Dienofilin Doğası ve Sübstitüsyon Modeli:***

Dienofilin reaktivitesi çok önemlidir, çünkü dienofilin IMDAF reaksiyonları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

α,β-doymamış ketonlar gibi monoaktive edilmiş dienofiller, kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Harwood, Leeming, vd., 1988a). Dienofil üzerindeki elektron çekici gruplar genellikle reaktiviteyi artırır (Ramimoghadam vd., 2024b). Örneğin, çalışmalar, elektron çekici gruplar içerenler gibi yüksek oranda aktive edilmiş dienofillerin, verimli halkakatılma için gerekli olduğunu göstermiştir (Prajapati vd., 1993).

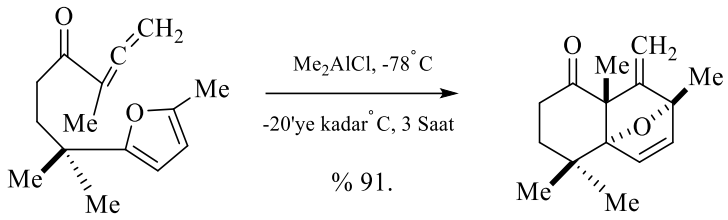
Ayrıca, bir dienofil üzerindeki halojen değişiminin reaksiyonları önemli ölçüde yavaşlayan ve termodinamik olarak daha az uyumlu hale gelen modeller.

Bununla birlikte, dienofil üzerindeki spesifik sübstitüentlerin varlığı da stereokontrolü etkileyebilir; örneğin, dienofil alkenin allilik pozisyonundaki bir asetoksi grubunun stereokimyası, istenen stereoizomerlerin elde edilmesinde kritik olabilir (**Ş**ekil 2.15) (Hu vd., 2018b).




**Şekil 2.15.** Dienofil alkenin allilik pozisyonundaki bir asetoksi grubunun sterioizomer eldesindeki etkisi

Furil birimi içeren allenik ketonlar da dienofil olarak davranarak oksatrisiklik sistemler oluşturabilir (**Ş**ekil 2.16) (Jung ve Min, 2005a).



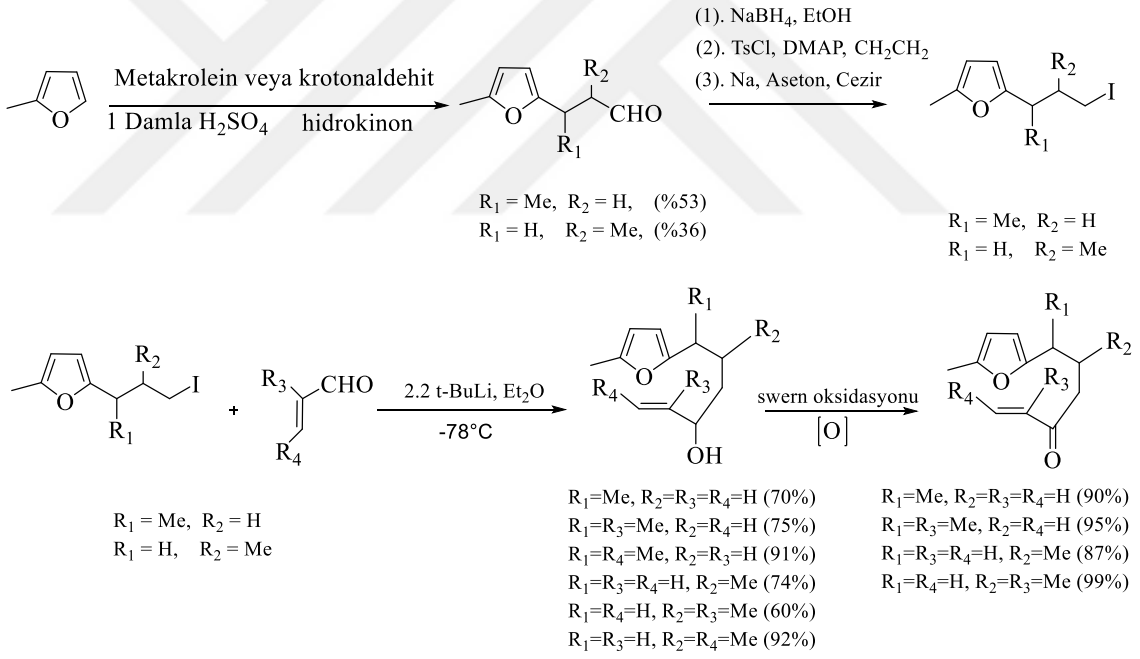

**Şekil 2.16.** Furil birimi içeren ve dienofil olarak davranabilen allenik ketonlar

Ayrıca, fonksiyonelleştirilmiş fenantridinlere yol açan orto-furil(alkenilamino)arenlerin IMDAF halkalaşmanın sonucunun, hem dienofil hem de aren bileşenlerinin sübstitüent desenlerine büyük ölçüde bağlı olduğu bulunmuştur. 5-vinil-1,3-sikloheksadienlerin molekül içi halkakatılmaları üzerine yapılan (DFT) hesaplamaları, dienofil bükülmesinin ve sübstitüent etkilerinin reaksiyon hızlarını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Çalışma, halkakatılma geçiş durumunun geometrisinin, dienofilin alışılmadık bir şekilde bükülmesini içerdiğini, endo sübstitüentini nispeten sterik açıdan serbest bir pozisyona ve exo sübstitüentini oldukça kalabalık bir pozisyona yerleştirdiğini bulmuştur.

***Furan Halkasının Sübstitüsyon Deseni:***

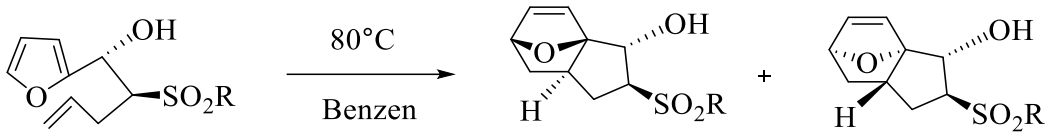
Furan aromatik bir heterohalkalı bileşik olmasına rağmen, aromatikliğinin bozulmasının enerji maliyeti nedeniyle aromatik olmayan dienlere kıyasla daha düşük reaktiviteyle de olsa Diels-Alder halkakatılma reaksiyonlarına girebilir (Albert Padwa ve Flick, 2013b). Furan halkasındaki sübstitüentlerin elektronik ve sterik özellikleri, IMDAF reaksiyonlarında kritik bir rol oynar.

IMDAF reaksiyonlarının furan-dien bileşeni, sübstitüentlerden önemli ölçüde etkilenebilir. Örneğin, (±)-1,4-epoksikadinanın sentezinde, furan-dien üzerindeki spesifik yan zincir sübstitüentlerinin varlığı araştırılmış ve bunların IMDAF reaksiyonu üzerindeki etkisi gösterilmiştir (**Ş**ekil 2.17) (Rogers vd., 2011a).




**Şekil 2.17.** Furan üzerindeki spesifik yan zincir sübstitüentlerinin varlığı ve bunların IMDAF reaksiyonu üzerindeki etkisi

2-Sülfon sübstitüe edilmiş 1-furil-4-penten-1-olleri içeren başka bir çalışma, sülfon üzerindeki alkil grubunun sterik gereksinimlerinin artmasının, IMDAF reaksiyonunda reaksiyon hızlarını ve ürün verimlerini artırdığını göstermiştir (**Ş**ekil 2.18) (McNelis vd., 1994a).

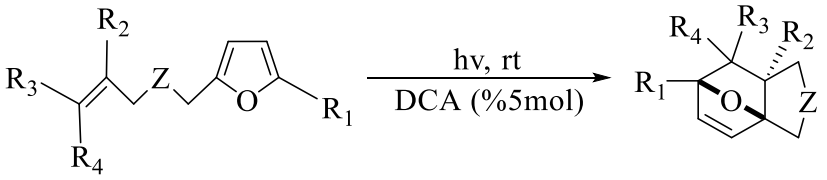



| R | ZAMAN (gün) | VERIM |
|---|---|---|
| Me | 9 | %78 |
| ph | 3 | %93 |
| t-Bu | 1.7 | %97 |

**Şekil 2.18.** Sülfon üzerindeki alkil grubunun sterik gereksinimlerinin artmasının, IMDAF reaksiyonunda reaksiyon hızlarını ve ürün verimlerini arttırması

Bu, hem elektronik hem de sterik faktörlerin reaktiviteye katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Furanların maleik anhidrit ile Diels-Alder reaksiyonlarını inceleyenler gibi hesaplamalı çalışmalar, dien üzerindeki sübstitüent etkilerinin reaktiviteyi ve endo-ekso seçiciliğini önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur (Cioc vd., 2022). Bu reaksiyonlardaki reaktivite etkisinin gücünün, piroller > furanlar > siklopentadienler > bütadienler sırasını izlediği ve bunun en düşük boş moleküler orbital (LUMO) enerjisiyle yüksek oranda ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu, dien reaktivitesini anlamada sınır orbital teorisinin önemini vurgulamaktadır (Qiu, 2015).

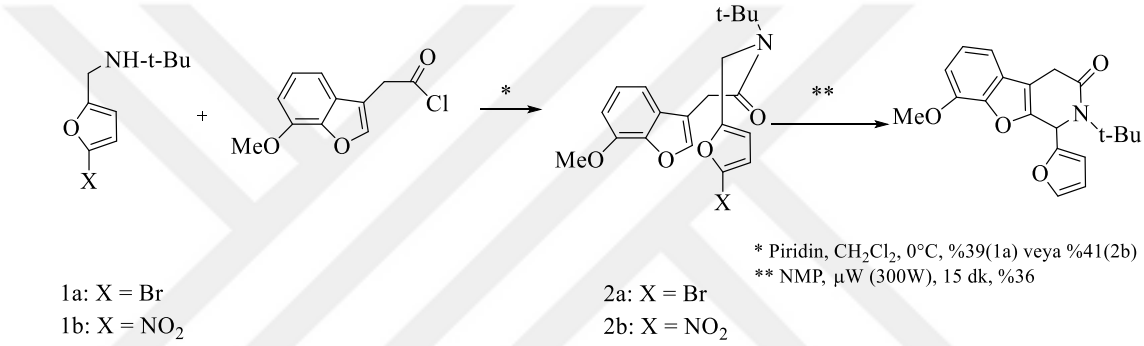
**Alkil Sübstitüentler:** Furan halkasında, özellikle 2 konumunda, alkil sübstitüentlerin varlığı, halkakatılmanın kolaylığını ve stereokimyasını etkiler (Harwood, Leeming, vd., 1988b) Örneğin, furan ve aktif olmayan alkenler arasında fotosensitize edilmiş molekül içi Diels-Alder tipi halkakatılmalar, furan alkil sübstitüe olduğunda yüksek stereoseçimlilik ile gerçekleşir (**Ş**ekil 2.19) (Arai vd., 2010a).




**Şekil 2.19.** Fotosensitize edilmiş molekül içi Diels-Alder tipi halkakatılmalar

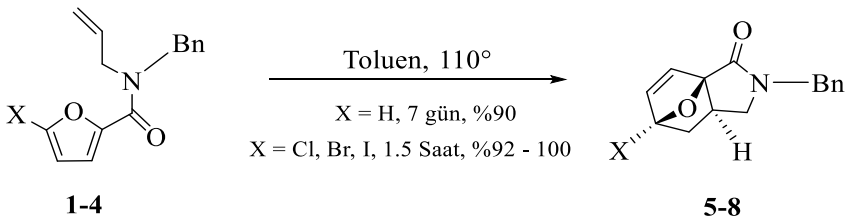
Dien olarak görev yapan stiren türevleri ve dienofil olarak akrilamid bağlamında, dienin C-1'indeki bir metil grubunun reaksiyonu inhibe ettiği bulunmuştur; bu da reaksiyon merkezi yakınındaki sterik engelleme ve elektronik faktörlerin önemini göstermektedir.

**Elektron Çekici Gruplar:** Siyano grupları gibi elektron çekici gruplar, daha az aktif dienofiller kullanıldığında IMDAF reaksiyonunu engelleyebilir (Prajapati vd., 1993). Tersine, 5-halo ve 5-nitro sübstitüe furanlar araştırılmış olup, 5-nitro sübstitüentinin bazen reaksiyon sonucunu sübstitüe edilmemiş furanlara kıyasla önemli ölçüde değiştirdiği görülmüştür (**Ş**ekil 2.20) (Crawford vd., 2003b) (Mance vd., 2002a).




**Şekil 2.20.** 5-Nitro sübstitüentinin reaksiyon sonucunu değiştirmesi

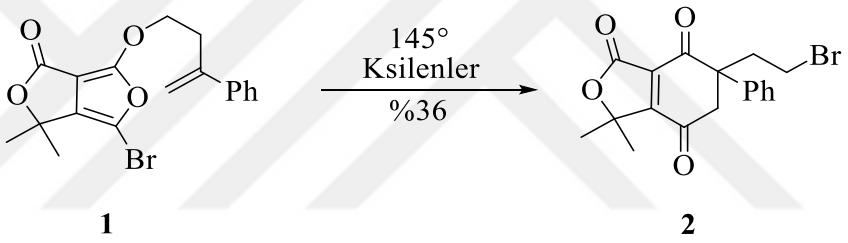
4 Halo-sübstitüe furanlar **1–3** (X = Cl, Br, I), 90 dakika içinde yüksek verimle halka ürün **5–7** oluşturmak için termal IMDAF reaksiyonuna girerken, sübstitüe edilmemiş bileşik **4**'ün (X = H) reaksiyonunun aynı koşullar altında tamamlanması ve **8**'i oluşturması 7 gün sürmüştür (Şekil 2.21). Furan halkasının 5-pozisyonuna bir halojen sübstitüe eklendiğinde reaksiyon hızındaki belirgin artış genel görünmektedir ve reaksiyon ekzotermisitesindeki artışa atfedilmiştir.




**Şekil 2.21.** Furan halkasının 5-pozisyonuna bir halojen sübstitüe eklendiğinde reaksiyon hızındaki belirgin artış

Padwa, furan halkasının 5 pozisyonundaki bir bromo-sübstitüentinin, N-alil-2-amidofuranların molekül içi Diels-Alder reaksiyonlarının hızları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu keşfetmiştir.

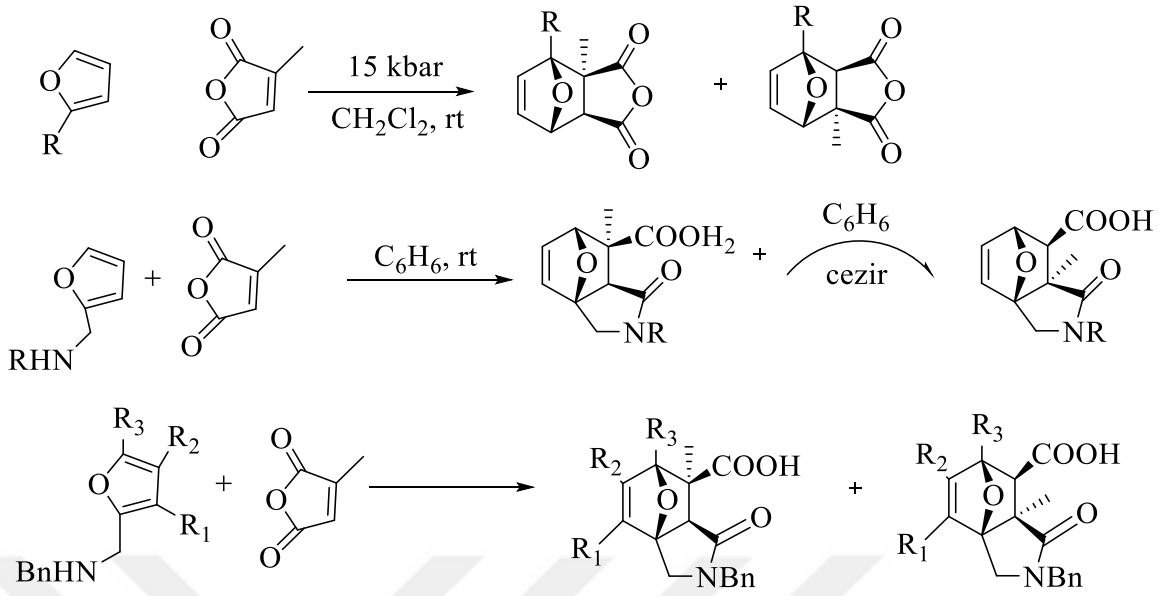
İlgili bir çalışmada Padwa, Rh(I) katalizli bir diazomalonat ester halkalaşması yoluyla sentezlenen 5-bromofuran **1**'in IMDAF reaksiyonunu araştırdı. İlginç bir şekilde, **1**'in termal halka katılması sorunsuz bir şekilde ilerleyerek bromür **2**'yi (Şekil 2.22) oluşturdu. Bu ürünün, başlangıçtaki oksabisiklik halka ürününün parçalanmasıyla oluştuğu ve bromür iyonunu dışarı atan bir zwitteriyonik ara ürün verdiği varsayılmaktadır. Bromür iyonu daha sonra oksonyum iyonunun bitişik metilen pozisyonuna saldırarak **2**'yi oluşturur.




**1** **2**

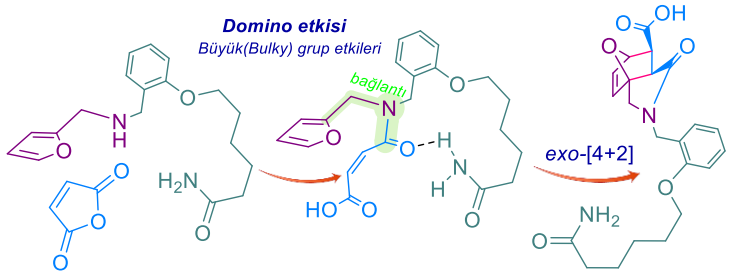
**Şekil 2.22.** 5-Bromofuranın termal halkakatılma reaksiyonu

**Regioseçimlilik Kontrolü:** Furan halkasındaki sübstitüentler regioseçimliliği kontrol edebilir. Örneğin, furfurilsitrakonyamik asitlerin IMDAF reaksiyonunda, furan halkasındaki sübstitüentler ve reaksiyon koşulları, halkakatılma ürünlerinin metil ve aminometilen sübstitüentlerinin 1,3-ilişkisinde olup olmadığını veya termodinamik kontrol altında yeniden düzenlenmeye uğrayıp uğramadığını belirler (**Ş**ekil 2.23) (Murali vd., 2001b).




**Şekil 2.23.** Furfurilsitrakonyamik asitlerin IMDAF reaksiyonundaki rolü

**Hacimli Grup Etkisi:** Son araştırmalar, bağlayıcı kısma bağlı büyük O-alkil veya amidoalkil gruplarının IMDAF halkalasmaşına etkisini vurgulamaktadır. Sterik ve kovalent olmayan etkileşimler, alkil zincir uzunluğu, amid rotasyonel izomerizmi ve çözücü polaritesi, bu reaksiyonların karmaşıklığına katkıda bulunur (Şekil 2.24) (Yildirim ve Siraj, 2025).




**Şekil 2.24.** Bağlayıcı kısma bağlı büyük O-alkil veya amidoalkil gruplarının IMDAF halkalaşmasına etkisi

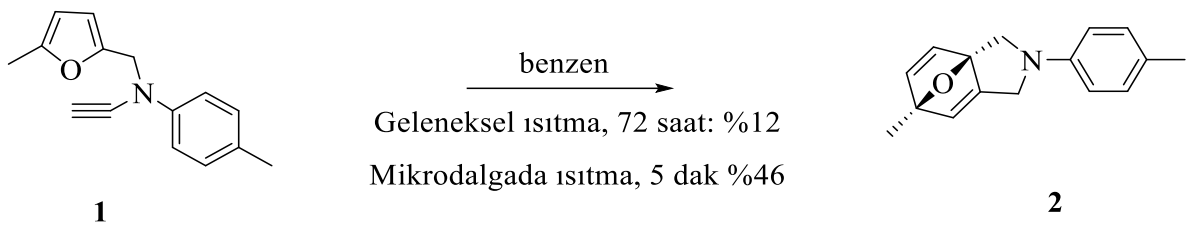
**Reaksiyon Koşulları:** IMDAF reaksiyonunun başarılı olması için iki engelin aşılması gerekir; furan halkasının 6π-aromatikliğinin giderilmesi ve gergin bir oksabisiklo[2.2.1]heptan halka sisteminin oluşumu. Sonuç olarak, aktive edilmemiş substratların IMDAF reaksiyonlarını hızlandırmak için Lewis asidi katalizörlerinin

kullanımı, yüksek basınç koşulları ve mikrodalga hızlandırma gibi birçok yöntem incelenmiştir.

***Sıcaklık:*** IMDAF reaksiyonları tipik olarak termal işlemlerdir (Namboothiri vd., 2005b). Diels-Alder reaksiyonlarının termal tersinirliği özellikle termal olarak tersine çevrilebilir yapıştırıcılar gibi uygulamalarda da kritik bir husustur (Ramimoghadam vd., 2024c).

Bununla birlikte, mikrodalga ışınımı, IMDAF reaksiyonlarını teşvik etmek için başarıyla kullanılmış ve genellikle geleneksel ısıtmaya kıyasla daha iyi verimler ve daha kısa reaksiyon süreleri sağlamıştır (Gulbrandsen vd., 2017b) (Gulbrandsen vd., 2014b) (Gulbrandsen vd., 2019b) (Mance ve Jakopčić, 2005).

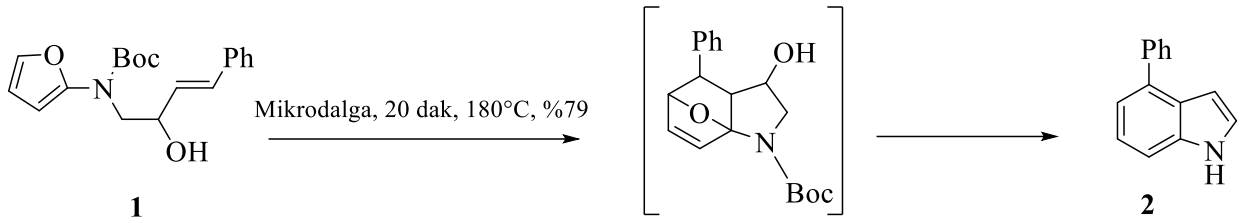
Mikrodalga hızlandırma, aksi takdirde yavaş olan substratların IMDAF reaksiyonlarını kolaylaştırmak için özellikle yararlıdır. Örneğin, Mance, aktifleştirilmemiş substrat **1**'nin mikrodalga ısıtma koşulları altında IMDAF reaksiyonunun, klasik termal koşullara kıyasla daha kısa reaksiyon sürelerinde daha yüksek halkakatılma **2** verimi sağladığını göstermiştir (Şekil 2.25) (Gulbrandsen vd., 2019b).




**1** **2**

**Şekil 2.25.** Aktifleştirilmemiş substrat **1**'nin mikrodalga ısıtma koşulları altında IMDAF reaksiyonu

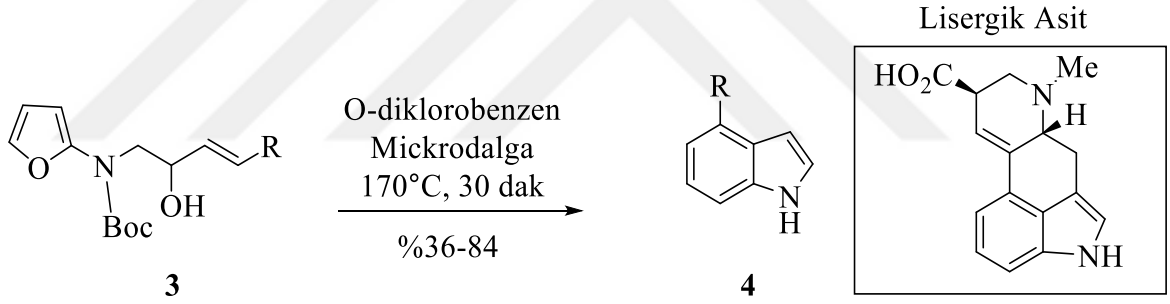
Mikrodalga ısıtma, IMDAF'deki aromatikliğin bozulmasına karşı yüksek enerji bariyerini aşmak için yararlı bir yöntemdir. Reaksiyon süresini kısaltabilir ve geleneksel ısıtmanın yalnızca bozunma ürünlerine yol açtığı reaksiyonlara olanak sağlayabilir; bu durum Wipf tarafından gösterilmiştir. Toluende **1**'in geri akışla ısıtılması bozunmuş başlangıç maddesi verirken, 20 dakika mikrodalga ışınlaması %79 verimle **2**'yi vermiştir. Başlangıçtaki [4+2] halkakatılma ürünü, oksijen köprüsü halkasının kırılmasına, dehidrasyona ve aromatizasyona uğrayarak indolü verdi (Şekil 2.26).




**1** **2**

**Şekil 2.26.** Başlangıçtaki [4+2] halkakatılma ürünü, oksijen köprüsü halkasının kırılması, dehidrasyona ve aromatizasyona uğrayarak indolü oluşturması

Anahtar adım olarak bir IMDAF reaksiyonunu içeren 4-sübstitüe indollere yönelik özlü bir yaklaşım, Wipf tarafından bildirilmiştir. Doymamış N-(2-furanil) amino alkollerin **3** (doymamış aldehitlere lityumlanmış alkilaminofuranların eklenmesiyle hazırlanan) molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonu, mikrodalga koşulları altında iyi verimlerle 4-sübstitüeli indol **4**'ü verdi (Şekil 27).




**3** **4**

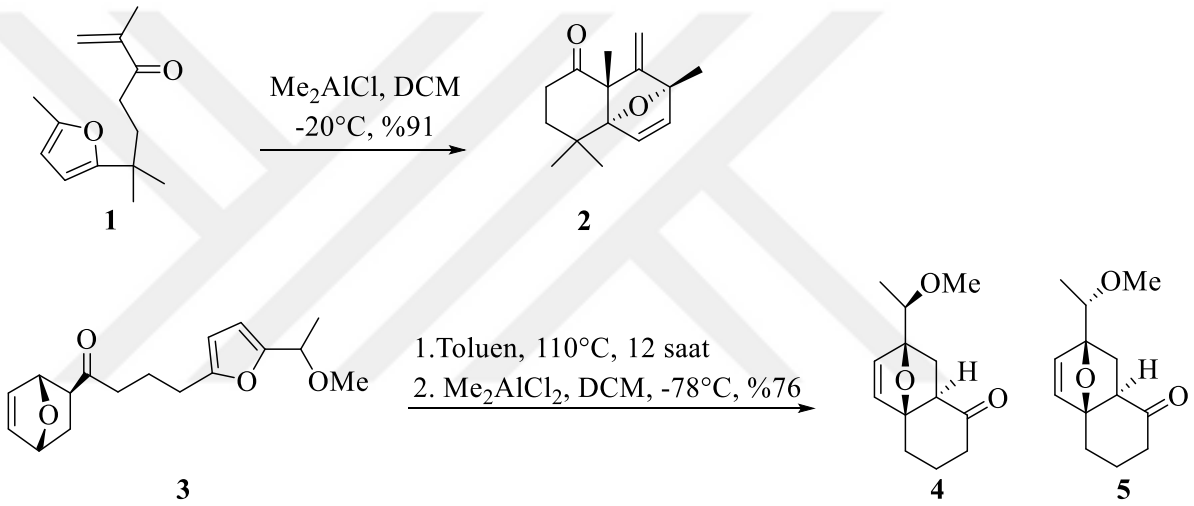
**Şekil 2.27.** Doymamış N-(2-furanil) amino alkollerin molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonu ile mikrodalga koşulları altında indole dönüşmesi

Reaksiyon, başlangıçta [4+2] halkalaşma, oksabisiklo[2.2.1] halka sisteminin kesilmesi, çift dehidratasyon ve ardından indol halka sistemini oluşturmak için aromatizasyon ile ilerledi. (Harwood, Leeming, vd., 1988a) İlginç bir şekilde, **3**'nin termal koşullar altında (toluen, geri akış, 48 saat) denenen halkakatılma reaksiyonları ayrışma ürünlerine yol açtı.

***Basınç:*** Yüksek basıncın, α′-benziltiyofuran substratları ile gösterildiği gibi, IMDAF reaksiyonlarını verimli ve yüksek stereoseçimlilik ile yönlendirdiği gösterilmiştir (Harwood vd., 1991a).

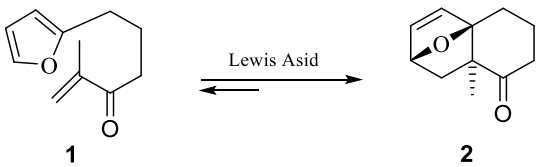
***Kataliz:*** Lewis asit katalizi, hem IMDAF reaksiyonunu hızlandırmak hem de stereokimyayı kontrol etmek için kullanılabilir. Jung, AB halka sistemlerinin sentezini araştırırken allenil keton **1** üzerinde Lewis asit destekli bir IMDAF kullandı (Şekil 2.28) (Jung ve Min, 2007).

Lewis asidinin ketona şelasyonu, elektronca zengin dienofilden elektron yoğunluğunu çekerek, halkakatılmanın gerçekleşmesi için LUMO'nun enerjisini yeterince düşürür. (Hill vd., 2011a) **3** üzerinde bir retro-diels-alder reaksiyonu ve ardından Lewis asidi katalizli bir IMDAF reaksiyonu bildirmiş ve bu reaksiyon **4** ve **5** karışımını vermiştir.




**Şekil 2.28.** Allenil keton **1** üzerinde Lewis asit destekli bir IMDAF kullanımı

Metilalüminyum diklorür gibi Lewis asitleri, IMDAF reaksiyonlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Diels-Alder dengesini ürünlere doğru kaydırabilirler, bu da katalitik miktarlarda bile verimi artırır (Şekil 2.29), (Çizelge 2.2) (Hill vd., 2011b).



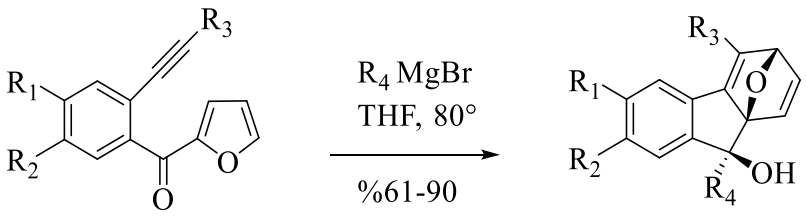

**Şekil 2.29.** Metilalüminyum diklorür gibi Lewis asitleri, IMDAF reaksiyonlarında kullanımı

**Çizelge 2.2.** Çeşitli Lewis asitlerinin bileşik 1'in IMDAF reaksiyonuna etkisi

| | Lewis asit | Koşullar | Oran 2:50 |
|---|---|---|---|
| 1 | $ZnI_2$ | 1 h, -78°C<br>3 h, r.t.<br>39 h, r.t. | 100:0<br>69:31<br>65:35 |
| 2 | $SnCl_4$ | 1 h, -78°C | 24:76 |
| 3 | $BF_3.Et_2O$ | 2.5 h, -78°C<br>3.5 h, -50°C | 28:72<br>28:72 |
| 4 | $TiCl_4$:$Ti(OPr)_4$ | 4.5 h, -78°C<br>2.5 h, -50°C | 32.:68<br>32:68 |
| 5 | $EtAlCl_2$ | 2.5 h, -78°C<br>2.5 h, -50°C | 35:65<br>35:65 |
| 6 | $MeAlCl_2$ | 2.5 h, -78°C<br>2.5 h, -50°C | 35:65<br>35:65 |
| 7 | $Et_2AlCl$ | 2.5 h, -50°C | 35:65 |
| 8 | $Me_2AlCl$ | 2.5 h, -50°C | 32:68 |
| 9 | Florisil/$CH_2Cl_2$ | 14 gün, r.t veya 40°C | 100:0 |
| 10 | 2.0 M $CaCl_2$ | 4 gün, r.t. | 50:50 |

DFT araştırmaları ayrıca Lewis asit katalizörlerinin halkalaşma-retrohalkalaşma dengeleri, aktivasyon enerjileri ve ürün stabilitesi üzerindeki etkisini de incelemiştir (Gara vd., 2021c).

Polihalkalı fluorenofuran sistemlerinin sentezi için paladyum katalizli kademeli furan katılımlı Diels-Alder halkakatılma reaksiyonları da geliştirilmiştir (Gara vd., 2021c).
Birçok IMDAF reaksiyonu, furan dien partnerinin bir Lewis asidi ile şelasyonuyla da hızlandırılabilir. Son örneklerden biri, Liu ve Li tarafından bildirilen, aktive olmamış alkin dienofilleri taşıyan aril furanil ketonlar **1**'un kademeli Grignard Diels-Alder halkakatılma reaksiyonlarıdır (Chen vd., 2011).
Ketonlar **1**'a Grignard reaktiflerinin eklenmesi, iyi ila yüksek verimlerde oksabisikller **2** sağlayan hızlı termal IMDAF halkakatılmaya uğrayan şelatlı bir magnezyum türü verir (Şekil 2.30). Halkakatılma ürünleri **2**, oksijen köprüsü ve hidroksil grubunun sin yönelimli olduğu tek diastereomerler olarak elde edildi; bu durum büyük olasılıkla ilk Grignard katılması adımında oluşan magnezyum şelatının şelat kontrolü nedeniyledir.



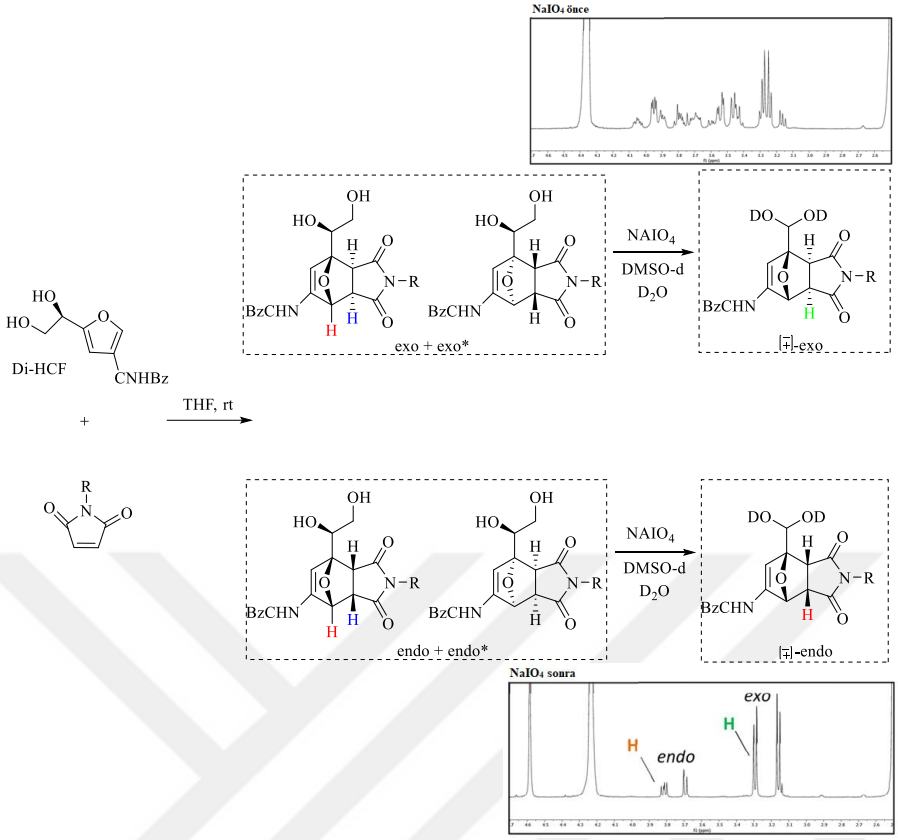

**1** **2**

**Şekil 2.30.** Termal IMDAF halkakatılmaya uğrayan şelatlı bir magnezyum türü verir

***Stereoseçicilik ve Regioseçimlilik:*** IMDAF reaksiyonları yüksek stereokontrol ile bilinir (Harwood vd., 1991a). Stereokimyasal sonuç, furan ve dienofil üzerindeki sübstitüentlerden etkilenebilir (Harwood, Leeming, vd., 1988a).

Örneğin, reaksiyonlar genellikle ekzo-geçiş durumu üzerinden ilerleyerek belirli diastereoseçiciliklere yol açar (Mertsalov vd., 2024c).

Diastereoseçici IMDAF reaksiyonları, (±)-1,4-epoksikadinane gibi karmaşık doğal ürünlerin sentezinde başarıyla uygulanmıştır (Rogers vd., 2011b).
Bazı durumlarda, fotosensitize reaksiyonlar yüksek stereoseçicilik elde edebilir (Arai vd., 2010b). Kiral furanların maleimidlerle Diels-Alder reaksiyonlarındaki π-yüzey seçiciliği de stereokimyasal sonuçlar üzerindeki ince kontrolü göstermektedir. (Şekil 2.31) (van der Loo vd., 2022).




Di-HCF'nin sübstitüe maleimidlerle Diels-Alder reaksiyonları, dört farklı diastereomer karışımı verir. Periodat oksidasyonu, NMR analizini kolaylaştırmak için yapıyı basitleştirir. Üstteki 1H-NMR spektrumu: periodat işleminden önce, alttaki 1H-NMR spektrumu: periodat işleminden sonra

**Şekil 2.31.** Kiral furanların maleimidlerle Diels-Alder reaksiyonlarındaki π-yüzey seçiciliği

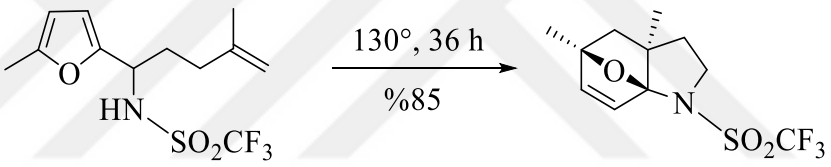
**Çizelge 2. 1** Di-HCF ile Diels-Alder reaksiyonunda maleimidler ve maleimid sübstitüentinin ürün üzerindeki etkisi

| NO | R | endo : exo[b] | endo : endo[b] | exo : exo[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | H | 4:6 | 1.0:1 | 3.0:1 |
| 2 | Me | 6:4 | 1.1:1 | 2.8:1 |
| 3 | Me | 3:7 | 1.4:1 | 2.6:1 |
| 4 | t-Bu | 3:7 | 1.0:1 | 3.0:1 |
| 5 | t-Bu | 3:7 | 0.8:1 | 2.3:1 |
| 6 | Bn | 4:6 | 1.2:1 | 3.5:1 |
| 7 | Bn | 2:8 | 1.0:1 | 3.1:1 |
| 8 | Ph | 3:7 | 1.2:1 | 3.0:1 |
| 9 | Ph | 3:7 | 4:6 | 2.4:1 |
| 10 | p-OMe-Ph | 3:7 | 1.1:1 | 2.7:1 |
| 11 | p-$NO_2$-Ph | 4:6 | 1.5:1 | 2.7:1 |

Koşullar: THF, 1 M [Di-HCF], oda sıcaklığı, 24 saat. a 66 °C. b 1H-NMR ile

Herhangi bir molekül içi Diels-Alder halkakatılma reaksiyonunda olduğu gibi, IMDAF reaksiyonunun bölgesel seçiciliği, reaksiyona giren dien ve dienofil bileşenlerini birbirine bağlayan bağın uzunluğu tarafından kontrol edilir ve bu, reaksiyona giren ortaklardaki elektronik tercihleri geçersiz kılabilir. IMDAF reaksiyonlarının halka donüşümüne yatkınlığı nedeniyle, kısa bağlara sahip termal IMDAF reaksiyonları genellikle, dienofili furan halkasına bağlayan bağ yan kolunun oksabisiklo[2.2.1] ürününün oksijen köprüsüne göre yönlendirildiği termodinamik olarak daha kararlı ekzo-siklokatılma ürünleri verir. Bu, 2-triflorometansülfonamidofuran 1'ün termal IMDAF reaksiyonunda tek bir diastereomer olarak ekzo- halka ürün 2'nin oluşumuyla gösterilmiştir.(Şekil 2.32) (Rashatasakhon ve Padwa, 2003).

Bazı durumlarda, özellikle kinetik kontrol koşulları altında, daha az tercih edilen endo-halka ürün izole edilebilir.




**1** **2**

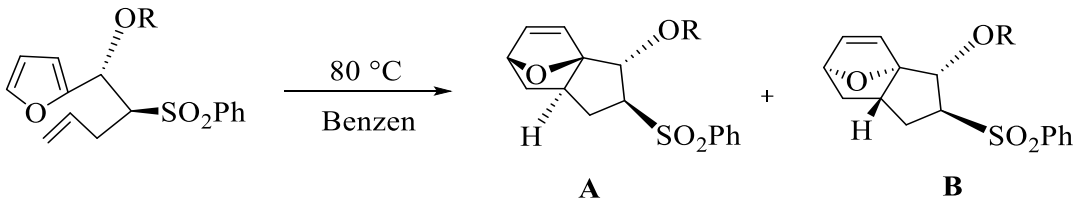
**Şekil 2.32.** 2-Triflorometansülfonamidofuran 1'nin termal IMDAF reaksiyonunda tek bir diastereomer olarak ekzo- halka ürün 2'nin oluşumu

### 2.2.2. IMDAF Reaksiyonlarında Çözücü Etkileri

Polarite ve hidrojen bağlama yeteneği gibi çözücü özellikleri, IMDAF reaksiyonları da dahil olmak üzere Diels-Alder reaksiyonlarının hızını ve seçiciliğini önemli ölçüde etkileyebilir.
Çözücü, geçiş durumunu ve ara ürünleri stabilize edebilir veya destabilize edebilir, böylece reaksiyon yolunu ve kinetiğini değiştirebilir.

Dien bileşeni olarak furan kullanan molekül içi Diels-Alder reaksiyonları üzerine yapılan erken çalışmalar, reaksiyon verimleri üzerindeki çözücü etkilerinin önemini vurgulamıştır.

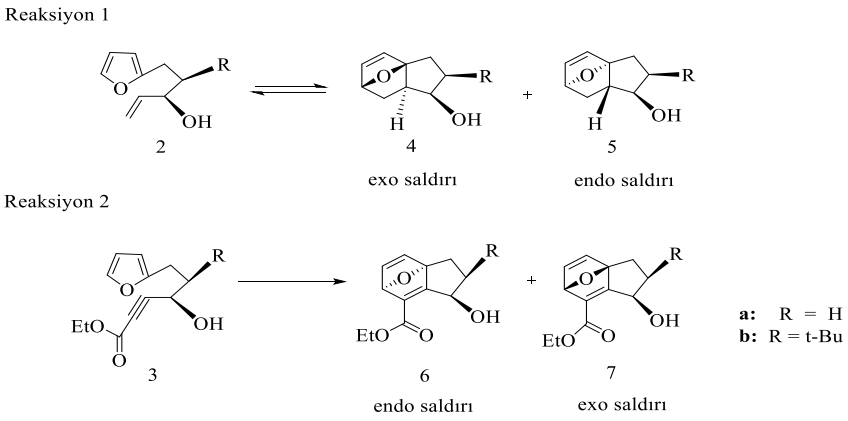
Bir dizi 2-sülfon sübstitüe edilmiş 1-furil-4-penten-1-ol'de, halkalaşma reaksiyonları üzerindeki sübstitüe ve çözücü etkilerini nicelleştirmek için ayrıntılı kinetik çalışmalar yapılmıştır (Şekil 2.33) (McNelis vd., 1994b).



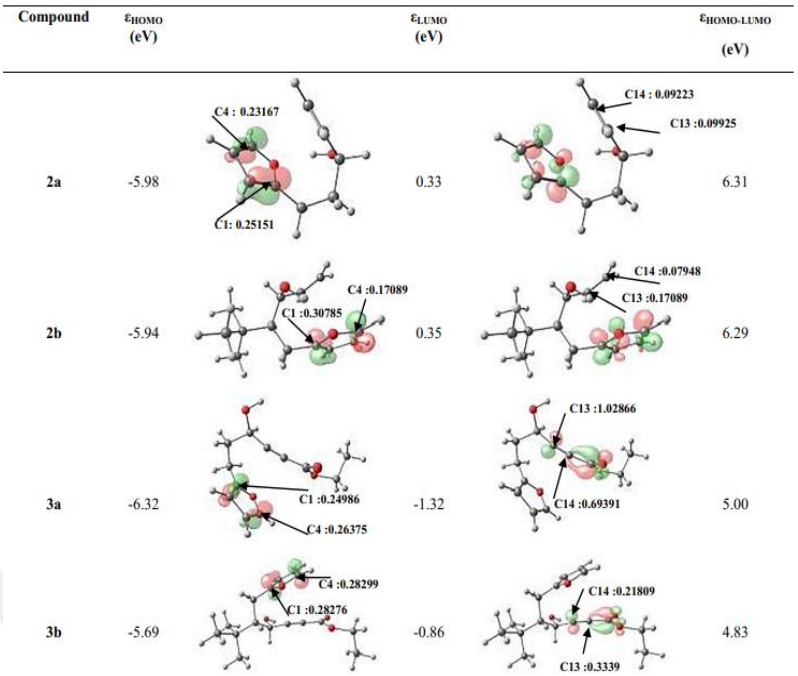

| R | Çözücü | $K_{rel}$ | $t_{1/2*10^4}$ s | A:B |
|---|---|---|---|---|
| H | $C_6D_6$ | 2.1 | 4.19 | 6.5:1 |
| H | $CD_3OD$ | 1.0 | 7.85 | 4.5:1 |
| Ac | $C_6D_6$ | 2.9 | 2.95 | 2.2:1 |

**Şekil 2.33.** 2-Sülfon grubu ile sübstitüe edilmiş bir dizi 1-furil-4-penten-1-ol bileşiğinde sübstitüentlerin ve çözücülerin siklohidropolimerizasyon reaksiyonları üzerindeki etkileri

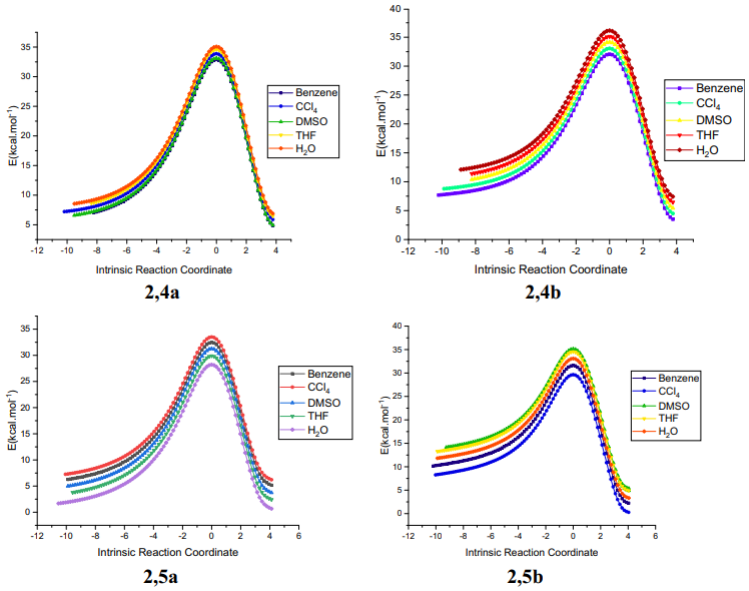
Son çalışmalarda büyük hacimli O-alkil veya amidoalkil gruplarının da gösterdiği gibi, çözücü polaritesi IMDAF peletleme hassasiyetini de etkileyebilir (Yildirim ve Siraj, 2025b).Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) çalışmaları, çözücülerin IMDAF reaksiyonlarındaki rolünü analiz etmiştir (Şekil 2.34) (Şekil 2.35) (Şekil 2.36) (Gara vd., 2021d).




**Şekil 2.34.** Furan türevleri 2 ve 3'ün molekül içi Diels-Alder reaksiyonları




**Şekil 2.35.** 2 ve 3 (a=H, b= t-Bu) Bileşiklerinin B3LYP/6 seviyesinde hesaplanan sınır moleküler orbital enerjileri, HOMO-LOMO aralığı ve moleküler orbital katsayıları

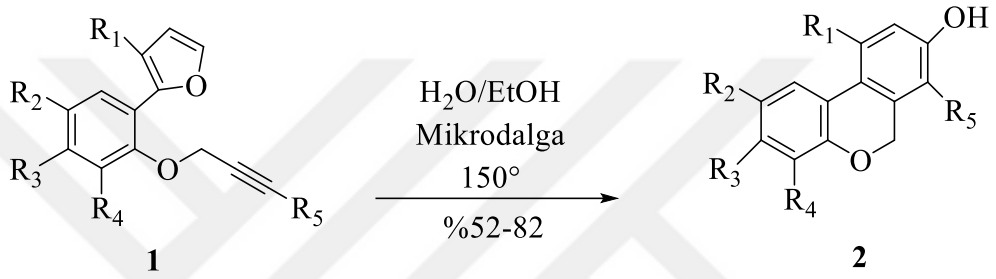



**Şekil 2.36.** 2,4a; 2,5a ve 2,5b Üzerindeki çözücü etkisinin IRC profil grafiği

Bazı durumlarda, Diels-Alder reaksiyonları, organik çözücülerde gerçekleştirilen benzer reaksiyonlara kıyasla sulu ortamda hızlandırılabilir. Örneğin, Zhang ve Fan, 6H-

benzo[c]kromen ve 6H-benzo[c]kromen-8-ol'lerin, aktifleştirilmemiş alken ve alkin dienofillerinin su içinde termal IMDAF reaksiyonları ile sentezlenebileceğini göstermiştir (van der Loo vd., 2022).

Ancak, reaksiyon mikrodalga ışınımı kullanılarak önemli ölçüde hızlandırılabilir. Mikrodalga ışınımı altında kapalı bir kapta, yüksek sıcaklıkta, aktifleştirilmemiş alkinlerin **1** su içinde termal IMDAF reaksiyonu ile birkaç 6H-benzo[c]kromen-8-ol **2** kolayca sentezlenmiştir (Şekil 2.37).




**Şekil 2.37.** Mikrodalga ışınımı altında kapalı bir kapta, yüksek sıcaklıkta, aktifleştirilmemiş alkinlerin 1 su içinde termal IMDAF reaksiyonu

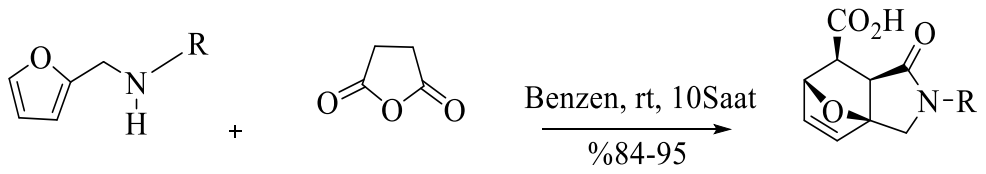
### 2.3. Doğal Bileşiklerin Sentezinde IMDAF Reaksiyonları

IMDAF reaksiyonları, hafif koşullar altında yüksek regio- ve stereoseçimlilik ile polisiklik iskeletler oluşturma yetenekleri nedeniyle çeşitli doğal ürünlerin toplam sentezinde paha biçilmez olduklarını kanıtlamıştır (Suzuki vd., 2002),(Lewis ve Harwood, 2013), (Hayakawa ve Kanematsu, 1986).

Bu yaklaşım, doğal ürün iskeletlerinde sıklıkla bulunan oksijen içeren heterosikllerin oluşturulmasında özellikle etkilidir (Lewis ve Harwood,2013).

İzoindolon halka sistemi, alkaloid lenoksamin gibi biyolojik öneme sahip birçok doğal ürünün temel bir yapısal özelliğidir. Yakın zamanda bir IMDAF reaksiyonu kullanılarak izoindolon sistemine hızlı bir giriş bildirilmiştir. 2-furilaminler **1**'un maleik anhidrit **2** ile reaksiyonu, tek kapta ekzo-halkakatılmaler **3**'i vermiştir (Şekil 2.38). Reaksiyon, başlangıçta N-asilasyon ve ardından stereoselektif molekül içi Diels-Alder halkakatılma

ile ilerlemiştir. halkakatılmaler **3**'in oksijen köprüsünün açılması ve ardından aromatizasyon, istenen izoindolonları vermiştir.




**1** 2 **3**

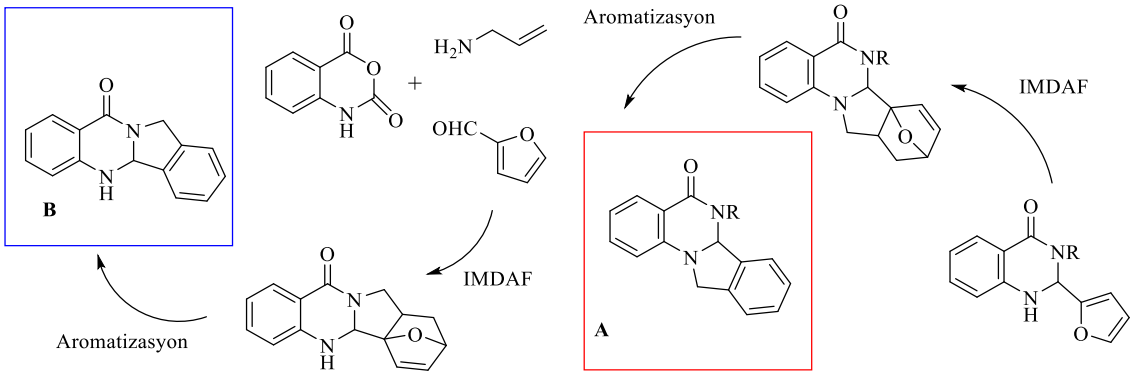
**Şekil 2.38.** 2-Furilaminler **1**'un maleik anhidrit **2** ile reaksiyonu, tek kapta ekzo-halkalı ürün **3**'ün oluşumu

Bazı durumlarda, başlangıçta oluşan IMDAF eklentileri, halka açma reaksiyonları veya aromatizasyon gibi daha ileri dönüşümlere uğrayabilir ve bu da sentetik çok yönlülüklerini artırır (A. Padwa ve Reger, 2011b).

Örneğin, jamtin ve hirsutin alkaloidlerinin yapısal bir elementi olan izoindolizokinolin çekirdeği, 1-(2-furil)-3,4-dihidroizokinolinler ve allil halojenürleri içeren bir tandem alkilasyon/halkakatılma dizisi yoluyla verimli bir şekilde sentezlenmiştir (F. I. Zubkov vd., 2010b) (F. I. Zubkov vd., 2010c) (F. I. Zubkov vd., 2009b) (Toze vd., 2010).

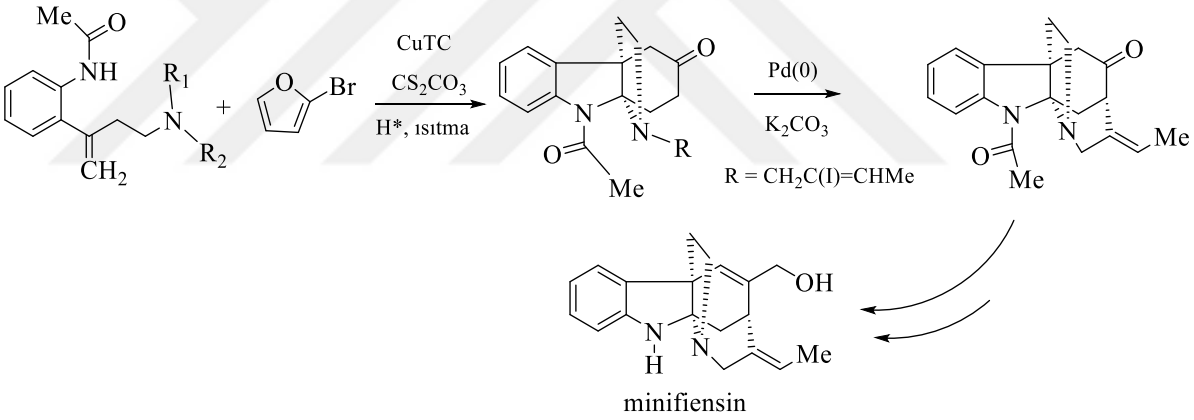
Bu reaksiyon, 2-allil-1-furil-3,4-dihidroizokinolinyum tuzunun oluşumu ve ardından furanın allil parçasıyla molekül içi ekzo-Diels-Alder reaksiyonu yoluyla ilerler (F. I. Zubkov vd., 2010d).

Başka bir uygulama, mükemmel diastereoseçimlilik ile pentasiklik azot heterosiklleri veren 2-furilkinazolinonların tandem asilasyon/IMDAF reaksiyonları yoluyla izoindolokinazolinlerin ve izoindolokinazolinlerin sentezini içerir (Şekil 2.39) (Zaytsev vd., 2017).




**Şekil 2.39.** İzoindolo(2,1-a)kinazolinlere (A) VE izoindolo(1,2-b)kinazolinlere (B) yönelik IMDAF yaklaşımını göstermektedir

Ayrıca, bir amidofuran türevinin Molekül içi Diels-Alder halkakatılma/yeniden düzenleme kademesi kullanılarak (±)-minfiensinin verimli bir sentezi de gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.40) (Li ve Padwa, 2011b).

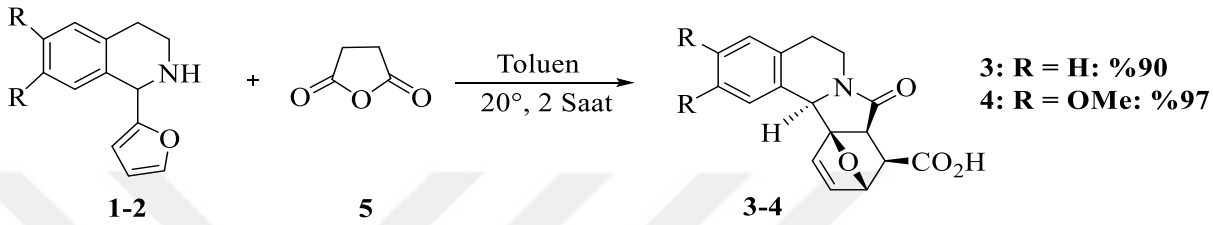



**Şekil 2.40.** Amidofuran türevinin moleküliçi Diels-Alder halkakatılması ile (±)-minfiensin sentezi

Nuevamin, jamtin ve hirsutin alkaloidlerinin isoindolo[1,2-a]izokinolin çekirdeklerinin zarif ve özlü sentezleri yakın zamanda Zubkov tarafından bildirilmiştir (Mance vd., 2002b).

1-furil-1,2,3,4-tetra-hidroizokinolinler 1 ve 2'un (üç aşamalı bir prosedürle elde edilmiştir) doymamış karboksilik asit türevleriyle (akriloil klorürler, krotonil klorür ve maleik anhidrit **5**) reaksiyonları, hafif reaksiyon koşulları altında tek kapta müteakip

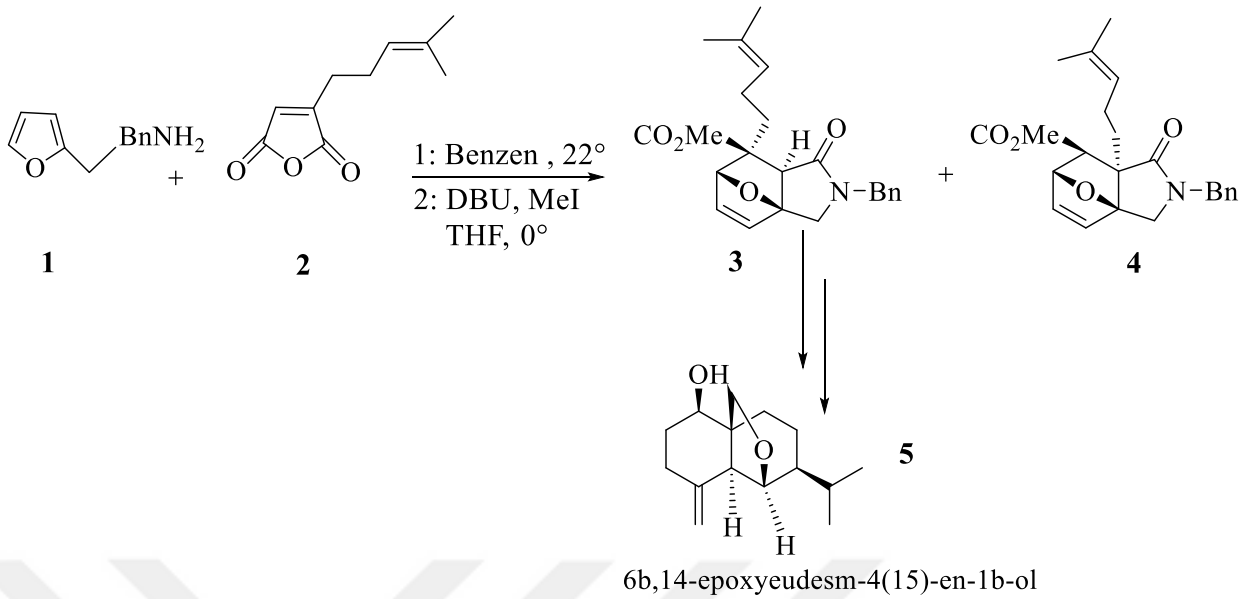
IMDAF reaksiyonuna giren ve yalnızca ekzo-halkakatılmaleri (örn.: **3** ve **4**) yüksek verimle üreten ara ürünler sağlamıştır (Şekil 2.41). İlginç bir şekilde, aktive edilmiş alkinlerin (örn.: DMAD) varlığında, yalnızca karşılık gelen Michael katılma ürünleri elde edilmiştir. Daha sonraki bir raporda, (Evans vd., 1981) sikloaddüktler **3** ve **4**'in nuevamin halka sistemine aromatizasyonu, **3** ve **4**'in sıcak sulu sodyum hidroksite maruz bırakılmasıyla başarıyla gerçekleştirildi.




**Şekil 2.41.** 1-Furil-1,2,3,4-tetra-hidroizokinolinler doymamış karboksilik asit türevleriyle reaksiyonları

Erken aşamada molekül içi Diels-Alder furan halkakatılma reaksiyonu, Li tarafından kullanıldı Eudesmane seskiterpenoid doğal ürün ailesinin bir üyesi olan (±)-6β,14-epoksieudesm-4(15)-en-1β-ol **5**'nin toplam sentezi. Furanil amin **1**'in homoprenilmaleik anhidrit **2** ile asilasyonu, ardından molekül içi Diels-Alder halkakatılma ve karboksilik asit ürünlerinin metilasyonu, **3** ve regioizomeri **4**'in tam stereoselektifliğe sahip bir karışımını sağladı (Şekil 2.42) (He vd., 2012).

Halkakatılma reaksiyonu, **5**'nin üç stereogenik merkezinin doğru bağıl stereokimyasını oluşturdu. **3**'ün siklik çift bağının hidrojenasyonu ve diğer sentetik adımlar, doğal ürün **5**'yi üretti.




**Şekil 2.42.** Furanil amin 1'in homoprenilmaleik anhidrit 2 ile asilasyonu, ardından molekül içi Diels-Alder halkakatılma ve karboksilik asit ürünlerinin metilasyonu, 3 ve regioizomeri 4'in tam stereoselektifliğe sahip bir karışımını verir

Diels-Alder reaksiyonlarına yatkınlığı da dahil olmak üzere furan kimyasının anlaşılması, furan ve türevlerinin ısıl işlem görmüş gıdalarda yaygın kirleticiler olduğu gıda bilimi gibi daha geniş bilimsel alanlar için de önemlidir. Oluşum mekanizmaları ve potansiyel sağlık riskleri incelenerek, furanla ilgili kimyasal dönüşümlerin yaygınlığı gösterilmiştir (C. C. Wang ve Li, 2012).

Genel olarak, molekül içi Diels-Alder furan (IMDAF) reaksiyonu, özellikle doğal ürünlerin toplam sentezinin zorlu alanında, karmaşık polisiklik sistemlere güvenilir ve stereoselektif bir yol sunarak modern organik sentezde bir temel taşı olmaya devam etmektedir. Devam eden araştırmalar, uygulanabilirliğini daha da genişletmek için yeni koşullar, substratlar ve mekanistik bilgiler keşfetmektedir. (Lewis ve Harwood,2013)

## 2.4. Polimerizasyon Reaksiyonlarında IMDAF Reaksiyonları

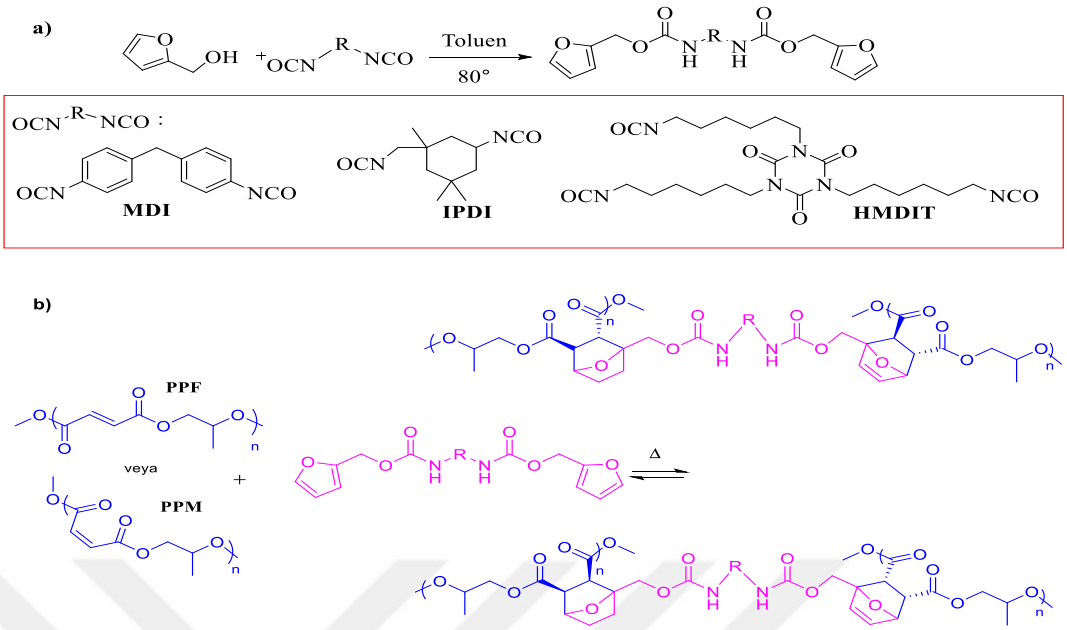
İç moleküler Diels-Alder reaksiyonu (IMDAF), organik kimyada güçlü bir sentetik strateji olup, yüksek bölge ve stereoseçicilikle karmaşık polisiklik yapıların oluşumunu mümkün kılar.

Bu reaksiyon, doğal ürün sentezinde ve daha yakın zamanlarda, gelişmiş malzemeler oluşturmak için polimer kimyasında önemli uygulamalar bulmuştur (Suzuki vd., 2002), (Lewis ve Harwood, 2013), (Hayakawa ve Kanematsu, 1986).

Birçok Diels-Alder reaksiyonunun, özellikle furan içerenlerin, doğasında var olan tersinirliği, onları kendi kendini onaran ve geri dönüştürülebilir polimerik malzemelerin geliştirilmesi için cazip hale getirir. (Hayakawa ve Kanematsu, 1986), (Gregg vd., 2025) Termal tersinirlik (retro-Diels-Alder), malzemelerin çapraz bağlarının çözülmesine ve yeniden işlenmesine olanak tanır; bu da sürdürülebilir polimer uygulamaları için oldukça arzu edilen bir özelliktir (Gregg vd., 2025).

Son gelişmeler, dinamik kovalent ağlar oluşturmak için furan ve dienofil gruplarını polimer omurgalarına veya yan zincirlerine dahil etmeye odaklanmıştır. Örneğin, fumarat grupları içeren doymamış polyesterler, tiyol-Michael ilavesi yoluyla furfuril merkaptan ile işlevselleştirilmiştir.

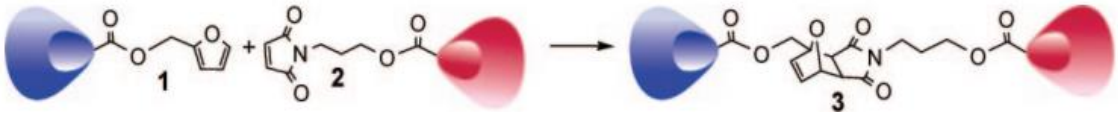
Bu işlevselleştirilmiş polyesterler daha sonra kalan fumarat gruplarıyla Diels-Alder halkakatılma reaksiyonlarına katılarak çapraz bağlı bir ağ oluştururlar. Bu ağ, 90 °C'de retro-Diels-Alder mekanizması yoluyla ayrışabilir ve geri dönüştürülebilir malzemeler için potansiyeli gösterir (Şekil 2.42) (Gregg vd., 2025).




**Şekil 2.43.** a) Furfuril alkolün di- veya tri-izosiyanat ile reaksiyonundan furan fonksiyonlu bağlayıcıların sentezi, ardından,
b) Doymamış bir polyester ile kütle kopolimerizasyonu yoluyla ağ oluşumu

Bir diğer önemli gelişme, katı halde kendiliğinden Diels-Alder halkakatılma reaksiyonuna girerek polimerler oluşturabilen monomerlerin tasarımı ve sentezidir. Dien birimi olarak furan ve dienofil birimi olarak maleimid ile süslenmiş amid bazlı bir monomer, kendiliğinden tek kristalden tek kristale topokimyasal Diels-Alder halkakatılma (TDAC) reaksiyonuna girerek sindiyotaktik bir polimer oluşumuna yol açmıştır (Pathak ve Sureshan, 2024).

Kristal yapı, halkakatılma için uygun bir baş-kuyruk düzenlemesi göstermiş ve polimerik malzemelere yeni bir yol sunmuştur. Segment blok dendrimerler ayrıca, furan fonksiyonlu poliaril eter dendronlar ve maleimid fonksiyonlu polyester dendronlar arasında reaktif içermeyen Diels-Alder halkakatılma reaksiyonları kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2.44) (Kose vd., 2008).



**Şekil 2.44.** Segment blok dendrimerlerin furan fonksiyonlu poliaril eter dendronlar ve maleimid fonksiyonlu polyester dendronlar arasında reaktif içermeyen Diels-Alder halkakatılma reaksiyonları ile sentezi

Bu malzemeler, antrasen gibi tuzaklayıcı maddelerin varlığında yüksek sıcaklıklara maruz bırakılarak daha ayrıntılı olarak incelenebilen termoreversibl özellikler sergiler. (Kose vd., 2008)

Diels-Alder reaksiyonu, molekül içi furan varyantı da dahil olmak üzere, karmaşık polimer mimarileri oluşturmak için kademeli reaksiyonlarda da araştırılmaktadır. Örneğin, klasik DA reaksiyonlarındaki uzun reaksiyon süreleri ve düşük verimlilik sorunlarını gidermek için bir hetero-Diels-Alder halkakatılma reaksiyonu ile birleştirilmiş kademeli bir RAFT (Tersinir Katılma-Parçalanma Zincir Transferi) polimerizasyonu incelenmiştir (Cao vd., 2023).

Yeni işlenebilir poliaromatik eter-keto-sülfonlar, Friedel-Crafts tipi polimerizasyon yoluyla hazırlanmış ve daha sonra 1,4-difenil-1,3-bütadien ile Diels-Alder halkakatılma reaksiyonu ile kürlenmiştir. Kürlenmiş polimerler, artan cam geçiş sıcaklığı (Tg) ve gelişmiş termal ve ısı kararlılıkları sergileyerek, polimer özelliklerini iyileştirmede DA reaksiyonlarının faydasını göstermiştir (Sankaran ve Marvel, 1980).

Ayrıca, Diels-Alder halkakatılma yoluyla yeni bis(naftalik anhidritler) hazırlanmış olup, bunlar gelişmiş kaplama sistemleri ve elektro-optik uygulamalar için uygun çözünür ve termostabil polimerler için monomer görevi görmektedir (Rusanov vd., 2003).

## 2.5. Kompleks Organik Sentezlerde IMDAF Reaksiyonları

IMDAF reaksiyonlarının kullanım alanı, γ-laktamlar, alkaloidler, epoksiizoindoller ve diğer önemli organik öncüller de dahil olmak üzere çeşitli karmaşık organik bileşiklerin

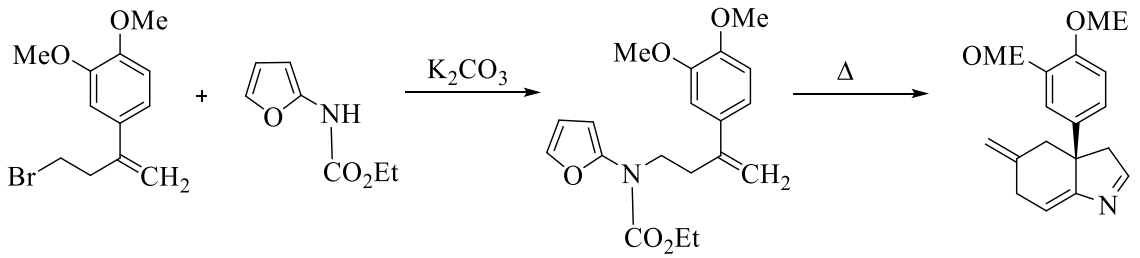
sentezine kadar uzanmaktadır (Lewis ve Harwood, 2013), (Albert Padwa vd., 1998), (Zaytsev vd., 2017).

Reaksiyon tipik olarak oksa köprülü halkakatılma ürünleri verir; bunlar daha sonra halka açılması veya aromatizasyon gibi daha ileri dönüşümlere uğrayarak çeşitli polihalkalı bileşikler oluşturabilir (Albert Padwa vd., 1998), (A. Padwa ve Reger, 2011b), (F. I. Zubkov vd., 2012).

### 2.5.1. γ Laktamatlar:

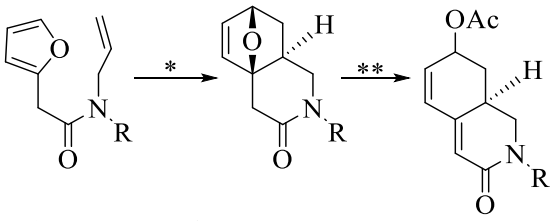
IMDAF bağlamında sağlanan materyallerde açıkça detaylandırılmamış olsa da, IMDAF reaksiyonu, γ-laktamların ve ilgili azot içeren heterosikllerin sentezi için bir yol sağlar. Örneğin, 2-furilkinazolinonların ardışık açilasyon/IMDAF reaksiyonu, mükemmel diastereoseçimlilik ile köprülenmiş pentasiklik azot heterosiklleri verimli bir şekilde üretir ve tek adımda beş stereojenik merkez ve üç yeni halka oluşturur.
Bu tür reaksiyonlar, daha fazla fonksiyonelleştirme yoluyla γ laktamat motifleri içeren yapılara öncü olabilecek karmaşık çerçeveler oluşturur.

Bağlı alkenil grupları taşıyan furanil karbamatlar IMDAF halkakatılma reaksiyonuna girer ve başlangıçta oluşan halkakatılma ürünleri daha sonra azot destekli halka açılması ve ardından deprotonasyon yoluyla yeniden düzenlenmiş heksahidroindolinon ketonları verir. Bu, γ-laktamların bir sınıfı olan sübstitüe edilmiş heksahidroindolinonların uygun bir sentezini göstermektedir (Şekil 2.45) (A. Padwa vd., 2001).

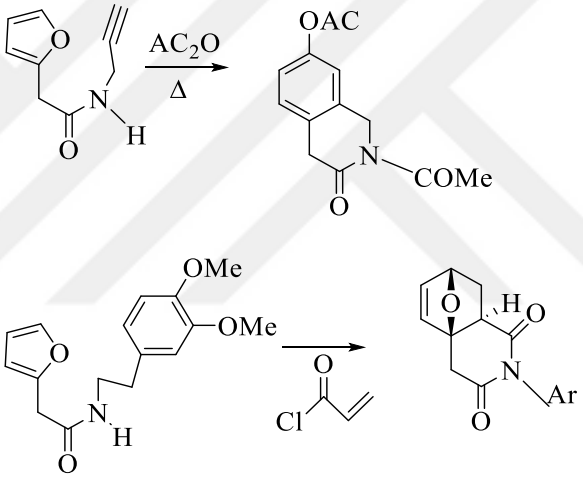



**Şekil 2.45.** γ-Laktamların bir sınıfı olan sübstitüe edilmiş heksahidroindolinonların uygun bir sentezi

Benzer şekilde, 2-furilasetik asitten türetilen furanil amidlerin molekül içi Diels-Alder reaksiyonu da bir IMDAF halka kırılma reaksiyonu yoluyla bisiklik tetrahidroizokinolinonlara yol açabilir (Şekil 2.46) (A. Padwa ve Reger, 2011b).



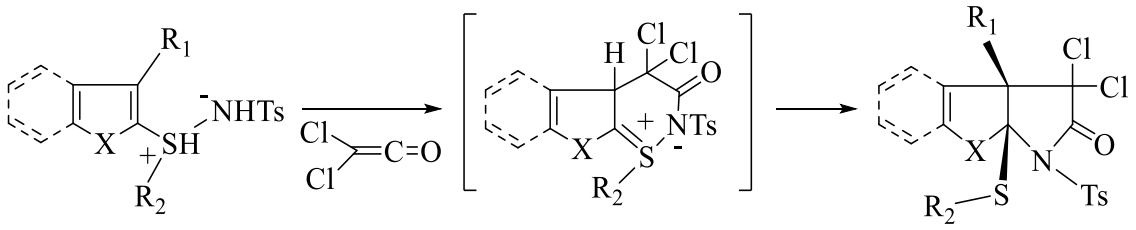

a) R= COMe; *: Δ
b) R= Me; *: Δ; **: $Ac_2O$,D %83




Ar = $CH_2$ $CH_2$ $C_6H_3$ $(OMe)_2$

**Şekil 2.46.** 2-Furilasetik asitten türetilen furanil amidlerin moleküliçi IMDAF halka kırılma reaksiyonu

Ek olarak, vinil sülfiliminlerin dikloroketen ile reaksiyonu yoluyla tiyoalkil sübstitüe edilmiş γ-laktamlar elde edilerek γ-laktamların yeni bir sentezi gerçekleştirilmiştir. (Q. Wang vd., 2005) Doğrudan bir IMDAF reaksiyonu olmasa da, γ-laktam sentezi için alternatif stratejileri vurgulamaktadır (Şekil 2.47).

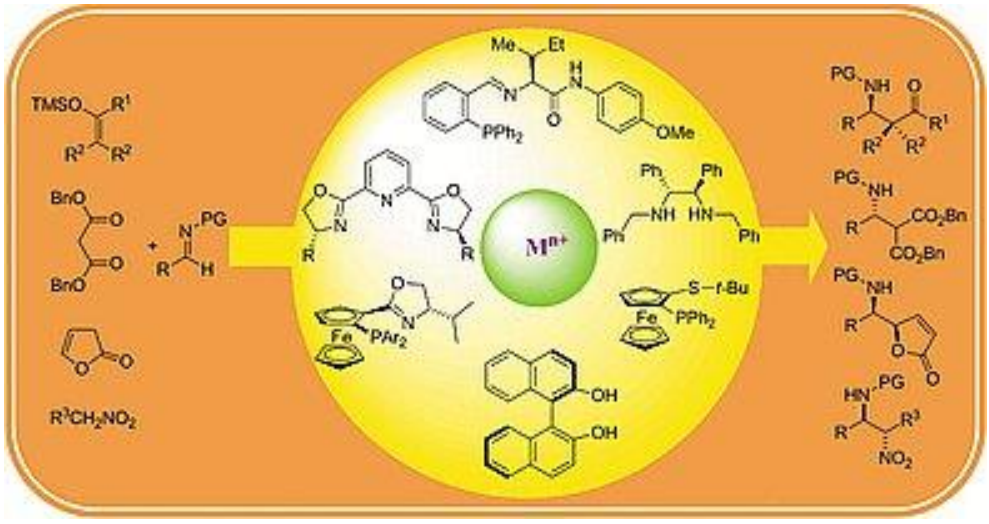



**Şekil 2.47.** Vinil sülfiliminlerin dikloroketen ile reaksiyonu yoluyla tiyoalkil sübstitüe edilmiş γ-laktamların sentezi

### 2.5.2. Alkaloidler:

IMDAF reaksiyonları, genellikle karmaşık çok halkalı azot içeren yapılarla karakterize edilen çeşitli alkaloid iskeletlerinin sentezinde önemli rol oynar. İminyum tuzlarının molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonunun ilk bildirilen örneği, jamtin ve hirsutin alkaloidlerinde bulunan izoindolizokinolin çekirdeğinin kısa ve basit bir sentezinde faydasını göstermiştir. Bu işlem, 1-(2-furil)-3,4-dihidroizokinolinlerin allil halojenürlerle ardışık alkilasyon/halkakatılma reaksiyonunu içerir ve 2-allil-1-furil-3,4-dihidroizokinolinyum tuzu oluşumu ve ardından ekzo-IMDAF yoluyla ilerler.

Ek olarak, asimetrik Mannich reaksiyonları, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip alkaloidler de dahil olmak üzere birçok doğal olarak oluşan biyoaktif bileşiğin sentezi için çok önemlidir (Şekil 2.48).




**Şekil 2.48.** Asimetrik Mannich reaksiyonları

Doğal ürünlerin büyük bir alt sınıfı olan indol alkaloidleri de önemli biyolojik ve terapötik potansiyele sahiptir ve bu da verimli sentezleri için metodolojilerin geliştirilmesini teşvik etmektedir.

Epoksit halka açma reaksiyonları da, fonksiyonelleştirilmiş moleküllerin üretimi için çok yönlü ve etkili yöntemler olarak kabul edilmektedir, bunlar arasında Alkaloid senteziyle ilgili olanlar.

***Pirrolofenantridin Alkaloidleri:*** 5-amino-2-furankarboksilik asit metil esterinin alkenoil asit klorürlerle asilasyonu, yüksek sıcaklıklarda (örneğin, toluende 165 °C veya 4 M eterli LiClO4 ile 100 °C) IMDAF halkakatılmalarına uğrayan 2-amidofuranlar üretir (Albert Padwa vd., 1998), (Albert Padwa vd., 1998).

Elde edilen dihidroindoller, başlangıçtaki oksa-köprülenmiş halkakatılma ürünlerinin azot yalnız elektron çifti yardımıyla halka açılması ve ardından su kaybı yoluyla oluşur. Bu yaklaşım, özellikle pirrolofenantridin alkaloidlerinin hazırlanması için kullanılır (Albert Padwa vd., 1998).

***İzoindolizokinolin Alkaloidleri:*** Jamtin ve hirsutin alkaloidlerinde bulunan izoindolizokinolin çekirdeğinin kısa ve basit bir sentezi, iminyum tuzlarının bir IMDAF reaksiyonunu kullanır (F. I. Zubkov vd., 2010e), (F. I. Zubkov vd., 2010f), (F. I. Zubkov vd., 2009c). Bu, 1-(2-furil)-3,4-dihidroizokinolinlerin allil halojenürler ile ardışık alkilasyon/halkakatılma reaksiyonunu içerir (F. I. Zubkov vd., 2010g).

Reaksiyon, 2-allil-1-furil-3,4-dihidroizokinolinyum tuzunun oluşumu ve ardından furanın allil parçası ile molekül içi ekzo-Diels-Alder reaksiyonu yoluyla ilerler (F. I. Zubkov vd., 2010g). halkakatılma reaksiyonu tipik olarak hafif koşullar altında (25-80°C) gerçekleşir ve yüksek verimle yalnızca ekzo-ürün verir.

***Likorin Alkaloidleri ve Fenantridin Türevleri:*** N-propargil-orto-furilanilinlerin mikrodalga destekli tek kapta IMDAF reaksiyonları, ardından aromatizasyon, likorin

alkaloidlerinin öncüleri olan 8-hidroksifenantridinlerin verimli bir sentezini sağlar. Bunlar 8-hidroksifenantridinler, O-alkilasyon ve Suzuki kenetlemesi yoluyla daha da işlevselleştirilebilir (Gulbrandsen vd., 2019c).

Benzer şekilde, C halkasında işlevselleştirilmiş fenantridinler, hem mikrodalga hem de geleneksel ısıtma koşulları altında orto-furil(alkenilamino)arenlerin IMDAF halkalaşması ile sentezlenmiştir. Sonuç, hem dienofil hem de aren bileşenlerinin sübstitüent desenlerine önemli ölçüde bağlıdır(Gulbrandsen vd., 2014c).

Ek olarak, elektron eksikliği olan tetrahidro- ve dihidroimidazofenantridinler, mikrodalga destekli tek kapta IMDAF kullanılarak sentezlenmiştir (Gulbrandsen vd., 2017c).

### 2.5.3 Epoksiizoindoller:

IMDAF reaksiyonu, birçok biyolojik olarak aktif bileşikte yaygın bir yapısal motif olan 3a,6-epoksiizoindol çekirdeğini oluşturmak için oldukça etkili bir yöntemdir. N-furfuril allilaminler, tek bir sentetik aşamada 3a,6-epoksiizoindol çekirdeğini oluşturmak için çeşitli izosiyanatlar, izotiyosiyanatlar ve izoselenosiyanatlarla reaksiyona girebilir.

Bu işlem, nükleofilik bir ilave reaksiyonunu takiben, anahtar halka ilavesinin bir ekzo-geçiş durumu üzerinden ilerlediği bir molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonunu içerir.

Fedor I. Zubkov ve meslektaşları, halkalı 3a,6-epoksiizoindollerin sentezini kapsamlı bir şekilde araştırmışlardır. Araştırmaları, oksazin, oksazol, tiyazin, tiazol ve pirimidin parçaları ile halkalanmış 3,6a-epoksiizoindollerin verimli tek kapta sentezini tanımlamaktadır. Bu yöntem, α,β-doymamış asit anhidritleri ve α-furil sübstitüe edilmiş azaheterosikller arasında bir tandem N-açilasyon/IMDAF reaksiyonuna dayanmaktadır (Gulbrandsen vd., 2017c).

Bir diğer önemli yaklaşım, 5-sübstitüe edilmiş furfurilaminlerin α,β-doymamış karboksilik asitlerin anhidritleri ile reaksiyonunu içermektedir. Bu reaksiyon mekanizması, furfurilamin azot atomunun açilasyonunu, ardından N-furfurilamid ara

ürünlerinin furan halkasında stereospesifik, kendiliğinden bir IMDAF reaksiyonunu içerir ve 1-okso-2,3,7,7a-heksahidro-1H-3a,6-epoksiizoindoller elde edilir (Gulbrandsen vd., 2017c).

2-furilkinazolinonların ardışık açilasyon/IMDAF reaksiyonu, 6b,9-epoksiizoindolokinazolinler üretir ve bu da IMDAF'ın epoksiizoindol yapılarının sentezinde doğrudan bir uygulamasını vurgular.

Bu reaksiyon, mükemmel diastereoseçimlilik ile karakterize edilir ve tek bir adımda birden fazla stereojenik merkez ve kaynaşmış halkalar oluşturur.

Son araştırmalar ayrıca, ardışık Diels-Alder reaksiyonlarının, karmaşık doğal bileşiklerin ve kaynaşmış polihalkalı sistemlerin öncüleri olan çok yönlü azot içeren trisiklik sistemlerin oluşumuna yol açabileceğini göstermektedir.

Epoksiizoindol oluşumuna yönelik bu yaklaşım, yenilenebilir yeşil çözücülerde gerçekleştirilerek daha sürdürülebilir hale getirilebilir.

### 2.5.4 Organik öncü bileşikleri :

IMDAF reaksiyonu, polihalkalı yapıları verimli bir şekilde oluşturarak çok çeşitli karmaşık birincil organik bileşiklerin sentezine katkıda bulunur.

Allilamino- veya alliloksi-furil(hetero)arenler, IMDAF reaksiyonları, genellikle yüksek stereoseçimlilik ile karmaşık kaynaşmış polihalkalı heterosikller üretir.

Bu halkalaşmaların reaktivitesi ve stereoseçimliliği, deneysel bulguları anlamak için sıklıkla kullanılan hesaplamalı destekle birlikte, spesifik sübstitüent desenlerine büyük ölçüde bağlıdır. Karbonil bileşikleri ve enon fotokikloeklemeleri içerenler gibi fotoindüklenmiş reaksiyonlar gibi diğer reaksiyonlar da karmaşık doğal veya doğal olmayan moleküllerin sentezinde önemli bir rol oynar.

İlaçlar ve doğal bileşik analogları için önemli olan monoflorlu organik bileşiklerin sentezi de, florlu bileşiklerle perisiklik reaksiyonlar da dahil olmak üzere yapı taşı yaklaşımlarını kullanır.

Karmaşık doğal ürünlerin ötesinde, IMDAF reaksiyonları, çeşitli işlevlere sahip farklı organik öncüllerin sentezlenmesi için çok önemlidir.

***Furoizoindoller:*** Kolayca elde edilebilen 3-(furil)allilaminlerin maleik anhidrit ile reaksiyonu, ardından asilasyon, halkakatılma ve proton kayması adımlarını içeren bir domino dizisi, pinguisan tipi seskiterpenlerin aza-analogları olan furoizoindollerin oluşumuna yol açar. Bu molekül içi Diels-Alder vinilfuran (IMDAV) reaksiyonu, yüksek diastereoseçimlilik ile hafif koşullar altında gerçekleşir (F. I. Zubkov, Golubev, vd., 2016).

Benzer şekilde, heksahidro-4H-furoizoindoller ve karboksil türevleri, 3-(furil)allilaminlerin ve α,β-doymamış asit anhidritlerinin tandem N-açilasyon/ molekül içi halkakatılması yoluyla verimli bir şekilde sentezlenebilir (F. I. Zubkov, Zaytsev, vd., 2016c).

***Oksa-Köprülenmiş Oktalonlar:*** Furil birimi içeren allenik ketonların molekül içi Diels-Alder reaksiyonları (IMDAF) Oksatrisiklik sistemler oluşturulur. Alken dienofiller bazen retro-Diels-Alder reaksiyonları nedeniyle zayıf sonuçlar verirken, benzer allenik dienofiller, belirli bir durumda %91 gibi yüksek verimlerle halkakatılma ürünleri sağlayabilir. Bir allen terminal karbonunda bir alkil sübstitüenti taşıdığında, tam diastereoselektiflik gözlemlenir (Jung ve Min, 2005b).

***Diğer Polisiklik Heterosikller:*** IMDAF reaksiyonları, allilamino- veya alliloksi-furil(hetero)arenlerden karmaşık kaynaşmış polihalkalı heterosikllerin sentezinde etkilidir. Bu halkalaşmaların reaktivitesi ve stereoselektifliği, ayrıntılı sübstitüsyon desenlerine büyük ölçüde bağlıdır ve çoğu durumda yüksek stereoselektiflik sergiler. Hesaplamalar ayrıca reaktivite ve stereoselektiflik ile ilgili deneysel bulguları da destekler (Read vd., 2012a).

Ancak, Michael ile başlatılan bir IMDAF reaksiyonu, çok fonksiyonlu beş ve altı üyeli halkalara stereoselektif ve atom verimli bir yaklaşım sağlar. Temel IMDAF öncülleri, doymamış bir bağlayıcıya sahip O-, S-, N- ve C-merkezli nükleofillerin β-furil nitroetilen 1,4-katılımı yoluyla hazırlanır. Bu 1,4-katkı maddelerinin daha sonraki termal IMDAF reaksiyonu, kolayca ayrılabilir bir oksabisiklohepten parçasına kaynaşmış karbosiklller ve heterosiklller üretir (Read vd., 2012b).

IMDAF reaksiyonunu etkileyen çeşitli faktörler vardır; bunlar arasında yüksek basınç koşulları, dienofilin doğası ve furan halkasındaki sübstitüsyon desenleri yer alır.

Furanların yüksek basınç destekli intramoleküler Diels-Alder reaksiyonu: Monoaktif dienofillerle sikloeklemeyi kontrol eden faktörler.

Örneğin, α′-benziltiyofuran substratlarının yüksek basınç destekli IMDAF'ı, verimli ve oldukça stereoselektif halkakatılmaya yol açar (Harwood, Leeming, vd., 1988c), (Harwood vd., 1991b).

Stereokimyasal sonuç, kiral etanolamidler üzerindeki sübstitüentlerin boyutuna da bağlı olabilir ve bu da ürün oluşumunun münhasırlığını etkiler (Tromp vd., 2003b). Reaksiyon, elektron çekici grupların veya diğer sübstitüentlerin varlığından etkilenebilir. Örneğin, tersiyer alkenilfurfurilaminlerin furan halkasındaki bir metoksi veya nitro grubu, hem IMDAF halkakatılma reaksiyonunun hem de ardından gelen asit katalizli halka açma reaksiyonlarının sonucunu önemli ölçüde değiştirir (Mance vd., 2002b).

Kataliz alanındaki gelişmeler de rol oynar; örneğin, 3-allil-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilatların halka yeniden düzenleme metatezinde (RRM) yeni Hoveyda-Grubbs katalizörlerinin kullanılmasıyla doğal ürün benzeri siklopentafuropirroller oluşturulması gösterilmiştir. Bu işlem, 3-allil parçasının trans-düzenlemesi için yüksek diastereoseçimlilik göstermektedir (Antonova vd., 2020).

IMDAF reaksiyonları sıklıkla ardışık veya kademeli süreçlerde kullanılır. Örneğin, suda bir dizi Hinsberg/IMDAF reaksiyonu, 2-arilsülfonil-3a,6-epoksiizoindoller ve 4a,7-

epoksiizokinolinler sentezleyebilir. Bu dizi, Hinsberg reaksiyonunu takiben molekül içi halkakatılma içerir (Nadirova vd., 2021c).

IMDAF reaksiyonunun dikkate değer bir uygulama örneği, zorlu bir köprülenmiş bisikloundekan halka sistemine sahip taksezopidin A ve B'nin -trisiklik çekirdeğinin oluşturulmasındadır. Bu, dienofil alkenin allilik pozisyonundaki bir asetoksi grubunun stereokimyasının kritik olduğu diastereoselektif tip II molekül içi Diels-Alder furan reaksiyonunu içerir (Hu vd., 2018c).

Ancak, furan kimyasının çok yönlülüğü, Lewis asitleri ve nükleofiller tarafından katalize edilen $CO_2$ ve epoksitlerden sıklık karbonatların oluşumuna kadar uzanır ve bu da geniş uygulama alanını vurgular. Geleneksel Diels-Alder senaryolarının ötesinde furanla ilgili kimyasal reaksiyonlar (B. Wang vd., 2024).

Genel olarak, IMDAF reaksiyonu, doğuştan gelen regio- ve stereoseçimliliği nedeniyle karmaşık moleküler mimarilerin oluşturulmasında benzersiz avantajlar sunan, modern organik sentezde son derece stratejik bir araçtır. Uygulamaları, önemli biyolojik aktiviteye sahip doğal ürünlerin toplam sentezinden, gelişmiş sentetik ara ürünlerin ve özel polimerik malzemelerin oluşturulmasına kadar uzanır.

# 3. MATERYAL VE YÖNTEM

## 3.1. Reaktifler Ve Kimyasallar

### 3.1.1. Kullanılan reaktifler

Bu çalışmada kullanılan tüm reaktifler, çözücüler ve diğer kimasallar Merck (Merck, Darmstadt, Almanya), Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri) veya Acros Organics'ten (Thermo Fisher Scientific, Geel, Belçika) satın alınarak ek bir saflaştırılma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

Çizelge 3. 1. Çalışmada kullanılan kimyasallar

| **Kimyasalın adı** | **Üretici Firma** | **CAS No** |
|---|---|---|
| Furfurilamin | Acros Organics | 617-89-0 |
| Etanol | Sigma Aldrich | 64-17-5 |
| Sodyum borhidrür | Sigma Aldrich | 16940-66-2 |
| Metanol | Sigma Aldrich | 67-56-1 |
| Benzen | Merck Millipore | 71-43-2 |
| Toluen | Merck Millipore | 108-88-3 |
| Dietileter | Sigma Aldrich | 60-29-7 |
| Diklormetan | Merck Millipore | 75-09-2 |
| Hekzan | Merck Millipore | 110-54-3 |
| Dimetil formamit | Merck Millipore | 68-12-2 |
| Potasyum karbonat | Merck Millipore | 584-08-7 |
| Maleik anhidrit | Merck Millipore | 108-31-6 |
| Tiyonil klorür | Merck Millipore | 231-748-8 |
| Amonyum hidroksit(aq) (%29) | Merck Millipore | 1336-21-6 |
| Trietilamin | Merck Millipore | 121-44-8 |
| Salisilaldehit | Merck Millipore | 90-02-8 |
| Oktil bromür | Sigma Aldrich | 111-83-1 |
| Desil bromür | Sigma Aldrich | 112-29-8 |
| Dodesil bromür | Sigma Aldrich | 143-15-7 |
| Tetradesil bromür | Sigma Aldrich | 112-71-0 |
| Hekzadesil bromür | Sigma Aldrich | 112-82-3 |
| Oktadesil bromür | Sigma Aldrich | 112-89-0 |
| 6-Aminohekzanoik asit | Sigma Aldrich | 60-32-2 |
| 10-Aminodekanoik asit | Sigma Aldrich | 13108-19-5 |
| 11-Aminoundekanoik asit | Sigma Aldrich | 2432-99-7 |

### 3.2. Çalışmada Kullanılan Analiz Yöntemleri Ve Cihazlar

#### 3.2.1. İnce tabaka kromatografisi (TLC)

Çalışma kapsamında yapılan sentezlerde reaksiyon takibi TLC plakaları ve iyon tankında görünürleştirme tekniği kullanılarak yapılmıştır. İnce tabaka kromatografisi için silika jel (60 F254, Merck, Darmstadt, Almanya) plakaları kullanıldı.

#### 3.2.2. Erime noktası tayin cihazı

Sentezlenen maddelerin erime noktaları tayini için, BÜCHI B-540 erime noktası cihazı (BÜCHI Labortechnik AG, Flawil, İsviçre) kullanıldı.

#### 3.2.3. Evaporatör sentezlerde kullanılan

Çözücülerin reaksiyon karışımından uzaklaştırılması HEIDOLPH Laborota 4000-efficient (Schwabach, Germany) markalı rotary evaporatör kullanılılarak yapıldı.

#### 3.2.4. Analitik terazi

Bu çalışma kapsamında kullanılan maddelerin hassas tartımı METTLER TOLEDO AL204 (Ohio, USA) markalı analitik terazi kullanılarak yapıldı.

#### 3.2.5. Kontak termometreli manyetik karıştırıcılı ısıtıcı

Bu çalışma kapsamında yapılan sentezlerin ısıtma işlemleri yağ banyosu içerisinde yapılmış olup ısıtma için Heidolph MR Hei-Standart (Schwabach, Germany) markalı ısıtıcı kullanıldı.

### 3.2.6. Nükleer manyetik rezonans spektrofotometresi (NMR)

Bu çalışmada sentezi yapılan benzoksazin monomerlerinin $^{1}H$ ve $^{13}C$ NMR spektrumları A600a Agilent $DD_2$ 600-MHz NMR spektrometresi (Santa Clara, California, USA) ile çözücü olarak kloroform-d ($CDCl_3$) kullanılarak ölçüldü. Kimyasal kaymalar (δ) ppm cinsinden ve J değerleri Hertz cinsinden rapor edildi.

### 3.2.7. Fouirer transform infrared spektrofotometresi (FTIR)

Bu çalışmada sentezi yapılan tüm bileşiklerin yapı karakterizasonu için 4000-380 $cm^{-1}$ arasında ölçülen FTIR spektrumları için Bruker Tensor II FTIR spektrometresi (Billerica, Massachusetts, USA) kullanıldı.

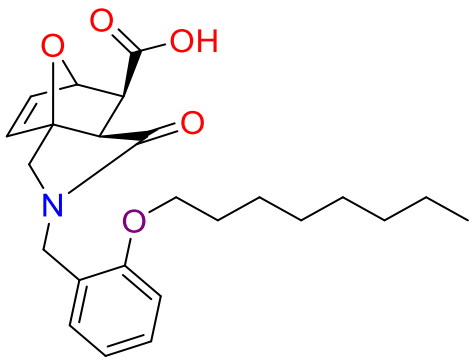
### 3.2.8. Elementel analiz

Sentezlenen maddelerin element analizleri LECO CHNS-932 element analizörü (Saint Joseph, Michigan, USA) kullanılarak yapıldı.

## 3.3. Genel Sentez Yöntemi

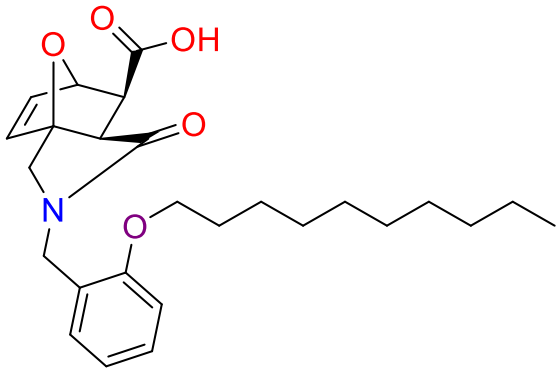
10 mL benzen içeren 50 mL'lik düz tabanlı bir balona, bir eşdeğer furan bazlı sekonder amin ve bir eşdeğer maleik anhidrit eklendi. Balon, bir geri akış kondansatörüne bağlandı ve oda sıcaklığında atmosferik koşullar altında 40 saat boyunca karıştırıldı. Belirtilen süre sonunda, IMDAF ilave ürünü ortamda beyaz bir katı olarak çökeldi. Daha sonra ortama heksan eklendi, karıştırıldı ve çökelen katı vakum altında süzüldü. Süzme sırasında, katı ürün heksan-eter karışımıyla dikkatlice yıkandı. Katı ürün daha sonra açık havada kurutuldu ve daha fazla saflaştırma yapılmadan erime noktası tayini, NMR ve elementel analize tabi tutuldu.

### 3.3.1. 2-(2-(Oktiloksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (6a)



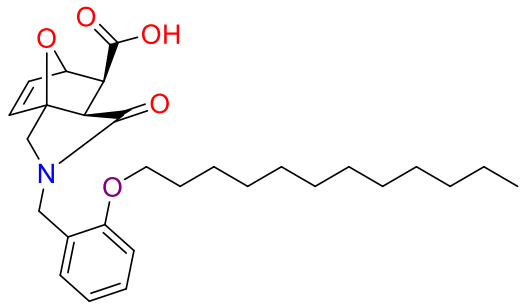

Beyaz katı, verim %96, erime noktası 123-124 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3174, 3030, 2913, 2851, 1735, 1672, 1604, 1459, 1366, 1240, 1182, 1114, 1047, 984, 884, 845, 766, 714, 636, 566 $cm^{-1}$; $^1H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24–7.19 (*m*, 2H, Ar), 6.89 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.85 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.42 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.41 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.28 (*d*, *J* = 1.6 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.66 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.43 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 3.99-3.92 (*m*, 2H, $ArOCH_2$-), 3.85 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 3.72 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 2.88 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCOOH), 2.83 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.78 (*quin*, *J* = 6.7 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.44 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.32-1.26 (*m*, 8H, $CH_2$), 0.87 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 3H, $CH_3$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 172.6, 156.9, 137.3, 134.8, 129.7, 129.1, 123.5, 120.8, 111.2, 88.9, 82.5, 68.1, 50.5, 49.1, 46.1, 41.8, 31.8, 29.3, 29.3, 29.3, 26.1, 22.6, 14.1 ppm; $C_{24}H_{31}NO_5$ (413.51) için hesaplanan analitik değerler: C 69.71, H 7.56, N 3.39. Bulunan değerler: C 69.66, H 7.61, N 3.45.

### 3.3.2. 2-(2-(Desiloksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (6b)



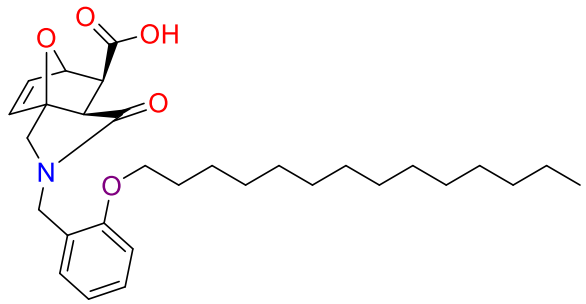

Beyaz katı, verim %94, erime noktası 127-128 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3169, 3031, 2915, 2849, 1734, 1672, 1605, 1459, 1366, 1238, 1181, 1114, 1047, 984, 883, 845, 767, 714, 636, 566 $cm^{-1}$; $^{1}H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24–7.20 (*m*, 2H, Ar), 6.90 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.85 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.43 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.40 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.31 (*d*, *J* = 1.7 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.67 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.44 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 3.99-3.92 (*m*, 2H, $ArOCH_2$-), 3.86 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 3.72 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 2.88 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, C<u>H</u>COOH), 2.84 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.78 (*quin*, *J* = 6.4 Hz, 2H, $ArOCH_2C\underline{H}_2CH_2CH_2$-), 1.44 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2C\underline{H}_2CH_2$-), 1.34 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2C\underline{H}_2CH_2$-), 1.30-1.26 (*m*, 10H, $CH_2$), 0.87 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 3H, $CH_3$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 172.7, 156.9, 137.3, 134.8, 129.8, 129.1, 123.4, 120.8, 111.2, 89.0, 82.6, 68.1, 50.3, 49.1, 46.3, 41.8, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 26.1, 22.7, 14.1 ppm; $C_{26}H_{35}NO_5$ (441.57) için analitik hesaplama: C 70.72, H 7.99, N 3.17. Bulunan değerler: C 70.68, H 7.94, N 3.24.

### 3.3.3. 2-(2-(Dodesiloksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (6c)



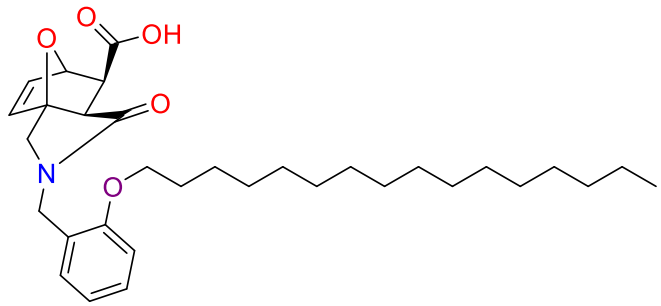

Beyaz katı, verim %93, erime noktası 131-132 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3173, 3032, 2915, 2849, 1735, 1673, 1605, 1459, 1366, 1240, 1183, 1115, 1046, 984, 884, 846, 764, 714, 636, 566 $cm^{-1}$; $^1H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25–7.21 (*m*, 2H, Ar), 6.90 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.85 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.43 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.40 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.31 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.69 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.45 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 3.99-3.92 (*m*, 2H, Ar$OCH_2$-), 3.86 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2$N-), 3.72 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2$N-), 2.89 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, C<u>H</u>COOH), 2.85 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.77 (*quin*, *J* = 6.4 Hz, 2H, Ar$OCH_2C$<u>$H_2$</u>$CH_2CH_2$-), 1.44 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ar$OCH_2CH_2C$<u>$H_2$</u>$CH_2$-), 1.34 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ar$OCH_2CH_2CH_2C$<u>$H_2$</u>$CH_2$-), 1.29-1.25 (*m*, 14H, $CH_2$), 0.86 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 3H, $CH_3$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 172.7, 156.9, 137.3, 134.8, 129.8, 129.1, 123.4, 120.8, 111.2, 89.0, 82.6, 68.1, 50.3, 49.1, 46.2, 41.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 26.1, 22.7, 14.1 ppm; $C_{28}H_{39}NO_5$ (469.62) için hesaplanan analitik değerler: C 71.61, H 8.37, N 2.98. Bulunan değerler: C 71.66, H 8.34, N 3.05.

### 3.3.4. 2(2-(Tetradecyloxy)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6 epoksiizoindol-7-karboksilik asit (6d)



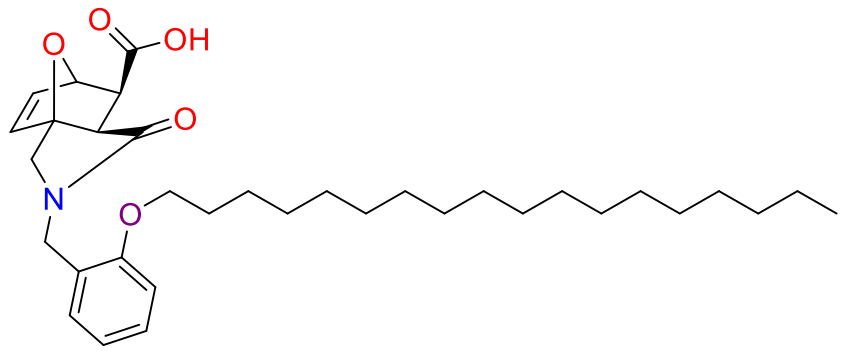

Beyaz katı, verim %86, erime noktası 130-131 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3171, 3032, 2915, 2849, 1735, 1673, 1605, 1459, 1366, 1239, 1183, 1115, 1046, 984, 884, 846, 764, 715, 636, 566 $cm^{-1}$; $^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24–7.21 (*m*, 2H, Ar), 6.90 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.85 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.42 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.40 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.30 (*d*, *J* = 1.7 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.68 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.45 (*d*, *J* = 15 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 3.99-3.92 (*m*, 2H, Ar$OCH_2$-), 3.86 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2$N-), 3.72 (*d*, *J* = 12.2 Hz, 1H, laktam, $CCH_2$N-), 2.90 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, C<u>H</u>COOH), 2.85 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.78 (*quin*, *J* = 6.4 Hz, 2H, Ar$OCH_2C$<u>$H_2$</u>$CH_2CH_2$-), 1.44 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ar$OCH_2CH_2C$<u>$H_2$</u>$CH_2$-), 1.34 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ar$OCH_2CH_2CH_2C$<u>$H_2$</u>$CH_2$-), 1.31-1.25 (*m*, 18H, $CH_2$), 0.86 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 3H, $CH_3$) ppm; $^{13}$C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ $^{13}$C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 172.7, 156.9, 137.2, 134.8, 129.8, 129.1, 123.4, 120.8, 111.2, 88.9, 82.5, 68.1, 50.4, 49.1, 46.1, 41.8, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 26.1, 22.7, 14.1 ppm; $C_{28}H_{39}NO_5$ (497.68) için analitik hesaplama: C 72.40, H 8.71, N 2.81. Bulunan değerler: C 72.36, H 8.66, N 2.75.

### 3.3.5. 2(2-(Heksadesiloksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (6e)



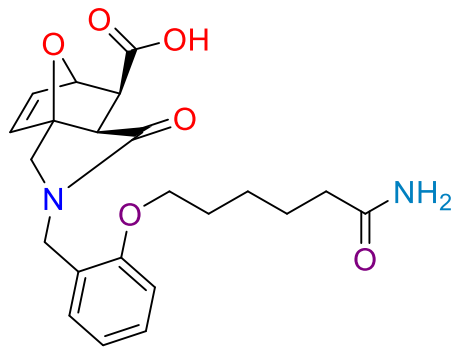

Beyaz katı, verim %81, erime noktası 129-130 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3182, 3032, 2916, 2850, 1735, 1673, 1605, 1459, 1367, 1240, 1183, 1115, 1046, 984, 884, 846, 765, 715, 636, 566 $cm^{-1}$; $^{1}H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26–7.21 (*m*, 2H, Ar), 6.92 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.86 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.47 (*dd*, $J_1$ = 5.8 Hz, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.41 (*d*, *J* = 5.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.38 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.70 (*d*, *J* = 14.8 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.47 (*d*, *J* = 14.8 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.00-3.93 (*m*, 2H, $ArOCH_2$-), 3.87 (*d*, *J* = 12.3 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 3.73 (*d*, *J* = 12.3 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 2.88 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCOOH), 2.86 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.78 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.44 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.34 (*quin*, *J* = 7.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.32-1.25 (*m*, 22H, $CH_2$), 0.87 (*t*, *J* = 7 Hz, 3H, $CH_3$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 172.3, 157.0, 137.5, 134.6, 129.9, 129.3, 123.2, 120.8, 111.2, 89.2, 82.9, 68.1, 49.2, 41.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 26.1, 22.7, 14.1 ppm; $C_{32}H_{47}NO_5$ (525.73) için analitik hesaplama: C 73.11, H 9.01, N 2.66. Bulunan: C 73.27, H 8.96, N 2.59.

### 3.3.6. 2-(2-(Oktadesiloksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (6f)



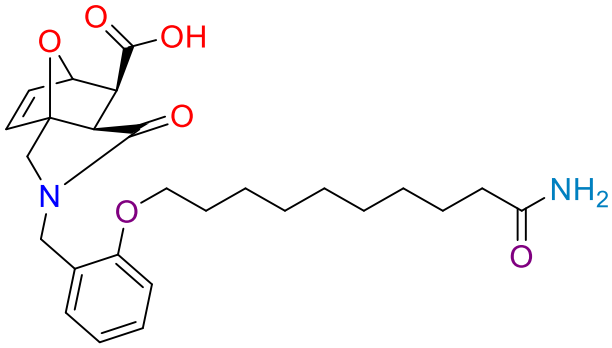

Beyaz katı, verim %77, erime noktası 128.5-129.5 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3183, 3032, 2916, 2849, 1735, 1673, 1606, 1459, 1367, 1240, 1183, 1116, 1046, 984, 884, 846, 765, 715, 636, 566 $cm^{-1}$; $^1H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25–7.21 (*m*, 2H, Ar), 6.91 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.86 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.47 (*dd*, $J_1$ = 5.8 Hz, $J_2$ = 1.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.41 (*d*, *J* = 5.8 Hz, 1H, -CH=CH-), 5.37 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.69 (*d*, *J* = 14.8 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.46 (*d*, *J* = 14.8 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.00-3.93 (*m*, 2H, $ArOCH_2$-), 3.87 (*d*, *J* = 12.3 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 3.73 (*d*, *J* = 12.3 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 2.88 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCOOH), 2.86 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.78 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.44 (*quin*, *J* = 6.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.34 (*quin*, *J* = 7.6 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.30-1.24 (*m*, 26H, $CH_2$), 0.87 (*t*, *J* = 7 Hz, 3H, $CH_3$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 172.5, 156.9, 137.4, 134.6, 129.9, 129.3, 123.2, 120.8, 111.2, 89.2, 82.8, 68.1, 49.9, 49.2, 41.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 29.3, 26.1, 22.7, 14.1 ppm; $C_{34}H_{51}NO_5$ (553.78) için analitik hesaplama: C 73.74, H 9.28, N 2.53. Bulunan: C 73.80, H 9.37, N 2.59.

### 3.3.7. 2-(2-((6-Amino-6-oksoheksil)oksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (7a)



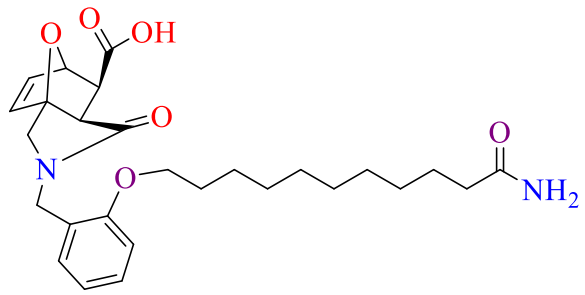

Bej katı, verim %100, erime noktası 154-155 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3364, 3332, 3067, 2909, 2870, 1700, 1665, 1589, 1494, 1467, 1415, 1364, 1280, 1243, 1180, 1119, 948, 914, 885, 792, 752, 715, 657, 603, 539 $cm^{-1}$; $^{1}H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 12.13 (*s*, 1H, -COOH), 7.21–7.18 (*m*, 2H, Ar), 7.12 (*d*, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.95 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H, $-CONH_2$), 6.85 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.66 (*s*, 1H, $-CONH_2$), 6.55 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.40 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 4.99 (*d*, *J* = 1.6 Hz, 1H, bridge,-COCH-), 4.38 (*d*, *J* = 16 Hz, 1H, $-NCH_2Ar$), 4.30 (*d*, *J* = 16 Hz, 1H, $-NCH_2Ar$), 3.98-3.95 (*m*, 2H, $ArOCH_2$-), 3.94 (*d*, *J* = 11.8 Hz, 1H, lactam, $CCH_2N$-), 3.49 (*d*, *J* = 11.8 Hz, 1H, lactam, $CCH_2N$-), 2.83 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCOOH), 2.48 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH(C=O)N), 2.05 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 2H, $-CH_2CONH_2$), 1.71 (*quin*, *J* = 7.5 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.53 (*quin*, *J* = 7.5 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.41 (*quin*, *J* = 7.5 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7, 173.4, 171.1, 156.7, 137.1, 136.2, 128.8, 128.2, 124.8, 120.7, 111.8, 88.9, 81.6, 67.9, 50.5, 48.7, 44.9, 41.0, 35.5, 28.9, 25.8, 25.3 ppm; $C_{22}H_{26}N_2O_6$ (414.46) için analitik hesaplama: C 63.76, H 6.32, N 6.76. Bulunan: C 63.81, H 6.28, N 6.79.

### 3.3.8. 2-(2-((10-Amino-10-oksodesil)oksi)benzil)-1-okso-1,2,3,6,7,7a-heksahidro-3a,6-epoksiizoindol-7-karboksilik asit (7b)




Bej katı, verim %78, erime noktası 127-128 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3365, 3334, 3067, 2922, 2849, 1699, 1667, 1590, 1494, 1468, 1417, 1363, 1280, 1240, 1181, 1119, 948, 914, 886, 792, 749, 715, 655, 603, 541 $cm^{-1}$; $^{1}H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 12.12 (*s*, 1H, -COOH), 7.20–7.17 (*m*, 2H, Ar), 7.12 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.95 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H, $-CONH_2$), 6.84 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.63 (*s*, 1H, $-CONH_2$), 6.55 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.40 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 4.99 (*d*, *J* = 1.6 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.37 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H, $-NCH_2Ar$), 4.33 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H, $-NCH_2Ar$), 3.95 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2H, $ArOCH_2$-), 3.93 (*d*, *J* = 11.8 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 3.49 (*d*, *J* = 11.8 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 2.82 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCOOH), 2.47 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.99 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2H, $-CH_2CONH_2$), 1.71 (*quin*, *J* = 7.5 Hz, 2H, $ArOCH_2CH_2CH_2CH_2$-), 1.46-1.39 (*m*, 4H, $2xCH_2$), 1.30 (*quin*, *J* = 7.2 Hz, 2H, $-CH_2CH_2CONH_2$), 1.28-1.21 (*m*, 6H, $3xCH_2$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 173.3, 171.1, 156.7, 137.1, 136.1, 128.8, 128.2, 124.7, 120.7, 111.8, 88.9, 81.6, 67.9, 50.5, 48.7, 44.9, 41.0, 35.6, 29.4, 29.2, 29.2, 29.1, 26.0, 25.6 ppm; $C_{26}H_{34}N_2O_6$ (470.57) için hesaplanan analitik değerler: C 66.36, H 7.28, N 5.95. Bulunan değerler: C 66.41, H 7.32, N 6.02.

### 2.3.9. 2-(2-((11-Amino-11-oxoundecyl)oxy)benzyl)-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic acid (7c)




Beyaz katı, verim %76, erime noktası 130-131 °C; IR (ATR): $\nu_{max}$ 3475, 3336, 3093, 2909, 2870, 1735, 1690, 1655, 1600, 1480, 1456, 1420, 1394, 1283, 1211, 1182, 1114, 1082, 987, 924, 887, 779, 717, 672, 634, 536 $cm^{-1}$; $^{1}H$ NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 12.12 (*s*, 1H, -COOH), 7.21–7.18 (*m*, 2H, Ar), 7.12 (*d*, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.95 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H, -$CONH_2$), 6.84 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.63 (*s*, 1H, -$CONH_2$), 6.55 (*d*, *J* = 5.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 6.40 (*dd*, $J_1$ = 5.7 Hz, $J_2$ = 1.7 Hz, 1H, -CH=CH-), 4.99 (*d*, *J* = 1.6 Hz, 1H, köprü,-COCH-), 4.37 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 4.30 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 1H, -$NCH_2$Ar), 3.95 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2H, Ar$OCH_2$-), 3.93 (*d*, *J* = 11.8 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 3.49 (*d*, *J* = 11.8 Hz, 1H, laktam, $CCH_2N$-), 2.82 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H, C<u>H</u>COOH), 2.47 (*d*, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH(C=O)N), 1.98 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 2H, -C<u>H</u>$_2$$CONH_2$), 1.71 (*quin*, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar$OCH_2$C<u>H</u>$_2$$CH_2CH_2$-), 1.45-1.38 (*m*, 4H, 2xC<u>H</u>$_2$), 1.30 (*quin*, *J* = 7.2 Hz, 2H, -C<u>H</u>$_2$ $CH_2CONH_2$), 1.28-1.22 (*m*, 8H, 4xC<u>H</u>$_2$) ppm; $^{13}C$ NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 173.3, 171.1, 156.7, 137.1, 136.1, 128.8, 128.2, 124.7, 120.7, 111.8, 88.9, 81.6, 67.9, 50.5, 48.7, 44.9, 41.0, 35.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 26.1, 25.6 ppm; $C_{27}H_{36}N_2O_6$ (484.59) için hesaplanan analitik değerler: C 66.92, H 7.49, N 5.78. Bulunan değerler: C 66.87, H 7.54, N 5.84.

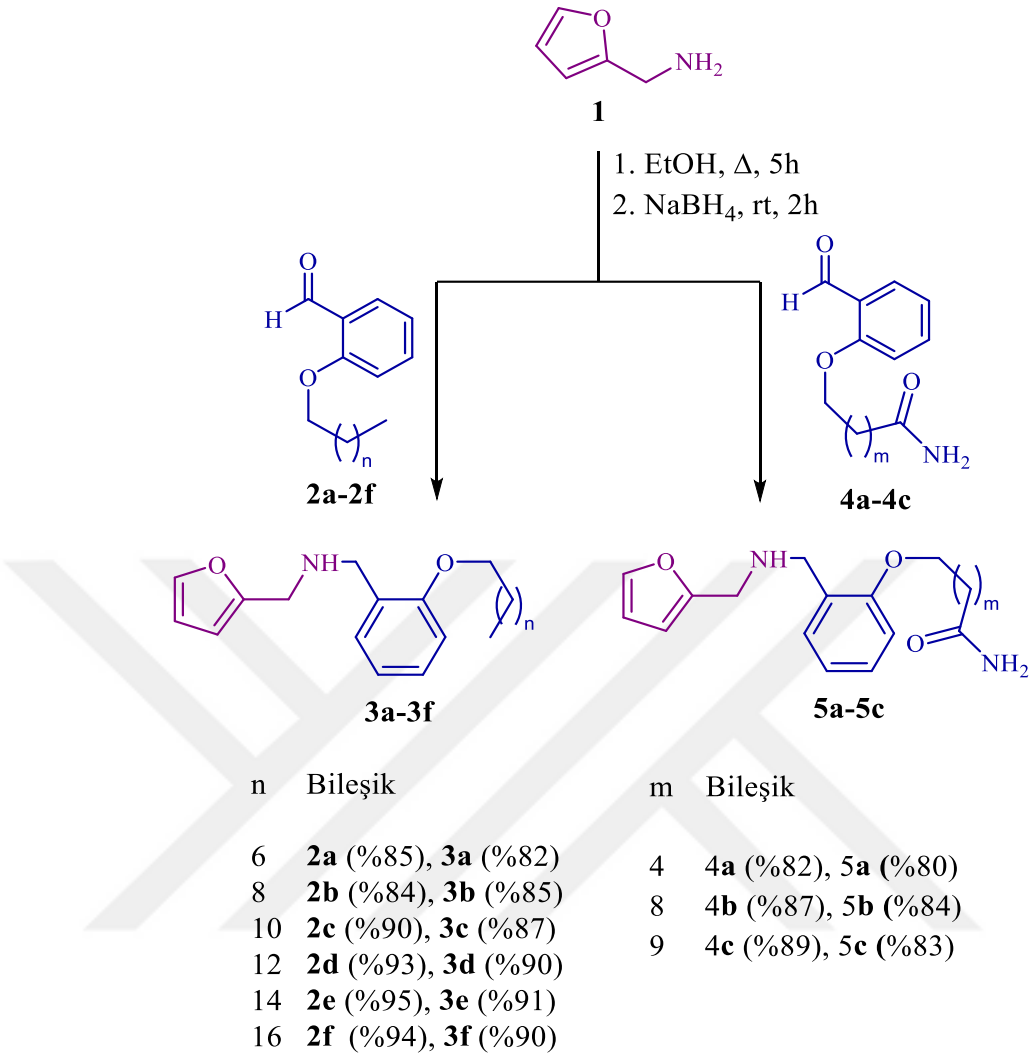
## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Literatürde iyi bilindiği üzere, molekül içi reaksiyonlar, dien ve dienofil kısımlarındaki sübstitüentlerin sterik ve elektronik doğasına son derece duyarlıdır (F. I. Zubkov vd., 2010h). Nakamura ve ark. N-allil-2-furoil amidlerdeki azot atomundaki belirli sübstitüentlerin molekül içi Diels-Alder reaksiyonları üzerindeki etkisini incelemiş ve büyük sübstitüentlere sahip amidlerin reaksiyonlarının daha hızlı gerçekleştiğini bulmuşlardır (Nakamura vd., 2011c). Daha önceki araştırmalar, molekül içi reaksiyonlarda dien ve dienofilin bağlanmasını kolaylaştıran bağlayıcı gruptaki sübstitüentlerin etkisini incelemiştir (Gschwend vd., 2002a),(Harwood, Jones, vd., 1988). Azot atomundaki sterik olarak engellenmiş grubun bu reaksiyonun hızını kolaylaştırabileceği gözlemlenmiştir. Bu hızlanma genellikle amid fonksiyonel grubunun dönme izomerizmine atfedilir ve bu da daha reaktif bir rotamer oluşumuna yol açar (Guy vd., 1985),(Nakamura vd., 2011c),(Jung ve Kiankarimi, 1998). Ancak, önceki çalışmalar, bu tür reaksiyonlarda dien ve dienofili birleştiren bağlı atom veya grup üzerindeki bazı büyük grupların hızlandırıcı etkilerini belgelemiştir (Gschwend vd., 2002a),(De Corte vd., 1993)–(McNelis vd., 1998). Ayrıca, son raporlar, aktif olmayan tersiyer N-metil-N-allil- ve N-metil-N-(homo)allil-2-furfurilaminlerin kukurbit[7]üril ile inklüzyon kompleksleri oluşturarak molekül içi Diels-Alder reaksiyonunun hızlandırılabileceğini göstermiştir (De La Vega-Hernández vd., 2024).

Buna karşılık, önceki bir çalışma, yenilenebilir çözücü ortamında bağlayıcı kısmın azot atomunda düz zincirli, uzun alkil grupları taşıyan substratlar kullanmış ve bulgular, hidrokarbon zincir uzunluğunun molekül içi halkalaşmanın ilerlemesi üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (Yıldırım, 2024b). Bununla birlikte, esnek uzun zincirli substratlar kullanıldığında bu olgunun devam edip etmediği şu anda belirsizdir. Sübstitüe edilmiş aromatik sistemler IMDAF reaksiyonlarında yer almaktadır. Yukarıda belirtilen metodolojiye uygun olarak, bu tezda salisilaldehitten türetilen ve oksijen atomunda büyük sübstitüentlerle modifiye edilmiş furfurilamin bazlı dienler, oda sıcaklığında maleik anhidrit ile reaksiyona sokulmuştur. Yerinde reaksiyon, kolayca temin edilebilen başlangıç bileşiklerinin, sekonder furfurilaminlerin, maleik anhidrit ile asilasyonu ile başlatılır ve ardından furan halkası ile maleamik asit parçasının çift bağı arasında bir

ekzo-IMDAF reaksiyonu gerçekleşir. Bu çalışmanın amacı, maleik anhidritin O-sübstitüe edilmiş aromatik halka sistemleri ve farklı uzunluktaki alkil zincirleri taşıyan furanlarla olan bu ekzo-IMDAF reaksiyonlarında bağlayıcı olmayan etkileşimlerin etkisini incelemektir. Çalışmada elde edilen deneysel sonuçları desteklemek ve bunları mantıklı bir şekilde yorumlamak için bir dizi DFT hesaplaması da yapılmıştır. O-alkillenmiş salisilaldehit türevlerinden bir dizi ikincil amin bileşiği sentezlendi ve daha sonra bunlar substrat olarak kullanıldı. 2-(Alkiloksi)benzaldehit bileşikleri 2a–2f'nin sentezi, mevcut literatürde belgelenen prosedürlere uygun olarak başarıyla gerçekleştirildi (Yıldırım, 2024b)–(Ramya vd., 2022). İkincil amin bileşikleri olan N-[alkiloksi-(2)-sübstitüe fenil]metil)-2-furanmetanaminler 3a–3f'nin hazırlanması, mevcut literatürde kapsamlı bir şekilde açıklanan bir metodoloji kullanılarak yüksek verimle gerçekleştirildi (Murali vd., 2001c),(Song vd., 2008),(Tavernier vd., 2021).

(2-formilfenoksi)alkanamidler 4a–4c'nin sentezi, ilgili literatürde daha önce özetlenen yöntem kullanılarak, karşılık gelen alifatik bromoamidler ve salisilaldehit yoluyla gerçekleştirildi (Narasimha Rao vd., 2023). 5a–5c'nin sentezi, bu bileşiklerin furan-2-ilmetil)amino türevleri için literatürde açıklanan yönteme uygun olarak gerçekleştirildi (Murali vd., 2001c),(Narasimha Rao vd., 2023). Bu tür halkalaşmanın ilerlemesi, diende bulunan sübstitüentlerin doğasına bağlıdır. (Furan) ve/veya dienofil (maleik anhidrit). Sonuç olarak, substratlar, sübstitüent içermeyen ve böylece halkalaşma sürecinin daha incelikli bir şekilde incelenmesine olanak sağlayan, sübstitüent içermeyen furfurilamin ve maleik anhidrit kullanılarak hazırlandı. Buna göre, bu çalışma, bağlayıcı gruba bağlı aromatik halkanın orto pozisyonundaki alkil zincirinin rolünün daha doğru bir temsilini sağlayacaktır. Başlangıç ikincil furfurilaminleri, iki aşamalı, tek kapta sentetik bir prosedürle kolayca elde edildi. Furfurilaminin salisilaldehit türevleriyle kondenzasyon reaksiyonu, ara ürünler olan Schiff bazlarını verdi; bunlar daha sonra sodyum borhidrür ile indirgenerek, reaksiyon ortamından izole edilmeden dien bileşenleri 3a-3f'yi verdi (Şekil 4.1) (Yildirim ve Siraj, 2025a).




| n | Bileşik |
|---|---|
| 6 | **2a** (%85), **3a** (%82) |
| 8 | **2b** (%84), **3b** (%85) |
| 10 | **2c** (%90), **3c** (%87) |
| 12 | **2d** (%93), **3d** (%90) |
| 14 | **2e** (%95), **3e** (%91) |
| 16 | **2f** (%94), **3f** (%90) |

| m | Bileşik |
|---|---|
| 4 | 4**a** (%82), 5**a** (%80) |
| 8 | 4**b** (%87), 5**b** (%84) |
| 9 | 4**c** (%89), 5**c** (%83) |

**Şekil 4.1.** Sekonder aminlerin 3a-3f ve 5a-5c sentezi

Amid fonksiyonel grubu taşıyan dien sistemleri 5a–5c, kolayca temin edilebilen başlangıç bileşiklerinden benzer bir reaksiyon dizisi yoluyla sentezlendi. 5a–5c bileşiklerinin sentezindeki birincil amaç, uzun bir alkil zincirinin ucunda birincil amid fonksiyonelliği bulunan molekülleri içeren IMDAF reaksiyonlarında molekül içi hidrojen bağının potansiyel rolünü incelemekti. Çünkü önceki çalışmalar, çeşitli substratları içeren molekül içi hidrojen bağının bu reaksiyon üzerindeki faydalı etkisini göstermiştir (McNelis vd., 1994c).

Daha sonra, 3a–3f ve 5a–5c bileşikleri, oda sıcaklığında 40 saat süreyle benzen içinde eşdeğer miktarlarda maleik anhidrit ile reaksiyona sokuldu (Şekil 4.2). İlgili tandem

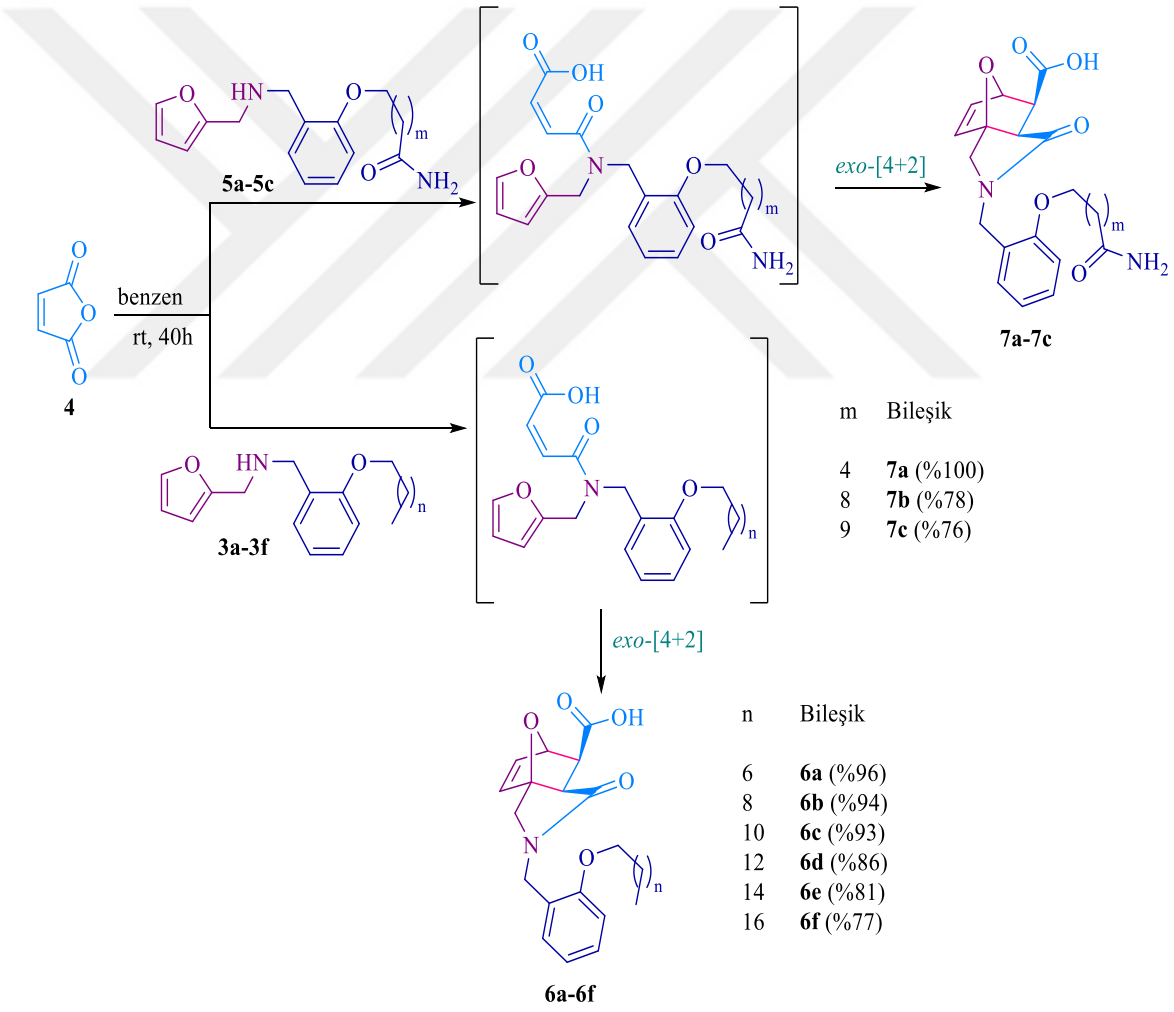
Diels-Alder reaksiyonunun, benzen veya toluen gibi aromatik çözücülerde oda sıcaklığında tamamlanması için en az 40 saat gerektirdiği iyi bilinen bir gerçektir (Paulvannan ve Jacobs, 1999a), (Yıldırım, 2024b). Bunun aksine, bu tür reaksiyonların, sıvı bitkisel yağlar ve bazı türevleri de dahil olmak üzere yenilenebilir çözücülerde 50 °C'de önemli ölçüde daha hızlı bir oranda gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Paulvannan ve Jacobs, 1999a), (Yıldırım, 2024b). Aktivasyon işlemi sırasında yük ayrışmasında artış içeren reaksiyonların, artan polariteye sahip çözücülerde hızlandığı gösterilmiştir (Huisgen, 1980), (Mehranfar vd., 2019). IMDAF tipi reaksiyonlarda, yoğunlaşmayı tipik olarak kısmen asenkron bir mekanizma yoluyla halkakatılma izler; bu durum, oluşan iki yeni sigma bağının eşit uzunlukta olmamasıyla kanıtlanmıştır (Yıldırım, 2024b).

Geçiş durumunda yük ayrışmasının meydana geldiği ve böylece yukarıda bahsedilen çözücü-çözünen etkileşimlerinin (elektrostatik etkileşimler) polar çözücülerin varlığında gerçekleşmesini sağladığı varsayılmaktadır. Sonuç olarak, π-istifleme etkileşimleri potansiyeline rağmen, bu çalışmada çözücü olarak benzen seçilmiştir. Ayrıca, bağlayıcı gruptaki sübstitüentler ile çözücü molekülleri arasındaki potansiyel van der Waals etkileşimlerinin azalacağı öngörülmüştür. Reaksiyonun sonunda oluşan trisiklik γ-laktam türevleri, heksan-eter çözücü karışımı ile çöktürülmüştür. Çöktürülen ürünler 6a–6c ve 7a–7c, vakum filtrasyonu ile reaksiyon ortamından kolayca ayrılabilir hale gelmiştir. Böylece, kaynaşmış ve köprülenmiş yapılara sahip bir dizi trisiklik γ-laktam türevi, IMDAF halkakatılma yöntemiyle başarıyla sentezlenmiştir.

Akademik camiada yaygın görüş, klasik IMDAF reaksiyonlarının, N-açilleme yoluyla bir amid ara ürününün hızlı oluşumuyla başlatıldığı ve ardından genellikle ekzo-seçici olan molekül içi [4+2] halka katılma ile devam ettiği yönündedir (F. I. Zubkov, Zaytsev, vd., 2016d). Aslında, reaksiyon iki şekilde başlatılabilir: birincisi, maleik anhidritin sekonder amin ile kondenzasyonu ve ardından molekül içi [4+2] halka katılma; ikincisi ise, maleik anhidrit ile furan sistemi arasında bir [4+2] halka katılma ve ardından amidasyon ile. Ancak, mekanistik açıdan deneysel ve teorik çalışmalar, bu reaksiyonda ilk yolun tercih edilen yol olduğunu göstermektedir (Yıldırım, 2024b). Reaksiyon sırasında ara ürün olarak oluşan maleamik asitteki bağlayıcı grubun uzunluğu ve hibritleşmesi, ekzo-geçiş durumunu geometrik olarak desteklemektedir (Milkiewicz vd., 2003).

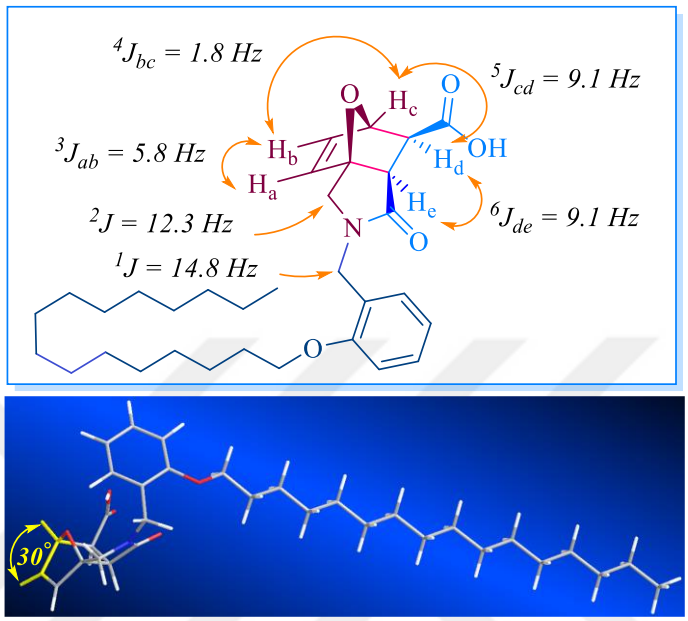
Benzer şekilde, bu çalışmada yürütülen tüm IMDAF reaksiyonlarında, ekzo-geçiş durumu yoluyla tek bir diastereomer ürün oluşmuş ve izole edilmiştir. Bir aminin maleik anhidrit ile N-açilasyonu ile yerinde üretilen üçüncül amid ara ürünü (Şekil 4.2) (Yildirim ve Siraj, 2025a), bu geçiş durumunun öncüsü olarak görev yapar.

Karboksilik asit fonksiyonel grubunun bağlı olduğu karbon atomunda epimerizasyonu engelleyen yukarıda belirtilen göreceli konfigürasyon, 1H NMR spektrumunun incelenmesiyle kolayca doğrulanabilir. Bu, endo pozisyonda bulunan iki hidrojen atomu arasındaki eşleşme sabitinin belirlenmesiyle sağlanır.




**Şekil 4.2.** IMDAF ürünleri **6a-6f** ve **7a-7c** sentezi

(Şekil 4.3)'de, (Yildirim ve Siraj, 2025a) gösterildiği gibi, 4 Jbc yarılma sabitinin nispeten mütevazı değeri, Hb ve Hc protonları arasındaki dihedral açının 0°'den büyük ancak 90°'den önemli ölçüde küçük olduğunu göstermektedir.

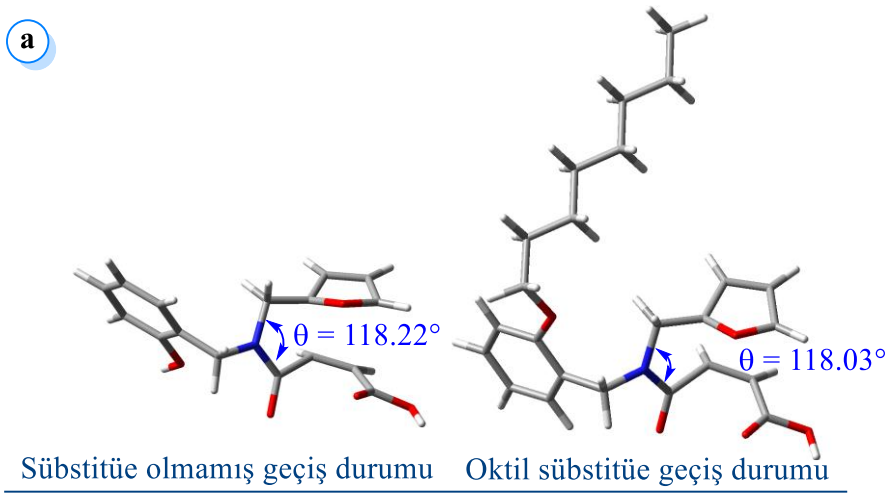



**Şekil 4.3.** Halka katılma ürünü **6e** için hesaplanan eşleşme sabitleri ve $H_b$ ile $H_c$ protonları arasında ölçülen dihedral açı (**6e** bileşiğindeki dihedral açıyı ölçmek için Chem3D yazılımı kullanılmıştır)

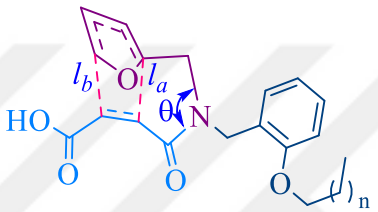
Molekülün Chem3D yazılımı ile geometrik optimizasyonu sonucunda, dihedral açı teorik olarak 30° olarak belirlenmiştir. Tersine, molekülün köprü pozisyonundaki oksijen atomunun indüktif etkisi, komşu yarılma sabiti 5 Jcd için komşu yarılma sabiti 6 Jde'den daha küçük bir değerle sonuçlanmalıdır. Bununla birlikte, bu etki bu sistemde gözlenmemektedir, muhtemelen karbonil gruplarının varlığından kaynaklanmaktadır.

Hc ve Hd protonları arasında ve Hd ve He protonları arasında ölçülen etkileşim sabitlerinin aynı olduğu görülebilir. Ayrıca, moleküler yapıyı doğrulayan bir diğer etkileşim, uzun mesafeli etkileşim olarak adlandırılan Ha protonu ile Hc protonu arasındaki trans-allilik etkileşimdir. Bu etkileşimin değeri J = 1,6 Hz olarak ölçülmüştür. Furan dien ve maleamik asit dienofil sistemleri arasında molekül içi halkalaşmanın gerçekleşmesi için, iki bileşenin gerekli geçiş durumunu oluşturacak şekilde birbirine yaklaşması gerekir. Molekül içi katılma işlemi sırasında, azot atomundaki benzilik O-

alkoksi sübstitüe edilmiş aril grubunun oksijen köprüsüne göre yönlendiği ve böylece termodinamik olarak daha tercih edilen sin (ekzo) konfigürasyonunun ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülebilir. IMDAF reaksiyonları tipik olarak stereokontrollü süreçler olsa da, bir dizi faktör reaksiyonun hızını ve stereoseçiciliğini ve ayrıca regioseçimliliği etkileyebilir (Murali vd., 2001d). İkincil furfurilamin ve maleik anhidrit arasındaki birincil amidasyonu takiben azot atomu çevresindeki potansiyel rotamerlerin sayısının önemli olduğu makul bir şekilde iddia edilebilir. N-allilik sistemlerdeki asilasyonun, bu tür molekül içi halkalaşmanın ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı ve asil grubunun boyutu arttıkça reaksiyon hızının yavaşladığı yaygın olarak kabul edilmektedir (Claeys vd., 2008). Tersine, azot atomuna bağlı trityl gibi hacimli gruplara sahip N-allil furfurilamin sistemlerinin molekül içi halkalaşma reaksiyonlarının, bu grupların artan sterik etkisi nedeniyle daha kolay gerçekleştirilebileceği öne sürülmüştür (D D Sternbach vd., 1997), (S. F. Wang vd., 1999). Bu çalışmaların bulguları, hacimli grupların geçiş durumunda dien ve dienofil gruplarının konformasyonel esnekliğini engellediğini ve bu iki grubu halka katılmaya en elverişli konformasyonel yapı içinde etkili bir şekilde sınırladığını göstermektedir. Molekül içi halkalaşma derecesi, bu grupların hacmiyle doğru orantılıdır. Örneğin, reaksiyon hızı, gem-dipropil sübstitüe edilmiş bir allilik sistemde, gem-dimetil sübstitüe edilmiş bir sisteme göre önemli ölçüde daha hızlıdır. Ancak, bağlı kısımda bir heteroatomun varlığı da çok önemli bir rol oynar (Boeckman ve Ko, 2002), (Daniel D. Sternbach vd., 2002). Gem-dialkil gruplarının, molekül içi halkalaşmada substratların reaktivitesi üzerindeki etkisi, kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur (Gschwend vd., 2002b). Dien ve dienofili bir arada tutan bağlayıcı gruptaki C–N–C atomları arasındaki açının hesaplanan değerleri (Şekil 4.4a)'da sunulmuştur (Yildirim ve Siraj, 2025a).




b




| | Bağ uzunluğu (Å) | | Birleştirici grup açısı (°) |
|---|---|---|---|
| Bileşik | $l_a$ | $l_b$ | θ |
| **6a** n = 6 | 1.903 | 2.352 | 118.032 |
| **6b** n = 8 | 1.934 | 2.309 | 118.035 |
| **6c** n = 10 | 1.939 | 2.309 | 118.037 |
| **6d** n = 12 | 1.940 | 2.310 | 118.039 |
| **6e** n = 14 | 1.943 | 2.292 | 118.047 |
| **6f** n = 16 | 1.946 | 2.296 | 118.057 |

**Şekil 4.4. a) 6a** Bileşiğinin ve sübstitüe olmamış türevinin geçiş durumunun bağlayıcı grubundaki C-N-C atomları için ölçülen açılar. **b) 6a-6f** Bileşiklerinin tüm geçiş hallerinin bağ uzunlukları ve açıları (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)

Şekildeki ilgili yapıların geometri optimizasyonları, Gaussian 09 programı kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde gerçekleştirilmiştir. Bu açı değerleri, uzun alkil gruplarının önemli bir açı sıkışmasına neden olmadığını ve dolayısıyla bu etki yoluyla reaksiyonu kolaylaştıramadığını doğrulamaktadır. Ayrıca, O-alkil zincirindeki karbon sayısı arttıkça, bu açı hafifçe artar ve geçiş durumunda oluşan la bağının uzunluğu buna göre azalır (Şekil 4.4b). Hidrokarbon zincirinin uzamasıyla eş zamanlı olarak, bağlayıcı grubun θ açısı düzenli bir şekilde kademeli olarak artar, bu da kısmen asenkron bir

mekanizmayı düşündürmektedir. Tersine, lb bağının uzunluğundaki değişimde herhangi bir korelasyon gözlenmemektedir. Furan halkası ile N atomu arasındaki metilen hidrojenlerinin halka oluşumundaki olumlu Thorpe-Ingold etkisinin(Gschwend vd., 2002b), O-alkil grubunun sterik etkisi veya diğer potansiyel etkileşimler tarafından muhtemelen dengelendiği dikkate değerdir. Bu hususlar göz önüne alındığında, bu çalışmada kullanılan substratlardaki aromatik halkaya bağlı büyük alifatik sübstitüentin IMDAF reaksiyonu üzerindeki potansiyel normal Thorpe-Ingold etkisini tartışmak mümkün değildir.

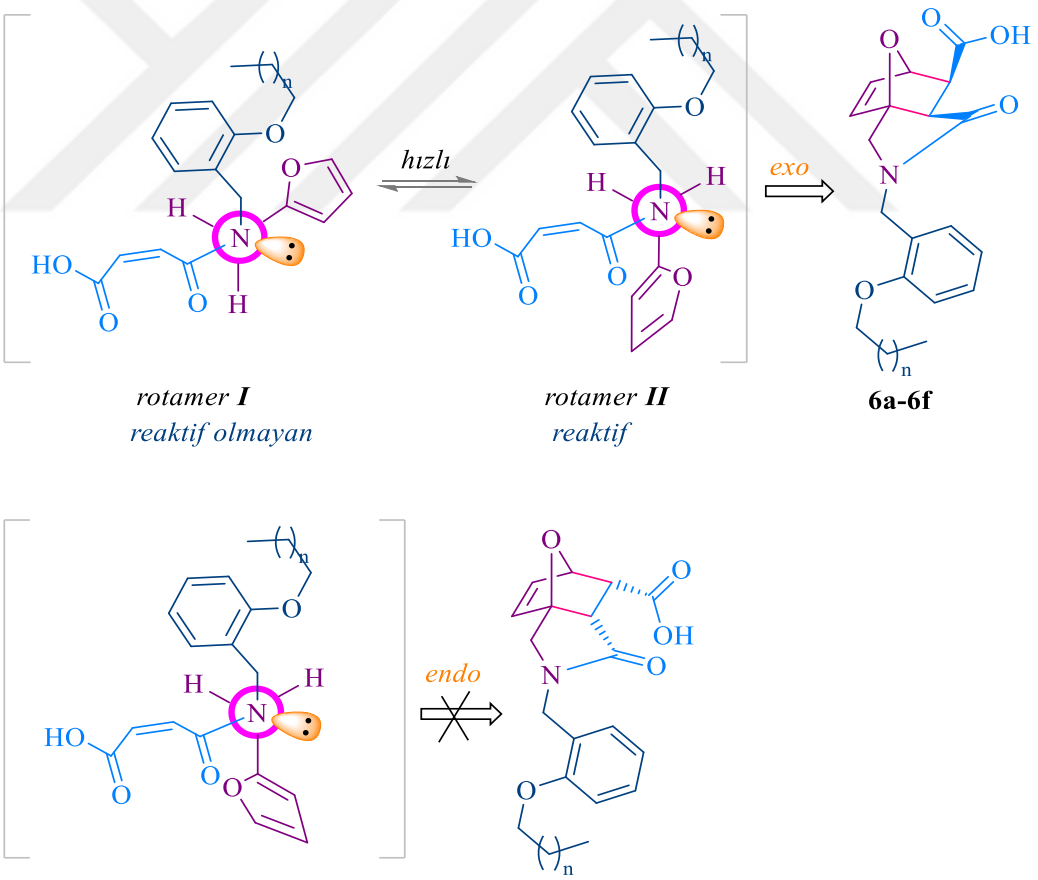
Daha önce, azot atomuna bağlı büyük grupların molekül içi halka katılmalar üzerinde hızlandırıcı bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu önerme, sübstitüe edilmiş aromatik sistemlerin varlığında test edilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla, Sandhu ve arkadaşları, sırasıyla maleik anhidrit ve fumaroil klorür ile N-(α-siyanofurfuril)arilaminlerin ve N-furfurilarilaminlerin molekül içi halkalaşmasını daha önce araştıran tek araştırmacılardır (Gschwend vd., 2002b).

Bu çalışmada, araştırmacılar, para pozisyonundan küçük gruplarla sübstitüe edilmiş N-aril gruplarına sahip sınırlı sayıda substrata odaklanmış ve siyano grubunun etkisinin ihmal edilebilir olduğunu varsayarak, karşılık gelen ekleme ürünlerini yakın verimlerle elde etmişlerdir. Bu nedenle, azot atomuna bağlı büyük grupların molekül içi halka katılmalar üzerindeki hızlandırıcı etkisinin, sübstitüe edilmiş aromatik sistemlerin varlığında geçerli olup olmadığını belirlemek gerekiyordu.

Önceki çalışmalar, oda sıcaklığında amid rotamerleri arasındaki dönüşümün molekül içi halkalaşmadan daha yavaş bir süreç olduğunu göstermiş olsa da, bulgularımız, ikincil aminlerdeki orto pozisyonundaki büyük hidrokarbon zincirinin bu dönüşümü yavaşlatmaya hizmet edebileceğini düşündürmektedir (Gschwend vd., 2002b). Gerçekten de, bazı çalışmalarda, yüksek dönme bariyeri sergileyen 2,6-di-tert-bütil anilid türevleri oda sıcaklığında başarıyla izole edilmiştir (Chupp ve Olin, 2002). Sonuç olarak, aromatik halkadaki alkil zincirinin uzunluğu, reaksiyon ortamında reaktif rotamerin oluşum hızında ve molekül içi halkalaşmanın tamamlanmasında belirleyici bir faktördür. Bununla birlikte, bu hipotezi doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bununla

birlikte, alifatik hidrokarbon zincirinin uzamasıyla geçiş durumunda daha belirgin olan sterik kalabalıklaşma, halka katılmanın verimliliğinde bir azalmaya yol açabilir (Paulvannan ve Jacobs, 1999b). Buna göre, ilk hipotez daha makul görünmektedir ve alkil zinciri uzadıkça, bu zincirin dien ve dienofil kısımlarındaki konformasyonel sterik engel artar, böylece ara üründeki reaktif kısımların reaksiyona girmesi daha zor hale gelir (S. F. Wang vd., 1999).

Bu çalışmada, reaksiyonlardaki uygun konformasyonel yapıların belirlenmesine odaklanmak uygun olacaktır, çünkü bunlar ikincil amindeki alkil zinciri, reaksiyon sıcaklığı ve çözücü dahil olmak üzere bir dizi faktörden etkilenir. Ara ürün olarak oluşan amid, molekül içi halkalaşma için reaktif olan en uygun rotamer yapısına dönüşmelidir (Şekil 4.5) (Yildirim ve Siraj, 2025a).

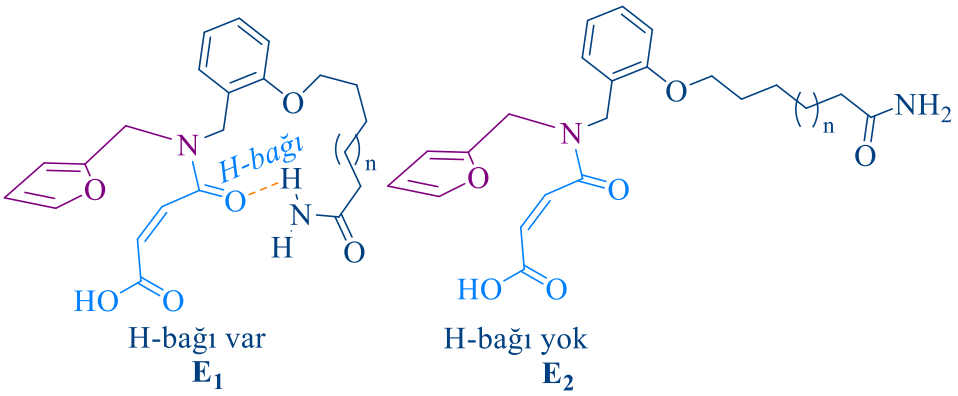



**Şekil 4.5.** Ürün oluşumuna yol açan olası rotamer yapıları

(Şekil 4.5)'te gösterilen rotamerler, tahmini temsili yapılardır. Burada, azot atomu etrafındaki geometri kısmen piramidal bir yapıya doğru zorlanmıştır; bu da dien ve dienofil sistemlerinin reaksiyona girmek için birbirine daha yakınlaşmasını sağlar (Mertsalov vd., 2024b).

Reaksiyonun yörüngesi, İçsel Reaksiyon Koordinatı (IRC) metodolojisinin uygulanmasıyla geçiş durumundan ürünlere ve reaktanlara kadar kolayca belirlenebilir. IRC yaklaşımının, özellikle halka katılmalar de dahil olmak üzere çeşitli organik dönüşüm kategorilerinin mekanizmasının tahmin edilmesiyle ilgili olarak, kuantum kimyasal analiz alanında önemli bir fayda sağladığı gösterilmiştir. IRC, belirli bir geçiş yapısından hem reaktan hem de ürün tarafındaki yerel minimumlara ayırt edici bir bağlantı kurar. Bu, bir dizi temel adım destekliliğiyla karmaşık ve çok adımlı mekanizmaların anlaşılmasını kolaylaştırır (Maeda vd., 2015).

Bu çalışmada halka katılma ürünleri 6a ve 7a'nın oluşumuyla ilgili elde edilen sonuçların bir özetini sunmaktadır. IRC profiline göre geçiş durumu yapılarındaki karşılık gelen bağ uzunluklarının ölçümü, IMDAF reaksiyonlarının eş zamanlı ancak asenkron bir sigma bağı oluşum mekanizması yoluyla ilerlediğini göstermektedir. Bağlanmayan etkileşimlerin, birincil amid fonksiyonel gruplarına sahip ara ürünlerin molekül içi halkalaşmanında rol oynadığı ve bunun da nihayetinde 7a-7c γ-laktamlarının oluşumuyla sonuçlandığı öne sürülebilir. Bu çalışmada, bu bağlanmayan etkileşimler aslında 7a-7c bileşiklerinin öncüllerinde molekül içi hidrojen bağlarıdır (Şekil 4.6) (Yildirim ve Siraj, 2025a). Şekilde de görüldüğü gibi, bu öncüllerde, amid fonksiyonel grubuna sahip alifatik zincir, molekül içi H-bağlanmasını gerçekleştirmek için maleamik asit karbonil grubuna doğru yönlendirildiğinde daha düşük bir enerji durumu oluşur. Bu enerji hesaplamalarını gerçekleştirmek için ilgili yapılar ChemDraw ile çizilmiş ve Chem3D'de MM2 kuvvet alanı kullanılmıştır.



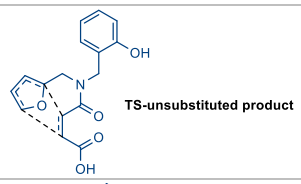
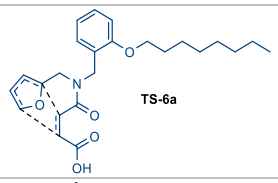
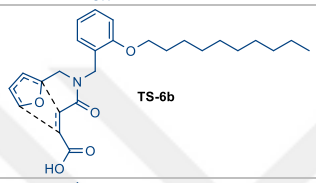
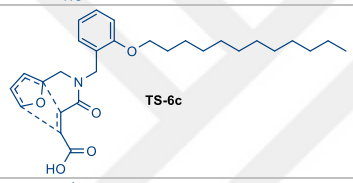
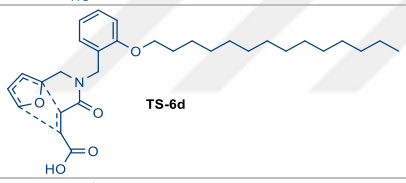
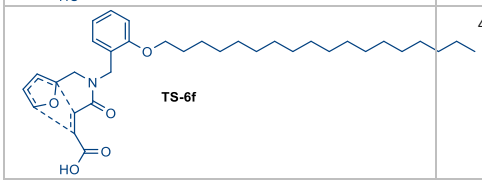

**7a-7c** bileşiklerinin öncüleri

| | E (kcal/mol) | 7a | 7b | 7c |
|---|---|---|---|---|
| **7a (n = 1)** | **E 1** | **11.2** | **18.2** | **18.1** |
| **7b (n = 5)** | **E 2** | **21.0** | **23.6** | **29.3** |
| **7c (n = 6)** | | | | |

**Şekil 4.6. 7a-7c** Bileşiklerinin molekül içi hidrojen bağı oluşturan ve oluşturmayan öncüllerinin enerjileri (Bu enerjilerin hesaplanması Chem3D yazılımı kullanılarak yapılmıştır)

(Çizelge 4.1) (Yildirim ve Siraj, 2025a) reaktif olabilen konformerin enerjisinin alkil zincirinin uzunluğuna göre arttığını ve buna karşılık halka katılmanın verimliliğinde bir azalma olduğunu göstermektedir. 6a-6f bileşikleri ve geçiş durumları için (Çizelge 4.1) 'de verilen parametreler, Chem3D yazılımı kullanılarak HF/6-31G seviyesinde hesaplanmıştır. IMDAF reaksiyonlarında büyük gruplarla ilişkili sterik etkilerin, dien ve dienofil fonksiyonel kısımlarının konformasyonel serbestliğini kısıtladığı iyi bilinmektedir, çünkü bu gruplar reaksiyona katılan moleküllerin normal dönüşünü engeller.

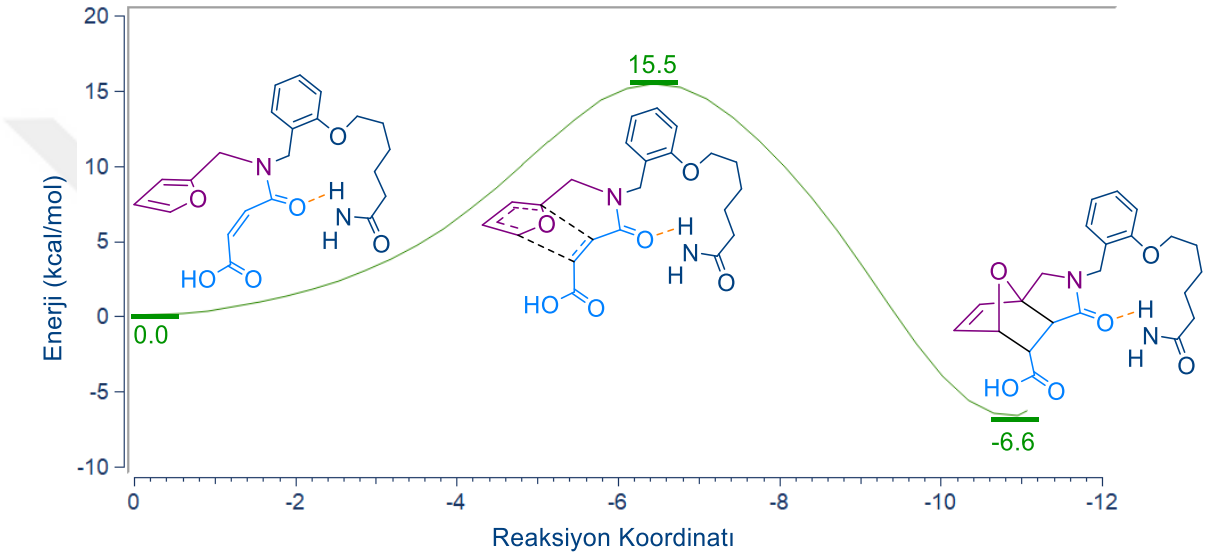
**Çizelge 4.1.** 6a-6f Bileşikleri ve geçiş durumları için hesaplanan parametreler

| Geçiş durumu (TS) yapıları | $\Delta G_{TS}$ (kcal/molK) | $\Delta G_{P}$ (kcal/molK) | $E_{TS}$[a] (kcal/molK) | $\mu_{TS}$ (D) | $HOMO_{TS}$ (eV) | $LUMO_{TS}$ (eV) |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  TS-unsubstituted product | 0.0 | - 48.1 | 0.0 | 6.40 | -8.43 | -5.66 |
|  TS-6a | 25.7 | - 22.4 | 17.1 | 7.28 | -10.21 | -5.64 |
|  TS-6b | 29.7 | -18.4 | 19.0 | 7.14 | -10.11 | -5.63 |
|  TS-6c | 33.7 | -14.4 | 20.0 | 7.04 | -9.93 | -5.64 |
|  TS-6d | 37.7 | -10.4 | 20.1 | 7.02 | -9.92 | -5.64 |
|  TS-6e | 41.8 | -6.3 | 22.1 | 7.00 | -9.91 | -5.64 |
|  TS-6f | 45.8 | -2.3 | 24.9 | 6.96 | -9.70 | -5.69 |

[a] TS'nin konformasyonel enerjisi (Chem3D yazılımı kullanılarak HF/6-31G seviyesinde hesaplanmıştır)

Ayrıca, bu konformasyonel kısıtlama, perisiklik reaksiyonların hızını da azaltabilir veya artırabilir (Murali vd., 2001e). Alkil zinciri uzadıkça, maleik anhidrit ile hızlı bir asilasyondan sonra oluşan üçüncül amidin, dien ve dienofil kısımlarının verimli bir şekilde örtüşmesini engelleyen bir konformasyon benimsemeye zorlandığı makul bir şekilde varsayılabilir. İç moleküler H-bağlanmasının, sterik etkinin azalmasıyla birlikte,

geçiş halinin kararlılığında rol oynadığı ve ürün verimini artırdığı sonucuna varmak mantıklıdır. Sterik olarak kalabalık substratların IMDAF reaksiyonlarının hızlarının, iç moleküler hidrojen bağı potansiyeli nedeniyle arttığı gözlemlenmiştir (Murali vd., 2001f). Bileşik **7a** için yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen enerji profili, (Şekil 4.7)'da şematik olarak görülebilir. (Şekil 4.7)'da verilen bileşik **7a**'nın enerji profili, Gaussian 09 yazılımı kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır (Yildirim ve Siraj, 2025a).



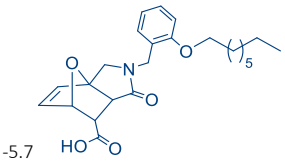
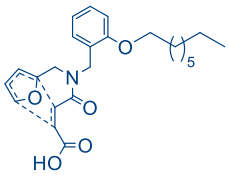
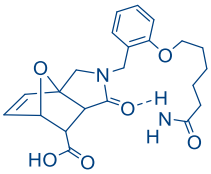
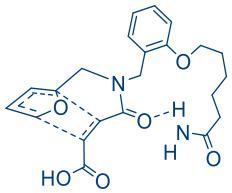

**Şekil 4.7.** Bileşik **7a**'nın enerji profili (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)

Şekilden de görülebileceği gibi, **7a** bileşiği durumunda, molekül içi H-bağlanması baskın süreçtir ve reaksiyonun ilerlemesinde oldukça etkili bir faktördür. Amid **5a**'nın maleik anhidrit ile benzen içinde oda sıcaklığında 40 saat karıştırılmasıyla, karşılık gelen ilave ürün **7a** kantitatif verimle elde edilmiştir. Buna karşılık, molekül içi hidrojen bağlarının oluşmasının daha zor olduğu amidler **5b** ve **5c**'nin ilave ürünleri **7b** ve 7c'nin verimleri, aynı reaksiyon koşulları altında sırasıyla %78 ve %76 olmuştur. Bu nedenle, bu bağsız etkileşimin, amid **7a**'ya ait geçiş durumunda halka katılmanınya yol açabilecek en uygun konformasyonun yapısının popülasyonunu artırmaya hizmet ettiği sonucuna varılabilir. Tersine, bağlayıcı üzerindeki bir azot atomuna bağlı bir hidrojen atomu durumunda, geçiş halinin konformasyonel yapısı değişime uğrar ve özellikle polar olmayan çözücülerde moleküller arası hidrojen bağı gibi bimoleküler etkileşimler nedeniyle reaktivitede

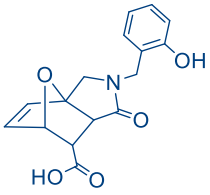
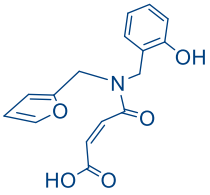
azalma meydana gelir (Gschwend vd., 2002b). Bununla birlikte, bu çalışmada azot atomu hidrojen dışındaki atomlarla sübstitüe edilmiş ve **5a-5c** bileşiklerinde birincil amid fonksiyonel grubu alifatik zincirin ucunda yer almaktadır. Buna göre, daha kısa zincirli bir amid grubu taşıyan **5a** bileşiğinin geçiş halinde, halka katılmanın sırasında molekül içi hidrojen bağı daha olasıdır ve ürün oluşumu daha kolaydır. **7a-7c** bileşiklerinin rezonans hibrit yapılarında kısmi çift bağ karakterinin varlığı, C-N bağı etrafındaki kısıtlı bağ dönüşünden sorumludur (Şekil 4.8) (Yıldırım, 2020).

Sonuç olarak; Bu bileşiklerin 1H NMR spektrumunun analizi, eşdeğer olmayan birincil amid protonlarından kaynaklanan iki farklı sinyalin varlığını ortaya koymaktadır. Buna karşılık, optimize edilmiş yapılar üzerinde Gaussian 09 ile B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde tek nokta enerji hesaplamaları yapılmış ve sonuçlar (Çizelge 4.2) 'de sunulmuştur (Yildirim ve Siraj, 2025a).

**Çizelge 4.2.** Bileşikler 6a, 7a ve sübstitüesiz analog için tek nokta enerji verileri

| Bileşik | Optimize edilmiş ürün enerjisi (kcal/mol) | Geçiş hali enerjisi (kcal/mol) |
|---|---|---|
| 6a |  -5.7 |  15.2 |
| 7a |  -6.6 |  15.5 |

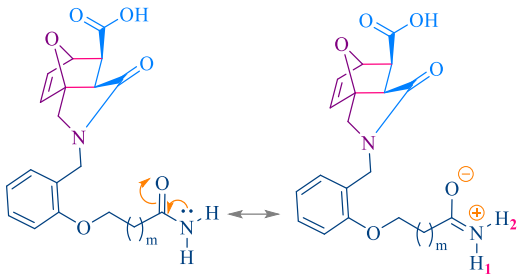
**Çizelge 4.2.** Bileşikler 6a, 7a ve sübstitüesiz analog için tek nokta enerji verileri (devam)

| | | |
|---|---|---|
| sübstitüe edilmemiş analog |  -6.0 |  15.0 |

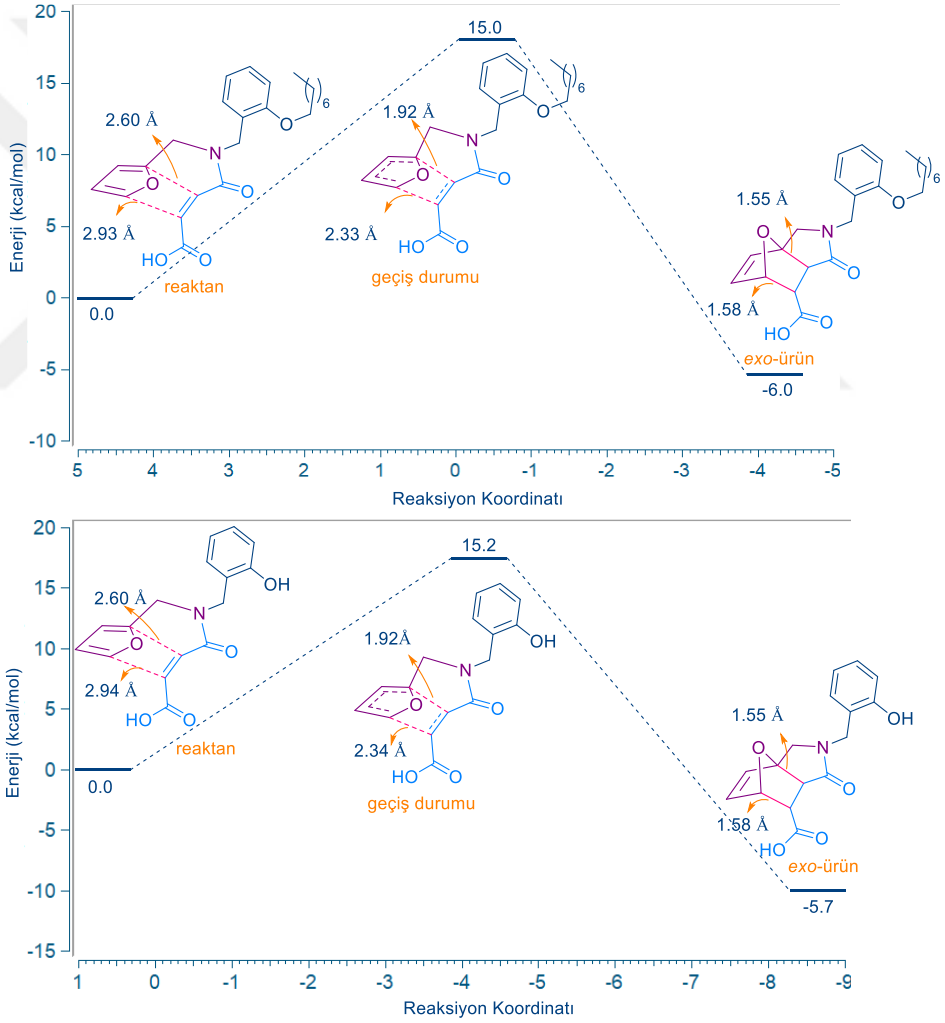
(Gaussian 09 üzerinden B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde bu planlanmıştır)

(Şekil 4.9)'de gösterildiği gibi, molekül içi halkalaşma, eş zamanlı ancak asenkron sigma bağı oluşumu ile karakterize edilir. Bu şekildeki ilgili hesaplamalar, Gaussian 09 yazılımı kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde optimize edilmiş yapılar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, geçiş durumunda önemli bir yük ayrımı meydana gelmez. Bu nedenle, çözücünün polaritesinin değiştirilmesinin, belirli istisnai durumlar dışında, reaksiyon hızı üzerinde hiçbir etkisi olmayacağı sonucuna varılabilir (Jung ve Gervay, 2002b). Aslında, çözücülerin IMDAF reaksiyonları üzerindeki etkisini inceleyen önemli bir literatür bulunmaktadır (Gara vd., 2021e).

Yukarıda belirtilen hususlar göz önüne alındığında, bu çalışma çözücü özelliklerinin IMDAF reaksiyonu üzerindeki etkisini ele almaktadır. Reaksiyon, polar olmayan bir çözücü (benzen) veya polar protik bir çözücü (MeOH) kullanılarak iki farklı sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, sübstitüe edilmemiş fenol durumunda, reaksiyon daha asenkron bir geçiş durumu üzerinden ilerler ve bu da küçük bir farkla da olsa daha büyük bir yük ayrışmasını gösterir (Şekil 4.9) (Yildirim ve Siraj, 2025a). Bu çalışmada, reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 40 saat ve 50 °C'de 5 saat boyunca benzen ve MeOH içinde gerçekleştirilmiştir. Bu, hidrokarbon zincirindeki karbon sayısının artmasının halka katılmanın üzerindeki etkisini daha net bir şekilde göstermek için yapılmıştır (Çizelge 4.3) (Yildirim ve Siraj, 2025a).

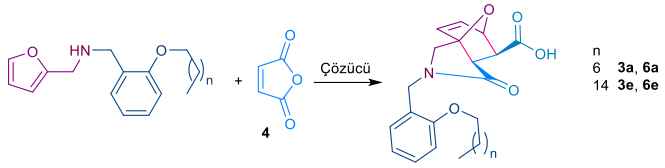



**Şekil 4.8.** Amit bileşikleri **7a-7c** için rezonans hibrit yapıları




**Şekil 4.9.** Bileşik **6a** ve sübstitüe olmamış türevinin oluşumunda halka katılma sırasında hesaplanan sigma bağ uzunlukları (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)

**Çizelge 4.3.** Bileşikler 5a ve 5e'nin IMDAF reaksiyonunda çözücü ve sıcaklık etkileri




3a
3e

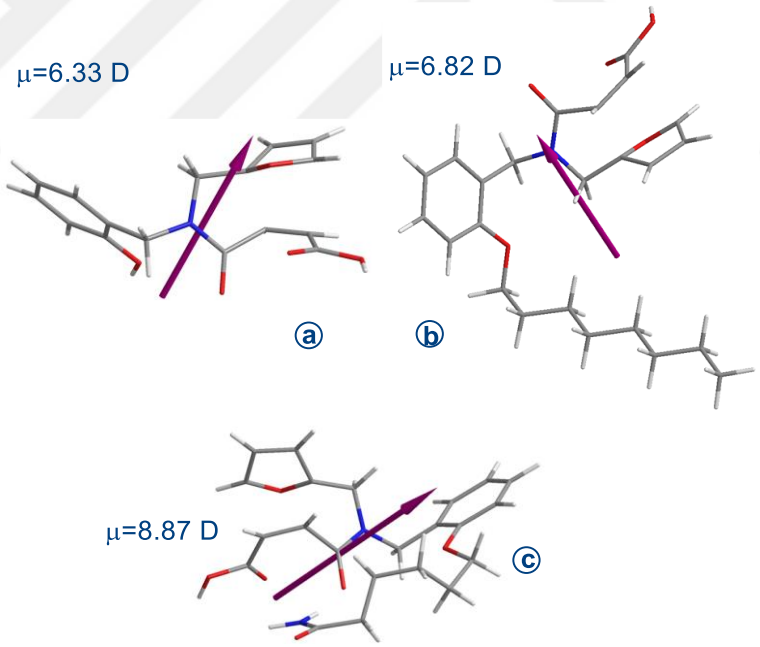
6a
6e

| Giriş | Çözücü | Sıcaklık (°C) | Zaman (h) | Ürün | Oran (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | benzene | rt | 40 | **6a** | 96 |
| 2 | MeOH | rt | 40 | **6a** | 88 |
| 3 | benzene | 50 | 5 | **6a** | 98 |
| 4 | MeOH | 50 | 5 | **6a** | 80 |
| 5 | benzene | rt | 40 | **6e** | 81 |
| 6 | MeOH | rt | 40 | **6e** | 80 |
| 7 | benzene | 50 | 5 | **6e** | 96 |
| 8 | MeOH | 50 | 5 | **6e** | 76 |

Bir retro-Diels-Alder reaksiyonu olasılığını en aza indirmek için sıcaklık yaklaşık 50 °C'de tutuldu. (Çizelge 4.3)'te sunulan verilerden de anlaşılacağı üzere, bu çalışmada gözlemlenen IMDAF reaksiyonları, kullanılan çözücünün polaritesinden ve sıcaklığından etkilenmektedir. MeOH'de 50 °C'de, daha yüksek polariteye rağmen, dönüşümün benzen'de gözlemlenenden daha düşük olduğu bulundu (Çizelge 4.3; 3, 4, 7 ve 8 numaralı girişler). Yüksek sıcaklıklarda polar bir çözücüde gerçekleştirilen reaksiyonların verimleri, **6a** ve **6e** bileşikleri için hafif bir düşüş gösterdi. Bu, geçiş durumundaki yük ayrışmasının düşük sıcaklıklarda MeOH'de biraz daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Su gibi polar protik moleküllerin ortalama dipol momentinin, hidrojen bağı ağının bozulmasından kaynaklanan zayıflamış polarizasyon nedeniyle sıcaklık artışıyla azaldığı iyi bilinmektedir (Kang vd., 2011). Dipol momentinin sıcaklık artışıyla azalacağını öne sürmek mantıklı görünmektedir. Bu şekildeki dipol momenti hesaplamaları, Gaussian 09 yazılımı kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde optimize edilmiş yapılar üzerinde gerçekleştirilmiştir. (Şekil 4.10)'da gösterildiği gibi, uzun hidrokarbon zincirinin geçiş durumu, konformasyon yapısını belirlemede açıkça

etkilidir. Bunun nedeni, sübstitüe edilmemiş analog geçiş durumunun dipol momentinin, sübstitüe edilmiş olanlardan daha düşük olarak hesaplanmış olmasıdır (Yildirim ve Siraj, 2025a).

Bu nedenle, her iki bileşik için de verimlerin 50 °C'de metanolde benzen ortamına göre daha düşük olması muhtemeldir. Tersine, benzen ortamında sıcaklık 50 °C'ye yükseltildiğinde, aromatik halkaya eklenen esnek alkil grubunun uzunluğu, reaksiyon verimi üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir (Çizelge 4.3; 3 ve 7. girişler). Buna göre, bu araştırmada gerçekleştirilen IMDAF halkalaşmanında, bu sübstitüe edilmiş grubun reaksiyon süreci üzerindeki potansiyel etkisini aydınlatmak için tüm reaksiyonlar oda sıcaklığında ve polar olmayan bir benzen çözücüsünde gerçekleştirilmiştir. Bu koşullar altında gerçekleştirilen reaksiyonlarda, alkil grubunun uzamasıyla ürün verimi önemli ölçüde azalmıştır.

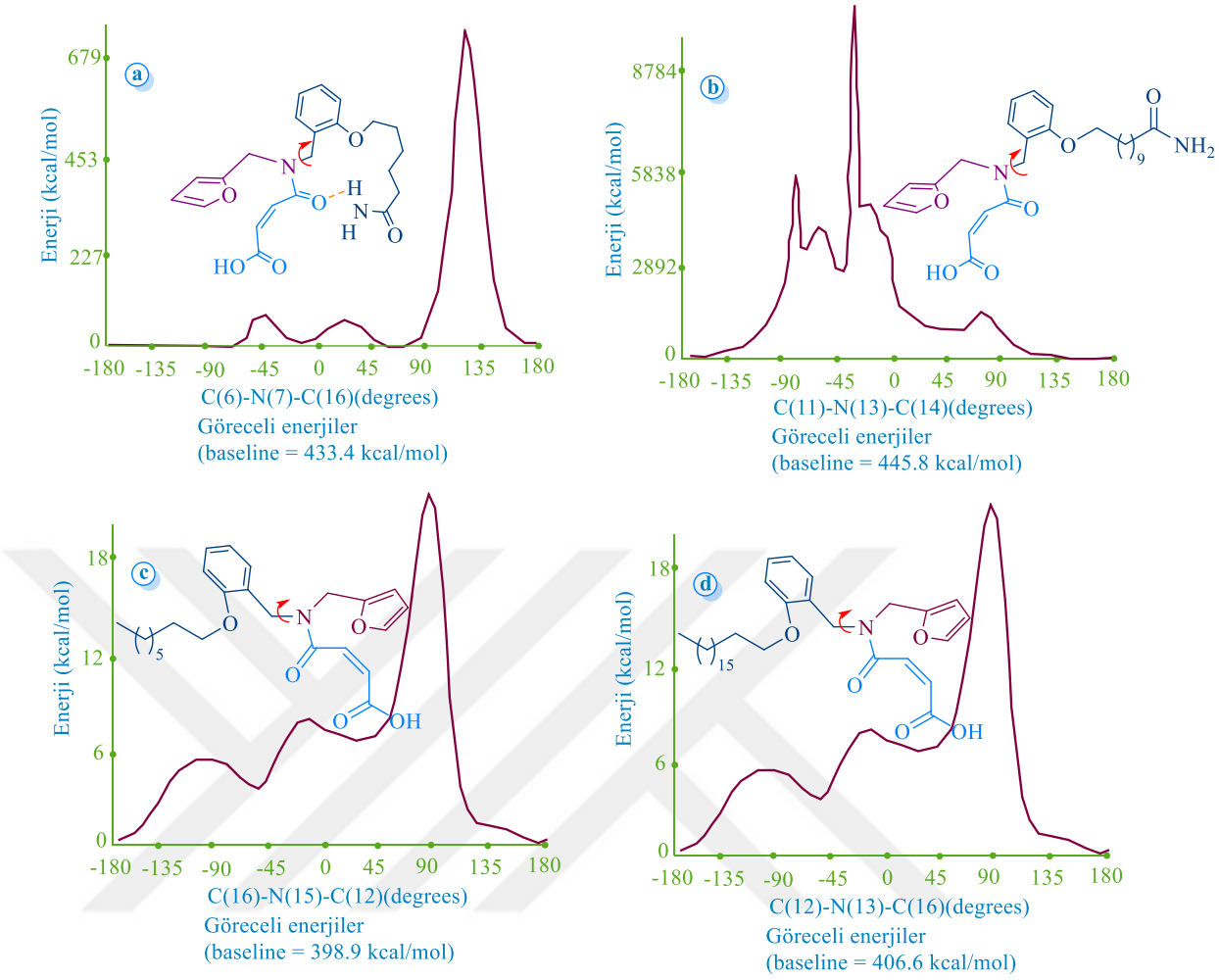



**Şekil 4.10.** Amit bağlı geçiş durumlarının dipol momentleri (Gaussian 09 kullanılarak B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p)): **a)** Sübstitüe olmamış türevin geçiş durumu, b) Bileşik **6a**'nın geçiş durumu, c) Bileşik **7a**'nın geçiş durumu

O-alkil ve amidoalkil gruplarının etkisinin daha derinlemesine anlaşılmasını sağlamak amacıyla, bağlayıcı grubu ve aromatik halkayı birbirine bağlayan C-N bağı etrafındaki

dönme dinamiklerinden kaynaklanan en düşük enerjili konformasyon yapılarının eşgüdümlü bir incelemesi yapılmıştır (Şekil 4.11, Chem3D ile yapılan hesaplamalar). Bu çalışmadaki moleküllerin reaktif rotameri için birçok konformasyonel olasılık vardır ve bu olasılıklar sonuçları analiz ederken dikkate alınması önemlidir. Bununla birlikte, çalışma bazı kısıtlamalara tabi tutulmuş olup, yalnızca benzen halkasına bitişik C-N ve C-O bağları etrafındaki konformasyonel dağılımlar dikkate alınmıştır. (Şekil 4.11a)'da görüldüğü gibi, bileşik **7a** için en düşük enerjili konformasyon yapısı, molekül içi H-bağ oluşumu durumunda elde edilir. Bileşik **7c**'de daha uzun bir alkil zincirinin bulunmasının, etkileşimin yokluğuyla birlikte, IMDAF reaksiyonunun en uygun konformasyon yapısı için enerji seviyesini **7a**'ya kıyasla yükselttiği açıktır. **6a** ve **6f** moleküllerinin konformasyonel geçişlerini gösteren enerji diyagramlarının kapsamlı bir incelemesi, alkil zincirinin uzunluğu ile en kararlı konformasyona ulaşmak için gereken enerji arasında açık bir korelasyon ortaya koymaktadır (Yildirim ve Siraj, 2025a).

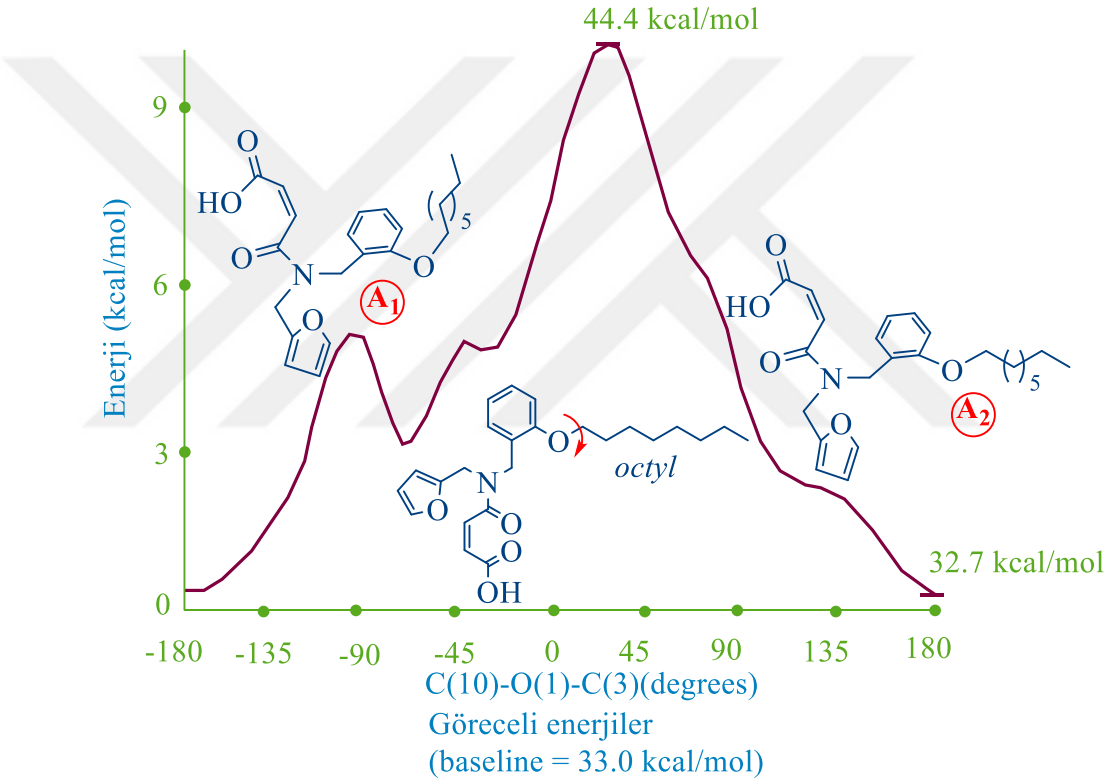
Analiz, alkil zincirinin uzunluğundaki artışın, tercih edilen konformasyonel yapıya ulaşmak için gereken enerji taleplerinde eş zamanlı bir artışla birlikte olduğunu göstermektedir. Dahası, daha önce belgelendiği gibi, kararlı rotamerler üreten bir sistemde, molekülün sıkıştırılmış bir konformasyon benimseme eğilimi yaygındır (ŌKi, 2002). Bu nedenle, daha uzun alkil gruplarının varlığının konformasyonel kararlılık üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılabilir. Büyük grupların, sterik etkileşimleri en aza indirme amacıyla kademeli konformasyonları tercih ettiği açıktır. Bu durumda, bu izomerlerin hem yapısı hem de dinamik doğası etkilenecektir. Uzun alkil zincirleri taşıyan moleküllerin önemli sayıda konformer yapısı oluşturma yeteneğine sahip olduğu bilinen bir gerçektir (Kang vd., 2011). Sonuç olarak, geçiş halinin artan esnekliği, IMDAF reaksiyonunun gerçekleşmesi için gerekli konfigürasyona ulaşmak için gereken enerji talebini artırır ve böylece verimliliğini azaltır.




**Şekil 4.11. a**, **b**, **c** ve **d**'de Sırasıyla C-N bağı çevresindeki 7a, 7c, 6a ve 6f bileşiklerinin konformasyonel analizler (hesaplamalar Chem3D ile yapılmıştır)

Bazı ek konformasyonel analizler yapmak için, daha önce ChemDraw kullanılarak oluşturulan üçüncül amid ara ürün yapıları Chem3D'ye yapıştırıldı ve enerji minimizasyonu için ilişkili MM2 kuvvet alanı, 0,010'luk bir RMS gradyanına kadar kullanıldı. (Şekil 4.12)'deki **6a-6f** bileşiklerine yol açan ilgili ara ürünlerin bu konformasyonel analizleri, alkil zincirinin aril O-C bağı çevresindeki dien ve dineofil bileşenlerine yakın olma konusunda açık bir tercihi göstermektedir. Konformasyonel analiz sırasında, bu bağ, çeşitli D vitaminleri de dahil olmak üzere esnek moleküller için Wilson ve ark. tarafından daha önce yapılan konformasyonel analiz dikkate alınarak, tercih edilen seçenek olarak belirlendi (Wilson vd., 1995). Yukarıda belirtilen çalışmaya göre, kaynaşmış siklopentan halkasına bitişik konumda bulunan C-C bağının yakınında daha fazla konformer popülasyonu gözlemlenmektedir. (Şekil 4.12)'de gösterildiği gibi,

odak noktası yalnızca **6a** bileşiğine göre ara ürün üzerindedir. Ancak, diğer ara ürünlerin konformasyonları için ölçülen en düşük ve en yüksek enerji değerleri (sırasıyla E1 ve E2) de şekilde verilmiştir. Bununla birlikte, bu yakınlık önemli bir açısal sıkıştırma sağlamaz ve büyük olasılıkla sterik itmeye neden olarak, halka katılmanın uzadıkça daha az tercih edilmesine yol açar. Ölçülen enerji değerleri bunu (Şekil 4.12)'de açıkça göstermektedir. Bu durumda, A1 ile gösterilen yapı, alkil zincirinin reaksiyon merkezine, yani dien ve dienofil'e yakın olduğu konformere karşılık gelir. Tersine, A2 ile gösterilen yapı, alkil zincirinin bu merkezden uzak olduğu konformere karşılık gelir (Yildirim ve Siraj, 2025a).




*Bileşik **6a** nın ara ürünü için plot*

| E (kcal/mol) | 6a | 6b | 6c | 6d | 6e | 6f |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $E_1$ | 32.7 | 34.0 | 35.3 | 36.6 | 37.8 | 39.7 |
| $E_2$ | 44.4 | 45.7 | 47.1 | 48.3 | 49.4 | 51.3 |

**Şekil 4.12.** Bileşikler **6a-6f** için (Ar)O-C bağı çevresindeki ara ürünlerinin konformasyonel analizi (hesaplamalar Chem3D ile yapılmıştır)

## 5. SONUÇ

IMDAF reaksiyon metodolojisini içeren domino halkalaşması üzerinden, bir seri uzun alkil veya amidoalkil sübstitüe yeni epoksiizoindol-7-karboksilik asit bileşikleri sentezlendi. İlk defa bu tez kapsamında, dien ve dienofil sistemlerini de taşıyan, esnek hidrokarbon zincirli sübsitüe aromatik bileşikler bu türden reaksiyonlara alındı. Bu bileşiklerin yapılarındaki zincir uzunluğunun molekül içi halkalaşmanın ilerlemesi üzerine bir etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Kabul gören genel bir yaklaşıma göre, molekülün birleştirici kısmına ait $\beta$-karbon atomundaki alkil zinciri uzadıkça, dien ve dienofil sistemleri birbirine daha yakın konumlarda yer alarak halka katılmasının etkinliği artmaktadır (*Thorpe-Ingold* etkisi). Ancak bu tezde, ilk defa kullanılan bu sübstitüe analoglar için alkil zincirinin uzaması ile reaksiyon verimlerinde gözlemlenen düşüşler, beklentilerin aksine gerçekleştirilen reaksiyonlarda *Thorpe-Ingold* etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır. İyi bilindiği gibi moleküllerin yapılarındaki uzun hidrokarbon zincirleri olağanüstü esnekliğe sahip olan kısımlardır. Bu bağlamda, bazı konformasyonel kısıtlamaların varlığı nedeniyle, yürütülen IMDAF reaksiyonları daha yavaş ilerlemektedir.

Yapılan bazı hesaplamalara göre, bağ açılarındaki küçük ancak kalıcı artışlar birleştirici gruptaki dien ve dienofil sistemlerinin birbirine yaklaşmasını engellediği sonucuna varılabilir. Gerçekleştirilen konformasyonel analizler, *O*-sübstitüe alkil grubunun dien ve dienofil bileşenlerinin yakınına konumlanma eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısı ile hidrokarbon zincirinin uzaması, açı sıkışmasıyla reaksiyonu hızlandırmak yerine bu bileşenlerin reaktivitesini azaltmaktadır. Bu sonuçlar, IMDAF reaksiyonun geçiş durumunda artan sterik engelliliğin belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir.
Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen IMDAF reaksiyonlarının tüm ara ürünleri tersiyer amit karakterine sahip oldukları göz önüne alındığında, dien ve dienofil grupları sübstitüsyonun derecesine bağlı olarak halka katılması için gerekli reaktif konformasyon halini alabilmektedir. Ayrıca, hidrokarbon zincirinin oldukça hacimli olmasına rağmen, ilgili amit fonksiyonlu bileşiklere ait halka katılmasının nispeten kolay ilerlemesinin temel nedeni, yüksek reaktifliğe sahip dienofil grubunun varlığıdır. Öte yandan bu çalışmanın dier bazı bulguları, belirli sübstratları içeren tandem açilasyon/IMDAF

reaksiyonlarının, çözücünün polaritesi ve reaksiyon sıcaklığından etkilendiğini göstermektedir. Bu çalışmada kullanılan sübstratlar bağlamında, hem düşük hem de yüksek sıcaklıklarda molekül içi halkalaşma reaksiyonları polar olmayan çözücüler içinde daha etkili bir şekilde ilerlemektedir. Bağlayıcı olmayan etkileşimlerin de, birincil amit fonksiyonel gruplarına sahip ara maddelerin molekül içi halkalaşmasında belirgin rol oynayabileceğini belirtmek gerekir. Bu tezde elde edilen deneysel sonuçları desteklemek ve bunları mantıklı bir şekilde yorumlamak için bir dizi DFT hesaplamaları da yapıldı.

## KAYNAKLAR


Anderson, J. E., Doecke, C. W., Pearson, H., Rawson, D. I. (1978). Effect of sp2 and sp hybridised atoms on barriers to rotation in highly substituted ethanes. Steric acceleration of conformational processes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (10), 974–978. doi:10.1039/P29780000974

Andrés, C., Maestro, G., Nieto, J., Pedrosa, R., García-Granda, S., Pérez-Carreño, E. (1997). Diastereoselective intramolecular Diels-Alder reaction of the furan diene. A facile access to enantiopure epoxy tetrahydroisoindolines. *Tetrahedron Letters*, 38(8), 1463–1466. doi:10.1016/S0040-4039(97)00058-0

Antonova, A. S., Vinokurova, M. A., Kumandin, P. A., Merkulova, N. L., Sinelshchikova, A. A., Grigoriev, M. S., … Zubkov, F. I. (2020). Application of New Efficient Hoveyda–Grubbs Catalysts Comprising an N→Ru Coordinate Bond in a Six-Membered Ring for the Synthesis of Natural Product-Like Cyclopenta[b]furo[2,3-c]pyrroles. *Molecules 2020, Vol. 25,* 25(22). doi:10.3390/MOLECULES25225379

Arai, N., Tanaka, K., Ohkuma, T. (2010a). Photosensitized intramolecular cyclization of furan and non-activated alkene: pathway switching by the substituent on the furan ring. *Tetrahedron Letters*, 51(9), 1273–1275. doi:10.1016/J.TETLET.2009.12.123

Arepalli, S. K., Park, B., Jung, J. K., Lee, K., Lee, H. (2017). A facile one-pot regioselective synthesis of functionalized novel benzo[f]chromeno[4,3-b][1,7]naphthyridines and benzo[f][1,7]naphthyridines via an imino Diels-Alder reaction. *Tetrahedron Letters*, 58(5), 449–454. doi:10.1016/J.TETLET.2016.12.050

Boeckman, R. K., Ko, S. S. (2002). Stereochemical control in the intramolecular Diels-Alder reaction. 2. Structural and electronic effects on reactivity and selectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 104(4), 1033–1041. doi:10.1021/JA00368A020

Bruice, T. C., Pandit, U. K. (2002). The Effect of Geminal Substitution Ring Size and Rotamer Distribution on the Intramolecular Nucleophilic Catalysis of the Hydrolysis of Monophenyl Esters of Dibasic Acids and the Solvolysis of the Intermediate Anhydrides. *Journal of the American Chemical Society*, 82(22), 5858–5865. doi:10.1021/JA01507A023

Bryhas, A. O., Horak, Y. I., Ostapiuk, Y. V., Obushak, M. D., Matiychuk, V. S. (2011). A new three-step domino Knoevenagel–hetero-Diels–Alder oxidation reaction. *Tetrahedron Letters*, 52(18), 2324–2326. doi:10.1016/J.TETLET.2011.02.081

Bur, S. K., Lynch, S. M., Padwa, A. (2002). Influence of Ground-State Conformations on the Intramolecular Amidofuran Diels−Alder Reaction. *Organic Letters*, 4(4), 473–476. doi:10.1021/OL016804G

Bur, S., Padwa, A. (2014). [4+2] Cycloaddition Chemistry of Substituted Furans. *Wiley Blackwell 6*, 9781118299883, 355–406. doi:10.1002/9781118778173.CH13;CTYPE:STRING:BOOK

Butz, T., Sauer, J. (1997). High-pressure and thermally induced intramolecular Diels-Alder reactions of furfuryl fumarates. Influence of tether substituents on diastereoselectivity. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(5), 703–714. doi:10.1016/S0957-4166(97)00015-3

Cao, R., Xiao, J., Wang, Y., Li, X., Feng, A., Zang, L., … Zang, L. (2023). Cascade RAFT Polymerization of Hetero Diels-Alder Cycloaddition Reaction. *Progress in Chemistry*, 35(5), 721–734. doi:10.7536/PC221129

Caruano, J., Muccioli, G., biomolecular, R. R.-O. &, 2016, undefined. (2016). Biologically active γ-lactams: synthesis and natural sources. *Pubs.rsc.orgJ Caruano, GG Muccioli, R RobietteOrganic & biomolecular chemistry, 2016•pubs.rsc.org*, 14, 10134. doi:10.1039/c6ob01349j

Chemistry, A. Y.-B. J. of O., 2024, undefined. (2024). Sustainable tandem acylation/Diels–Alder reaction toward versatile tricyclic epoxyisoindole-7-carboxylic acids in renewable green solvents. *Beilstein-journals.orgA YıldırımBeilstein Journal of Organic Chemistry, 2024•beilstein-journals.org*, 20, 1308–1319. doi:10.3762/bjoc.20.114

Chen, Y., Wang, L., Liu, Y., Li, Y. (2011). Grignard Reagent Acceleration of the Intramolecular Diels–Alder Reaction of Furans with Unactivated Alkynes: Towards Structurally Complex Oxabicyclic Alkenes. *Chemistry – A European Journal*, 17(45), 12582–12586. doi:10.1002/CHEM.201102028

Choony, N., Dadabhoy, A., Sammes, P. G. (1997). The trityl group as a removable steric buttress in cycloaddition reactions. *Chemical Communications*, 0(6), 513–514. doi:10.1039/A700313G

Choony, N., Dadabhoy, A., Sammes, P. G. (1998). On the use of removable steric buttresses in cycloaddition reactions. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 0(13), 2017–2022. doi:10.1039/A802415D

Chumachenko, N. (2005). B-Acryloyloxysulfonyl Tethers for Intramolecular Diels-Alder Cycloaddition Reactions.

Chupp, J. P., Olin, J. F. (2002). Chemical and physical properties of some rotational isomers of .alpha.-haloacetanilides. A novel unreactive halogen system. *Journal of Organic Chemistry*, 32(7), 2297–2303. doi:10.1021/JO01282A045

Cioc, R. C., Crockatt, M., Waal, J. C. van der, Bruijnincx, P. C. A. (2022). The Interplay between Kinetics and Thermodynamics in Furan Diels–Alder Chemistry for Sustainable Chemicals Production. *Angewandte Chemie*, 134(17), e202114720. doi:10.1002/ANGE.202114720

Claeys, D. D., Moonen, K., Roman, B. I., Nemykin, V. N., Zhdankin, V. V., Waroquier, M., … Stevens, C. V. (2008). Synthesis of tricyclic phosphonopyrrolidines via IMDAF: Experimental and theoretical investigation of the observed stereoselectivity. *Journal of Organic Chemistry*, 73(20), 7921–7927. doi:10.1021/JO801138S/SUPPL_FILE/JO801138S_SI_002.CIF

Crawford, K. R., Bur, S. K., Straub, C. S., Padwa, A. (2003a). Intramolecular Cyclization Reactions of 5-Halo- and 5-Nitro-Substituted Furans. *Organic Letters*, 5(18), 3337–3340. doi:10.1021/OL035233K

Dadwal, M., Kesharwani, M. K., Danayak, V., Ganguly, B., Mobin, S. M., Muruganantham, R., Namboothiri, I. N. N. (2008). Synthetic and theoretical investigations on the construction of oxanorbornenes by a Michael addition and intramolecular Diels-Alder furan reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(36), 6106–6118. doi:10.1002/EJOC.200800681;CTYPE:STRING:JOURNAL

De Corte, F., Nuyttens, F., Cauwberghs, S., De Clercq, P. (1993). Rate acceleration of the intramolecular diels-alder reaction with furan-diene by anchoring substitution : The t-butyl effect revisited. *Tetrahedron Letters*, 34(11), 1831–1832.

doi:10.1016/S0040-4039(00)60791-8
De La Vega-Hernández, K., Hernández, H., Suero, M. G., Ballester, P. (2024). Investing in entropy: the strategy of cucurbit[n]urils to accelerate the intramolecular Diels-Alder cycloaddition reaction of tertiary furfuryl amines †. doi:10.1039/d4sc01816h
Demircan, A., Karaarslan, M., Turaç, E. (2006). A facile synthesis of heterotricycles from furfurylbromoalkenes using thermal imda cycloaddition. *Heterocyclic Communications*, 12(3–4), 233–240. doi:10.1515/HC.2006.12.3-4.233/XML
Denman, L. (y.y.). Synthesis of Heterocyclic Ring Systems via Intramolecular Diels-Alder Furan Reactions.
El Ghozlani, M., Barhoumi, A., Elkacmi, R., Ouled Aitouna, A., Zeroual, A., El Idrissi, M. (2020). Mechanistic Study of Hetero-Diels–Alder [4 + 2] Cycloaddition Reactions Between 2-Nitro-1H-Pyrrole and Isoprene. *Chemistry Africa*, 3(4), 901–909. doi:10.1007/S42250-020-00187-8/FIGURES/5
Evans, D. A., Takacs, J. M., McGee, L. R., Ennis, M. D., Mathre, D. J., Bartroli, J. (1981). Chiral enolate design. *Pure and Applied Chemistry*, 53(6), 1109–1127. doi:10.1351/PAC198153061109
Fokas, D., Patterson, J. E., Slobodkin, G., Baldino, C. M. (2003). Access to the noryohimban [6,5,6,5,6] ring system via an intramolecular furan Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(27), 5137–5140. doi:10.1016/S0040-4039(03)01179-1
Gara, R., Zouaghi, M. O., ALshandoudi, L. M. H., Arfaoui, Y. (2021e). DFT investigation of solvent, substituent, and catalysis effects on the intramolecular Diels-Alder reaction. *Journal of Molecular Modeling 2021 27:5*, 27(5), 125-. doi:10.1007/S00894-021-04729-W
Gregg, J. B. D., Wilson, J. A., Brown, S. L., Slark, A. T. (2025). Covalent adaptable networks from functionalised unsaturated polyesters via Diels-Alder cycloaddition. *European Polymer Journal*, 235, 114102. doi:10.1016/J.EURPOLYMJ.2025.114102
Gschwend, H. W., Lee, A. O., Meier, H. P. (2002a). Rates of intramolecular Diels-Alder reactions of pentadienylacrylamides. *Journal of Organic Chemistry*, 38(12), 2169–2175. doi:10.1021/JO00952A013
Gulbrandsen, H. S., Alfaro, J. L. D., Read, M. L., Gundersen, L. L. (2017c). Synthesis of Electron-Deficient Tetrahydro- and Dihydroimidazo[1,2-f]phenanthridines by Microwave-Mediated IMDAF Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(16), 2305–2311. doi:10.1002/EJOC.201700180;WEBSITE:WEBSITE:CHEMISTRY-EUROPE;WGROUP:STRING:PUBLICATION
Gulbrandsen, H. S., Hennum, M., Osheka, M., Read, M. L., Gundersen, L. L. (2014c). Synthesis of phenanthridine derivatives functionalized in the C-ring by means of IMDAF reactions under microwave or conventional heating conditions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(36), 8182–8190. doi:10.1002/EJOC.201403111;JOURNAL:JOURNAL:10990690C;ISSUE:ISSUE:DOI
Gulbrandsen, H. S., Serigstad, H., Lovell Read, M., Joos, I., Gundersen, L. L. (2019c). Formation of 8-Hydroxyphenanthridines by Microwave-Mediated IMDAF Reactions; Synthesis Directed towards Lycorine Alkaloids. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(35), 6044–6052.

doi:10.1002/EJOC.201901000;WEBSITE:WEBSITE:CHEMISTRY-EUROPE;WGROUP:STRING:PUBLICATION

Guy, A., Lemaire, M., Negre, M., Guette, J. P. (1985). Stereoselectivity in intramolecular diels alder reactions I : synthesis of hydroisoindoles. *Tetrahedron Letters*, 26(30), 3575–3578. doi:10.1016/S0040-4039(00)89194-7

Harwood, L. M., Ishikawa, T., Phillips, H., Watkin, D. (1991b). Synthetic approaches to phorbols via the intramolecular Diels–Alder reactions of furans (IMDAF): oxygen bridge cleavage and high stereocontrol during cycloaddition using α′-benzylthio substituted furan substrates. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (7), 527–530. doi:10.1039/C39910000527

Harwood, L. M., Jones, G., Pickard, J., Thomas, R. M., Watkin, D. (1988). Stereochemical studies on the intramolecular diels alder reaction of furans with doubly activated dienophiles. *Tetrahedron Letters*, 29(45), 5825–5828. doi:10.1016/S0040-4039(00)82203-0

Harwood, L. M., Leeming, S. A., Isaacs, N. S., Jones, G., Pickard, J., Thomas, R. M., Watkin, D. (1988b). The high pressure mediated intramolecular diels-alder reaction of furans: Factors controlling cycloaddition with monoactivated dienophiles. *Tetrahedron Letters*, 29(39), 5017–5020. doi:10.1016/S0040-4039(00)80668-1

Hayakawa, K., Kanematsu, K. (1986). Molecular Design by Intramolecular Diels-Alder Reactions of Furans. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 44(2), 109–117. doi:10.5059/YUKIGOSEIKYOKAISHI.44.109

He, Q., Rohani, S., Zhu, J., Gomaa, H. (2012). Resolution of sertraline with (R)-mandelic acid: Chiral discrimination mechanism study. *Chirality*, 24(2), 119–128. doi:10.1002/CHIR.21033;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION

Hill, B., Jordan, R., Qu, Y., Assoud, A., Rodrigo, R. (2011a). A common synthetic route to homochiral tetracycles related to pillaromycinone and premithramycinone. *Cdnsciencepub.com*, 89(12), 1457–1468. doi:10.1139/V11-119

Hill, B., Jordan, R., Qu, Y., Assoud, A., Rodrigo, R. (2011b). A common synthetic route to homochiral tetracycles related to pillaromycinone and premithramycinone. *Canadian Journal of Chemistry*, 89(12), 1457–1468. doi:10.1139/V11-119/SUPPL_FILE/V11-119SUPPLF.CIF

Horak, Y. I., Lytvyn, R. Z., Homza, Y. V., Zaytsev, V. P., Mertsalov, D. F., Babkina, M. N., … Obushak, M. D. (2015a). The intramolecular Diels–Alder vinylfuran (IMDAV) reaction: a short approach to aza-analogues of pinguisane-type sesquiterpenes. *Tetrahedron Letters*, 56(30), 4499–4501. doi:10.1016/J.TETLET.2015.05.115

Hu, Y. J., Fan, J. H., Li, S., Zhao, J., Li, C. C. (2018b). Synthetic Study toward the Total Synthesis of Taxezopidines A and B. *Organic Letters*, 20(18), 5905–5909. doi:10.1021/ACS.ORGLETT.8B02571

Huisgen, R. (1980). Cycloaddition mechanism and the solvent dependence of rate. *Inorganica Chimica Acta*, 40, X2–X3. doi:10.1016/S0020-1693(00)92023-1

Jung, M. E., Gervay, J. (2002a). Gem-Dialkyl effect in the intramolecular Diels-Alder reaction of 2-furfuryl methyl fumarates: the reactive rotamer effect, the enthalpic basis for acceleration, and evidence for a polar transition state. *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 224–232. doi:10.1021/JA00001A032

Jung, M. E., Kiankarimi, M. (1998). Substituent Effects in the Intramolecular Diels−Alder Reaction of 6-Furylhexenoates. *Journal of Organic Chemistry*, 63(9),

2968–2974. doi:10.1021/JO9721554
Jung, M. E., Min, S. J. (2005a). Intramolecular Diels−Alder Reactions of Optically Active Allenic Ketones: Chirality Transfer in the Preparation of Substituted Oxa-Bridged Octalones. *Journal of the American Chemical Society*, 127(31), 10834–10835. doi:10.1021/JA052771E
*American Chemical Society*, 127(31), 10834–10835. doi:10.1021/JA052771E
Jung, M. E., Min, S. J. (2007). Approaches to the synthesis of arisugacin A. *Tetrahedron*, 63(18), 3682–3701. doi:10.1016/J.TET.2007.02.085
Jung, M. E., Street, L. J. (2002). Synthetic studies on the avermectins: substituent effects on intramolecular Diels-Alder reactions of N-furfurylacrylamides and further reactions of the cycloadducts. *Journal of the American Chemical Society*, 106(26), 8327–8329. doi:10.1021/JA00338A071
Kang, D., Dai, J., Yuan, J. (2011). Changes of structure and dipole moment of water with temperature and pressure: A first principles study. *Journal of Chemical Physics*, 135(2). doi:10.1063/1.3608412/955744
Karaarslan, M., Gokturk, E., Demircan, A. (2007). Thermal Intramolecular Diels–Alder Reaction of Furan; Synthesis of Nitrogen Tetracycles, Isobenzofuran and Isobenzothiophene. *Journal of Chemical Research*, (2), 117–120. doi:10.3184/030823407X191967
Kose, M. M., Yesilbag, G., Sanyal, A. (2008). Segment Block Dendrimers via Diels−Alder Cycloaddition. *Organic Letters*, 10(12), 2353–2356. doi:10.1021/OL800553T
Lewis, F., Harwood, L. (2013). Recent applications of the intramolecular Diels-Alder furan (IMDAF) reaction 1 in natural product synthesis. *Researchgate.netFW Lewis, LM Harwoodresearchgate.net*. https://www.researchgate.net/profile/Frank-Lewis/publication/298354120_Recent_Applications_of_the_Intramolecular_Diels-Alder_Furan_IMDAF_Reaction_in_Natural_Product_Synthesis/links/56e8942f08ae9bcb3e1cd72c/Recent-Applications-of-the-Intramolecular-Diels-A.
Li, G., Padwa, A. (2011a). Intramolecular Diels–Alder Cycloaddition/Rearrangement Cascade of an Amidofuran Derivative for the Synthesis of (±)-Minfiensine. *Organic Letters*, 13(15), 3767–3769. doi:10.1021/OL201320V
Maeda, S., Harabuchi, Y., Ono, Y., Taketsugu, T., Morokuma, K. (2015). Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search. *International Journal of Quantum Chemistry*, 115(5), 258–269. doi:10.1002/QUA.24757;JOURNAL:JOURNAL:1097461X;WGROUP:STRING:PUBLICATION
Mance, A. D., Borovička, B., Jakopčić, K., Pavlović, G., Leban, I. (2002b). New compounds in ring-opening reaction of 5-substituted epoxyisoindolines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39(2), 277–285. doi:10.1002/JHET.5570390205;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION
Mance, A. D., Jakopčić, K. (2005). Microwave assisted IMDAF# reaction: Microwave irradiation applied with success to cycloaddition reaction of N-propargyl-N-p-tolyl-N-2- furfurylamines. *Molecular Diversity*, 9(1–3), 229–231. doi:10.1007/S11030-005-3434-8/METRICS
McNelis, B. J., Starr, J. T., Dang, H. (1998). Steric promotion of cyclization reactions: Substituent effect studies in the furan intramolecular Diels-Alder reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35(6), 1509–1513.

doi:10.1002/JHET.5570350649;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;WGROUP:STRING:PUBLICATION

McNelis, B. J., Sternbach, D. D., MacPhail, A. T. (1994a). Synthetic and kinetic studies of substituent effects in the furan intramolecular Diels-Alder reaction. *Tetrahedron*, 50(23), 6767–6782. doi:10.1016/S0040-4020(01)81331-4

Mehranfar, A., Izadyar, M., Khavani, M., Housaindokht, M. R. (2019). Understanding the role of noncovalent interactions on the rate of some Diels-Alder reactions in different solvents. *International Journal of Quantum Chemistry*, 119(9), e25878. doi:10.1002/QUA.25878;WEBSITE:WEBSITE:PERICLES;ISSUE:ISSUE:DOI

Mertsalov, D. F., Shchevnikov, D. M., Lovtsevich, L. V., Novikov, R. A., Khrustalev, V. N., Grigoriev, M. S., … Zaytsev, V. P. (2024a). The short route to chalcogenurea-substituted 3 a, 6-epoxyisoindoles via an intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reaction. Antibacterial and antifungal activity. *Pubs.rsc.orgDF Mertsalov, DM Shchevnikov, LV Lovtsevich, RA Novikov, VN Khrustalev, MS GrigorievNew Journal of Chemistry, 2024•pubs.rsc.org*, 48(29), 12947–12959. doi:10.1039/D4NJ01174K

Milkiewicz, K. L., Neagu, I. B., Parks, D. J., Lu, T. (2003). Synthesis of a novel series of 10-oxa-3-aza-tricyclo[5.2.1.01,5]dec-8-en-4-ones through an intramolecular Diels–Alder reaction. *Tetrahedron Letters*, 44(39), 7341–7343. doi:10.1016/S0040-4039(03)01865-3

Murali, R., Prakash Rao, H. S., Scheeren, H. W. (2001a). Intra-molecular Diels–Alder reactions of citraconamic acids from furfurylamines and citraconic anhydride: effects of substitution in the furan ring on regioselectivity. *Tetrahedron*, 57(15), 3165–3174. doi:10.1016/S0040-4020(01)00175-2

Nadirova, M. A., Khanova, A. V., Zubkov, F. I., Mertsalov, D. F., Kolesnik, I. A., Petkevich, S. K., … Zaytsev, V. P. (2021c). Cascade of the Hinsberg / IMDAF reactions in the synthesis 2-arylsulfonyl-3a,6-epoxyisoindoles and 4a,7-epoxyisoquinolines in water. *Tetrahedron*, 85, 132032. doi:10.1016/J.TET.2021.132032

Nakamura, M., Takahashi, I., Yamada, S., Dobashi, Y., Kitagawa, O. (2011b). Intramolecular Diels–Alder reaction of N-allyl 2-furoyl amides: effect of steric strain and amide rotational isomerism. *Tetrahedron Letters*, 52(1), 53–55. doi:10.1016/J.TETLET.2010.10.139

Namboothiri, I. N. N., Ganesh, M., Mobin, S. M., Cojocaru, M. (2005b). A stereoselective and atom-efficient approach to multifunctionalized five- and six-membered rings via a novel michael-initiated intramolecular diels-alder furan reaction. *Journal of Organic Chemistry*, 70(6), 2235–2243. doi:10.1021/JO048262X/SUPPL_FILE/JO048262XSI20041004_021408.CIF

Narasimha Rao, P., Sudhakar Reddy, B., Sudhakar, K., Naveen Kumar, K., Syam Kumar, U. (2023). A concise and metal catalyst free synthesis of 2,3-disubstituted dihydrobenzofuran-3-amines. *Tetrahedron Letters*, 119, 154431. doi:10.1016/J.TETLET.2023.154431

ŌKi, M. (2002). Reactivity of conformational isomers. *Accounts of Chemical Research*, 17(5), 154–159. doi:10.1021/AR00101A001

Padwa, A., Brodney, M. A., Dimitroff, M., Liu, B., Wu, T. (2001). Application of Furanyl Carbamate Cycloadditions Toward the Synthesis of Hexahydroindolinone Alkaloids. *Journal of Organic Chemistry*, 66(9), 3119–3128.

doi:10.1021/JO010020Z

Padwa, A., Reger, T. S. (2011b). Construction of bicyclic tetrahydroisoquinolinones by combination of an IMDAF-ring cleavage reaction of N-allyl-2-furan-2-yl-acetamides. *Https://doi.org/10.1139/v99-234*, 78(6), 749–756. doi:10.1139/V99-234

Padwa, Albert, Dimitroff, M., Waterson, A. G., Wu, T. (1998). IMDAF Cycloaddition as a Method for the Preparation of Pyrrolophenanthridine Alkaloids. *Journal of Organic Chemistry*, 63(12), 3986–3997. doi:10.1021/JO980008F

Padwa, Albert, Flick, A. C. (2013b). Intramolecular Diels–Alder Cycloaddition of Furans (IMDAF) for Natural Product Synthesis. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 110, 1–41. doi:10.1016/B978-0-12-408100-0.00001-X

Parrill, A. L., Dolata, D. P. (1994). Evidence against the reactive rotamer explanation of the gem-dialkyl effect. *Tetrahedron Letters*, 35(40), 7319–7322. doi:10.1016/0040-4039(94)85303-7

Parrill, A. L., Dolata, D. P. (1996). The "Facilitated Transition" hypothesis as an explanation for the gemdialkyl effect. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 370(2–3), 187–202. doi:10.1016/S0166-1280(96)04701-X

Parvatkar, P. T., Kadam, H. K., Tilve, S. G. (2014). Intramolecular Diels–Alder reaction as a key step in tandem or sequential processes: a versatile tool for the synthesis of fused and bridged bicyclic or polycyclic compounds. *Tetrahedron*, 70(18), 2857–2888. doi:10.1016/J.TET.2014.02.048

Pathak, S., Sureshan, K. M. (2024). A Syndiotactic Polymer via Spontaneous Exoselective Single-Crystal-To-Single-Crystal Topochemical Diels–Alder Cycloaddition Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 146(44), 30495–30501. doi:10.1021/JACS.4C11426

Paulvannan, K., Jacobs, J. W. (1999a). Preparation of tricyclic nitrogen heterocycles via intramolecular Diels-Alder reaction of furans. *Tetrahedron*, 55(24), 7433–7440. doi:10.1016/S0040-4020(99)00390-7

Pelter, A., Society, B. S.-J. of the C., Perkin, undefined, 1983, undefined. (y.y.). The reactions of furfuryl alcohols with maleic anhydride. *Pubs.rsc.orgA Pelter, B SingaramJournal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1983•pubs.rsc.org*. https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/1983/p1/p19830001383.

Prajapati, D., Borthakur, D. R., Sandhu, J. S. (1993). Intramolecular Diels–Alder reaction with furans: effect of the substitution pattern reinvestigated. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (10), 1197–1200. doi:10.1039/P19930001197

Qiu, Y. (2015). Substituent effects in the Diels-Alder reactions of butadienes, cyclopentadienes, furans and pyroles with maleic anhydride. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 28(5), 370–376. doi:10.1002/POC.3421

Ramimoghadam, D., Szmalko, D., Dilag, J., Ladani, R., Mouritz, A. P., Bateman, S. (2024b). Thermally reversible prototype adhesive via the furan–maleimide Diels–Alder reaction. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 128, 103522. doi:10.1016/J.IJADHADH.2023.103522

Ramya, N. K., Femina, C., Suresh, S., Mohanakumari, D. S., Krishnan, R., Thomas, R. (2022). Dicyanodistyrylbenzene based positional isomers: a comparative study of AIEE and stimuli responsive multicolour fluorescence switching †. *New J. Chem*, 46, 1339. doi:10.1039/d1nj04489c

Rashatasakhon, P., Padwa, A. (2003). The Reaction of Cyclic Carbinol Amides with Triflic Anhydride as a Method to Prepare α-Trifluoromethyl-Sulfonamido Furans. *Organic Letters*, 5(2), 189–191. doi:10.1021/OL0272388

Read, M. L., Krapp, A., Miranda, P. O., Gundersen, L. L. (2012b). Synthesis of complex fused polycyclic heterocycles utilizing IMDAF reactions of allylamino- or allyloxy-furyl(hetero)arenes. *Tetrahedron*, 68(7), 1869–1885. doi:10.1016/J.TET.2011.12.079

Rogers, C., Keay, B. A., A Keay, A. N. (2011a). Diastereoselective intramolecular Diels–Alder reactions of the furan diene: the synthesis of (±)-1,4-epoxycadinane. *Https://doi.org/10.1139/v93-081*, 71(5), 611–622. doi:10.1139/V93-081

RSC - Page load error. (y.y.). Erişim tarihi: 18 Ocak 2026. Erişim adresi: https://pubs.rsc.org/en/error/pageloaderror.

Rusanov, A. L., Shifrina, Z. B., Bulycheva, E. G., Keshtov, M. L., Averina, M. S., Fogel, Y. I., … Harris, F. W. (2003). New Monomers and Polymers via Diels-Alder Cycloaddition. *Macromolecular Symposia*, 199(1), 97–108. doi:10.1002/MASY.200350909;JOURNAL:JOURNAL:15213900A;CSUBTYPE:STRING:SPECIAL;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER

Sankaran, V., Marvel, C. S. (1980). NEW PROCESSABLE POLYAROMATIC ETHER-KETO-SULFONES CURABLE BY DIELS-ALDER CYCLOADDITION. *Journal of polymer science. Part A-1, Polymer chemistry*, 18(6), 1821–1834. doi:10.1002/POL.1980.170180616;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER

Shea, K. J., Zandi, K. S., Staab, A. J., Carr, R. (1990). Disposable tethers in type 2 intramolecular diels-alder cycloaddition reactions. Applications in stereochemical control. *Tetrahedron Letters*, 31(41), 5885–5888. doi:10.1016/S0040-4039(00)97985-1

Song, Y., Xu, Z., Sun, Q., Su, B., Gao, Q., Liu, H., Zhao, J. (2008). Synthesis, structures, and characterization of copper(II), nickel(II), and cobalt(III) metal complexes derived from an asymmetric bidentate Schiff-base ligand. *Journal of Coordination Chemistry*, 61(8), 1212–1220. doi:10.1080/00958970701509768;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER

Sternbach, D D, Rosanna, D. M., Onan, K. D., Cauwberghs, S., De Clercq, P. J., Tinant, B., … Org, J. (1997). The trityl group as a removable steric buttress in cycloaddition reactions. *Chemical Communications*, 0(6), 513–514. doi:10.1039/A700313G

Sternbach, Daniel D., Rossana, D. M., Onan, K. D. (2002). Stereochemical control in the intramolecular Diels-Alder reaction with furan. *Journal of Organic Chemistry*, 49(18), 3427–3428. doi:10.1021/JO00192A050

Suzuki, Y., Murata, T., Takao, K. I., Tadano, K. I. (2002). The Intramolecular Diels-Alder Strategy : Applications to Total Synthesis of Natural Products. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 60(7), 679–690. doi:10.5059/YUKIGOSEIKYOKAISHI.60.679

Tavernier, R., Granado, L., Foyer, G., David, G., Caillol, S. (2021). Aromatic dialdehyde-based bisbenzoxazines: The influence of relative position of oxazine rings. *Polymer*, 216, 123270. doi:10.1016/J.POLYMER.2020.123270

Tomberg, A., De Cesco, S., Huot, M., Moitessier, N. (2015). Solvent effect in diastereoselective intramolecular Diels–Alder reactions. *Tetrahedron Letters*, 56(49), 6852–6856. doi:10.1016/J.TETLET.2015.10.086

Toze, F. A. A., Ershova, J. D., Obushak, M. D., Zubkov, F. I., Khrustalev, V. N. (2010).

8a-Methyl-5,6,8,8a,9,10-hexa-hydro-10,12a-epoxy-isoindolo[1,2-a] isoquinolinium iodide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 66(6), o1388–o1389. doi:10.1107/S1600536810017903/RK2205ISUP2.HKL

Tromp, R. A., Brussee, J., Van der Gen, A. (2003a). Stereochemistry of intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reactions of furyl-substituted chiral ethanolamides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1(20), 3592–3599. doi:10.1039/B307275D

van der Loo, C. H. M., Schim van der Loeff, R., Martín, A., Gomez-Sal, P., Borst, M. L. G., Pouwer, K., Minnaard, A. J. (2022). π-Facial selectivity in the Diels-Alder reaction of glucosamine-based chiral furans and maleimides. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 21(9), 1888–1894. doi:10.1039/D2OB02221D

Voskressensky, L. G., Kulikova, L. N., Kleimenov, A., Guranova, N., Borisova, T. N., Varlamov, A. V. (2009). A novel alkyne-induced recyclization of 4-hydroxymethyl or 4-formyl-1H-2,3-dihydroisoindoles—an effective pathway to substituted isobenzofurans. *Tetrahedron Letters*, 50(34), 4851–4853. doi:10.1016/J.TETLET.2009.06.036

Wang, B., Cao, X., Wang, L., Meng, X., Wang, Y., Sun, W. (2024). Co(II)–N4 Catalysts for the Coupling of CO2 with Epoxides into Cyclic Carbonates: Catalytic Activity, Computational and Kinetic Studies. *Inorganic Chemistry*, 63(20), 9156–9163. doi:10.1021/ACS.INORGCHEM.4C00461

Wang, C. C., Li, W. D. Z. (2012). A convergent and stereocontrolled cycloaddition strategy toward eudesmane sesquiterpenoid: Total synthesis of (±)-6β,14-epoxyeudesm-4(15)-en- 1β-ol. *Journal of Organic Chemistry*, 77(9), 4217–4225. doi:10.1021/JO300556R/SUPPL_FILE/JO300556R_SI_005.CIF

Wang, Q., Nara, S., Padwa, A. (2005). A New Synthesis of γ-Lactams Based on the Reaction of Vinyl Sulfilimines with Dichloroketene. *Organic Letters*, 7(5), 839–841. doi:10.1021/OL047453J

Wang, S. F., Chuang, C. P., Lee, J. H., Liu, S. Te. (1999). Sodium p-toluenesulfinate/copper(II) acetate in free radical reactions of 5-aryl substituted alkenes. *Tetrahedron*, 55(8), 2273–2288. doi:10.1016/S0040-4020(99)00027-7

Wilson, S. R., Cui, W., Guarnieri, F. (1995). Chapter 16 Conformational analysis of flexible molecules. *Data Handling in Science and Technology*, 15(C), 351–367. doi:10.1016/S0922-3487(06)80017-1

Wu, H. J., Liu, C. F., Wang, Z., Lin, H. C. (2007). Intramolecular Diels–Alder reaction of 2-diphenylphosphinyl-5-(propargyloxymethyl)furans followed by nucleophilic 1,2-rearrangement of the phosphinyl group. *Tetrahedron Letters*, 48(35), 6192–6194. doi:10.1016/J.TETLET.2007.06.163

Yang, J., Guo, R., Hao, G., Hu, Y., Xiao, L., Zhang, G., … Jiang, W. (2024). Computational design and enrichment of the FOX-7 family: A DFT study. *Materials Science and Engineering: B*, 299, 116915. doi:10.1016/J.MSEB.2023.116915

Yildirim, A., Siraj, M. A. (2025a). The First Comprehensive Investigation of the Substituent Effects of Bulky O-Alkyl or Amidoalkyl Groups in Aromatic Rings on the Domino Cyclization of Furfurylamines. *Synthesis*, 57(19), 2807–2824. doi:10.1055/A-2644-2309

Yıldırım, A. (2020). Diastereoselective thermal [3+2] cycloaddition reactions of nitrone possessing an amide functional group as hydrogen bond donor/acceptor. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 56(3), 365–370. doi:10.1007/S10593-020-02668-7/TABLES/1

Yıldırım, A. (2024a). Sustainable tandem acylation/Diels–Alder reaction toward versatile tricyclic epoxyisoindole-7-carboxylic acids in renewable green solvents. *Beilstein Journal of Organic Chemistry 20:114*, 20(1), 1308–1319. doi:10.3762/BJOC.20.114

Zaytsev, V. P., Revutskaya, E. L., Nikanorova, T. V., Nikitina, E. V., Dorovatovskii, P. V., Khrustalev, V. N., … Varlamov, A. V. (2017). An Intramolecular Diels–Alder Furan (IMDAF) Approach towards the Synthesis of Isoindolo[2,1-a]quinazolines and Isoindolo[1,2-b]quinazolines. *Synthesis*, 49(16), 3749–3767. doi:10.1055/S-0036-1588812

Zubkov, F., Ershova, J., Orlova, A., Tetrahedron, V. Z.-, 2009, undefined. (y.y.). Isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine via IMDAF reaction. *Elsevier*. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402009002415?casa_token=DdMAhH60Y28AAAAA:WAlpf5ogCc3vazebdc39LoDiqd_xnXYgYzaLk0uMLzNZVmkjDCbz4Pxtm9BHGbpu8gZgu18D.

Zubkov, F. I., Airiyan, I. K., Ershova, J. D., Galeev, T. R., Zaytsev, V. P., Nikitina, E. V., Varlamov, A. V. (2012). Aromatization of IMDAF adducts in aqueous alkaline media. *RSC Advances*, 2(10), 4103–4109. doi:10.1039/C2RA20295F/

Zubkov, F. I., Boltukhina, E. V., Turchin, K. F., Borisov, R. S., Varlamov, A. V. (2005). New synthetic approach to substituted isoindolo[2,1-a]quinoline carboxylic acids via intramolecular Diels–Alder reaction of 4-(N-furyl-2)-4-arylaminobutenes-1 with maleic anhydride. *Tetrahedron*, 61(16), 4099–4113. doi:10.1016/J.TET.2005.02.017

Zubkov, F. I., Ershova, J. D., Orlova, A. A., Zaytsev, V. P., Nikitina, E. V., Peregudov, A. S., … Varlamov, A. V. (2009a). A new approach to construction of isoindolo[1,2-a]isoquinoline alkaloids Nuevamine, Jamtine, and Hirsutine via IMDAF reaction. *Tetrahedron*, 65(18), 3789–3803. doi:10.1016/J.TET.2009.02.024

Zubkov, F. I., Ershova, J. D., Zaytsev, V. P., Obushak, M. D., Matiychuk, V. S., Sokolova, E. A., … Varlamov, A. V. (2010h). The first example of an intramolecular Diels–Alder furan (IMDAF) reaction of iminium salts and its application in a short and simple synthesis of the isoindolo[1,2-a]isoquinoline core of the jamtine and hirsutine alkaloids. *Tetrahedron Letters*, 51(52), 6822–6824. doi:10.1016/J.TETLET.2010.10.046

Zubkov, F. I., Golubev, V. D., Zaytsev, V. P., Bakhanovich, O. V., Nikitina, E. V., Khrustalev, V. N., … Varlamov, A. V. (2016). Ring-chain tautomerism in the products of the reaction between 5-substituted furfurylamines and anhydrides of α,β-unsaturated carboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds 2016 52:4*, 52(4), 225–236. doi:10.1007/S10593-016-1868-9

Zubkov, F. I., Nikitina, E. V., Galeev, T. R., Zaytsev, V. P., Khrustalev, V. N., Novikov, R. A., … Varlamov, A. V. (2014). General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations. *Tetrahedron*, 70(8), 1659–1690. doi:10.1016/J.TET.2014.01.008

Zubkov, F. I., Zaytsev, V. P., Mertsalov, D. F., Nikitina, E. V., Horak, Y. I., Lytvyn, R. Z., … Varlamov, A. V. (2016c). Easy construction of furo[2,3-f]isoindole core by the IMDAV reaction between 3-(furyl)allylamines and α,β-unsaturated acid anhydrides. *Tetrahedron*, 72(18), 2239–2253. doi:10.1016/J.TET.2016.03.023

Zubkov, F. I., Zaytsev, V. P., Nikitina, E. V., Khrustalev, V. N., Gozun, S. V., Boltukhina,

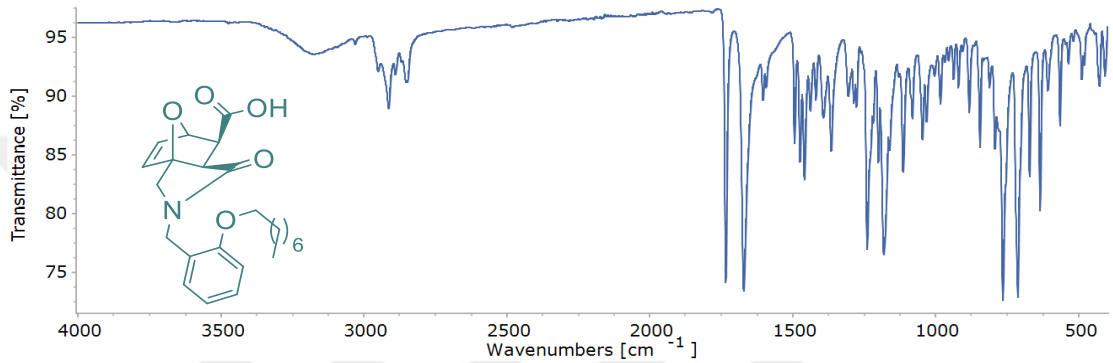
E. V., Varlamov, A. V. (2011). Skeletal Wagner–Meerwein rearrangement of perhydro-3a,6;4,5-diepoxyisoindoles. *Tetrahedron*, 67(47), 9148–9163. doi:10.1016/J.TET.2011.09.099

# EKLER

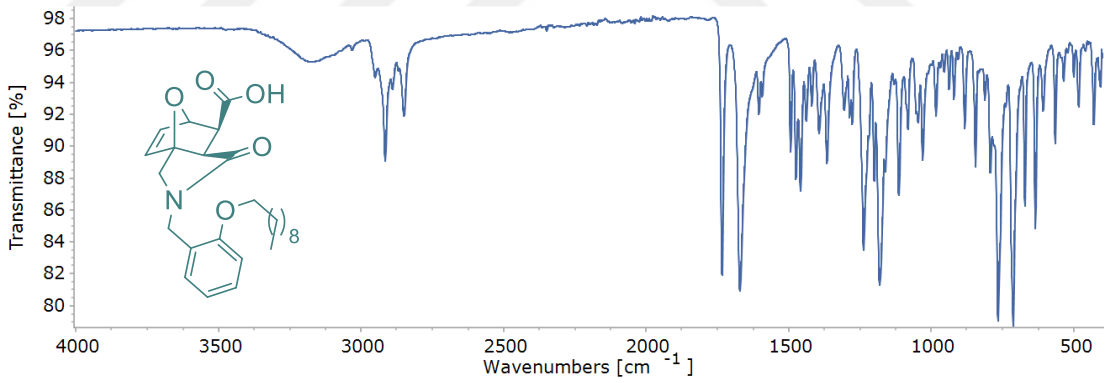
## EK 1. Bu Tez Kapsamında Sentezlenen Yapılarına Ait FTIR, $^{1}H$ NMR Ve $^{13}C$ NMR Spektrumları

### EK 1.1. Sentezlenen bileşiklerin yapı karekterizasyon çalışması

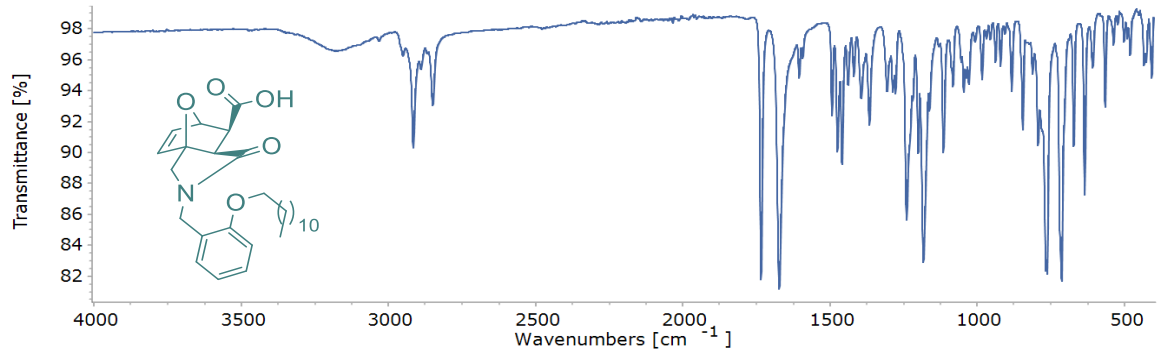
**6a**



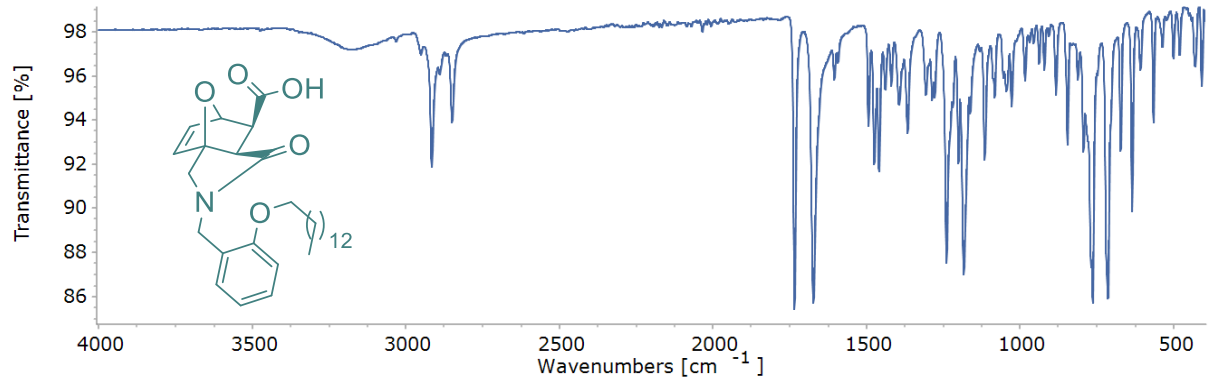

**6b**



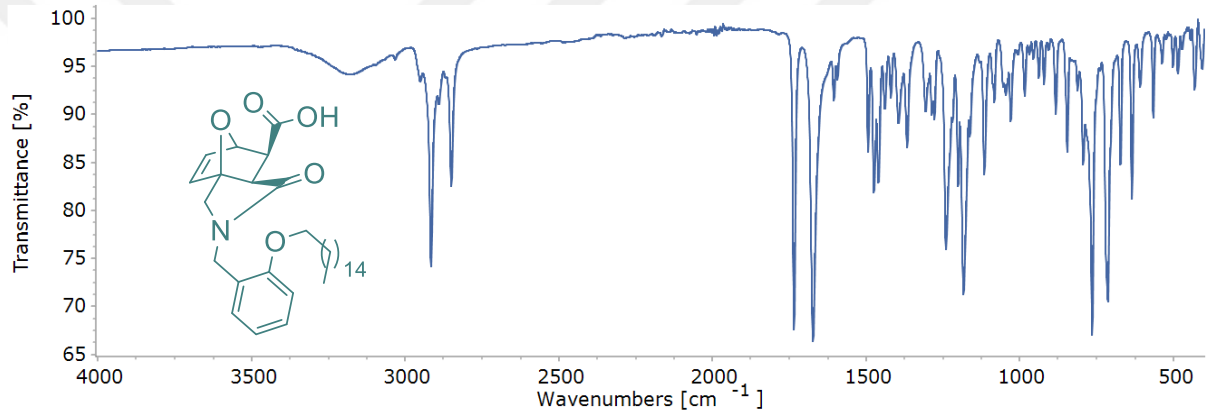

**6c**



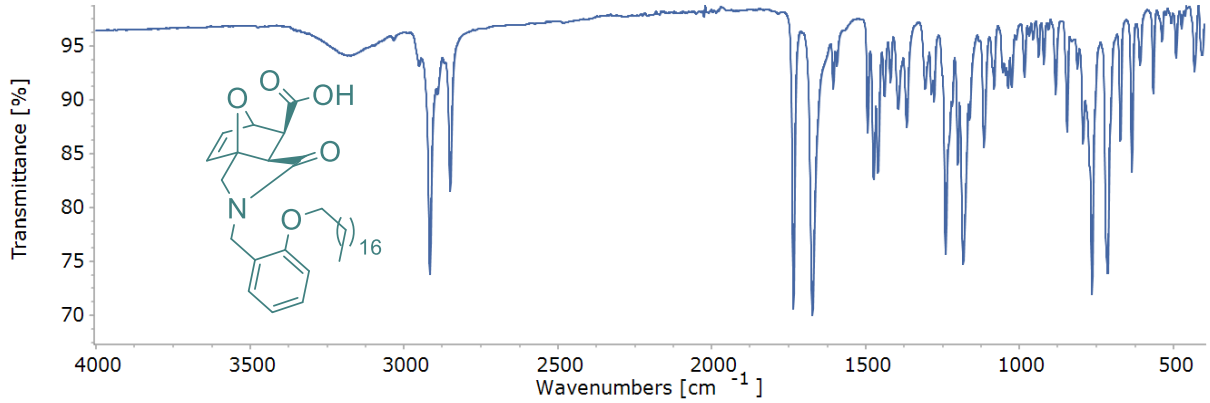
**6d**


Transmittance [%]
98
96
94
92
90
88
86
O
OH
O
N
O
12
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers [cm -1 ]

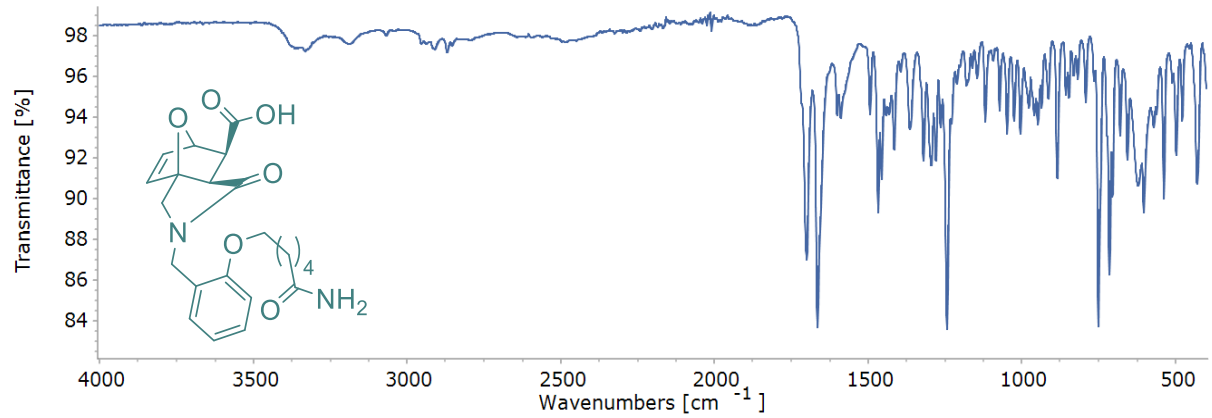
**6e**


Transmittance [%]
100
95
90
85
80
75
70
65
O
OH
O
N
O
14
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers [cm -1 ]

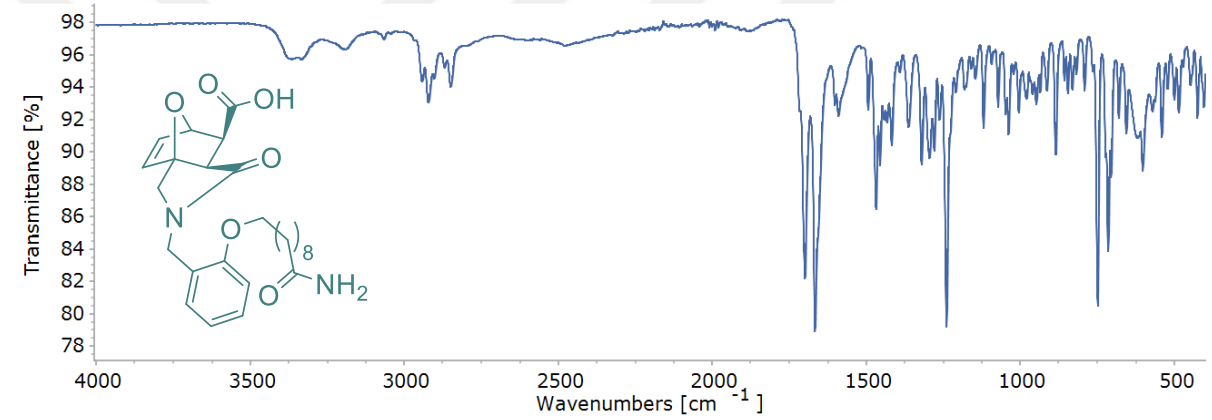
**6f**


Transmittance [%]
95
90
85
80
75
70
O
OH
O
N
O
16
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers [cm -1 ]

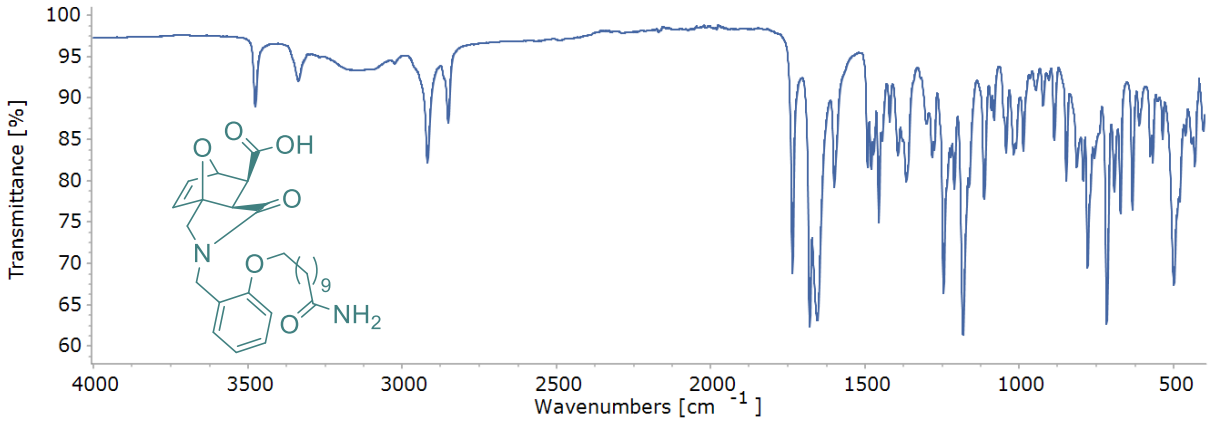
**7a**


Transmittance [%]
98
96
94
92
90
88
86
84
O
OH
O
O
N
O
4
O
NH2
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers [cm -1 ]

**7b**

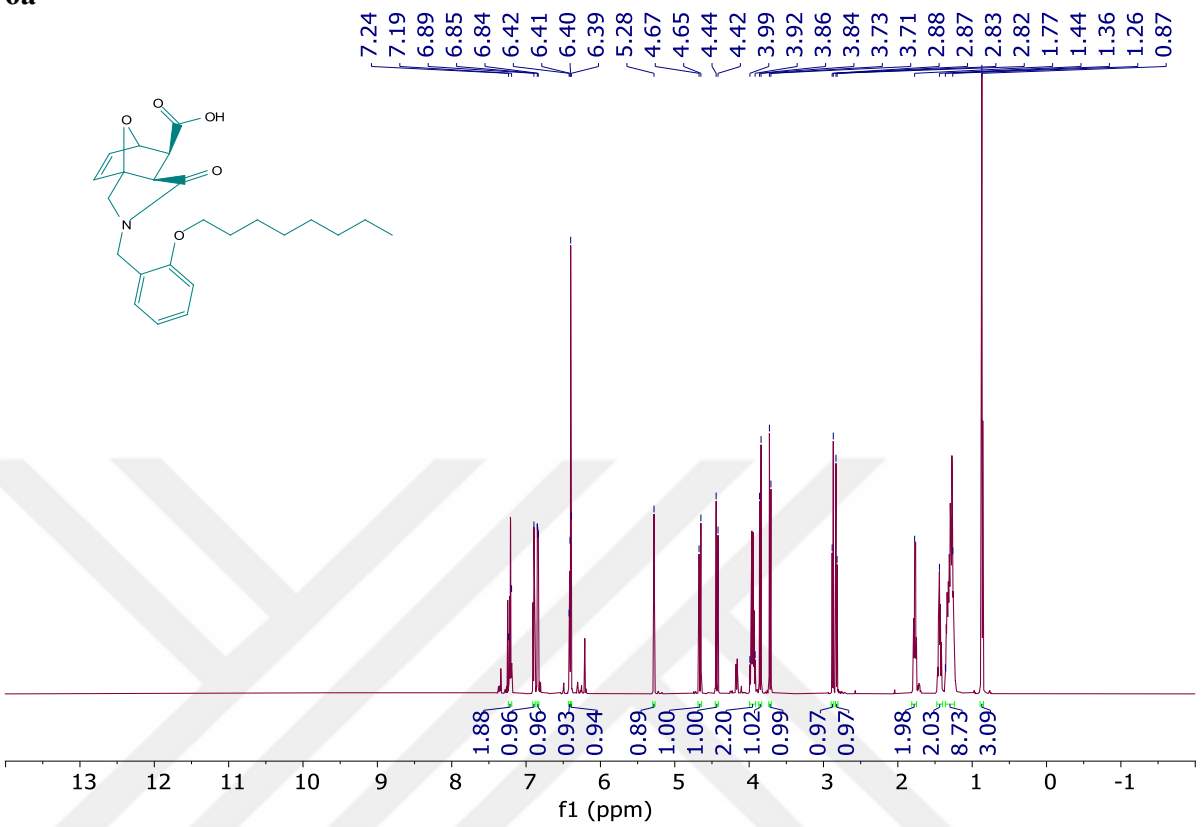

Transmittance [%]
98
96
94
92
90
88
86
84
82
80
78
O
OH
O
O
N
O
8
O
NH2
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers [cm -1 ]

**7c**

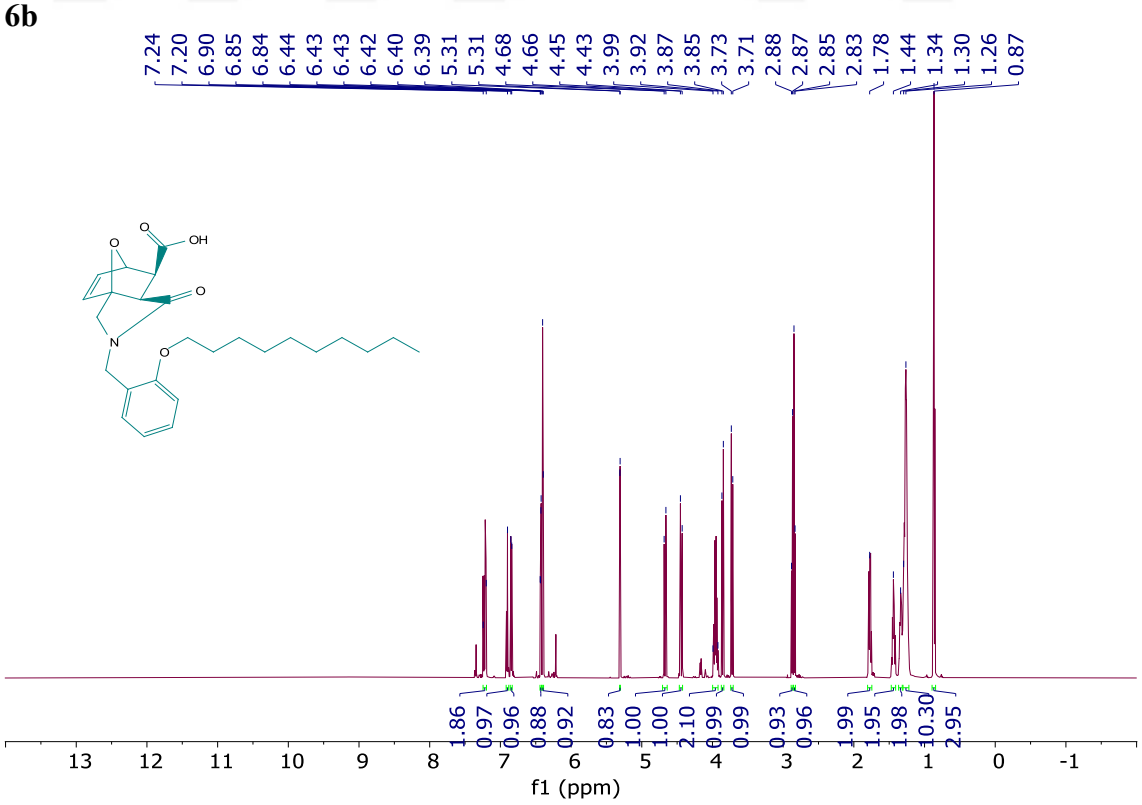

Transmittance [%]
100
95
90
85
80
75
70
65
60
O
OH
O
O
N
O
9
O
NH2
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers [cm -1 ]

## EK 1.2. $^{1}$H NMR Spektrumlar

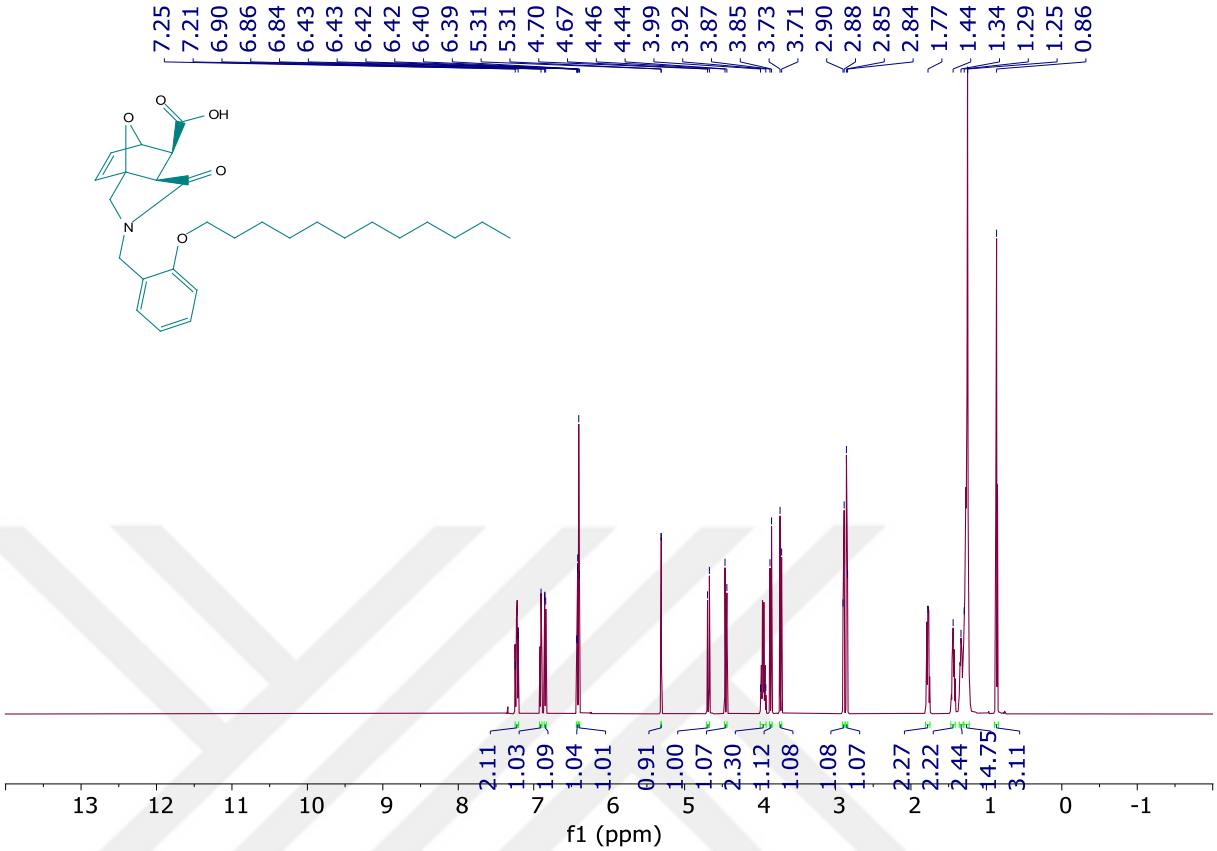
**6a**



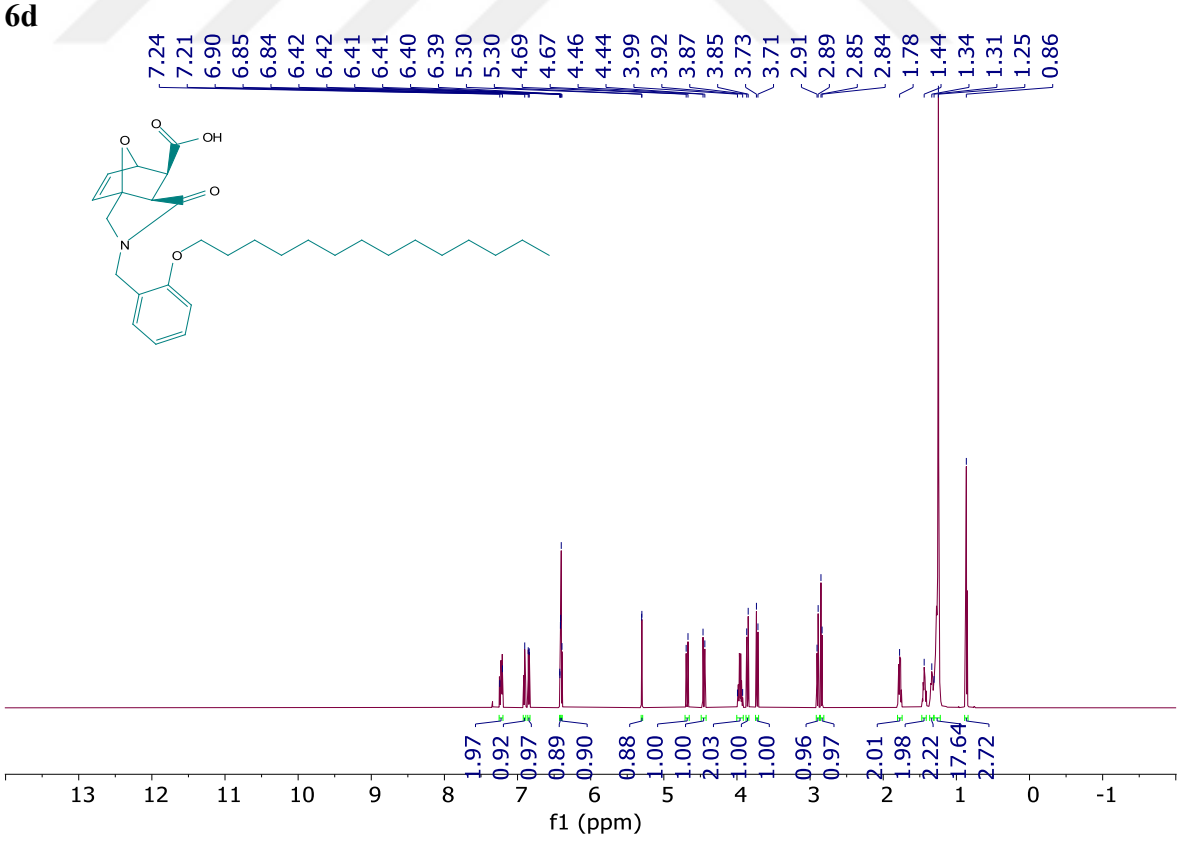

**6b**



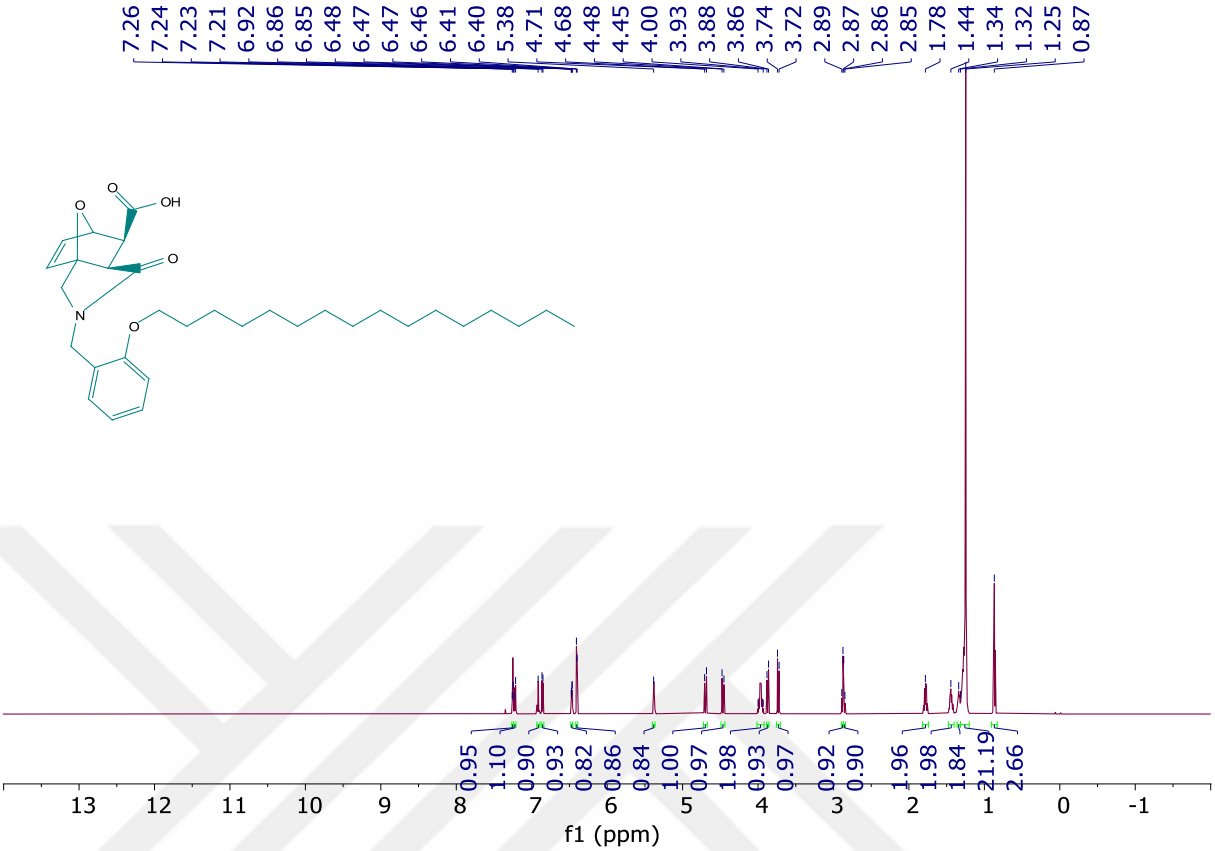
**6c**


7.25 7.21 6.90 6.86 6.84 6.43 6.43 6.42 6.42 6.40 6.39 5.31 5.31 4.70 4.67 4.46 4.44 3.99 3.92 3.87 3.85 3.73 3.71 2.90 2.88 2.85 2.84 1.77 1.44 1.34 1.29 1.25 0.86
O
OH
O
N
O
2.11 1.03 1.09 1.04 1.01 0.91 1.00 1.07 2.30 1.12 1.08 1.08 1.07 2.27 2.22 2.44 14.75 3.11
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1
f1 (ppm)

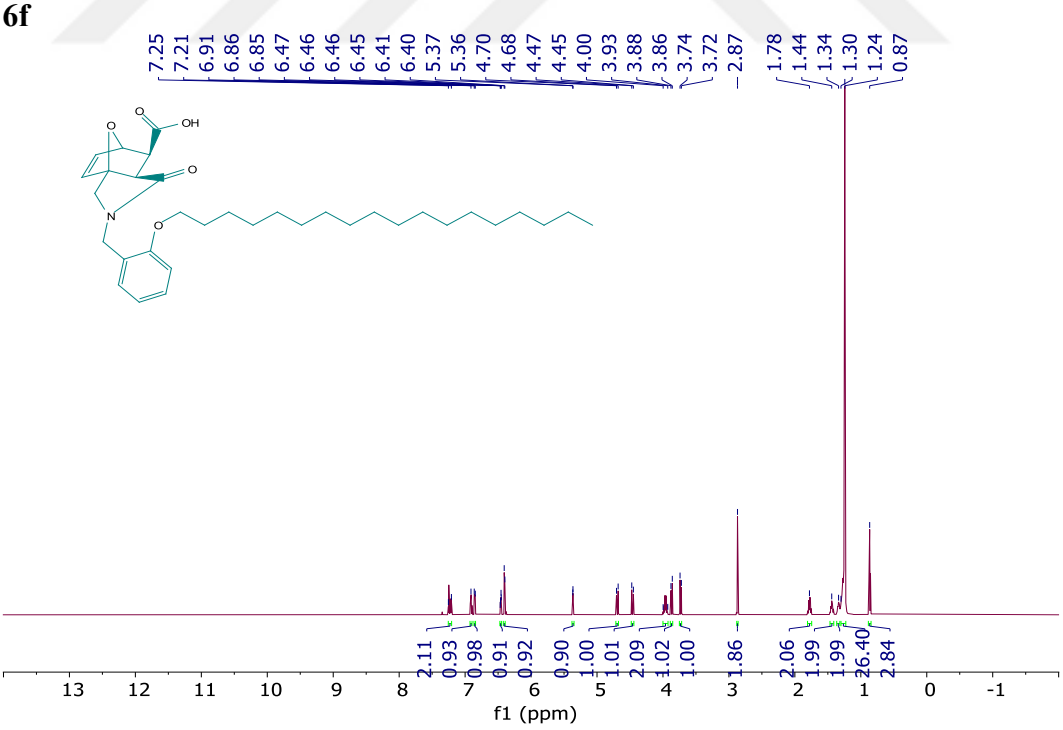
**6d**


7.24 7.21 6.90 6.85 6.84 6.42 6.42 6.41 6.41 6.40 6.39 5.30 5.30 4.69 4.67 4.46 4.44 3.99 3.92 3.87 3.85 3.73 3.71 2.91 2.89 2.85 2.84 1.78 1.44 1.34 1.31 1.25 0.86
O
OH
O
N
O
1.97 0.92 0.97 0.89 0.90 0.88 1.00 1.00 2.03 1.00 1.00 0.96 0.97 2.01 1.98 2.22 17.64 2.72
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1
f1 (ppm)

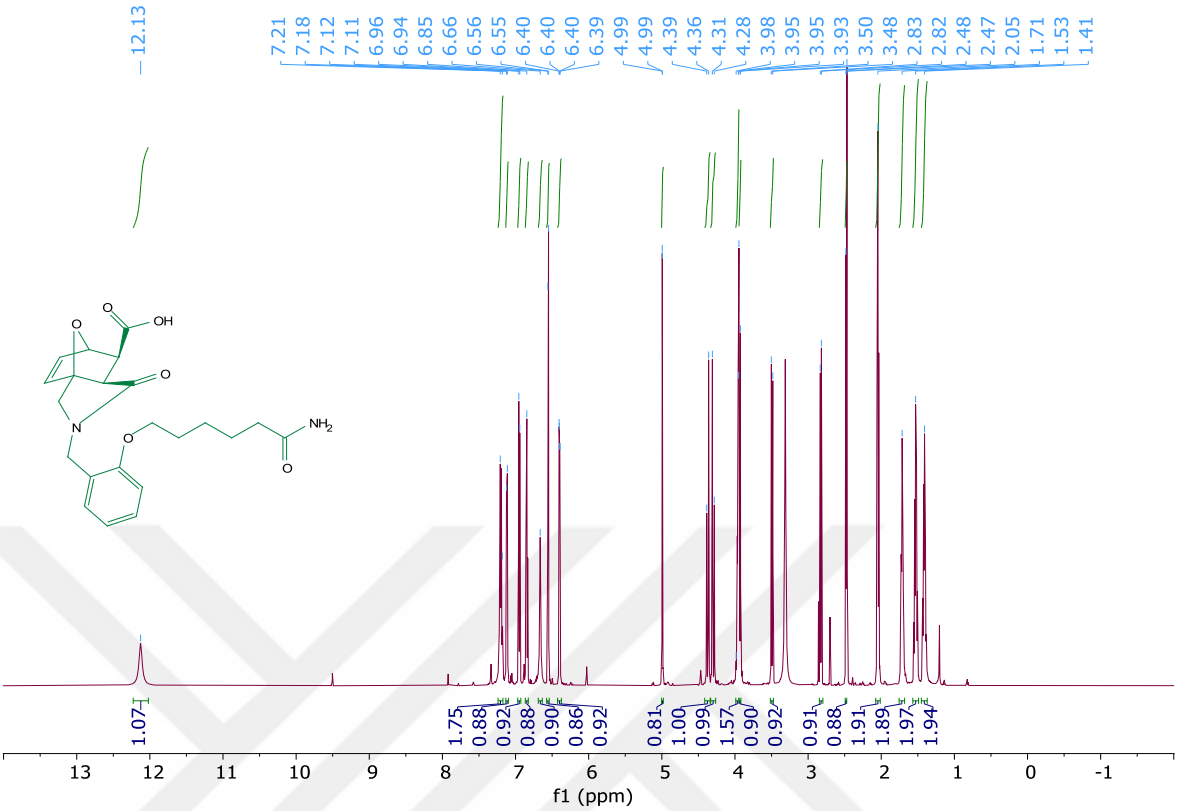
**6e**


7.26 7.24 7.23 7.21 6.92 6.86 6.85 6.48 6.47 6.47 6.46 6.41 6.40 5.38 4.71 4.68 4.48 4.45 4.00 3.93 3.88 3.86 3.74 3.72 2.89 2.87 2.86 2.85 1.78 1.44 1.34 1.32 1.25 0.87
OH
O
O
N
O
0.95 1.10 0.90 0.93 0.82 0.86 0.84 1.00 0.97 1.98 0.93 0.97 0.92 0.90 1.96 1.98 1.84 21.19 2.66
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1
f1 (ppm)

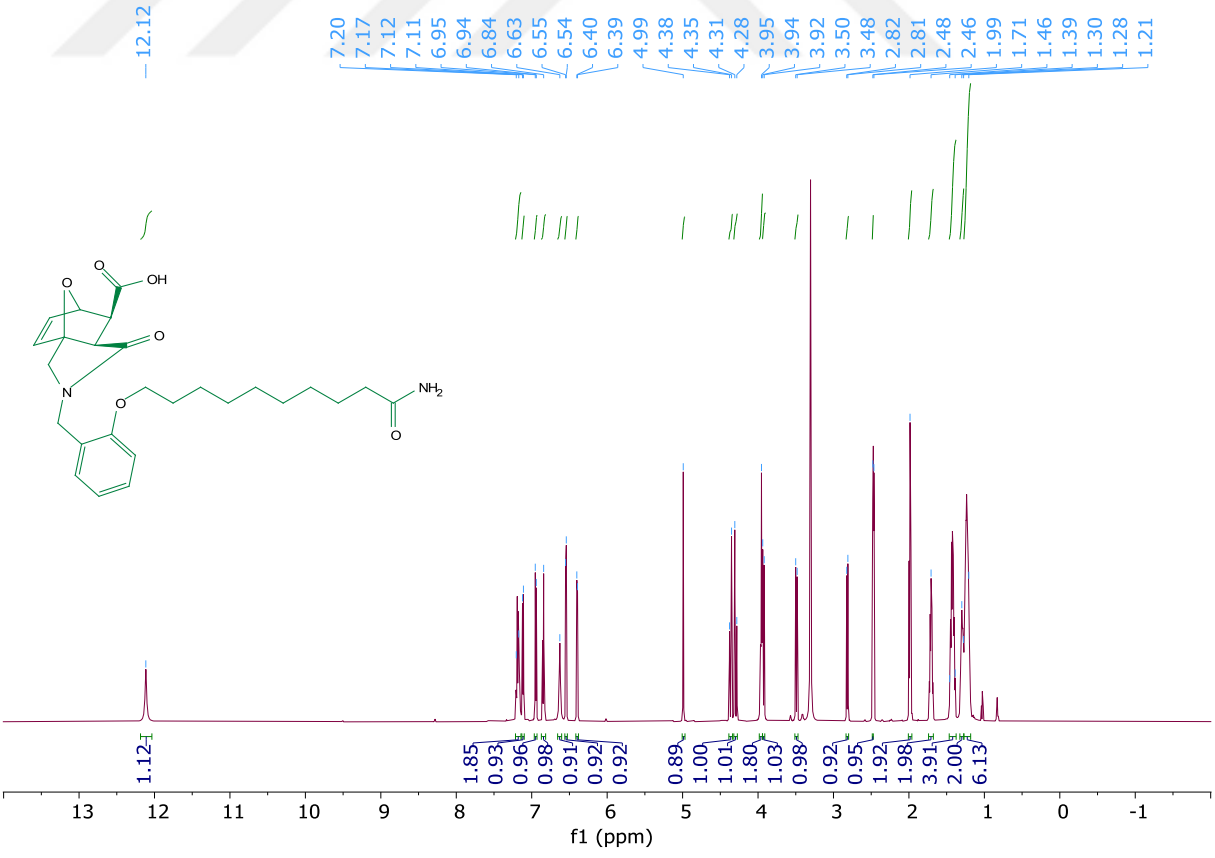
**6f**


7.25 7.21 6.91 6.86 6.85 6.47 6.46 6.46 6.45 6.41 6.40 5.37 5.36 4.70 4.68 4.47 4.45 4.00 3.93 3.88 3.86 3.74 3.72 2.87 1.78 1.44 1.34 1.30 1.24 0.87
OH
O
O
N
O
2.11 0.93 0.98 0.91 0.92 0.90 1.00 1.01 2.09 1.02 1.00 1.86 2.06 1.99 1.99 26.40 2.84
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1
f1 (ppm)

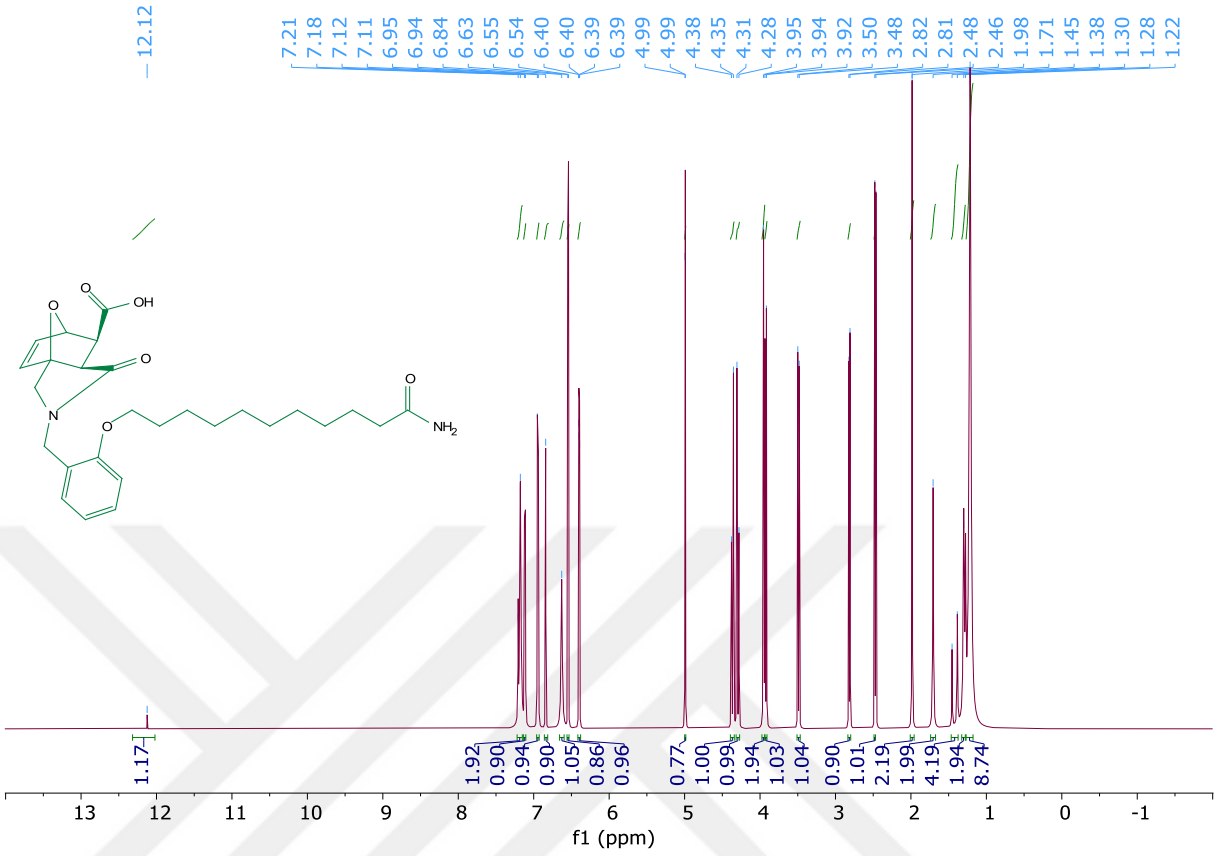
**7a**


12.13
7.21 7.18 7.12 7.11 6.96 6.94 6.85 6.66 6.56 6.55 6.40 6.40 6.39 4.99 4.99 4.39 4.36 4.31 4.28 3.98 3.95 3.95 3.93 3.50 3.48 2.83 2.82 2.48 2.47 2.05 1.71 1.53 1.41
OH
O
O
N
O
NH2
O
1.07 1.75 0.88 0.92 0.88 0.90 0.86 0.92 0.81 1.00 0.99 1.57 0.90 0.92 0.91 0.88 1.91 1.89 1.97 1.94
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1
f1 (ppm)

**7b**

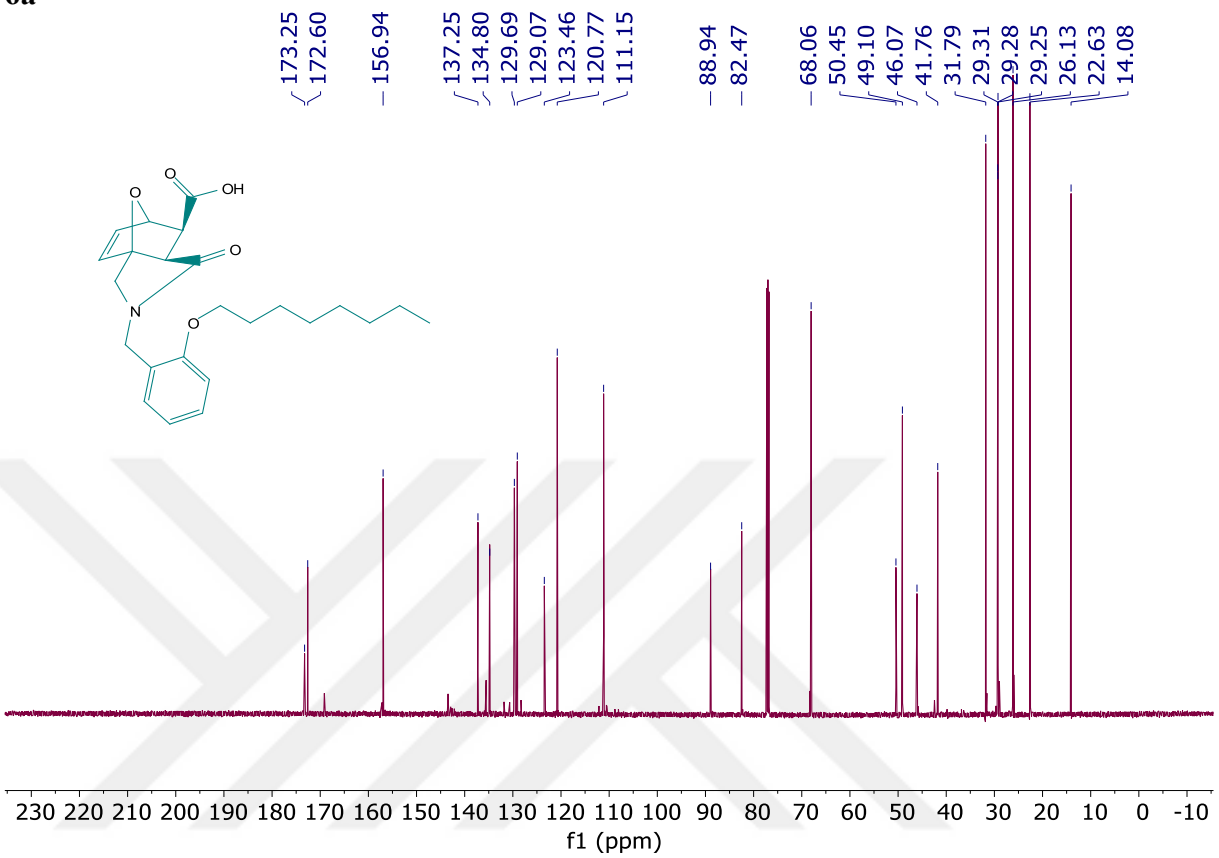

12.12
7.20 7.17 7.12 7.11 6.95 6.94 6.84 6.63 6.55 6.54 6.40 6.39 4.99 4.38 4.35 4.31 4.28 3.95 3.94 3.92 3.50 3.48 2.82 2.81 2.48 2.46 1.99 1.71 1.46 1.39 1.30 1.28 1.21
OH
O
O
N
O
NH2
O
1.12 1.85 0.93 0.96 0.98 0.91 0.92 0.92 0.89 1.00 1.01 1.80 1.03 0.98 0.92 0.95 1.92 1.98 3.91 2.00 6.13
13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 -1
f1 (ppm)

**7c**

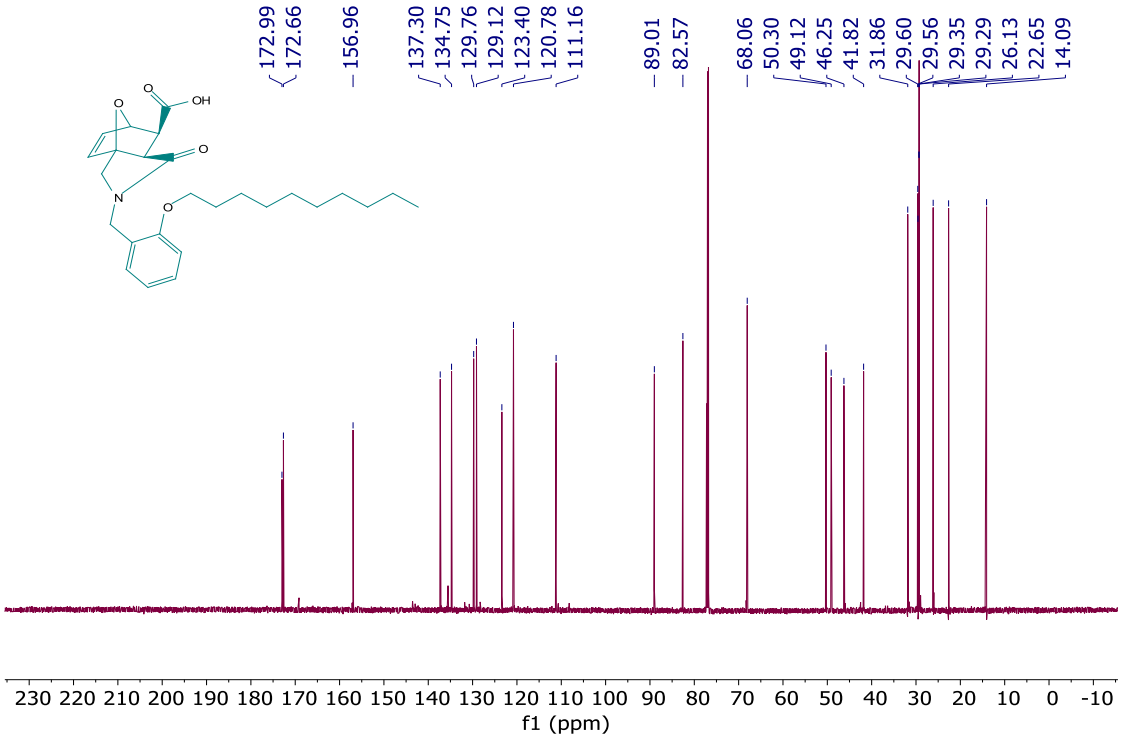

12.12
7.21
7.18
7.12
7.11
6.95
6.94
6.84
6.63
6.55
6.54
6.40
6.40
6.39
6.39
4.99
4.99
4.38
4.35
4.31
4.28
3.95
3.94
3.92
3.50
3.48
2.82
2.81
2.48
2.46
1.98
1.71
1.45
1.38
1.30
1.28
1.22
O
OH
O
O
N
O
O
NH2
1.17
1.92
0.90
0.94
0.90
1.05
0.86
0.96
0.77
1.00
0.99
1.94
1.03
1.04
0.90
1.01
2.19
1.99
4.19
1.94
8.74
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
f1 (ppm)

## EK 1.3. $^{13}$C NMR Spektrumlar

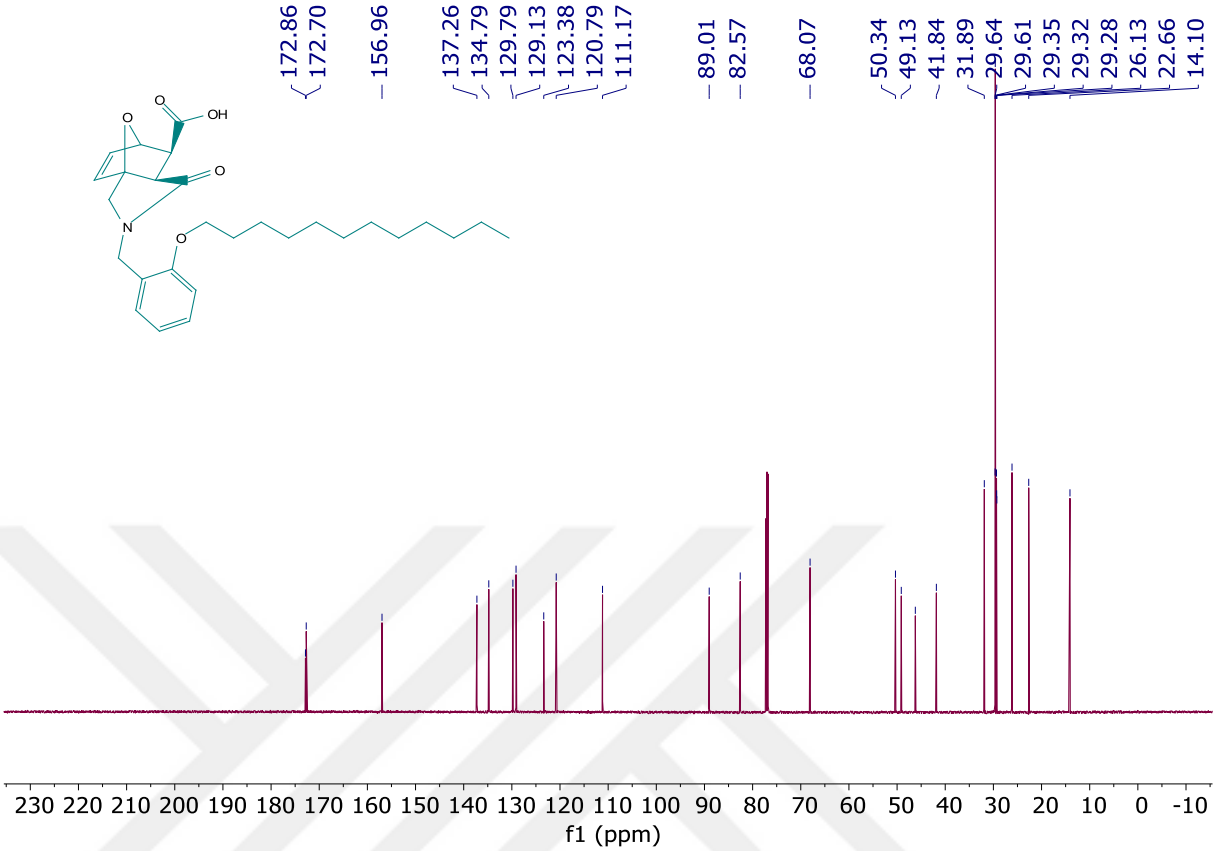
**6a**



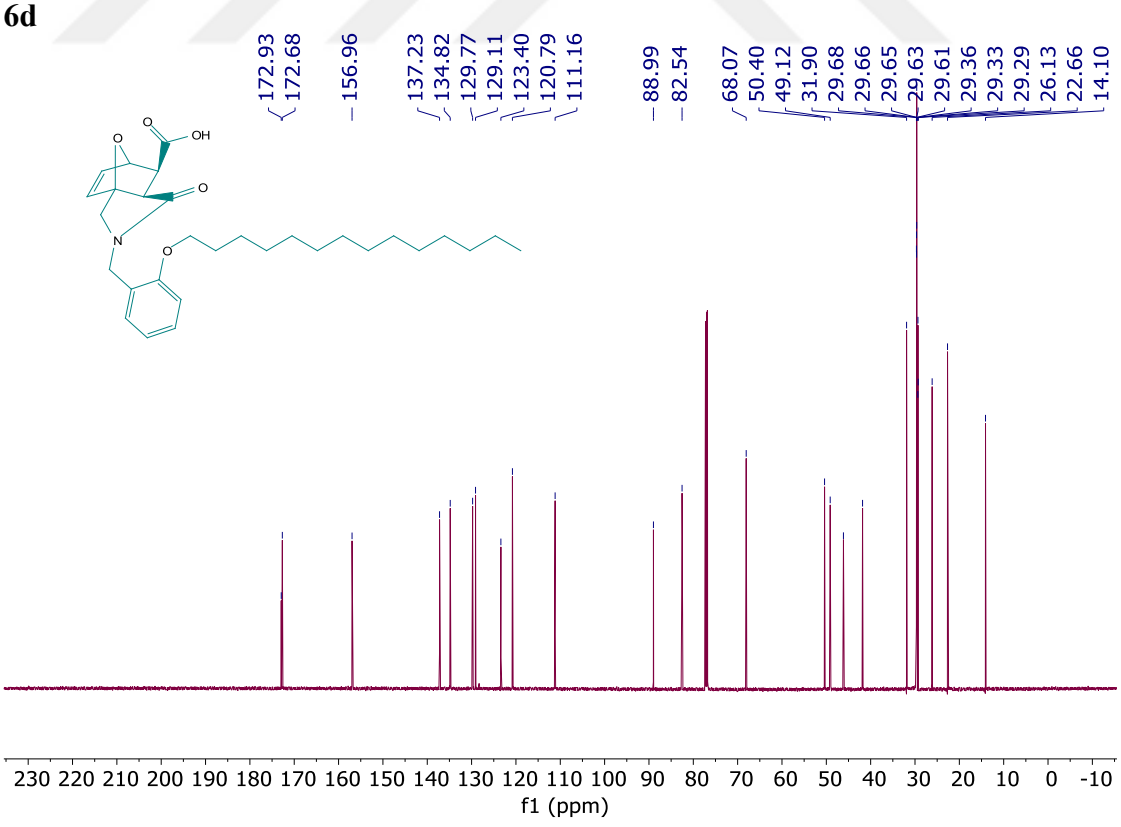

**6b**



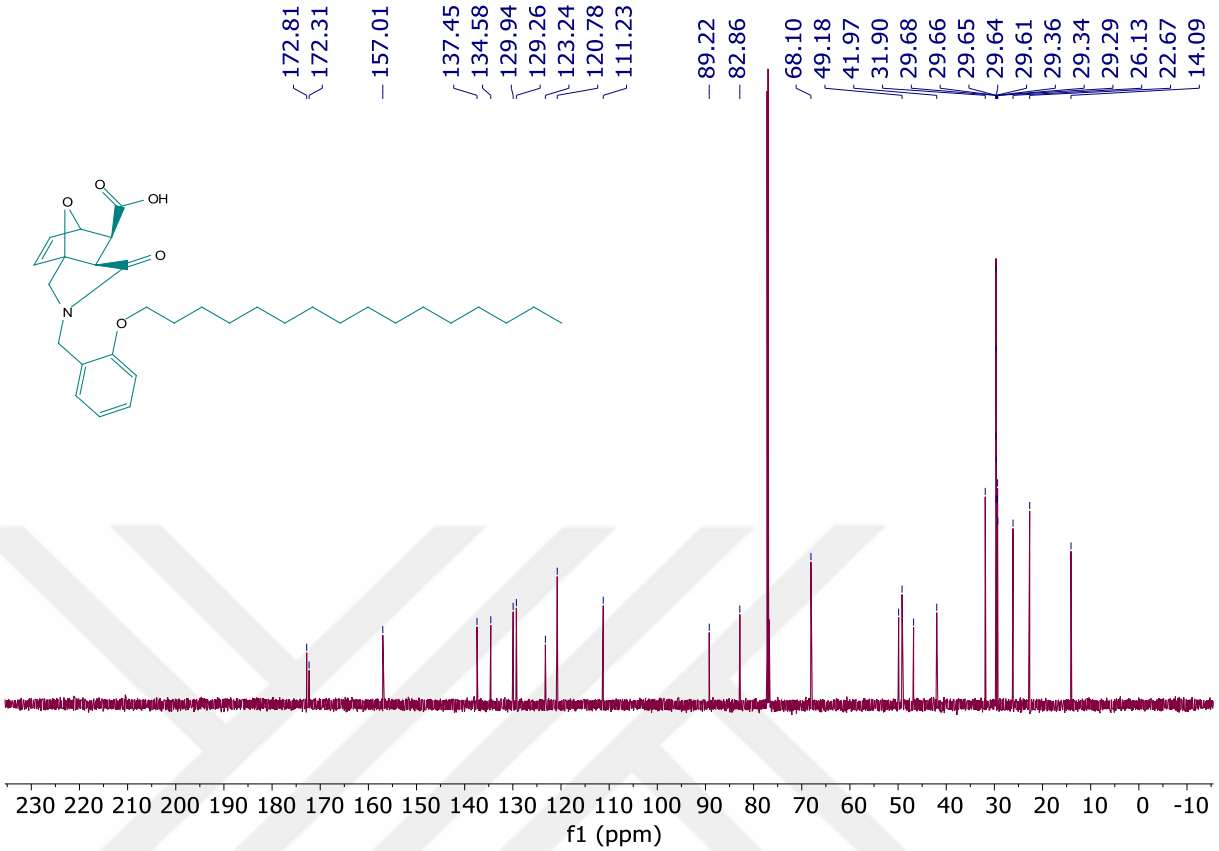
**6c**


172.86
172.70
156.96
137.26
134.79
129.79
129.13
123.38
120.79
111.17
89.01
82.57
68.07
50.34
49.13
41.84
31.89
29.64
29.61
29.35
29.32
29.28
26.13
22.66
14.10
O
OH
O
N
O
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

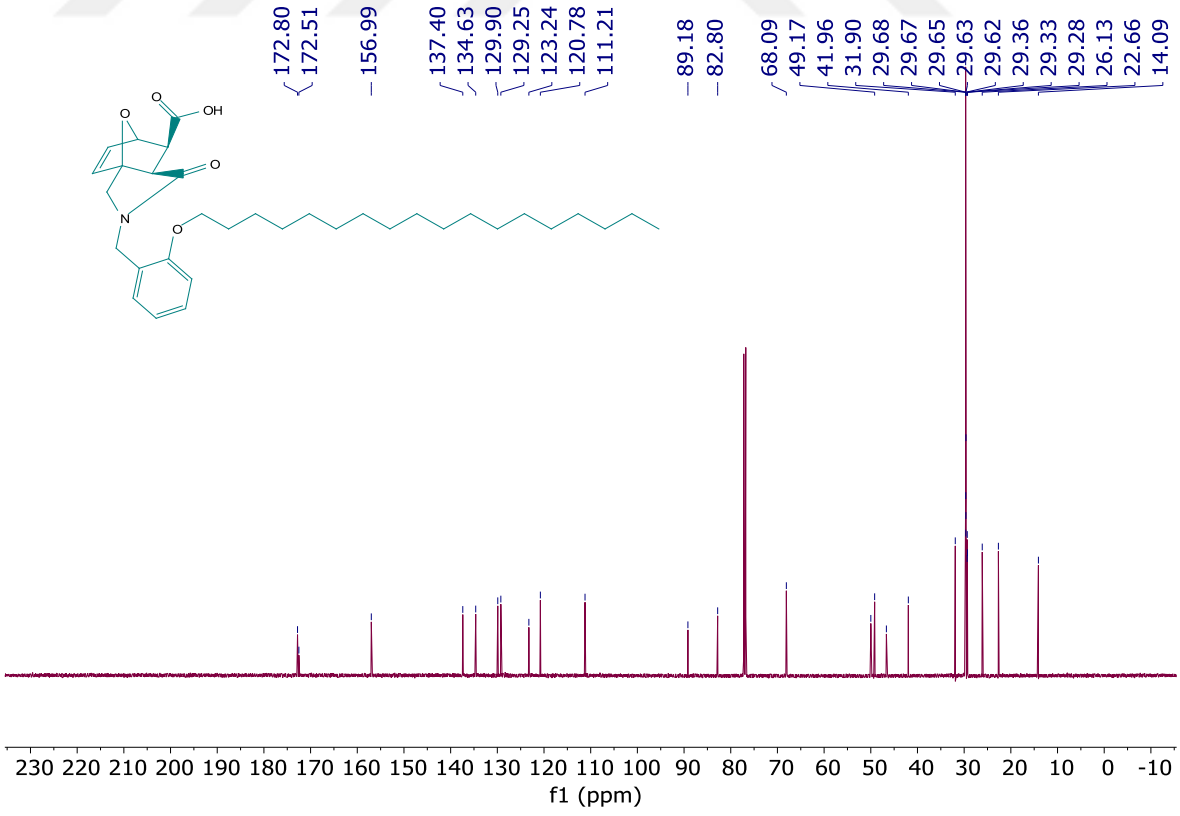
**6d**


172.93
172.68
156.96
137.23
134.82
129.77
129.11
123.40
120.79
111.16
88.99
82.54
68.07
50.40
49.12
31.90
29.68
29.66
29.65
29.63
29.61
29.36
29.33
29.29
26.13
22.66
14.10
O
OH
O
N
O
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

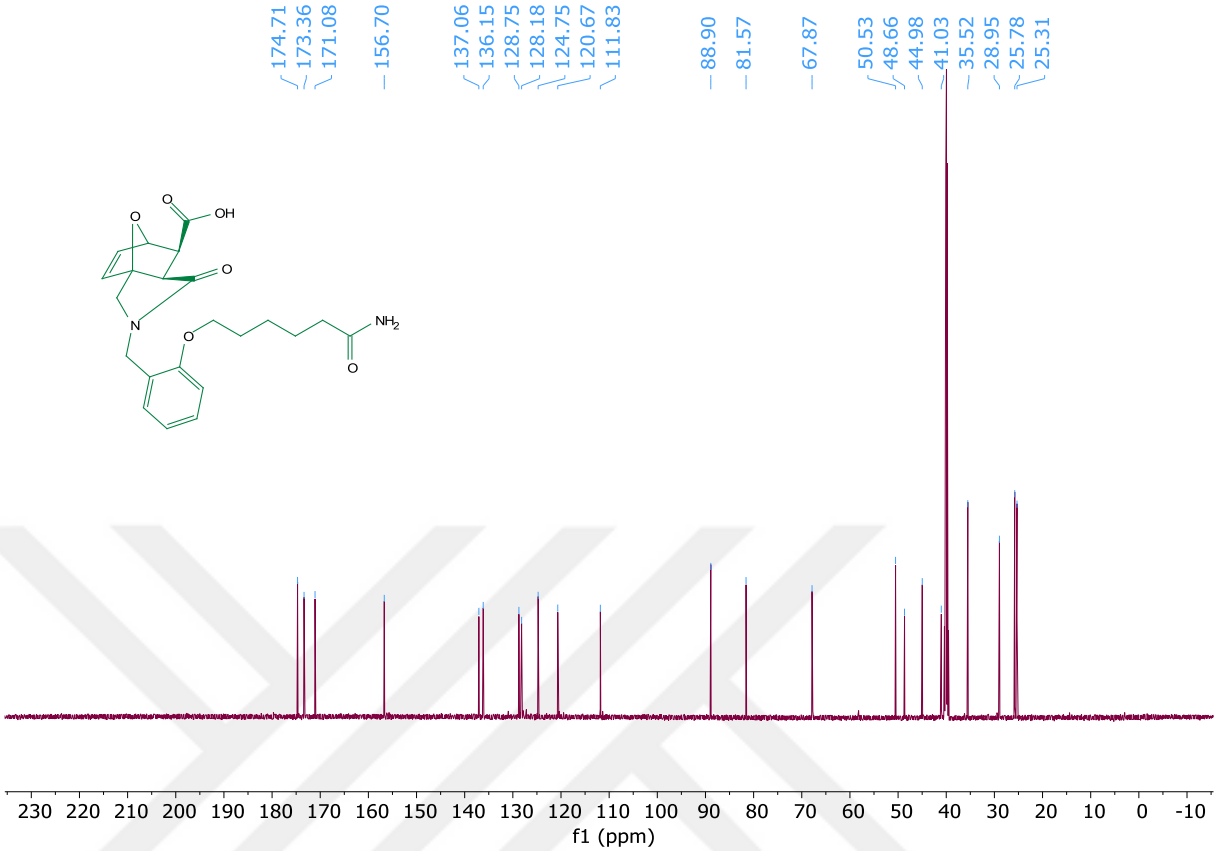
**6e**


172.81
172.31
157.01
137.45
134.58
129.94
129.26
123.24
120.78
111.23
89.22
82.86
68.10
49.18
41.97
31.90
29.68
29.66
29.65
29.64
29.61
29.36
29.34
29.29
26.13
22.67
14.09
O
OH
O
N
O
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

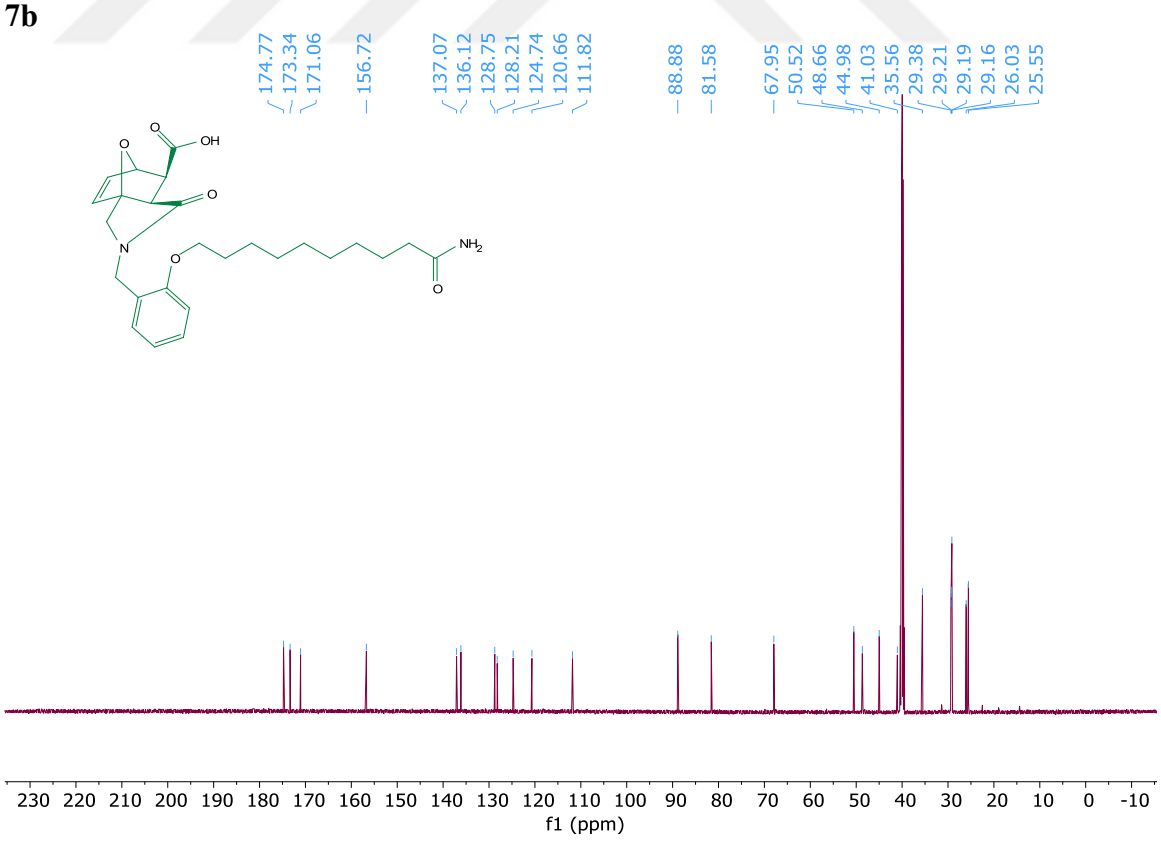
**6f**


172.80
172.51
156.99
137.40
134.63
129.90
129.25
123.24
120.78
111.21
89.18
82.80
68.09
49.17
41.96
31.90
29.68
29.67
29.65
29.63
29.62
29.36
29.33
29.28
26.13
22.66
14.09
O
OH
O
N
O
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

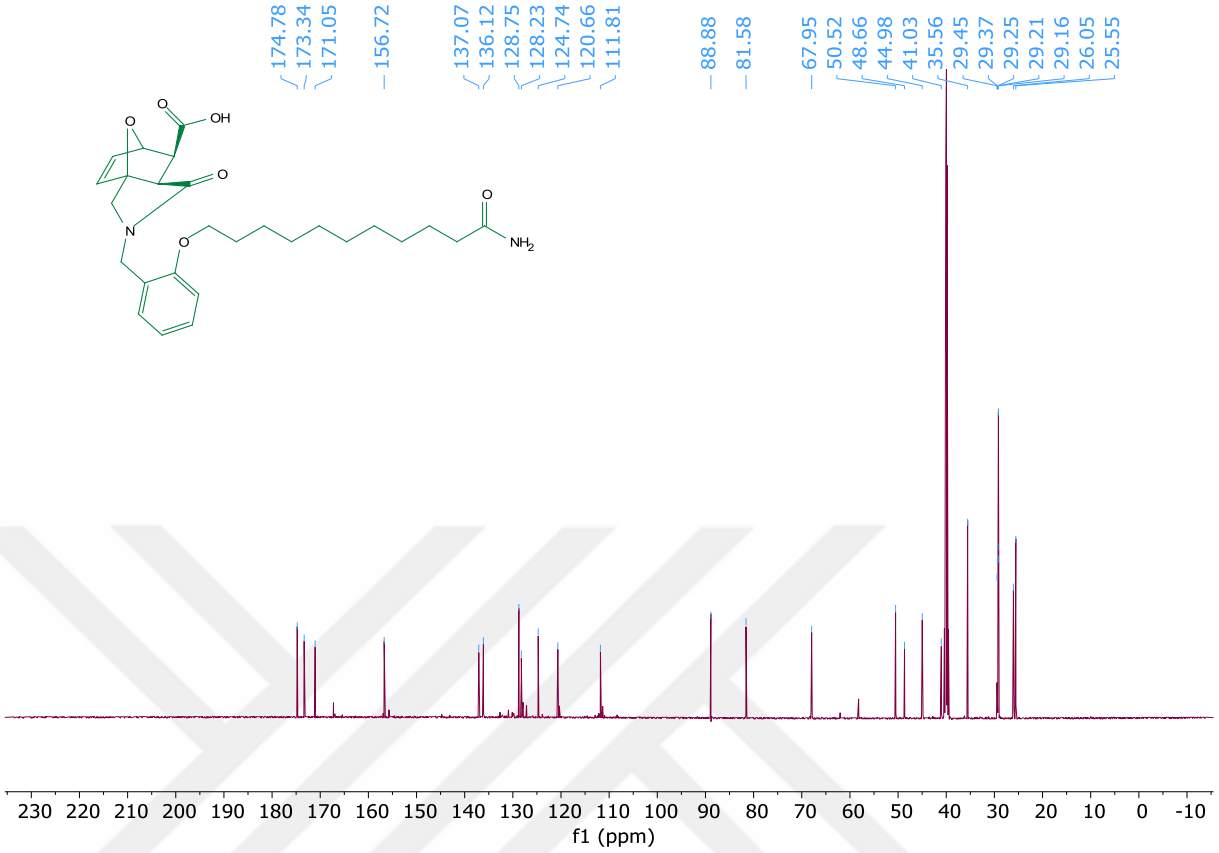
**7a**


174.71
173.36
171.08
156.70
137.06
136.15
128.75
128.18
124.75
120.67
111.83
88.90
81.57
67.87
50.53
48.66
44.98
41.03
35.52
28.95
25.78
25.31
OH
O
NH2
N
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

**7b**


174.77
173.34
171.06
156.72
137.07
136.12
128.75
128.21
124.74
120.66
111.82
88.88
81.58
67.95
50.52
48.66
44.98
41.03
35.56
29.38
29.21
29.19
29.16
26.03
25.55
OH
O
NH2
N
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

**7c**


174.78
173.34
171.05
156.72
137.07
136.12
128.75
128.23
124.74
120.66
111.81
88.88
81.58
67.95
50.52
48.66
44.98
41.03
35.56
29.45
29.37
29.25
29.21
29.16
26.05
25.55
OH
O
O
N
O
O
NH2
230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)

## EK 2. Sentezlenen Yapılarına Ait İçsel Reaksiyon Koordinatı

### IRC 6a

(B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 1.048962 | 0.479820 | 2.099718 |
| 2 | 6 | 0 | 0.881205 | -0.103240 | 3.429132 |
| 3 | 6 | 0 | 3.178652 | -1.009030 | 4.462686 |
| 4 | 6 | 0 | 2.490613 | 0.769448 | 5.641977 |
| 5 | 6 | 0 | 2.852863 | -0.551626 | 5.783157 |
| 6 | 6 | 0 | 2.695327 | 1.088716 | 4.277764 |
| 7 | 6 | 0 | 1.437686 | -1.366345 | 3.740671 |
| 8 | 8 | 0 | 3.455611 | 0.122919 | 3.706984 |
| 9 | 8 | 0 | 1.845665 | 0.126799 | 1.249425 |
| 10 | 8 | 0 | 0.213058 | 1.544256 | 1.901451 |
| 11 | 6 | 0 | 3.902841 | -2.242691 | 4.014115 |
| 12 | 6 | 0 | 1.888226 | -2.369291 | 2.685621 |
| 13 | 7 | 0 | 3.199476 | -2.733422 | 2.840929 |
| 14 | 8 | 0 | 1.130192 | -2.866004 | 1.865633 |
| 15 | 6 | 0 | 3.744500 | -3.844486 | 2.067746 |
| 16 | 6 | 0 | 3.628400 | -5.158113 | 2.810011 |
| 17 | 6 | 0 | 3.348766 | -7.536335 | 4.260422 |
| 18 | 6 | 0 | 2.449620 | -5.902342 | 2.741092 |
| 19 | 6 | 0 | 4.676309 | -5.617715 | 3.629699 |
| 20 | 6 | 0 | 4.535667 | -6.806741 | 4.353083 |
| 21 | 6 | 0 | 2.301514 | -7.090135 | 3.458390 |
| 22 | 1 | 0 | 0.070775 | 0.288222 | 4.029753 |
| 23 | 1 | 0 | 2.033718 | 1.416875 | 6.376735 |
| 24 | 1 | 0 | 2.718268 | -1.189357 | 6.645609 |
| 25 | 1 | 0 | 2.694597 | 2.049910 | 3.784235 |
| 26 | 1 | 0 | 0.929931 | -1.894363 | 4.546937 |
| 27 | 1 | 0 | 0.401884 | 1.845195 | 0.997739 |
| 28 | 1 | 0 | 3.909212 | -2.986406 | 4.822616 |
| 29 | 1 | 0 | 4.944155 | -2.019200 | 3.762240 |
| 30 | 1 | 0 | 4.786399 | -3.622075 | 1.829572 |
| 31 | 1 | 0 | 3.166026 | -3.881835 | 1.144302 |
| 32 | 1 | 0 | 3.250657 | -8.457901 | 4.826365 |
| 33 | 1 | 0 | 1.641537 | -5.522306 | 2.123740 |
| 34 | 1 | 0 | 5.333960 | -7.168612 | 4.988787 |
| 35 | 1 | 0 | 1.378795 | -7.657022 | 3.392154 |
| 36 | 8 | 0 | 5.801037 | -4.831471 | 3.643105 |
| 37 | 6 | 0 | 6.864719 | -5.137528 | 4.543957 |
| 38 | 1 | 0 | 7.724486 | -4.585690 | 4.153531 |
| 39 | 1 | 0 | 7.114210 | -6.205099 | 4.495525 |
| 40 | 6 | 0 | 6.562619 | -4.700903 | 5.974597 |
| 41 | 1 | 0 | 5.640540 | -5.183358 | 6.318310 |
| 42 | 1 | 0 | 6.370493 | -3.620787 | 5.972796 |
| 43 | 6 | 0 | 7.709047 | -5.028174 | 6.934521 |
| 44 | 1 | 0 | 7.879133 | -6.113761 | 6.944314 |
| 45 | 1 | 0 | 8.640022 | -4.578528 | 6.561939 |
| 46 | 6 | 0 | 7.451726 | -4.543468 | 8.363703 |
| 47 | 1 | 0 | 6.515761 | -4.984318 | 8.733876 |
| 48 | 1 | 0 | 7.291852 | -3.456431 | 8.352943 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 49 | 6 | 0 | 8.588759 | -4.879681 | 9.331519 |
| 50 | 1 | 0 | 8.739846 | -5.968033 | 9.350265 |
| 51 | 1 | 0 | 9.526630 | -4.450391 | 8.952139 |
| 52 | 6 | 0 | 8.342586 | -4.377608 | 10.756380 |
| 53 | 1 | 0 | 7.402385 | -4.802497 | 11.135459 |
| 54 | 1 | 0 | 8.196179 | -3.288432 | 10.737461 |
| 55 | 6 | 0 | 9.477525 | -4.718135 | 11.726242 |
| 56 | 1 | 0 | 9.619250 | -5.806961 | 11.747204 |
| 57 | 1 | 0 | 10.417004 | -4.297549 | 11.343431 |
| 58 | 6 | 0 | 9.226742 | -4.205691 | 13.145782 |
| 59 | 1 | 0 | 8.309522 | -4.635276 | 13.564028 |
| 60 | 1 | 0 | 10.051522 | -4.462850 | 13.817695 |
| 61 | 1 | 0 | 9.114641 | -3.115784 | 13.157158 |

---

**IRC 7a**

(B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | -1.564479 | -0.539853 | -3.048508 |
| 2 | 6 | 0 | -1.006085 | 0.724890 | -2.562542 |
| 3 | 6 | 0 | 1.433690 | 0.453550 | -1.455962 |
| 4 | 6 | 0 | 1.599700 | 1.719714 | -3.297277 |
| 5 | 6 | 0 | 1.885733 | 1.720904 | -1.948701 |
| 6 | 6 | 0 | 1.078956 | 0.436487 | -3.587937 |
| 7 | 6 | 0 | -0.456283 | 0.790510 | -1.260823 |
| 8 | 8 | 0 | 1.346952 | -0.392695 | -2.550383 |
| 9 | 8 | 0 | -1.176809 | -1.653194 | -2.701217 |
| 10 | 8 | 0 | -2.566799 | -0.362194 | -3.933322 |
| 11 | 6 | 0 | 1.701707 | -0.257919 | -0.159666 |
| 12 | 6 | 0 | -0.711303 | -0.309728 | -0.242729 |
| 13 | 7 | 0 | 0.436748 | -0.828776 | 0.278635 |
| 14 | 8 | 0 | -1.831196 | -0.646571 | 0.110213 |
| 15 | 6 | 0 | 0.361448 | -1.959728 | 1.204699 |
| 16 | 6 | 0 | -0.182920 | -1.610027 | 2.572947 |
| 17 | 6 | 0 | -1.174308 | -0.972214 | 5.115461 |
| 18 | 6 | 0 | -1.410750 | -2.147836 | 3.012778 |
| 19 | 6 | 0 | 0.516875 | -0.755772 | 3.423080 |
| 20 | 6 | 0 | 0.032048 | -0.422858 | 4.688324 |
| 21 | 6 | 0 | -1.893782 | -1.836277 | 4.289160 |
| 22 | 1 | 0 | -1.384437 | 1.625773 | -3.027811 |
| 23 | 1 | 0 | 1.648104 | 2.549735 | -3.987430 |
| 24 | 1 | 0 | 2.179726 | 2.559859 | -1.333632 |
| 25 | 1 | 0 | 0.894650 | -0.038442 | -4.540584 |
| 26 | 1 | 0 | -0.498880 | 1.773221 | -0.794294 |
| 27 | 1 | 0 | -2.948370 | -1.249222 | -4.126744 |
| 28 | 1 | 0 | 2.109351 | 0.451572 | 0.574005 |
| 29 | 1 | 0 | 2.442281 | -1.050870 | -0.309194 |
| 30 | 1 | 0 | 1.375266 | -2.360750 | 1.297774 |
| 31 | 1 | 0 | -0.267758 | -2.724399 | 0.748515 |
| 32 | 1 | 0 | -1.562023 | -0.738024 | 6.102355 |
| 33 | 1 | 0 | 0.593134 | 0.245755 | 5.332827 |
| 34 | 1 | 0 | -2.821502 | -2.268270 | 4.643310 |
| 35 | 1 | 0 | 1.464052 | -0.342652 | 3.083810 |
| 36 | 8 | 0 | -2.045611 | -2.975975 | 2.142744 |
| 37 | 6 | 0 | -3.380722 | -3.421253 | 2.392605 |
| 38 | 1 | 0 | -3.353349 | -4.288317 | 3.066886 |
| 39 | 1 | 0 | -3.961550 | -2.626753 | 2.876691 |
| 40 | 6 | 0 | -3.985873 | -3.764363 | 1.036730 |
| 41 | 1 | 0 | -3.241644 | -4.358952 | 0.492881 |
| 42 | 1 | 0 | -4.853024 | -4.416658 | 1.190460 |
| 43 | 6 | 0 | -4.368645 | -2.501462 | 0.234124 |
| 44 | 1 | 0 | -5.443802 | -2.309115 | 0.345736 |
| 45 | 1 | 0 | -3.837994 | -1.644170 | 0.651934 |
| 46 | 6 | 0 | -3.997798 | -2.559411 | -1.250402 |
| 47 | 1 | 0 | -4.214620 | -1.587495 | -1.708002 |
| 48 | 1 | 0 | -2.912390 | -2.680147 | -1.310486 |
| 49 | 6 | 0 | -4.716805 | -3.664720 | -2.028261 |
| 50 | 1 | 0 | -5.802758 | -3.586834 | -1.915234 |
| 51 | 1 | 0 | -4.443417 | -4.649724 | -1.624239 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 | 6 | 0 | -4.459606 | -3.742319 | -3.527927 |
| 53 | 8 | 0 | -5.265559 | -4.235336 | -4.300314 |
| 54 | 7 | 0 | -3.254436 | -3.225443 | -3.987142 |
| 55 | 1 | 0 | -2.470927 | -3.074474 | -3.353100 |
| 56 | 1 | 0 | -3.014352 | -3.543939 | -4.917845 |

**IRC sübstitüe edilmemiş analog**

(B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanmıştır)

Giriş yönü::

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 1.034119 | 0.639435 | 0.752624 |
| 2 | 6 | 0 | 0.297105 | 0.025056 | 1.854839 |
| 3 | 6 | 0 | 1.872847 | -0.640554 | 3.914928 |
| 4 | 6 | 0 | 0.539959 | 1.055173 | 4.527925 |
| 5 | 6 | 0 | 0.904839 | -0.223252 | 4.887814 |
| 6 | 6 | 0 | 1.355253 | 1.399009 | 3.423357 |
| 7 | 6 | 0 | 0.749672 | -1.173398 | 2.453843 |
| 8 | 8 | 0 | 2.379453 | 0.516113 | 3.336833 |
| 9 | 8 | 0 | 2.181117 | 0.398938 | 0.422802 |
| 10 | 8 | 0 | 0.291131 | 1.595757 | 0.115621 |
| 11 | 6 | 0 | 2.832654 | -1.791961 | 3.942586 |
| 12 | 6 | 0 | 1.751500 | -2.114296 | 1.796848 |
| 13 | 7 | 0 | 2.813168 | -2.392187 | 2.621224 |
| 14 | 8 | 0 | 1.570482 | -2.635230 | 0.710030 |
| 15 | 6 | 0 | 3.756196 | -3.444769 | 2.282668 |
| 16 | 6 | 0 | 3.834498 | -4.528937 | 3.333466 |
| 17 | 6 | 0 | 3.990264 | -6.561743 | 5.271767 |
| 18 | 6 | 0 | 2.694550 | -5.273192 | 3.687451 |
| 19 | 6 | 0 | 5.036319 | -4.822558 | 3.978951 |
| 20 | 6 | 0 | 5.128948 | -5.831721 | 4.939024 |
| 21 | 6 | 0 | 2.773374 | -6.281273 | 4.650425 |
| 22 | 1 | 0 | -0.736322 | 0.324349 | 1.970294 |
| 23 | 1 | 0 | -0.272729 | 1.650963 | 4.918191 |
| 24 | 1 | 0 | 0.425589 | -0.874275 | 5.605459 |
| 25 | 1 | 0 | 1.508541 | 2.356254 | 2.946376 |
| 26 | 1 | 0 | -0.029567 | -1.760743 | 2.937679 |
| 27 | 1 | 0 | 0.867273 | 1.928486 | -0.591653 |
| 28 | 1 | 0 | 2.530093 | -2.510501 | 4.715969 |
| 29 | 1 | 0 | 3.842668 | -1.443866 | 4.188893 |
| 30 | 1 | 0 | 4.755444 | -3.015556 | 2.136935 |
| 31 | 1 | 0 | 3.412860 | -3.841517 | 1.323351 |
| 32 | 1 | 0 | 4.040671 | -7.349903 | 6.016508 |
| 33 | 1 | 0 | 6.078099 | -6.042566 | 5.420068 |
| 34 | 1 | 0 | 1.880688 | -6.846144 | 4.910142 |
| 35 | 1 | 0 | 5.919087 | -4.246940 | 3.713297 |
| 36 | 8 | 0 | 1.522144 | -4.955719 | 3.060063 |
| 37 | 1 | 0 | 0.846938 | -5.602926 | 3.301022 |

**EK 3. Optimize Edilmiş Yapıların Kartezyen Koordinatları**
(HF/6-31G seviyesinde hesaplanmıştır)

**TS 6a**

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 4.577297 | -3.238515 | -1.570663 |
| 2 | 6 | 0 | 4.907043 | -2.377297 | -2.539853 |
| 3 | 6 | 0 | 3.972570 | -1.422790 | -2.452991 |
| 4 | 6 | 0 | 3.185422 | -1.806821 | -1.435092 |
| 5 | 8 | 0 | 3.574061 | -2.875681 | -0.959321 |
| 6 | 6 | 0 | 1.953368 | -1.082642 | -0.948883 |
| 7 | 7 | 0 | 2.157764 | -0.229319 | 0.231809 |
| 8 | 6 | 0 | 0.965325 | 0.479503 | 0.712785 |
| 9 | 6 | 0 | 3.371915 | -0.115838 | 0.891862 |
| 10 | 8 | 0 | 3.479512 | 0.652500 | 1.815995 |
| 11 | 6 | 0 | 4.425750 | -0.884533 | 0.492309 |
| 12 | 6 | 0 | 5.702046 | -0.944218 | 0.926957 |
| 13 | 6 | 0 | 6.401883 | -0.271050 | 1.886568 |
| 14 | 8 | 0 | 5.945481 | 0.707231 | 2.698714 |
| 15 | 8 | 0 | 7.571569 | -0.551697 | 2.053467 |
| 16 | 6 | 0 | 0.661828 | 1.728843 | -0.101384 |
| 17 | 6 | 0 | 1.675048 | 2.516545 | -0.506464 |
| 18 | 6 | 0 | 1.455533 | 3.620613 | -1.232271 |
| 19 | 6 | 0 | 0.198131 | 3.943053 | -1.557617 |
| 20 | 6 | 0 | -0.813035 | 3.162468 | -1.149787 |
| 21 | 6 | 0 | -0.617075 | 2.048660 | -0.413487 |
| 22 | 8 | 0 | -1.628812 | 1.220914 | 0.013302 |
| 23 | 6 | 0 | -2.954187 | 1.487610 | -0.361303 |
| 24 | 6 | 0 | -3.846817 | 0.382547 | 0.206252 |
| 25 | 6 | 0 | -5.324386 | 0.595215 | -0.159562 |
| 26 | 6 | 0 | -6.223226 | -0.509754 | 0.418732 |
| 27 | 6 | 0 | -7.703981 | -0.288740 | 0.069322 |
| 28 | 6 | 0 | -8.603261 | -1.389602 | 0.654927 |
| 29 | 6 | 0 | -10.085058 | -1.164570 | 0.314397 |
| 30 | 6 | 0 | -10.979396 | -2.263883 | 0.903002 |
| 31 | 1 | 0 | 5.050296 | -4.174346 | -1.252739 |
| 32 | 1 | 0 | 5.747840 | -2.439543 | -3.239755 |
| 33 | 1 | 0 | 3.875500 | -0.525576 | -3.074924 |
| 34 | 1 | 0 | 1.556524 | -0.461810 | -1.786092 |
| 35 | 1 | 0 | 1.223202 | -1.894141 | -0.717730 |
| 36 | 1 | 0 | 0.119305 | -0.241089 | 0.744125 |
| 37 | 1 | 0 | 1.055606 | 0.791605 | 1.777240 |
| 38 | 1 | 0 | 4.242423 | -1.599058 | -0.328110 |
| 39 | 1 | 0 | 6.322748 | -1.694066 | 0.392404 |
| 40 | 1 | 0 | 6.688124 | 0.992267 | 3.256134 |
| 41 | 1 | 0 | 2.716357 | 2.267612 | -0.248553 |
| 42 | 1 | 0 | 2.296763 | 4.254131 | -1.559035 |
| 43 | 1 | 0 | -0.000953 | 4.847016 | -2.157647 |
| 44 | 1 | 0 | -1.824593 | 3.478466 | -1.449402 |
| 45 | 1 | 0 | -3.267044 | 2.471380 | 0.059126 |
| 46 | 1 | 0 | -3.032719 | 1.487951 | -1.473450 |
| 47 | 1 | 0 | -3.506720 | -0.606574 | -0.184156 |
| 48 | 1 | 0 | -3.739103 | 0.355280 | 1.317049 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 49 | 1 | 0 | -5.660923 | 1.586181 | 0.227858 |
| 50 | 1 | 0 | -5.431409 | 0.616500 | -1.270171 |
| 51 | 1 | 0 | -5.893002 | -1.499803 | 0.023629 |
| 52 | 1 | 0 | -6.106594 | -0.537308 | 1.528340 |
| 53 | 1 | 0 | -8.031759 | 0.703113 | 0.462143 |
| 54 | 1 | 0 | -7.822747 | -0.264557 | -1.039968 |
| 55 | 1 | 0 | -8.279750 | -2.381503 | 0.258729 |
| 56 | 1 | 0 | -8.480455 | -1.416761 | 1.763774 |
| 57 | 1 | 0 | -10.413433 | -0.173816 | 0.710236 |
| 58 | 1 | 0 | -10.214478 | -1.139957 | -0.794125 |
| 59 | 1 | 0 | -12.049912 | -2.087085 | 0.648827 |
| 60 | 1 | 0 | -10.698105 | -3.266206 | 0.506322 |
| 61 | 1 | 0 | -10.896262 | -2.298036 | 2.013448 |

---

**TS 6b**

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 5.266660 | -3.330012 | -1.708060 |
| 2 | 6 | 0 | 5.670361 | -2.441962 | -2.623495 |
| 3 | 6 | 0 | 4.800639 | -1.432302 | -2.497014 |
| 4 | 6 | 0 | 3.971785 | -1.816475 | -1.512968 |
| 5 | 8 | 0 | 4.279473 | -2.933437 | -1.091532 |
| 6 | 6 | 0 | 2.782203 | -1.038006 | -1.005132 |
| 7 | 7 | 0 | 3.020702 | -0.268004 | 0.225253 |
| 8 | 6 | 0 | 1.869593 | 0.492710 | 0.727383 |
| 9 | 6 | 0 | 4.226718 | -0.275232 | 0.909623 |
| 10 | 8 | 0 | 4.367892 | 0.430894 | 1.877741 |
| 11 | 6 | 0 | 5.233761 | -1.090861 | 0.483526 |
| 12 | 6 | 0 | 6.494757 | -1.261163 | 0.933509 |
| 13 | 6 | 0 | 7.220150 | -0.690219 | 1.939306 |
| 14 | 8 | 0 | 6.815748 | 0.272076 | 2.796863 |
| 15 | 8 | 0 | 8.364804 | -1.059080 | 2.108366 |
| 16 | 6 | 0 | 1.668043 | 1.804272 | -0.017385 |
| 17 | 6 | 0 | 2.740307 | 2.542886 | -0.358152 |
| 18 | 6 | 0 | 2.610933 | 3.699051 | -1.021755 |
| 19 | 6 | 0 | 1.385213 | 4.124764 | -1.349396 |
| 20 | 6 | 0 | 0.315577 | 3.392907 | -1.005515 |
| 21 | 6 | 0 | 0.420319 | 2.228153 | -0.332144 |
| 22 | 8 | 0 | -0.653577 | 1.448356 | 0.027579 |
| 23 | 6 | 0 | -1.949303 | 1.823944 | -0.357370 |
| 24 | 6 | 0 | -2.925756 | 0.750524 | 0.126664 |
| 25 | 6 | 0 | -4.376933 | 1.081622 | -0.256688 |
| 26 | 6 | 0 | -5.360011 | 0.008587 | 0.238765 |
| 27 | 6 | 0 | -6.814514 | 0.348606 | -0.124676 |
| 28 | 6 | 0 | -7.797943 | -0.719495 | 0.381001 |
| 29 | 6 | 0 | -9.254496 | -0.372498 | 0.031829 |
| 30 | 6 | 0 | -10.238013 | -1.437632 | 0.543711 |
| 31 | 6 | 0 | -11.695113 | -1.087917 | 0.201635 |
| 32 | 6 | 0 | -12.673504 | -2.152343 | 0.716003 |
| 33 | 1 | 0 | 5.670076 | -4.311755 | -1.435821 |
| 34 | 1 | 0 | 6.517230 | -2.523190 | -3.314175 |
| 35 | 1 | 0 | 4.774747 | -0.498307 | -3.069879 |
| 36 | 1 | 0 | 2.443997 | -0.345633 | -1.811431 |
| 37 | 1 | 0 | 1.994971 | -1.809628 | -0.832159 |
| 38 | 1 | 0 | 0.976287 | -0.168511 | 0.703041 |
| 39 | 1 | 0 | 1.959773 | 0.736641 | 1.809443 |
| 40 | 1 | 0 | 5.018328 | -1.745071 | -0.378385 |
| 41 | 1 | 0 | 7.073438 | -2.021411 | 0.367645 |
| 42 | 1 | 0 | 7.565432 | 0.475401 | 3.380024 |
| 43 | 1 | 0 | 3.756736 | 2.209138 | -0.097349 |
| 44 | 1 | 0 | 3.499601 | 4.291219 | -1.296317 |
| 45 | 1 | 0 | 1.260289 | 5.072920 | -1.899035 |
| 46 | 1 | 0 | -0.665825 | 3.793910 | -1.303732 |
| 47 | 1 | 0 | -2.206948 | 2.801025 | 0.113159 |
| 48 | 1 | 0 | -2.001175 | 1.892678 | -1.468941 |
| 49 | 1 | 0 | -2.641837 | -0.235526 | -0.312977 |
| 50 | 1 | 0 | -2.847189 | 0.653796 | 1.236003 |
| 51 | 1 | 0 | -4.656919 | 2.069666 | 0.180067 |
| 52 | 1 | 0 | -4.455361 | 1.172251 | -1.366157 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 1 | 0 | -5.087087 | -0.977357 | -0.207184 |
| 54 | 1 | 0 | -5.270621 | -0.089826 | 1.346870 |
| 55 | 1 | 0 | -7.083843 | 1.336973 | 0.318053 |
| 56 | 1 | 0 | -6.907141 | 0.442572 | -1.232820 |
| 57 | 1 | 0 | -7.534559 | -1.706745 | -0.067686 |
| 58 | 1 | 0 | -7.698017 | -0.818628 | 1.488085 |
| 59 | 1 | 0 | -9.515825 | 0.616104 | 0.478826 |
| 60 | 1 | 0 | -9.356553 | -0.275965 | -1.075239 |
| 61 | 1 | 0 | -9.980223 | -2.425964 | 0.094118 |
| 62 | 1 | 0 | -10.133202 | -1.536756 | 1.650351 |
| 63 | 1 | 0 | -11.958063 | -0.100473 | 0.651060 |
| 64 | 1 | 0 | -11.806510 | -0.990614 | -0.904778 |
| 65 | 1 | 0 | -13.724976 | -1.885220 | 0.461320 |
| 66 | 1 | 0 | -12.458072 | -3.147828 | 0.264564 |
| 67 | 1 | | -12.609163 | -2.255774 | 1.823290 |

---

**TS 6c**

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 5.878789 | -3.600292 | -1.636591 |
| 2 | 6 | 0 | 6.425226 | -2.771733 | -2.533565 |
| 3 | 6 | 0 | 5.681813 | -1.662344 | -2.440918 |
| 4 | 6 | 0 | 4.772765 | -1.938528 | -1.491987 |
| 5 | 8 | 0 | 4.923595 | -3.083362 | -1.060153 |
| 6 | 6 | 0 | 3.668013 | -1.018527 | -1.031834 |
| 7 | 7 | 0 | 3.946877 | -0.283664 | 0.211425 |
| 8 | 6 | 0 | 2.836578 | 0.525612 | 0.729227 |
| 9 | 6 | 0 | 5.151657 | -0.364711 | 0.893169 |
| 10 | 8 | 0 | 5.330221 | 0.316801 | 1.872790 |
| 11 | 6 | 0 | 6.114625 | -1.223951 | 0.451193 |
| 12 | 6 | 0 | 7.366855 | -1.464613 | 0.893354 |
| 13 | 6 | 0 | 8.123905 | -0.945670 | 1.903903 |
| 14 | 8 | 0 | 7.771759 | 0.023662 | 2.776513 |
| 15 | 8 | 0 | 9.249010 | -1.374135 | 2.062613 |
| 16 | 6 | 0 | 2.702969 | 1.860591 | 0.011241 |
| 17 | 6 | 0 | 3.811972 | 2.549775 | -0.315115 |
| 18 | 6 | 0 | 3.742802 | 3.724450 | -0.955070 |
| 19 | 6 | 0 | 2.540900 | 4.219219 | -1.273422 |
| 20 | 6 | 0 | 1.434753 | 3.536514 | -0.944064 |
| 21 | 6 | 0 | 1.478988 | 2.354946 | -0.293803 |
| 22 | 8 | 0 | 0.365817 | 1.623939 | 0.049046 |
| 23 | 6 | 0 | -0.906925 | 2.065821 | -0.342347 |
| 24 | 6 | 0 | -1.937322 | 1.030579 | 0.112169 |
| 25 | 6 | 0 | -3.365978 | 1.430706 | -0.289145 |
| 26 | 6 | 0 | -4.403333 | 0.394872 | 0.173785 |
| 27 | 6 | 0 | -5.834918 | 0.802073 | -0.211647 |
| 28 | 6 | 0 | -6.872624 | -0.229865 | 0.259687 |
| 29 | 6 | 0 | -8.305945 | 0.184337 | -0.111322 |
| 30 | 6 | 0 | -9.344056 | -0.843566 | 0.367898 |
| 31 | 6 | 0 | -10.778349 | -0.424538 | 0.005917 |
| 32 | 6 | 0 | -11.816567 | -1.450578 | 0.488603 |
| 33 | 6 | 0 | -13.251203 | -1.030082 | 0.131534 |
| 34 | 6 | 0 | -14.284151 | -2.056167 | 0.616402 |
| 35 | 1 | 0 | 6.147129 | -4.623175 | -1.349610 |
| 36 | 1 | 0 | 7.282926 | -2.958866 | -3.189400 |
| 37 | 1 | 0 | 5.794167 | -0.734123 | -3.012914 |
| 38 | 1 | 0 | 3.452358 | -0.290023 | -1.848294 |
| 39 | 1 | 0 | 2.785180 | -1.687290 | -0.896238 |
| 40 | 1 | 0 | 1.910115 | -0.087928 | 0.692426 |
| 41 | 1 | 0 | 2.938963 | 0.742467 | 1.816021 |
| 42 | 1 | 0 | 5.863659 | -1.853246 | -0.419627 |
| 43 | 1 | 0 | 7.904236 | -2.244889 | 0.314126 |
| 44 | 1 | 0 | 8.533284 | 0.181235 | 3.358521 |
| 45 | 1 | 0 | 4.809865 | 2.158945 | -0.061953 |
| 46 | 1 | 0 | 4.660922 | 4.275435 | -1.218062 |
| 47 | 1 | 0 | 2.465194 | 5.183371 | -1.803860 |
| 48 | 1 | 0 | 0.475557 | 3.993433 | -1.233955 |
| 49 | 1 | 0 | -1.124689 | 3.045578 | 0.142434 |
| 50 | 1 | 0 | -0.943056 | 2.155853 | -1.452920 |
| 51 | 1 | 0 | -1.690493 | 0.038751 | -0.336838 |
| 52 | 1 | 0 | -1.880420 | 0.915464 | 1.221077 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 1 | 0 | -3.609602 | 2.423780 | 0.157833 |
| 54 | 1 | 0 | -3.421780 | 1.540582 | -1.398315 |
| 55 | 1 | 0 | -4.164946 | -0.595994 | -0.280749 |
| 56 | 1 | 0 | -4.338914 | 0.278377 | 1.281788 |
| 57 | 1 | 0 | -6.070106 | 1.794820 | 0.240544 |
| 58 | 1 | 0 | -5.902131 | 0.915384 | -1.319806 |
| 59 | 1 | 0 | -6.643089 | -1.221215 | -0.198496 |
| 60 | 1 | 0 | -6.798254 | -0.348643 | 1.366810 |
| 61 | 1 | 0 | -8.532718 | 1.177514 | 0.344259 |
| 62 | 1 | 0 | -8.382758 | 0.299414 | -1.218699 |
| 63 | 1 | 0 | -9.121236 | -1.835916 | -0.091512 |
| 64 | 1 | 0 | -9.262735 | -0.962049 | 1.474490 |
| 65 | 1 | 0 | -10.999997 | 0.568424 | 0.464460 |
| 66 | 1 | 0 | -10.861139 | -0.307226 | -1.100778 |
| 67 | 1 | 0 | -11.597701 | -2.443356 | 0.028101 |
| 68 | 1 | 0 | -11.732307 | -1.569975 | 1.595030 |
| 69 | 1 | 0 | -13.475622 | -0.038104 | 0.591669 |
| 70 | 1 | 0 | -13.342001 | -0.912234 | -0.974837 |
| 71 | 1 | 0 | -15.318594 | -1.738374 | 0.350582 |
| 72 | 1 | 0 | -14.107024 | -3.054027 | 0.153800 |
| 73 | 1 | 0 | -14.241033 | -2.177752 | 1.722910 |

---

**TS 6d**

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 6.784208 | -3.626970 | -1.755334 |
| 2 | 6 | 0 | 7.377680 | -2.774051 | -2.597902 |
| 3 | 6 | 0 | 6.666174 | -1.647497 | -2.468582 |
| 4 | 6 | 0 | 5.726103 | -1.940045 | -1.555589 |
| 5 | 8 | 0 | 5.831267 | -3.108438 | -1.176637 |
| 6 | 6 | 0 | 4.639131 | -1.008365 | -1.076692 |
| 7 | 7 | 0 | 4.911248 | -0.341162 | 0.205662 |
| 8 | 6 | 0 | 3.814106 | 0.477449 | 0.736909 |
| 9 | 6 | 0 | 6.096839 | -0.491384 | 0.908850 |
| 10 | 8 | 0 | 6.273146 | 0.137840 | 1.923204 |
| 11 | 6 | 0 | 7.043566 | -1.358686 | 0.447828 |
| 12 | 6 | 0 | 8.276826 | -1.659621 | 0.905911 |
| 13 | 6 | 0 | 9.024604 | -1.213836 | 1.957507 |
| 14 | 8 | 0 | 8.681064 | -0.277165 | 2.868253 |
| 15 | 8 | 0 | 10.132198 | -1.684706 | 2.120597 |
| 16 | 6 | 0 | 3.736782 | 1.847257 | 0.078720 |
| 17 | 6 | 0 | 4.872970 | 2.516375 | -0.191074 |
| 18 | 6 | 0 | 4.853290 | 3.720333 | -0.777495 |
| 19 | 6 | 0 | 3.674182 | 4.265626 | -1.098713 |
| 20 | 6 | 0 | 2.540916 | 3.602927 | -0.825275 |
| 21 | 6 | 0 | 2.535327 | 2.391912 | -0.230059 |
| 22 | 8 | 0 | 1.393584 | 1.680607 | 0.055560 |
| 23 | 6 | 0 | 0.142328 | 2.183930 | -0.330811 |
| 24 | 6 | 0 | -0.928602 | 1.163819 | 0.059444 |
| 25 | 6 | 0 | -2.338375 | 1.634748 | -0.331979 |
| 26 | 6 | 0 | -3.415811 | 0.614322 | 0.069713 |
| 27 | 6 | 0 | -4.829592 | 1.094943 | -0.296139 |
| 28 | 6 | 0 | -5.906880 | 0.080339 | 0.120789 |
| 29 | 6 | 0 | -7.323173 | 0.570946 | -0.221688 |
| 30 | 6 | 0 | -8.400378 | -0.438233 | 0.208157 |
| 31 | 6 | 0 | -9.818231 | 0.059858 | -0.116332 |
| 32 | 6 | 0 | -10.894958 | -0.945726 | 0.322967 |
| 33 | 6 | 0 | -12.313891 | -0.442753 | 0.010926 |
| 34 | 6 | 0 | -13.390395 | -1.446280 | 0.455447 |
| 35 | 6 | 0 | -14.809366 | -0.941491 | 0.148745 |
| 36 | 6 | 0 | -15.881200 | -1.944807 | 0.594737 |
| 37 | 1 | 0 | 7.014318 | -4.670357 | -1.512332 |
| 38 | 1 | 0 | 8.245250 | -2.956412 | -3.241880 |
| 39 | 1 | 0 | 6.820905 | -0.696920 | -2.991799 |
| 40 | 1 | 0 | 4.464975 | -0.236277 | -1.862438 |
| 41 | 1 | 0 | 3.733362 | -1.654368 | -0.992202 |
| 42 | 1 | 0 | 2.870982 | -0.104844 | 0.652220 |
| 43 | 1 | 0 | 3.898446 | 0.641444 | 1.834521 |
| 44 | 1 | 0 | 6.794417 | -1.937772 | -0.457605 |
| 45 | 1 | 0 | 8.803887 | -2.427960 | 0.301862 |
| 46 | 1 | 0 | 9.432558 | -0.172038 | 3.474700 |
| 47 | 1 | 0 | 5.852693 | 2.084104 | 0.065662 |
| 48 | 1 | 0 | 5.793153 | 4.254571 | -0.994604 |
| 49 | 1 | 0 | 3.639270 | 5.254853 | -1.585386 |
| 50 | 1 | 0 | 1.602611 | 4.101739 | -1.114226 |
| 51 | 1 | 0 | -0.049372 | 3.145974 | 0.198465 |
| 52 | 1 | 0 | 0.125668 | 2.328850 | -1.436126 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 1 | 0 | -0.711945 | 0.188537 | -0.438823 |
| 54 | 1 | 0 | -0.887555 | 0.989292 | 1.161224 |
| 55 | 1 | 0 | -2.550830 | 2.611632 | 0.163857 |
| 56 | 1 | 0 | -2.380241 | 1.803347 | -1.434433 |
| 57 | 1 | 0 | -3.211945 | -0.358556 | -0.437413 |
| 58 | 1 | 0 | -3.361190 | 0.435236 | 1.169924 |
| 59 | 1 | 0 | -5.028403 | 2.071131 | 0.206792 |
| 60 | 1 | 0 | -4.889343 | 1.268082 | -1.396877 |
| 61 | 1 | 0 | -5.717453 | -0.892682 | -0.391554 |
| 62 | 1 | 0 | -5.836272 | -0.101588 | 1.219638 |
| 63 | 1 | 0 | -7.508409 | 1.546749 | 0.287123 |
| 64 | 1 | 0 | -7.398486 | 0.747823 | -1.321005 |
| 65 | 1 | 0 | -8.222448 | -1.411692 | -0.307794 |
| 66 | 1 | 0 | -8.316808 | -0.622009 | 1.305707 |
| 67 | 1 | 0 | -9.993173 | 1.035247 | 0.397029 |
| 68 | 1 | 0 | -9.905316 | 0.240012 | -1.214139 |
| 69 | 1 | 0 | -10.724932 | -1.919383 | -0.195250 |
| 70 | 1 | 0 | -10.802176 | -1.130491 | 1.419599 |
| 71 | 1 | 0 | -12.482171 | 0.531941 | 0.527576 |
| 72 | 1 | 0 | -12.408619 | -0.260019 | -1.085856 |
| 73 | 1 | 0 | -13.224941 | -2.420550 | -0.063059 |
| 74 | 1 | 0 | -13.294019 | -1.631101 | 1.551797 |
| 75 | 1 | 0 | -14.979927 | 0.032321 | 0.667279 |
| 76 | 1 | 0 | -14.911986 | -0.757407 | -0.947528 |
| 77 | 1 | 0 | -16.903725 | -1.565165 | 0.366302 |
| 78 | 1 | 0 | -15.758541 | -2.921887 | 0.073904 |
| 79 | 1 | 0 | -15.826160 | -2.130608 | 1.691757 |

---

**TS 6e**

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 7.732976 | -3.653850 | -1.848498 |
| 2 | 6 | 0 | 8.360309 | -2.784648 | -2.648863 |
| 3 | 6 | 0 | 7.674785 | -1.646380 | -2.486883 |
| 4 | 6 | 0 | 6.713362 | -1.949631 | -1.599966 |
| 5 | 8 | 0 | 6.784091 | -3.133860 | -1.264504 |
| 6 | 6 | 0 | 5.641749 | -1.009970 | -1.102412 |
| 7 | 7 | 0 | 5.909106 | -0.397993 | 0.208161 |
| 8 | 6 | 0 | 4.823536 | 0.426927 | 0.753079 |
| 9 | 6 | 0 | 7.079367 | -0.603193 | 0.923153 |
| 10 | 8 | 0 | 7.254196 | -0.016772 | 1.963075 |
| 11 | 6 | 0 | 8.012416 | -1.475545 | 0.444384 |
| 12 | 6 | 0 | 9.230426 | -1.823521 | 0.909999 |
| 13 | 6 | 0 | 9.971232 | -1.435957 | 1.989159 |
| 14 | 8 | 0 | 9.635387 | -0.525670 | 2.929117 |
| 15 | 8 | 0 | 11.064212 | -1.939841 | 2.151589 |
| 16 | 6 | 0 | 4.789780 | 1.821601 | 0.145294 |
| 17 | 6 | 0 | 5.945749 | 2.472475 | -0.081483 |
| 18 | 6 | 0 | 5.964154 | 3.697588 | -0.622452 |
| 19 | 6 | 0 | 4.803649 | 4.282877 | -0.941278 |
| 20 | 6 | 0 | 3.650767 | 3.638026 | -0.710908 |
| 21 | 6 | 0 | 3.606783 | 2.406105 | -0.161892 |
| 22 | 8 | 0 | 2.444113 | 1.712564 | 0.079230 |
| 23 | 6 | 0 | 1.211352 | 2.262004 | -0.303337 |
| 24 | 6 | 0 | 0.110419 | 1.254704 | 0.033091 |
| 25 | 6 | 0 | -1.282258 | 1.777790 | -0.353297 |
| 26 | 6 | 0 | -2.389931 | 0.770779 | -0.003710 |
| 27 | 6 | 0 | -3.787406 | 1.304131 | -0.359251 |
| 28 | 6 | 0 | -4.894608 | 0.302719 | 0.008317 |
| 29 | 6 | 0 | -6.295385 | 0.846686 | -0.316476 |
| 30 | 6 | 0 | -7.401708 | -0.149088 | 0.068724 |
| 31 | 6 | 0 | -8.804668 | 0.404564 | -0.229677 |
| 32 | 6 | 0 | -9.910442 | -0.586037 | 0.170105 |
| 33 | 6 | 0 | -11.314419 | -0.024859 | -0.108405 |
| 34 | 6 | 0 | -12.419876 | -1.011725 | 0.301109 |
| 35 | 6 | 0 | -13.824468 | -0.445720 | 0.035376 |
| 36 | 6 | 0 | -14.929386 | -1.430911 | 0.450355 |
| 37 | 6 | 0 | -16.334133 | -0.863861 | 0.190696 |
| 38 | 6 | 0 | -17.433453 | -1.849904 | 0.607670 |
| 39 | 1 | 0 | 7.933493 | -4.711278 | -1.642300 |
| 40 | 1 | 0 | 9.233312 | -2.964061 | -3.286405 |
| 41 | 1 | 0 | 7.860916 | -0.680888 | -2.971100 |
| 42 | 1 | 0 | 5.499130 | -0.204915 | -1.860931 |
| 43 | 1 | 0 | 4.719194 | -1.635978 | -1.056006 |
| 44 | 1 | 0 | 3.868175 | -0.128498 | 0.632551 |
| 45 | 1 | 0 | 4.894203 | 0.548125 | 1.857143 |
| 46 | 1 | 0 | 7.764229 | -2.013961 | -0.486045 |
| 47 | 1 | 0 | 9.748778 | -2.581419 | 0.285592 |
| 48 | 1 | 0 | 10.379062 | -0.461983 | 3.550709 |
| 49 | 1 | 0 | 6.910669 | 2.007341 | 0.174135 |
| 50 | 1 | 0 | 6.919691 | 4.216646 | -0.804628 |
| 51 | 1 | 0 | 4.800088 | 5.290169 | -1.390683 |
| 52 | 1 | 0 | 2.729454 | 4.169768 | -0.995588 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 1 | 0 | 1.036289 | 3.207261 | 0.260763 |
| 54 | 1 | 0 | 1.213317 | 2.449942 | -1.402267 |
| 55 | 1 | 0 | 0.307942 | 0.295341 | -0.502342 |
| 56 | 1 | 0 | 0.134329 | 1.034582 | 1.127246 |
| 57 | 1 | 0 | -1.474838 | 2.739208 | 0.179752 |
| 58 | 1 | 0 | -1.307677 | 1.991749 | -1.448234 |
| 59 | 1 | 0 | -2.207504 | -0.185182 | -0.549961 |
| 60 | 1 | 0 | -2.349683 | 0.544095 | 1.088285 |
| 61 | 1 | 0 | -3.963665 | 2.263648 | 0.182689 |
| 62 | 1 | 0 | -3.833876 | 1.524375 | -1.452190 |
| 63 | 1 | 0 | -4.729499 | -0.651903 | -0.545702 |
| 64 | 1 | 0 | -4.834106 | 0.070898 | 1.098281 |
| 65 | 1 | 0 | -6.454697 | 1.804927 | 0.232889 |
| 66 | 1 | 0 | -6.362317 | 1.071985 | -1.407378 |
| 67 | 1 | 0 | -7.252681 | -1.103126 | -0.490606 |
| 68 | 1 | 0 | -7.323124 | -0.384331 | 1.156910 |
| 69 | 1 | 0 | -8.948872 | 1.361589 | 0.325911 |
| 70 | 1 | 0 | -8.888466 | 0.634366 | -1.318461 |
| 71 | 1 | 0 | -9.774027 | -1.539869 | -0.392918 |
| 72 | 1 | 0 | -9.817745 | -0.823444 | 1.256586 |
| 73 | 1 | 0 | -11.447494 | 0.931037 | 0.451875 |
| 74 | 1 | 0 | -11.410784 | 0.208913 | -1.195398 |
| 75 | 1 | 0 | -12.291994 | -1.965555 | -0.263888 |
| 76 | 1 | 0 | -12.318017 | -1.250429 | 1.386600 |
| 77 | 1 | 0 | -13.950509 | 0.509082 | 0.599110 |
| 78 | 1 | 0 | -13.928409 | -0.208803 | -1.050171 |
| 79 | 1 | 0 | -14.806229 | -2.384904 | -0.115409 |
| 80 | 1 | 0 | -14.823608 | -1.669937 | 1.535271 |
| 81 | 1 | 0 | -16.462911 | 0.089846 | 0.756350 |
| 82 | 1 | 0 | -16.446756 | -0.625415 | -0.894078 |
| 83 | 1 | 0 | -18.445547 | -1.425583 | 0.414279 |
| 84 | 1 | 0 | -17.352664 | -2.805270 | 0.040327 |
| 85 | 1 | 0 | -17.368317 | -2.088637 | 1.693903 |

---

**TS 6f**

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 7.480220 | -4.271040 | -1.460786 |
| 2 | 6 | 0 | 8.581651 | -3.877592 | -2.110192 |
| 3 | 6 | 0 | 8.491516 | -2.542091 | -2.115940 |
| 4 | 6 | 0 | 7.350016 | -2.273912 | -1.461700 |
| 5 | 8 | 0 | 6.792552 | -3.314889 | -1.107460 |
| 6 | 6 | 0 | 6.769997 | -0.900832 | -1.222911 |
| 7 | 7 | 0 | 7.036498 | -0.335185 | 0.108424 |
| 8 | 6 | 0 | 5.958637 | 0.486755 | 0.672631 |
| 9 | 6 | 0 | 8.199044 | -0.579289 | 0.823725 |
| 10 | 8 | 0 | 8.375243 | -0.028504 | 1.882647 |
| 11 | 6 | 0 | 9.122919 | -1.449036 | 0.322828 |
| 12 | 6 | 0 | 10.333481 | -1.828296 | 0.783473 |
| 13 | 6 | 0 | 11.073123 | -1.485446 | 1.878501 |
| 14 | 8 | 0 | 10.743642 | -0.601773 | 2.845689 |
| 15 | 8 | 0 | 12.158703 | -2.008339 | 2.030248 |
| 16 | 6 | 0 | 5.947900 | 1.900821 | 0.110284 |
| 17 | 6 | 0 | 7.114205 | 2.542657 | -0.087536 |
| 18 | 6 | 0 | 7.153060 | 3.784453 | -0.587920 |
| 19 | 6 | 0 | 6.003005 | 4.395987 | -0.894695 |
| 20 | 6 | 0 | 4.839829 | 3.760079 | -0.692986 |
| 21 | 6 | 0 | 4.775253 | 2.511364 | -0.185523 |
| 22 | 8 | 0 | 3.601472 | 1.826578 | 0.025206 |
| 23 | 6 | 0 | 2.378505 | 2.406795 | -0.343448 |
| 24 | 6 | 0 | 1.261688 | 1.404528 | -0.046659 |
| 25 | 6 | 0 | -0.121719 | 1.961480 | -0.418384 |
| 26 | 6 | 0 | -1.245099 | 0.958771 | -0.108427 |
| 27 | 6 | 0 | -2.633558 | 1.527036 | -0.444195 |
| 28 | 6 | 0 | -3.756621 | 0.529598 | -0.116134 |
| 29 | 6 | 0 | -5.148594 | 1.109634 | -0.416005 |
| 30 | 6 | 0 | -6.270714 | 0.117995 | -0.067892 |
| 31 | 6 | 0 | -7.665068 | 0.708470 | -0.334102 |
| 32 | 6 | 0 | -8.786146 | -0.278070 | 0.031673 |
| 33 | 6 | 0 | -10.181653 | 0.321386 | -0.206725 |
| 34 | 6 | 0 | -11.301716 | -0.660795 | 0.173248 |
| 35 | 6 | 0 | -12.697742 | -0.054624 | -0.044707 |
| 36 | 6 | 0 | -13.816911 | -1.034279 | 0.344515 |
| 37 | 6 | 0 | -15.213044 | -0.423921 | 0.139778 |
| 38 | 6 | 0 | -16.331646 | -1.402336 | 0.533695 |
| 39 | 6 | 0 | -17.727650 | -0.790830 | 0.334938 |
| 40 | 6 | 0 | -18.841181 | -1.770011 | 0.730018 |
| 41 | 1 | 0 | 7.119232 | -5.273477 | -1.204734 |
| 42 | 1 | 0 | 9.373342 | -4.504333 | -2.535935 |
| 43 | 1 | 0 | 9.196665 | -1.827600 | -2.555886 |
| 44 | 1 | 0 | 7.168443 | -0.209484 | -2.002067 |
| 45 | 1 | 0 | 5.672098 | -1.029710 | -1.375746 |
| 46 | 1 | 0 | 4.996501 | -0.051090 | 0.527919 |
| 47 | 1 | 0 | 6.023280 | 0.571244 | 1.780425 |
| 48 | 1 | 0 | 8.873135 | -1.954440 | -0.625699 |
| 49 | 1 | 0 | 10.845358 | -2.572845 | 0.138062 |
| 50 | 1 | 0 | 11.484438 | -0.567879 | 3.473005 |
| 51 | 1 | 0 | 8.070749 | 2.056198 | 0.159103 |
| 52 | 1 | 0 | 8.116964 | 4.295845 | -0.746639 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 1 | 0 | 6.016315 | 5.417504 | -1.310604 |
| 54 | 1 | 0 | 3.927635 | 4.313654 | -0.965599 |
| 55 | 1 | 0 | 2.214498 | 3.334401 | 0.252274 |
| 56 | 1 | 0 | 2.388248 | 2.632373 | -1.435246 |
| 57 | 1 | 0 | 1.447192 | 0.461855 | -0.615195 |
| 58 | 1 | 0 | 1.278349 | 1.145309 | 1.038996 |
| 59 | 1 | 0 | -0.302029 | 2.905776 | 0.148504 |
| 60 | 1 | 0 | -0.140263 | 2.215014 | -1.505009 |
| 61 | 1 | 0 | -1.076546 | 0.021823 | -0.690654 |
| 62 | 1 | 0 | -1.209871 | 0.690109 | 0.974153 |
| 63 | 1 | 0 | -2.795476 | 2.467473 | 0.134554 |
| 64 | 1 | 0 | -2.675531 | 1.790178 | -1.527765 |
| 65 | 1 | 0 | -3.607843 | -0.404191 | -0.708666 |
| 66 | 1 | 0 | -3.698887 | 0.252797 | 0.963474 |
| 67 | 1 | 0 | -5.290571 | 2.047588 | 0.171720 |
| 68 | 1 | 0 | -5.213657 | 1.379570 | -1.496766 |
| 69 | 1 | 0 | -6.141276 | -0.813773 | -0.668168 |
| 70 | 1 | 0 | -6.191074 | -0.164779 | 1.008793 |
| 71 | 1 | 0 | -7.788775 | 1.643702 | 0.262104 |
| 72 | 1 | 0 | -7.751441 | 0.985383 | -1.411627 |
| 73 | 1 | 0 | -8.673290 | -1.208249 | -0.574532 |
| 74 | 1 | 0 | -8.688045 | -0.565650 | 1.105602 |
| 75 | 1 | 0 | -10.289802 | 1.254455 | 0.395971 |
| 76 | 1 | 0 | -10.285029 | 0.603973 | -1.281278 |
| 77 | 1 | 0 | -11.201841 | -1.589981 | -0.436578 |
| 78 | 1 | 0 | -11.189826 | -0.951174 | 1.244984 |
| 79 | 1 | 0 | -12.794700 | 0.876324 | 0.563147 |
| 80 | 1 | 0 | -12.813286 | 0.233004 | -1.116669 |
| 81 | 1 | 0 | -13.725181 | -1.962557 | -0.268129 |
| 82 | 1 | 0 | -13.695907 | -1.326980 | 1.414535 |
| 83 | 1 | 0 | -15.303188 | 0.505288 | 0.751308 |
| 84 | 1 | 0 | -15.336103 | -0.132573 | -0.930454 |
| 85 | 1 | 0 | -16.244510 | -2.330578 | -0.079611 |
| 86 | 1 | 0 | -16.206915 | -1.695897 | 1.603168 |
| 87 | 1 | 0 | -17.820297 | 0.137080 | 0.948598 |
| 88 | 1 | 0 | -17.858738 | -0.497550 | -0.734139 |
| 89 | 1 | 0 | -19.846733 | -1.313097 | 0.581259 |
| 90 | 1 | 0 | -18.796646 | -2.698229 | 0.115776 |
| 91 | 1 | 0 | -18.757463 | -2.062546 | 1.801712 |

---

**TS sübstitüe edilmemiş** analog

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 2.618832 | 3.078426 | -0.079956 |
| 2 | 6 | 0 | 2.322048 | 2.821996 | 1.199152 |
| 3 | 6 | 0 | 1.141388 | 2.194272 | 1.135926 |
| 4 | 6 | 0 | 0.859332 | 2.129146 | -0.175189 |
| 5 | 8 | 0 | 1.746279 | 2.665885 | -0.841816 |
| 6 | 6 | 0 | -0.394390 | 1.548139 | -0.778778 |
| 7 | 7 | 0 | -0.411382 | 0.085029 | -0.924347 |
| 8 | 6 | 0 | -1.629803 | -0.493174 | -1.512210 |
| 9 | 6 | 0 | 0.640713 | -0.721580 | -0.515836 |
| 10 | 8 | 0 | 0.566252 | -1.917820 | -0.665761 |
| 11 | 6 | 0 | 1.717326 | -0.156271 | 0.102118 |
| 12 | 6 | 0 | 2.928323 | -0.665249 | 0.407783 |
| 13 | 6 | 0 | 3.552388 | -1.837116 | 0.100293 |
| 14 | 8 | 0 | 4.773012 | -2.102917 | 0.634383 |
| 15 | 8 | 0 | 3.162210 | -2.680032 | -0.676572 |
| 16 | 6 | 0 | -2.814110 | -0.404964 | -0.565937 |
| 17 | 6 | 0 | -3.966504 | 0.137985 | -1.001585 |
| 18 | 6 | 0 | -5.034713 | 0.256818 | -0.200457 |
| 19 | 6 | 0 | -4.961396 | -0.186911 | 1.061111 |
| 20 | 6 | 0 | -3.823238 | -0.747480 | 1.493732 |
| 21 | 6 | 0 | -2.740757 | -0.860236 | 0.702977 |
| 22 | 8 | 0 | -1.620569 | -1.467215 | 1.181771 |
| 23 | 1 | 0 | 3.485376 | 3.576694 | -0.528998 |
| 24 | 1 | 0 | 2.908119 | 3.072475 | 2.090540 |
| 25 | 1 | 0 | 0.538301 | 1.817954 | 1.970264 |
| 26 | 1 | 0 | -1.218515 | 1.868393 | -0.097763 |
| 27 | 1 | 0 | -0.542908 | 2.023384 | -1.776963 |
| 28 | 1 | 0 | -1.831714 | -0.014283 | -2.495206 |
| 29 | 1 | 0 | -1.520498 | -1.565270 | -1.786923 |
| 30 | 1 | 0 | 1.623105 | 0.896271 | 0.419809 |
| 31 | 1 | 0 | 3.583032 | -0.002894 | 1.009580 |
| 32 | 1 | 0 | 5.079025 | -2.954502 | 0.282703 |
| 33 | 1 | 0 | -4.049280 | 0.501607 | -2.039348 |
| 34 | 1 | 0 | -5.966639 | 0.710642 | -0.576694 |
| 35 | 1 | 0 | -5.833052 | -0.104003 | 1.731367 |
| 36 | 1 | 0 | -3.775600 | -1.129823 | 2.527627 |
| 37 | 1 | 0 | -1.109170 | -1.837841 | 0.445524 |

## EK 4. Sentezlenen Yapılarına Ait Dipol Momenti

Ürün **6a** TS'nin dipol momenti (RB3LYP/6-31G(d,p))

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 4.669988 | -2.210332 | -0.248690 |
| 2 | 6 | 0 | 3.656692 | -2.239016 | 0.794759 |
| 3 | 6 | 0 | 1.187995 | -1.603593 | -0.047273 |
| 4 | 6 | 0 | 1.225731 | -3.798713 | 0.515557 |
| 5 | 6 | 0 | 0.552554 | -2.615880 | 0.761664 |
| 6 | 6 | 0 | 2.177782 | -3.527248 | -0.502491 |
| 7 | 6 | 0 | 2.731808 | -1.171313 | 0.978067 |
| 8 | 8 | 0 | 1.855020 | -2.313812 | -1.094483 |
| 9 | 8 | 0 | 4.742070 | -1.437341 | -1.216048 |
| 10 | 8 | 0 | 5.608765 | -3.230303 | -0.075179 |
| 11 | 6 | 0 | 0.711557 | -0.236435 | -0.448851 |
| 12 | 6 | 0 | 2.936057 | 0.232702 | 0.419777 |
| 13 | 7 | 0 | 1.858485 | 0.666547 | -0.310122 |
| 14 | 8 | 0 | 3.921632 | 0.947433 | 0.698207 |
| 15 | 6 | 0 | 1.826626 | 2.023853 | -0.874091 |
| 16 | 6 | 0 | 1.104634 | 3.033146 | 0.000127 |
| 17 | 6 | 0 | -0.194086 | 4.946769 | 1.603611 |
| 18 | 6 | 0 | 1.791290 | 3.697098 | 1.026366 |
| 19 | 6 | 0 | -0.259022 | 3.333121 | -0.201307 |
| 20 | 6 | 0 | -0.905474 | 4.291237 | 0.591009 |
| 21 | 6 | 0 | 1.152626 | 4.649328 | 1.829250 |
| 22 | 1 | 0 | 3.841304 | -2.927361 | 1.608656 |
| 23 | 1 | 0 | 1.125745 | -4.735401 | 1.042694 |
| 24 | 1 | 0 | -0.171268 | -2.421748 | 1.539651 |
| 25 | 1 | 0 | 2.784656 | -4.198784 | -1.087728 |
| 26 | 1 | 0 | 2.342609 | -1.103150 | 1.995157 |
| 27 | 1 | 0 | 6.285777 | -3.158419 | -0.781428 |
| 28 | 1 | 0 | -0.123183 | 0.083604 | 0.188698 |
| 29 | 1 | 0 | 0.358107 | -0.236537 | -1.484899 |
| 30 | 1 | 0 | 1.356120 | 1.969434 | -1.858483 |
| 31 | 1 | 0 | 2.870184 | 2.323455 | -0.993104 |
| 32 | 1 | 0 | -0.701509 | 5.686342 | 2.215287 |
| 33 | 1 | 0 | 2.836551 | 3.451393 | 1.186192 |
| 34 | 1 | 0 | -1.951860 | 4.524720 | 0.438548 |
| 35 | 1 | 0 | 1.701973 | 5.154315 | 2.616506 |
| 36 | 8 | 0 | -0.891313 | 2.614531 | -1.224082 |
| 37 | 6 | 0 | -2.193923 | 3.047094 | -1.740504 |
| 38 | 1 | 0 | -2.186161 | 2.711256 | -2.781663 |
| 39 | 1 | 0 | -2.242247 | 4.142790 | -1.731370 |
| 40 | 6 | 0 | -3.373408 | 2.424974 | -0.988605 |
| 41 | 1 | 0 | -4.296000 | 2.825930 | -1.435614 |
| 42 | 1 | 0 | -3.366362 | 2.753820 | 0.058919 |
| 43 | 6 | 0 | -3.402308 | 0.887434 | -1.041681 |
| 44 | 1 | 0 | -3.418863 | 0.559111 | -2.092227 |
| 45 | 1 | 0 | -2.470424 | 0.498168 | -0.610897 |
| 46 | 6 | 0 | -4.606532 | 0.283822 | -0.297303 |
| 47 | 1 | 0 | -5.538613 | 0.667511 | -0.740110 |
| 48 | 1 | 0 | -4.598271 | 0.630315 | 0.747655 |
| 49 | 6 | 0 | -4.630138 | -1.255488 | -0.319432 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 1 | 0 | -4.636677 | -1.604540 | -1.363401 |
| 51 | 1 | 0 | -3.698766 | -1.638536 | 0.125854 |
| 52 | 6 | 0 | -5.834445 | -1.858502 | 0.425768 |
| 53 | 1 | 0 | -6.765850 | -1.483352 | -0.025455 |
| 54 | 1 | 0 | -5.833223 | -1.502121 | 1.467542 |
| 55 | 6 | 0 | -5.852635 | -3.398325 | 0.418161 |
| 56 | 1 | 0 | -5.851924 | -3.754381 | -0.622607 |
| 57 | 1 | 0 | -4.921938 | -3.772208 | 0.870436 |
| 58 | 6 | 0 | -7.059224 | -3.990997 | 1.163273 |
| 59 | 1 | 0 | -8.002861 | -3.661823 | 0.710309 |
| 60 | 1 | 0 | -7.043129 | -5.086796 | 1.143216 |
| 61 | 1 | 0 | -7.067551 | -3.675308 | 2.214237 |

---

Ürün **7a** TS'nin dipol momenti (RB3LYP/6-31G(d,p))

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 3.570578 | -1.062142 | -0.999859 |
| 2 | 6 | 0 | 3.016642 | -0.810530 | 0.321891 |
| 3 | 6 | 0 | 0.969247 | -2.428973 | 0.975979 |
| 4 | 6 | 0 | 2.741310 | -2.929916 | 2.295207 |
| 5 | 6 | 0 | 1.403680 | -2.581603 | 2.343200 |
| 6 | 6 | 0 | 3.077118 | -3.093463 | 0.925746 |
| 7 | 6 | 0 | 1.614586 | -0.690394 | 0.536157 |
| 8 | 8 | 0 | 1.903222 | -3.173126 | 0.190440 |
| 9 | 8 | 0 | 2.963119 | -1.441172 | -2.013888 |
| 10 | 8 | 0 | 4.948215 | -0.847354 | -1.025289 |
| 11 | 6 | 0 | -0.413677 | -2.386671 | 0.391134 |
| 12 | 6 | 0 | 0.613241 | -0.409353 | -0.572859 |
| 13 | 7 | 0 | -0.445874 | -1.267028 | -0.561012 |
| 14 | 8 | 0 | 0.690421 | 0.584874 | -1.336791 |
| 15 | 6 | 0 | -1.567504 | -1.113471 | -1.502880 |
| 16 | 6 | 0 | -2.930074 | -1.221684 | -0.852633 |
| 17 | 6 | 0 | -5.509521 | -1.430062 | 0.263034 |
| 18 | 6 | 0 | -3.502502 | -0.131246 | -0.157872 |
| 19 | 6 | 0 | -3.677448 | -2.401346 | -0.968004 |
| 20 | 6 | 0 | -4.958337 | -2.518991 | -0.415209 |
| 21 | 6 | 0 | -4.789186 | -0.236199 | 0.389503 |
| 22 | 1 | 0 | 3.701726 | -0.399825 | 1.051034 |
| 23 | 1 | 0 | 3.435690 | -2.989861 | 3.119410 |
| 24 | 1 | 0 | 0.831830 | -2.287658 | 3.211080 |
| 25 | 1 | 0 | 3.958619 | -3.510415 | 0.466675 |
| 26 | 1 | 0 | 1.356029 | -0.099826 | 1.416176 |
| 27 | 1 | 0 | 5.281516 | -1.013460 | -1.933171 |
| 28 | 1 | 0 | -1.166272 | -2.249904 | 1.176480 |
| 29 | 1 | 0 | -0.632740 | -3.327231 | -0.127361 |
| 30 | 1 | 0 | -1.477552 | -1.883879 | -2.280182 |
| 31 | 1 | 0 | -1.426908 | -0.136159 | -1.969331 |
| 32 | 1 | 0 | -6.503858 | -1.499023 | 0.692671 |
| 33 | 1 | 0 | -5.517572 | -3.441998 | -0.523397 |
| 34 | 1 | 0 | -5.234478 | 0.600254 | 0.912773 |
| 35 | 1 | 0 | -3.250607 | -3.235139 | -1.519184 |
| 36 | 8 | 0 | -2.728436 | 1.023026 | -0.069303 |
| 37 | 6 | 0 | -3.401203 | 2.292208 | 0.245143 |
| 38 | 1 | 0 | -4.225331 | 2.428125 | -0.467674 |
| 39 | 1 | 0 | -3.819902 | 2.243362 | 1.258957 |
| 40 | 6 | 0 | -2.387028 | 3.426017 | 0.142723 |
| 41 | 1 | 0 | -1.855786 | 3.322262 | -0.810810 |
| 42 | 1 | 0 | -2.964413 | 4.357931 | 0.075071 |
| 43 | 6 | 0 | -1.385829 | 3.512432 | 1.327615 |
| 44 | 1 | 0 | -1.389379 | 4.532725 | 1.735611 |
| 45 | 1 | 0 | -1.735813 | 2.859400 | 2.139977 |
| 46 | 6 | 0 | 0.067331 | 3.129655 | 0.981434 |
| 47 | 1 | 0 | 0.647260 | 3.070925 | 1.913059 |
| 48 | 1 | 0 | 0.074842 | 2.135641 | 0.523005 |
| 49 | 6 | 0 | 0.757595 | 4.141061 | 0.037047 |
| 50 | 1 | 0 | 0.664563 | 5.153802 | 0.441333 |
| 51 | 1 | 0 | 0.272043 | 4.123875 | -0.948123 |
| 52 | 6 | 0 | 2.252508 | 3.888834 | -0.136533 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 8 | 0 | 3.107221 | 4.713027 | 0.268337 |
| 54 | 7 | 0 | 2.594562 | 2.717825 | -0.745765 |
| 55 | 1 | 0 | 3.577966 | 2.527235 | -0.871166 |
| 56 | 1 | 0 | 1.918453 | 2.024097 | -1.063300 |

---

**sübstitüe edilmemiş analog** TS'nin dipol momenti (RB3LYP/6-31G(d,p))

| Merkez Numara | Atom Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | -3.582744 | -1.146972 | -0.224065 |
| 2 | 6 | 0 | -3.000035 | -0.322302 | 0.823422 |
| 3 | 6 | 0 | -1.138977 | 1.410125 | -0.041865 |
| 4 | 6 | 0 | -2.964591 | 2.575621 | 0.625615 |
| 5 | 6 | 0 | -1.598463 | 2.473881 | 0.817721 |
| 6 | 6 | 0 | -3.304122 | 1.664542 | -0.408590 |
| 7 | 6 | 0 | -1.593742 | -0.146566 | 0.955983 |
| 8 | 8 | 0 | -2.138325 | 1.278593 | -1.055757 |
| 9 | 8 | 0 | -3.028620 | -1.588502 | -1.242186 |
| 10 | 8 | 0 | -4.938510 | -1.388123 | 0.014431 |
| 11 | 6 | 0 | 0.248624 | 1.068150 | -0.505077 |
| 12 | 6 | 0 | -0.558233 | -1.074987 | 0.331564 |
| 13 | 7 | 0 | 0.400832 | -0.382789 | -0.370614 |
| 14 | 8 | 0 | -0.527653 | -2.303240 | 0.531312 |
| 15 | 6 | 0 | 1.563284 | -1.070615 | -0.938062 |
| 16 | 6 | 0 | 2.892203 | -0.452136 | -0.552486 |
| 17 | 6 | 0 | 5.406987 | 0.629499 | 0.143430 |
| 18 | 6 | 0 | 3.333193 | -0.444289 | 0.785313 |
| 19 | 6 | 0 | 3.740455 | 0.096992 | -1.523454 |
| 20 | 6 | 0 | 4.990026 | 0.634827 | -1.190647 |
| 21 | 6 | 0 | 4.577629 | 0.091110 | 1.133516 |
| 22 | 1 | 0 | -3.642054 | -0.121037 | 1.670549 |
| 23 | 1 | 0 | -3.668305 | 3.161325 | 1.197436 |
| 24 | 1 | 0 | -1.006081 | 2.945376 | 1.588177 |
| 25 | 1 | 0 | -4.220262 | 1.547821 | -0.964307 |
| 26 | 1 | 0 | -1.279000 | 0.113028 | 1.967840 |
| 27 | 1 | 0 | -5.284321 | -1.966994 | -0.698108 |
| 28 | 1 | 0 | 0.995908 | 1.601738 | 0.096897 |
| 29 | 1 | 0 | 0.381646 | 1.369119 | -1.551363 |
| 30 | 1 | 0 | 1.480437 | -1.082404 | -2.033564 |
| 31 | 1 | 0 | 1.487976 | -2.102692 | -0.581547 |
| 32 | 1 | 0 | 6.372892 | 1.040490 | 0.418662 |
| 33 | 1 | 0 | 5.628139 | 1.048972 | -1.963577 |
| 34 | 1 | 0 | 4.898126 | 0.084803 | 2.172425 |
| 35 | 1 | 0 | 3.414662 | 0.091587 | -2.559949 |
| 36 | 8 | 0 | 2.467871 | -0.987414 | 1.731152 |
| 37 | 1 | 0 | 2.887353 | -1.063395 | 2.609224 |

## EK 5. Sentezlenen Yapılarına Ait Tek Nokta Enerjisi

**6a**'nın tek nokta enerjisi, **ürün** (B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p))

| Atom Numara | Merkezi Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | -3.094962 | 3.594575 | -2.779546 |
| 2 | 6 | 0 | -3.028266 | 3.199584 | -1.324312 |
| 3 | 6 | 0 | -1.143259 | 1.999358 | -0.450257 |
| 4 | 6 | 0 | -1.774876 | 3.788033 | 0.787212 |
| 5 | 6 | 0 | -1.329454 | 2.539849 | 0.959920 |
| 6 | 6 | 0 | -1.808710 | 4.000710 | -0.722043 |
| 7 | 6 | 0 | -2.549750 | 1.749525 | -1.049232 |
| 8 | 8 | 0 | -0.727819 | 3.182374 | -1.162751 |
| 9 | 8 | 0 | -2.375277 | 3.185555 | -3.658412 |
| 10 | 8 | 0 | -3.998860 | 4.593160 | -2.970453 |
| 11 | 6 | 0 | -0.293860 | 0.813033 | -0.846698 |
| 12 | 6 | 0 | -2.279725 | 0.733307 | -2.172755 |
| 13 | 7 | 0 | -0.976336 | 0.325198 | -2.036309 |
| 14 | 8 | 0 | -3.082478 | 0.270202 | -2.969204 |
| 15 | 6 | 0 | -0.447485 | -0.786355 | -2.812406 |
| 16 | 6 | 0 | -0.561569 | -2.094445 | -2.062019 |
| 17 | 6 | 0 | -0.844436 | -4.464271 | -0.601682 |
| 18 | 6 | 0 | -1.741937 | -2.835418 | -2.126159 |
| 19 | 6 | 0 | 0.485046 | -2.548474 | -1.237643 |
| 20 | 6 | 0 | 0.342764 | -3.734895 | -0.510254 |
| 21 | 6 | 0 | -1.891985 | -4.019880 | -1.404309 |
| 22 | 1 | 0 | -3.984019 | 3.439234 | -0.840093 |
| 23 | 1 | 0 | -2.148034 | 4.484051 | 1.524482 |
| 24 | 1 | 0 | -1.245638 | 1.965705 | 1.874514 |
| 25 | 1 | 0 | -1.694856 | 5.030337 | -1.082079 |
| 26 | 1 | 0 | -3.235571 | 1.255565 | -0.348530 |
| 27 | 1 | 0 | -3.945488 | 4.823849 | -3.918049 |
| 28 | 1 | 0 | -0.271058 | 0.049271 | -0.057359 |
| 29 | 1 | 0 | 0.735712 | 1.103725 | -1.069794 |
| 30 | 1 | 0 | 0.592096 | -0.570254 | -3.066950 |
| 31 | 1 | 0 | -1.039494 | -0.826127 | -3.727953 |
| 32 | 1 | 0 | -0.943406 | -5.383648 | -0.032272 |
| 33 | 1 | 0 | -2.549987 | -2.456438 | -2.744546 |
| 34 | 1 | 0 | 1.139827 | -4.094409 | 0.128365 |
| 35 | 1 | 0 | -2.815592 | -4.585751 | -1.467155 |
| 36 | 8 | 0 | 1.608184 | -1.760926 | -1.224167 |
| 37 | 6 | 0 | 2.671839 | -2.064098 | -0.322016 |
| 38 | 1 | 0 | 3.530689 | -1.511121 | -0.712735 |
| 39 | 1 | 0 | 2.923023 | -3.131439 | -0.369284 |
| 40 | 6 | 0 | 2.369416 | -1.626720 | 1.108494 |
| 41 | 1 | 0 | 1.447330 | -2.108978 | 1.452522 |
| 42 | 1 | 0 | 2.177189 | -0.546777 | 1.105868 |
| 43 | 6 | 0 | 3.516032 | -1.954052 | 2.068456 |
| 44 | 1 | 0 | 3.686249 | -3.039664 | 2.078183 |
| 45 | 1 | 0 | 4.446933 | -1.504243 | 1.695897 |
| 46 | 6 | 0 | 3.258884 | -1.469533 | 3.497826 |
| 47 | 1 | 0 | 2.322901 | -1.910405 | 3.867972 |
| 48 | 1 | 0 | 3.099001 | -0.382531 | 3.487155 |
| 49 | 6 | 0 | 4.395898 | -1.805840 | 4.465744 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 1 | 0 | 4.546894 | -2.894226 | 4.484561 |
| 51 | 1 | 0 | 5.333806 | -1.376619 | 4.086403 |
| 52 | 6 | 0 | 4.149778 | -1.303723 | 5.890651 |
| 53 | 1 | 0 | 3.209500 | -1.728512 | 6.269705 |
| 54 | 1 | 0 | 4.003425 | -0.214556 | 5.871708 |
| 55 | 6 | 0 | 5.284616 | -1.644324 | 6.860646 |
| 56 | 1 | 0 | 5.426169 | -2.733186 | 6.881719 |
| 57 | 1 | 0 | 6.224175 | -1.223887 | 6.477908 |
| 58 | 6 | 0 | 5.033810 | -1.131804 | 8.280177 |
| 59 | 1 | 0 | 4.116467 | -1.561282 | 8.698325 |
| 60 | 1 | 0 | 5.858451 | -1.389040 | 8.952249 |
| 61 | 1 | 0 | 4.921725 | -0.041899 | 8.291522 |

---

**6a**'nın tek nokta enerjisi, **TS** (B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p))

| Atom Numara | Merkezi Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 1.048962 | 0.479820 | 2.099718 |
| 2 | 6 | 0 | 0.881205 | -0.103240 | 3.429132 |
| 3 | 6 | 0 | 3.178652 | -1.009030 | 4.462686 |
| 4 | 6 | 0 | 2.490613 | 0.769448 | 5.641977 |
| 5 | 6 | 0 | 2.852863 | -0.551626 | 5.783157 |
| 6 | 6 | 0 | 2.695327 | 1.088716 | 4.277764 |
| 7 | 6 | 0 | 1.437686 | -1.366345 | 3.740671 |
| 8 | 8 | 0 | 3.455611 | 0.122919 | 3.706984 |
| 9 | 8 | 0 | 1.845665 | 0.126799 | 1.249425 |
| 10 | 8 | 0 | 0.213058 | 1.544256 | 1.901451 |
| 11 | 6 | 0 | 3.902841 | -2.242691 | 4.014115 |
| 12 | 6 | 0 | 1.888226 | -2.369291 | 2.685621 |
| 13 | 7 | 0 | 3.199476 | -2.733422 | 2.840929 |
| 14 | 8 | 0 | 1.130192 | -2.866004 | 1.865633 |
| 15 | 6 | 0 | 3.744500 | -3.844486 | 2.067746 |
| 16 | 6 | 0 | 3.628400 | -5.158113 | 2.810011 |
| 17 | 6 | 0 | 3.348766 | -7.536335 | 4.260422 |
| 18 | 6 | 0 | 2.449620 | -5.902342 | 2.741092 |
| 19 | 6 | 0 | 4.676309 | -5.617715 | 3.629699 |
| 20 | 6 | 0 | 4.535667 | -6.806741 | 4.353083 |
| 21 | 6 | 0 | 2.301514 | -7.090135 | 3.458390 |
| 22 | 1 | 0 | 0.070775 | 0.288222 | 4.029753 |
| 23 | 1 | 0 | 2.033718 | 1.416875 | 6.376735 |
| 24 | 1 | 0 | 2.718268 | -1.189357 | 6.645609 |
| 25 | 1 | 0 | 2.694597 | 2.049910 | 3.784235 |
| 26 | 1 | 0 | 0.929931 | -1.894363 | 4.546937 |
| 27 | 1 | 0 | 0.401884 | 1.845195 | 0.997739 |
| 28 | 1 | 0 | 3.909212 | -2.986406 | 4.822616 |
| 29 | 1 | 0 | 4.944155 | -2.019200 | 3.762240 |
| 30 | 1 | 0 | 4.786399 | -3.622075 | 1.829572 |
| 31 | 1 | 0 | 3.166026 | -3.881835 | 1.144302 |
| 32 | 1 | 0 | 3.250657 | -8.457901 | 4.826365 |
| 33 | 1 | 0 | 1.641537 | -5.522306 | 2.123740 |
| 34 | 1 | 0 | 5.333960 | -7.168612 | 4.988787 |
| 35 | 1 | 0 | 1.378795 | -7.657022 | 3.392154 |
| 36 | 8 | 0 | 5.801037 | -4.831471 | 3.643105 |
| 37 | 6 | 0 | 6.864719 | -5.137528 | 4.543957 |
| 38 | 1 | 0 | 7.724486 | -4.585690 | 4.153531 |
| 39 | 1 | 0 | 7.114210 | -6.205099 | 4.495525 |
| 40 | 6 | 0 | 6.562619 | -4.700903 | 5.974597 |
| 41 | 1 | 0 | 5.640540 | -5.183358 | 6.318310 |
| 42 | 1 | 0 | 6.370493 | -3.620787 | 5.972796 |
| 43 | 6 | 0 | 7.709047 | -5.028174 | 6.934521 |
| 44 | 1 | 0 | 7.879133 | -6.113761 | 6.944314 |
| 45 | 1 | 0 | 8.640022 | -4.578528 | 6.561939 |
| 46 | 6 | 0 | 7.451726 | -4.543468 | 8.363703 |
| 47 | 1 | 0 | 6.515761 | -4.984318 | 8.733876 |
| 48 | 1 | 0 | 7.291852 | -3.456431 | 8.352943 |
| 49 | 6 | 0 | 8.588759 | -4.879681 | 9.331519 |
| 50 | 1 | 0 | 8.739846 | -5.968033 | 9.350265 |
| 51 | 1 | 0 | 9.526630 | -4.450391 | 8.952139 |
| 52 | 6 | 0 | 8.342586 | -4.377608 | 10.756380 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 1 | 0 | 7.402385 | -4.802497 | 11.135459 |
| 54 | 1 | 0 | 8.196179 | -3.288432 | 10.737461 |
| 55 | 6 | 0 | 9.477525 | -4.718135 | 11.726242 |
| 56 | 1 | 0 | 9.619250 | -5.806961 | 11.747204 |
| 57 | 1 | 0 | 10.417004 | -4.297549 | 11.343431 |
| 58 | 6 | 0 | 9.226742 | -4.205691 | 13.145782 |
| 59 | 1 | 0 | 8.309522 | -4.635276 | 13.564028 |
| 60 | 1 | 0 | 10.051522 | -4.462850 | 13.817695 |
| 61 | 1 | 0 | 9.114641 | -3.115784 | 13.157158 |

---

**7a**'nın tek nokta enerjisi, **ürün** (B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p))

| Atom Numara | Merkezi Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | -0.144827 | 0.767931 | -2.622915 |
| 2 | 6 | 0 | 0.667575 | 2.005759 | -2.306639 |
| 3 | 6 | 0 | 2.646105 | 1.835446 | -0.942188 |
| 4 | 6 | 0 | 2.892186 | 3.108877 | -2.795208 |
| 5 | 6 | 0 | 3.269310 | 3.099037 | -1.512041 |
| 6 | 6 | 0 | 2.082016 | 1.828955 | -2.993817 |
| 7 | 6 | 0 | 1.120903 | 2.089037 | -0.818951 |
| 8 | 8 | 0 | 2.708963 | 0.944389 | -2.068997 |
| 9 | 8 | 0 | 0.174914 | -0.343497 | -2.239299 |
| 10 | 8 | 0 | -1.192262 | 1.000159 | -3.428840 |
| 11 | 6 | 0 | 3.058093 | 1.099549 | 0.317375 |
| 12 | 6 | 0 | 0.676330 | 1.027021 | 0.193444 |
| 13 | 7 | 0 | 1.804267 | 0.499178 | 0.755698 |
| 14 | 8 | 0 | -0.467496 | 0.736646 | 0.509854 |
| 15 | 6 | 0 | 1.726464 | -0.628981 | 1.677712 |
| 16 | 6 | 0 | 1.182269 | -0.273033 | 3.042989 |
| 17 | 6 | 0 | 0.186938 | 0.374443 | 5.579119 |
| 18 | 6 | 0 | -0.048242 | -0.804929 | 3.479518 |
| 19 | 6 | 0 | 1.881235 | 0.585370 | 3.889352 |
| 20 | 6 | 0 | 1.393959 | 0.922676 | 5.152247 |
| 21 | 6 | 0 | -0.533179 | -0.490414 | 4.754027 |
| 22 | 1 | 0 | 0.117136 | 2.897160 | -2.631653 |
| 23 | 1 | 0 | 3.019067 | 3.890615 | -3.530726 |
| 24 | 1 | 0 | 3.751729 | 3.877804 | -0.939578 |
| 25 | 1 | 0 | 2.079259 | 1.392941 | -3.999569 |
| 26 | 1 | 0 | 0.874673 | 3.071141 | -0.397004 |
| 27 | 1 | 0 | -1.634790 | 0.130985 | -3.590539 |
| 28 | 1 | 0 | 3.468702 | 1.785820 | 1.071170 |
| 29 | 1 | 0 | 3.809491 | 0.336653 | 0.094618 |
| 30 | 1 | 0 | 2.738771 | -1.033393 | 1.770596 |
| 31 | 1 | 0 | 1.095338 | -1.392361 | 1.222102 |
| 32 | 1 | 0 | -0.201684 | 0.611062 | 6.565060 |
| 33 | 1 | 0 | 1.953838 | 1.593221 | 5.795776 |
| 34 | 1 | 0 | -1.462265 | -0.919755 | 5.107918 |
| 35 | 1 | 0 | 2.829048 | 0.996120 | 3.549582 |
| 36 | 8 | 0 | -0.683909 | -1.629950 | 2.605452 |
| 37 | 6 | 0 | -2.017866 | -2.076757 | 2.854991 |
| 38 | 1 | 0 | -1.990496 | -2.943991 | 3.528990 |
| 39 | 1 | 0 | -2.600179 | -1.283069 | 3.338793 |
| 40 | 6 | 0 | -2.621569 | -2.419947 | 1.498390 |
| 41 | 1 | 0 | -1.876662 | -3.014488 | 0.955392 |
| 42 | 1 | 0 | -3.489452 | -3.071612 | 1.650312 |
| 43 | 6 | 0 | -3.001861 | -1.156219 | 0.696497 |
| 44 | 1 | 0 | -4.075728 | -0.958864 | 0.811382 |
| 45 | 1 | 0 | -2.465273 | -0.301007 | 1.111812 |
| 46 | 6 | 0 | -2.635490 | -1.215888 | -0.788911 |
| 47 | 1 | 0 | -2.854383 | -0.243366 | -1.244648 |
| 48 | 1 | 0 | -1.550490 | -1.336552 | -0.850384 |
| 49 | 6 | 0 | -3.354679 | -2.321654 | -1.566240 |
| 50 | 1 | 0 | -4.440635 | -2.244303 | -1.453026 |
| 51 | 1 | 0 | -3.080963 | -3.306355 | -1.162014 |
| 52 | 6 | 0 | -3.099311 | -2.397399 | -3.066417 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 8 | 0 | -3.903123 | -2.890317 | -3.839910 |
| 54 | 7 | 0 | -1.898344 | -1.867240 | -3.527316 |
| 55 | 1 | 0 | -1.110939 | -1.744859 | -2.893329 |
| 56 | 1 | 0 | -1.662379 | -2.180179 | -4.461385 |

**7a**'nın tek nokta enerjisi, **TS** (B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p))

| Atom Numara | Merkezi Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | -1.564479 | -0.539853 | -3.048508 |
| 2 | 6 | 0 | -1.006085 | 0.724890 | -2.562542 |
| 3 | 6 | 0 | 1.433690 | 0.453550 | -1.455962 |
| 4 | 6 | 0 | 1.599700 | 1.719714 | -3.297277 |
| 5 | 6 | 0 | 1.885733 | 1.720904 | -1.948701 |
| 6 | 6 | 0 | 1.078956 | 0.436487 | -3.587937 |
| 7 | 6 | 0 | -0.456283 | 0.790510 | -1.260823 |
| 8 | 8 | 0 | 1.346952 | -0.392695 | -2.550383 |
| 9 | 8 | 0 | -1.176809 | -1.653194 | -2.701217 |
| 10 | 8 | 0 | -2.566799 | -0.362194 | -3.933322 |
| 11 | 6 | 0 | 1.701707 | -0.257919 | -0.159666 |
| 12 | 6 | 0 | -0.711303 | -0.309728 | -0.242729 |
| 13 | 7 | 0 | 0.436748 | -0.828776 | 0.278635 |
| 14 | 8 | 0 | -1.831196 | -0.646571 | 0.110213 |
| 15 | 6 | 0 | 0.361448 | -1.959728 | 1.204699 |
| 16 | 6 | 0 | -0.182920 | -1.610027 | 2.572947 |
| 17 | 6 | 0 | -1.174308 | -0.972214 | 5.115461 |
| 18 | 6 | 0 | -1.410750 | -2.147836 | 3.012778 |
| 19 | 6 | 0 | 0.516875 | -0.755772 | 3.423080 |
| 20 | 6 | 0 | 0.032048 | -0.422858 | 4.688324 |
| 21 | 6 | 0 | -1.893782 | -1.836277 | 4.289160 |
| 22 | 1 | 0 | -1.384437 | 1.625773 | -3.027811 |
| 23 | 1 | 0 | 1.648104 | 2.549735 | -3.987430 |
| 24 | 1 | 0 | 2.179726 | 2.559859 | -1.333632 |
| 25 | 1 | 0 | 0.894650 | -0.038442 | -4.540584 |
| 26 | 1 | 0 | -0.498880 | 1.773221 | -0.794294 |
| 27 | 1 | 0 | -2.948370 | -1.249222 | -4.126744 |
| 28 | 1 | 0 | 2.109351 | 0.451572 | 0.574005 |
| 29 | 1 | 0 | 2.442281 | -1.050870 | -0.309194 |
| 30 | 1 | 0 | 1.375266 | -2.360750 | 1.297774 |
| 31 | 1 | 0 | -0.267758 | -2.724399 | 0.748515 |
| 32 | 1 | 0 | -1.562023 | -0.738024 | 6.102355 |
| 33 | 1 | 0 | 0.593134 | 0.245755 | 5.332827 |
| 34 | 1 | 0 | -2.821502 | -2.268270 | 4.643310 |
| 35 | 1 | 0 | 1.464052 | -0.342652 | 3.083810 |
| 36 | 8 | 0 | -2.045611 | -2.975975 | 2.142744 |
| 37 | 6 | 0 | -3.380722 | -3.421253 | 2.392605 |
| 38 | 1 | 0 | -3.353349 | -4.288317 | 3.066886 |
| 39 | 1 | 0 | -3.961550 | -2.626753 | 2.876691 |
| 40 | 6 | 0 | -3.985873 | -3.764363 | 1.036730 |
| 41 | 1 | 0 | -3.241644 | -4.358952 | 0.492881 |
| 42 | 1 | 0 | -4.853024 | -4.416658 | 1.190460 |
| 43 | 6 | 0 | -4.368645 | -2.501462 | 0.234124 |
| 44 | 1 | 0 | -5.443802 | -2.309115 | 0.345736 |
| 45 | 1 | 0 | -3.837994 | -1.644170 | 0.651934 |
| 46 | 6 | 0 | -3.997798 | -2.559411 | -1.250402 |
| 47 | 1 | 0 | -4.214620 | -1.587495 | -1.708002 |
| 48 | 1 | 0 | -2.912390 | -2.680147 | -1.310486 |
| 49 | 6 | 0 | -4.716805 | -3.664720 | -2.028261 |
| 50 | 1 | 0 | -5.802758 | -3.586834 | -1.915234 |
| 51 | 1 | 0 | -4.443417 | -4.649724 | -1.624239 |
| 52 | 6 | 0 | -4.459606 | -3.742319 | -3.527927 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 8 | 0 | -5.265559 | -4.235336 | -4.300314 |
| 54 | 7 | 0 | -3.254436 | -3.225443 | -3.987142 |
| 55 | 1 | 0 | -2.470927 | -3.074474 | -3.353100 |
| 56 | 1 | 0 | -3.014352 | -3.543939 | -4.917845 |

**Sübstitüe edilmemiş** analogun tek nokta enerjisi, **ürün** (B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p))

| Atom Numara | Merkezi Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | -1.094844 | 2.833997 | -2.196092 |
| 2 | 6 | 0 | -1.684963 | 2.483103 | -0.855462 |
| 3 | 6 | 0 | -0.390244 | 1.417354 | 0.895623 |
| 4 | 6 | 0 | -1.611997 | 3.225707 | 1.577376 |
| 5 | 6 | 0 | -1.237884 | 2.011858 | 2.014681 |
| 6 | 6 | 0 | -0.959704 | 3.409644 | 0.209635 |
| 7 | 6 | 0 | -1.333009 | 1.069658 | -0.291071 |
| 8 | 8 | 0 | 0.287950 | 2.640353 | 0.376448 |
| 9 | 8 | 0 | -0.021233 | 2.458401 | -2.660309 |
| 10 | 8 | 0 | -1.881342 | 3.786011 | -2.831971 |
| 11 | 6 | 0 | 0.605422 | 0.284076 | 1.028438 |
| 12 | 6 | 0 | -0.537460 | 0.013091 | -1.079558 |
| 13 | 7 | 0 | 0.501147 | -0.395612 | -0.268707 |
| 14 | 8 | 0 | -0.820593 | -0.485338 | -2.184040 |
| 15 | 6 | 0 | 1.407085 | -1.477193 | -0.648735 |
| 16 | 6 | 0 | 1.561457 | -2.541748 | 0.418722 |
| 17 | 6 | 0 | 1.875314 | -4.579507 | 2.348377 |
| 18 | 6 | 0 | 0.476235 | -3.356532 | 0.795563 |
| 19 | 6 | 0 | 2.796808 | -2.768869 | 1.039816 |
| 20 | 6 | 0 | 2.964727 | -3.777519 | 1.997008 |
| 21 | 6 | 0 | 0.628375 | -4.367789 | 1.749675 |
| 22 | 1 | 0 | -2.769370 | 2.655547 | -0.901373 |
| 23 | 1 | 0 | -2.293587 | 3.927732 | 2.033189 |
| 24 | 1 | 0 | -1.549083 | 1.489330 | 2.908309 |
| 25 | 1 | 0 | -0.738912 | 4.433337 | -0.108495 |
| 26 | 1 | 0 | -2.255779 | 0.572195 | 0.039190 |
| 27 | 1 | 0 | -1.466362 | 4.044533 | -3.686923 |
| 28 | 1 | 0 | 0.350593 | -0.395758 | 1.852278 |
| 29 | 1 | 0 | 1.615705 | 0.670965 | 1.199120 |
| 30 | 1 | 0 | 2.396607 | -1.061240 | -0.883284 |
| 31 | 1 | 0 | 0.988615 | -1.896737 | -1.569665 |
| 32 | 1 | 0 | 1.988617 | -5.367647 | 3.085703 |
| 33 | 1 | 0 | 3.933686 | -3.935247 | 2.458017 |
| 34 | 1 | 0 | -0.222171 | -4.987964 | 2.021884 |
| 35 | 1 | 0 | 3.642099 | -2.147958 | 0.756396 |
| 36 | 8 | 0 | -0.743202 | -3.098323 | 0.174950 |
| 37 | 1 | 0 | -1.414659 | -3.771644 | 0.395877 |

**sübstitüe edilmemiş** analogun tek nokta enerjisi, **TS** (B3LYP-D3(BJ)/6-31G(d,p))

| Atom Numara | Merkezi Numara | Atom Türü | Koordinatları (Angstrom) X | Y | Z |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6 | 0 | 1.055438 | 0.697286 | 0.720026 |
| 2 | 6 | 0 | 0.330937 | 0.136383 | 1.850162 |
| 3 | 6 | 0 | 1.892299 | -0.597204 | 3.908715 |
| 4 | 6 | 0 | 0.656907 | 1.196809 | 4.534862 |
| 5 | 6 | 0 | 0.972612 | -0.098861 | 4.902430 |
| 6 | 6 | 0 | 1.453965 | 1.509702 | 3.402800 |
| 7 | 6 | 0 | 0.728987 | -1.076710 | 2.479493 |
| 8 | 8 | 0 | 2.464280 | 0.563309 | 3.300394 |
| 9 | 8 | 0 | 2.184801 | 0.388430 | 0.310623 |
| 10 | 8 | 0 | 0.327814 | 1.721604 | 0.108020 |
| 11 | 6 | 0 | 2.814476 | -1.782526 | 3.948174 |
| 12 | 6 | 0 | 1.646385 | -2.108639 | 1.833225 |
| 13 | 7 | 0 | 2.680391 | -2.473891 | 2.663511 |
| 14 | 8 | 0 | 1.417061 | -2.635944 | 0.729213 |
| 15 | 6 | 0 | 3.601934 | -3.550378 | 2.291529 |
| 16 | 6 | 0 | 3.756170 | -4.621614 | 3.352558 |
| 17 | 6 | 0 | 4.075631 | -6.669123 | 5.271999 |
| 18 | 6 | 0 | 2.673587 | -5.442716 | 3.724106 |
| 19 | 6 | 0 | 4.993322 | -4.852568 | 3.969113 |
| 20 | 6 | 0 | 5.164054 | -5.865588 | 4.921045 |
| 21 | 6 | 0 | 2.828123 | -6.457141 | 4.674700 |
| 22 | 1 | 0 | -0.682312 | 0.493123 | 1.978729 |
| 23 | 1 | 0 | -0.105736 | 1.833811 | 4.956679 |
| 24 | 1 | 0 | 0.493518 | -0.702770 | 5.659120 |
| 25 | 1 | 0 | 1.630976 | 2.452666 | 2.911684 |
| 26 | 1 | 0 | -0.085410 | -1.591378 | 2.991473 |
| 27 | 1 | 0 | 0.838295 | 2.052527 | -0.661639 |
| 28 | 1 | 0 | 2.551366 | -2.444951 | 4.783298 |
| 29 | 1 | 0 | 3.849446 | -1.450233 | 4.094962 |
| 30 | 1 | 0 | 4.589839 | -3.123738 | 2.069945 |
| 31 | 1 | 0 | 3.196887 | -3.966735 | 1.363817 |
| 32 | 1 | 0 | 4.190701 | -7.459657 | 6.006434 |
| 33 | 1 | 0 | 6.134331 | -6.025124 | 5.378634 |
| 34 | 1 | 0 | 1.978815 | -7.079900 | 4.944704 |
| 35 | 1 | 0 | 5.837913 | -4.230052 | 3.686902 |
| 36 | 8 | 0 | 1.453928 | -5.186359 | 3.103618 |
| 37 | 1 | 0 | 0.787193 | -5.868041 | 3.312563 |

## EK 6. Optimize Edilmiş Yapılar İçin Titreşim Frekansları Ve DFT Hesaplamalarıyla Elde Edilen Yapılar İçin Enerji Bileşenleri

### Optimize edilmiş yapılar için titreşim frekansları

**6a**

-473.33 3.81 17.20 22.28 32.56 37.08 53.71 60.03 65.62 74.70 89.63 96.92 112.12 135.50 137.62 147.33 153.04 155.33 165.24 175.85 212.58 236.37 249.60 250.41 264.58 293.13 299.99 304.84 316.83 339.10 354.44 369.35 413.90 422.36 447.22 463.47 486.81 510.24 529.41 541.52 558.67 569.81 590.21 605.64 610.64 625.87 655.65 678.81 736.64 742.18 744.72 758.57 764.99 767.11 767.61 769.51 782.25 801.34 809.87 827.79 835.69 845.75 861.48 870.75 879.73 895.04 904.30 905.55 917.54 935.04 955.16 960.64 962.45 971.30 984.36 1004.07 1012.00 1038.30 1051.66 1053.99 1061.22 1069.56 1072.24 1075.98 1077.48 1081.48 1084.61 1098.92 1143.29 1147.18 1148.47 1178.39 1190.14 1193.19 1201.88 1203.15 1210.91 1215.50 1229.30 1241.83 1246.73 1263.14 1279.49 1285.87 1295.75 1304.02 1311.63 1321.84 1326.27 1328.31 1333.58 1342.06 1343.87 1345.31 1349.19 1378.44 1388.61 1391.53 1396.58 1414.99 1420.27 1427.62 1428.99 1437.25 1458.96 1481.16 1489.77 1493.81 1498.01 1498.61 1499.98 1502.65 1507.76 1514.29 1514.86 1521.21 1521.79 1527.45 1532.01 1539.12 1539.20 1645.78 1658.39 1776.80 1805.20 3010.28 3012.46 3014.22 3021.92 3025.42 3028.23 3034.76 3035.29 3038.78 3038.94 3046.55 3049.08 3062.33 3074.62 3084.83 3087.80 3096.33
3107.01 3108.88 3113.91 3140.00 3156.01 3185.61 3199.33 3211.91 3224.83 3228.69
3252.32 3263.32 3276.40 3768.19

**7a**

-476.94 17.60 34.90 39.43 50.22 58.70 70.54 85.24 91.51 92.90 97.94 106.64 119.01 124.94 147.76 166.40 174.85 183.91 210.58 216.56 231.82 246.57 260.83 264.96 287.92 295.81 323.33 327.13 337.15 351.13 390.36 419.54 436.36 453.52 477.41 501.42 526.16 532.05 541.20 556.15 579.59 595.52 606.47 621.11 632.17 658.32 664.66 684.55 736.88 747.44 757.67 760.83 765.19 768.98 773.66 780.98 793.89 813.97 833.51 842.09 844.42 848.36 857.77 865.85 867.97 878.96 899.33 907.73 919.45 928.96 938.47 949.35 960.66 970.29 974.74 993.84 1019.98 1061.90 1066.25 1071.14 1076.52 1080.21 1082.90 1097.60 1098.08 1112.47 1138.05 1142.19 1171.28 1188.67 1191.09 1199.23 1202.64 1206.58 1224.82 1226.10 1250.95 1253.10 1260.46 1289.02 1298.19 1306.33 1308.91 1321.22 1323.41 1334.40 1345.24 1351.20 1360.01 1363.72 1374.75 1403.63 1407.09 1411.08 1420.46 1427.39 1442.86 1461.24 1477.96 1481.91 1492.70 1494.89 1497.05 1500.69 1508.88 1510.74 1522.19 1524.08 1534.20 1547.22 1643.28 1644.33 1662.29 1748.46 1786.36 1805.85 3014.14 3015.90 3031.44 3033.23 3043.15 3059.14 3066.96 3069.97 3078.29 3085.98 3091.65 3114.50 3136.81 3146.97 3149.17 3166.33 3187.13 3206.86 3225.85 3227.50 3253.23 3264.63 3277.95 3452.67 3499.61 3640.83

**Sübstitüe edilmemiş ürün**

17.03 20.32 36.94 62.45 72.66 89.91 142.78 151.81 157.85 205.76 229.70 258.02 266.68 291.48 300.67 311.03 333.29 355.13 364.26 419.44 439.25 463.95 515.19 531.28 549.70 568.64 573.42 605.82 610.83 625.88 657.52 682.03 735.74 761.44 763.61 766.70 768.46 783.44 798.08 826.39 834.73 848.54 860.46 873.57 895.05 905.88 917.33 935.85 949.81 965.63 972.63 976.27 1054.12 1061.53 1073.59 1078.08 1099.68 1124.65 1147.21 1177.11 1186.79 1188.92 1192.06 1202.42 1219.70 1240.43 1249.28 1285.87 1297.60 1306.81 1319.76 1325.57 1354.84 1377.37 1392.13 1398.42 1437.51 1460.60 1486.95 1493.30 1494.47 1503.31 1521.17 1539.54 1551.69 1653.78 1667.01 1790.20 1808.88 3025.59 3036.83 3067.97 3113.33 3142.49 3165.05 3178.24 3195.45 3212.74 3227.76 3252.69 3263.55 3276.78 3768.59 3826.55

**DFT hesaplamalarıyla elde edilen yapılar için enerji bileşenleri.**

| Yapı | Elektronik Enerji (a.u.) | ZPE (a.u.) | Termal Entalpi (a.u.) | Gibbs Serbest Enerjisi (a.u.) | E (Termal) (kcal/mol) | Isı Kapasitesi (cal/molK) | Entropi (S) (cal/molK) | No. Hayali Frekansların | En Büyük Sanal Frekanslar ($cm^{-1}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **6a** | -1364.2 | 0.5168 | 0.5452 | 0.4566 | 341.5 | 106.4 | 186.4 | 1 | -473.33 |
| **7a** | -1415.0 | 0.4606 | 0.4885 | 0.4025 | 306.0 | 105.1 | 181.1 | 1 | -476.94 |
| **sübstitüe edilmemiş ürün** | -1049.6 | 0.2883 | 0.3077 | 0.2397 | 192.5 | 70.0 | 143.0 | - | - |