

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**DİHİDROPİRAN TÜREVLERİNİN HALKA KAPANMA METATEZ  
TEPKİMELERİYLE STEREOSEÇİCİ SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Nalan Nuriye BÜYÜKADALI  
DANIŞMAN: Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

VAN-2017



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**DİHİDROPIRAN TÜREVLERİNİN HALKA KAPANMA METATEZ  
TEPKİMELERİYLE STEREOSEÇİCİ SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Nalan Nuriye BÜYÜKADALI

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **FYL-2017-5946**  
No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2017



## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ danışmanlığında, Nalan Nuriye BÜYÜKADALI tarafından sunulan “**Dihidropiran Türevlerinin Halka Kapanma Metatez Tepkimeleriyle Stereoseçici Sentezi**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 11/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ

İmza:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Zeynep Ş. TURHAN İRAK

İmza:

Üye: Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ....../...../..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

.....  
Enstitü Müdürü



## TEZ BİLDİRİMİ

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

Nalan Nuriye BÜYÜKADALI





## ÖZET

### **DİHİDROPIRAN TÜREVLERİNİN HALKA KAPANMA METATEZ TEPKİMELERİYLE STEREOSEÇİCİ SENTEZİ**

BÜYÜKADALI, Nalan Nuriye  
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ  
Aralık 2017, 71 sayfa

Bu tez çalışmasının amacı, benzofuran ve benzotiyofen-sübstitüe homoallil alkollerden optikçe aktif heteroaril-sübstitüe dihidropiran türevlerinin sentezlenmesidir. Çalışmanın ilk bölümünde benzofuran ve benzotiyofen-sübstitüe homoallil alkol türevleri rasemat olarak sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen homoallil alkoller çeşitli lipaz enzimleriyle enzimatik rezolüsyon yöntemiyle enantiyomerce saflaştırılmıştır. Optikçe aktif homoallil alkoller O-allilleme ve O-proparjilleme yöntemleriyle çeşitli dien ve enin türevlerine dönüştürülmüştür. Son olarak da elde edilen bu türevler halka kapanma metatez tepkimesiyle yeni kiral heteroaril-sübstitüe dihidropiran yapılarına dönüştürülmüştür. Halka kapanma metatez tepkimelerinde 1. ve 2. Nesil rutenyum temelli Grubbs katalizörleri kullanılmıştır. Bu kiral dihidropiran türevleri literatürde mevcut değildir ve çeşitli biyolojik aktivite gösterme potansiyeline sahip bileşiklerdir.

**Anahtar kelimeler:** Dihidropiran, Enzimatik rezolüsyon, Grubbs katalizörü,  
Halka kapanma metatez.



## ABSTRACT

### STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF DIHYDROPYRAN DERIVATIVES BY RING CLOSING METATHESIS REACTIONS

BÜYÜKADALI, Nalan Nuriye  
M. Sc., Thesis, Department of Chemistry  
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ  
December 2017, 71 pages

The aim of this thesis is to synthesize optically active heteroaryl-substituted dihydropyran derivatives from benzofuran and benzothiophene substituted homoallyl alcohols. In the first part of the study, benzofuran and benzothiophene-substituted homoallyl alcohol derivatives were synthesized as racemic mixtures. The homoallyl alcohols obtained were then enantiomerically purified by enzymatic resolution with various lipase enzymes. Optically active homoallylic alcohols have been converted into various dien and enyne derivatives by O-allylation and O-propargylation methods. Finally, these resulting derivatives were converted to the new chiral heteroaryl-substituted dihydropyran structures by ring closing metathesis reaction. The 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation ruthenium-based Grubbs catalysts were used in ring closing metathesis reactions. These chiral dihydropyran derivatives are not present in the literature and they have the potential of showing various biological activities.

**Keywords:** Dihydropyran, Enzymatic resolution, Grubbs catalyst, Ring closing metathesis.



## ÖN SÖZ

Bu tez çalışmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ'e teşekkür ederim. Ayrıca bilimsel katkılarıyla çalışmalarımıza destek olan ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Selçuk GÜMÜŞ hocama teşekkürü bir borç bilirim. Yüzüncü Yıl Üniversitesi bilim araştırma ve uygulama merkezinde görevli olan Volkan TAŞDEMİR'e NMR ölçümleri ve Yunus GÜLTAKTI'ya HPLC analizlerindeki katkıları nedeniyle teşekkür ederim. Grup arkadaşlarım Nezir ASLAN'a ve Duygu YENİDEDE'ye çalışmalarım boyunca desteklerinden ve fikir alışverişleri için teşekkür ederim. Çalışmalarımızda mali desteğinden dolayı YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri'ne (FYL-2017-5946) teşekkürlerimizi sunarız.

Desteklerini ve sevgilerini hiç eksik etmeyen, maddi ve manevi olarak yardım eden, üzerimde büyük hakkı olan canım annem Emine Büyükadalı, canım babam Behçet BÜYÜKADALI, canım abilerim Bülent BÜYÜKADALI ve Cemil BÜYÜKADALI ve canım ablam Pınar CEYHAN'a teşekkür etmeyi fazlasıyla borç bilirim.

2017

Nalan Nuriye BÜYÜKADALI



# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xiii
EKLER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Dihidropiran Yapısı .....	1
1.1.1. Dihidropiranların önemi .....	1
1.1.2. İlaç kimyasında kullanılan önemli dihidropiran türevleri .....	2
1.2. Olefin Metatez Tepkimeleri.....	3
1.2.1. Olefin metatez tepkimesi ve mekanizması .....	3
1.2.2. Olefin metatezinin önemi .....	4
1.2.3. Halka kapanma metatez tepkimesi .....	5
1.2.3.1. Halka kapanma mekanizması .....	7
1.2.4. Olefin metatez katalizörleri .....	8
1.2.4.1. 1. Nesil Grubbs katalizörü .....	9
1.2.4.2. 2. Nesil Grubbs katalizörü.....	10
1.3. Asimetrik Sentez .....	11
1.3.1. Kiral havuzu .....	12
1.3.2. Prokiral bileşiklerden kiral maddeler .....	12
1.3.3. Rasematların ayrılması: Çözünürlük .....	12
1.3.3.1. Diastereomerik tuz oluşumu.....	12
1.3.3.2. Kinetik rezolüsyon.....	13
1.3.4. Enzimler .....	13
1.4. Benzofuran ve Benzotiyofen .....	14

	<b>Sayfa</b>
2. KAYNAK BİLDİRİMLERİ .....	17
2.1. Alkollerin Enzimatik Rezolüsyonu .....	17
2.2. Halka Kapanma Metatez Tepkimesi.....	18
2.3. Halka Kapanma Enin Metatezi (Alken-Alkin Metatez).....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	21
3.1. Materyal.....	21
3.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler .....	21
3.1.2. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar.....	21
3.2. Yöntem .....	22
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	23
4.1. <i>ras</i> -1-(Benzofuran-2-il) büt-3-en-1-ol, <i>rac</i> -35 sentezi .....	23
4.2. <i>ras</i> -1-(Benzotiyoen-2-il) büt-3-en-1-ol, <i>rac</i> -36 sentezi.....	24
4.3. <i>ras</i> - 35 ve <i>ras</i> - 36'nın Enzimatik Rezolüsyonu.....	24
4.3.1. (-)-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-35 sentezi.....	24
4.3.2. (+)-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-37 sentezi .....	25
4.3.3. (-)-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-36 sentezi .....	25
4.3.4. (+)-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-38 sentezi.....	25
4.4. Enin ve Dien Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür .....	26
4.4.1. (-)-2-(1-(Alliloksi) büt-3-enil) benzofuran, (-)-39 sentezi.....	26
4.4.2. (-)-2-(1-(Alliloksi) büt-3-enil) benzo[b]tiyofen, (-)-40 sentezi .....	27
4.4.3. (+)-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-enil akrilat, (+)-41 sentezi .....	27
4.4.4. (+)-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-enil akrilat, (+)-42 sentezi .....	28
4.4.5. (-)-2-(1-(Prop-2-iniloksi) büt-3-enil) benzofuran, (-)-43 sentezi.....	28
4.4.6. (-)-2-(1-(Prop-2-iniloksi) büt-3-enil) benzo[b]tiyofen, (-)-44 sentezi.....	28
4.4.7. (-)-2-(1-(Büt-2-iniloksi) büt-3-enil) benzofuran, (-)-45 sentezi.....	29
4.4.8. (-)-2-(1-(Büt-2-iniloksi) büt-3-enil) benzo[b]tiyofen, (-)-46 sentezi.....	29
4.5. Halka Kapanma Metatez Tepkimesi.....	30



	<b>Sayfa</b>
4.5.1. (-)-2-(3,6-Dihidro-2H-piran-2-il) benzofuran, (-)-47 sentezi .....	30
4.5.2. (-)-2-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran, (-)-48 sentezi .....	30
4.5.3. (-)-6-(Benzofuran-2-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on, (-)-49 sentezi .....	31
4.5.4. (-)-6-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on, (-)-50 sentezi .....	31
4.5.5. (-)-2-(5-Vinil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il) benzofuran, (-)-51 sentezi .....	31
4.5.6. (-)-2-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-5-vinil-3,6-dihidro-2H-piran, (-)-52 sentezi .....	32
4.5.7. (-)-2-(5-(Prop-1-en-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il) benzofuran, (-)-53 sentezi .....	32
4.5.8. (-)-2-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-5-(prop-1-en-2-il) -3,6-dihidro-2H-piran, (-) 54 sentezi .....	33
5. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	35
5.1. Benzofuran ve Benzotiyofen-sübstitüe Homoallil Alkol Sentezi .....	35
5.2. Rasemik Homoallil Alkollerin Enzimatik Rezolüsyonu .....	35
5.3. Kiral Dien ve Enin Sistemlerinin Elde Edilmesi .....	38
5.3.1. Kiral Dien yapılarının sentezi .....	38
5.3.2. Kiral Enin yapılarının sentezi .....	39
5.4. Halka Kapanma Metatez Tepkimeleri .....	41
6. SONUÇ .....	45
KAYNAKLAR .....	47
EKLER .....	51
ÖZGEÇMİŞ .....	71



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1. <i>ras-35</i> ve <i>ras-36</i> 'nın enzimatik rezolüsyon sonuçları .....	37





## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Dihidropiran türevleri.....	1
Şekil 1.2. Biyolojik aktivite gösteren dihidropiran türevleri .....	2
Şekil 1.3. Olefin metatez reaksiyonu.....	3
Şekil 1.4. Chauvin mekanizması .....	4
Şekil 1.5. Olefin metatez tepkimesi çeşitleri .....	5
Şekil 1.6. Halka kapanma metatez tepkimesi .....	5
Şekil 1.7. Didier Villemin sentezi (1980).....	6
Şekil 1.8. Tsuji sentezi (1980).....	6
Şekil 1.9. Halka kapanma mekanizması.....	7
Şekil 1.10. Halka kapanma metatez tepkimesi ile sentezlenmiş doğal bileşikler.....	8
Şekil 1.11. Olefin metatez tepkimelerinde yaygın olarak kullanılan katalizörler .....	9
Şekil 1.12. 1. Nesil Grubbs katalizörü.....	10
Şekil 1.13. 1. Nesil Grubbs katalizörünün sentezi.....	10
Şekil 1.14. 2. Nesil Grubbs katalizörü.....	10
Şekil 1.15. 2. Nesil Grubbs katalizörünün sentezi.....	11
Şekil 1.16. Enantiyomerce saf bileşik elde etme yöntemleri.....	11
Şekil 1.17. Enzimlerde kilit-anahtar modeli.....	14
Şekil 1.18. Benzofuran ve benzotiyofen halkalarının yapısı .....	14
Şekil 1.19. Önemli benzofuran bileşikleri .....	15
Şekil 2.1. 1,2-azido sikloheksanol türevi enzimatik rezolüsyonu .....	17
Şekil 2.2. Halka kapanma metatez tepkimesi örneği.....	18

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.3. Kiral dihidropiran ve dihidrofuran türevlerinin sentezi .....	18
Şekil 2.4 İn-sonra-en-mekanizması .....	19
Şekil 2.5. En-sonra-in-mekanizması.....	20
Şekil 5.1. Rasemik homoallil alkollerin <b>35</b> ve <b>36</b> 'nın sentezi .....	35
Şekil 5.2. Rasemik homoallil alkollerin <b>35</b> ve <b>36</b> enzimatik rezolüsyonu .....	36
Şekil 5.3. Kiral dien sistemlerinin (-)- <b>39</b> ve (-)- <b>40</b> sentezi.....	38
Şekil 5.4. Kiral dien sistemlerinin (+)- <b>41</b> ve (+)- <b>42</b> sentezi.....	39
Şekil 5.5. Kiral enin sistemlerinin (-)- <b>43</b> ve (-)- <b>44</b> sentezi.....	40
Şekil 5.6. Kiral enin sistemlerinin (-)- <b>45</b> ve (-)- <b>46</b> sentezi.....	40
Şekil 5.7. Halka kapanma metatez tepkimeleri .....	42
Şekil 6.1. Kiral benzofuran ve benzotiyofen-sübstitüe dihidropiran türevlerinin sentezi.....	46

## EKLER DİZİNİ

<b>Ek</b>		<b>Sayfa</b>
Ek 1.	<b>35</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	51
Ek 2.	<b>35</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	51
Ek 3.	<b>36</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	52
Ek 4.	<b>36</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	52
Ek 5.	<b>37</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	53
Ek 6.	<b>37</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	53
Ek 7.	<b>38</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	54
Ek 8.	<b>38</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	54
Ek 9.	<b>39</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	55
Ek 10.	<b>39</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	55
Ek 11.	<b>40</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	56
Ek 12.	<b>40</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	56
Ek 13.	<b>41</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	57
Ek 14.	<b>41</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	57
Ek 15.	<b>42</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	58
Ek 16.	<b>42</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	58
Ek 17.	<b>43</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	59
Ek 18.	<b>43</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	59
Ek 19.	<b>44</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	60
Ek 20.	<b>44</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	60
Ek 21.	<b>45</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	61
Ek 22.	<b>45</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	61

	<b>Sayfa</b>
Ek 23. <b>46</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	62
Ek 24. <b>46</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	62
Ek 25. <b>47</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	63
Ek 26. <b>47</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	63
Ek 27. <b>48</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	64
Ek 28. <b>48</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	64
Ek 29. <b>49</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	65
Ek 30. <b>49</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	65
Ek 31. <b>50</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	66
Ek 32. <b>50</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	66
Ek 33. <b>51</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	67
Ek 34. <b>51</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	67
Ek 35. <b>52</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	68
Ek 36. <b>52</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	68
Ek 37. <b>53</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	69
Ek 38. <b>53</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	69
Ek 39. <b>54</b> Nolu bileşiğin $^1\text{H}$ NMR spektrumu.....	70
Ek 40. <b>54</b> Nolu bileşiğin $^{13}\text{C}$ NMR spektrumu.....	70



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

### **Simgeler**                      **Açıklama**

<b>g</b>	Gram
<b>mg</b>	Miligram
<b>mmol</b>	Milimol
<b>ml</b>	Mililitre
<b>nm</b>	Nanometre
<b>rpm</b>	Dakikadaki devir sayısı
<b>ppm</b>	Milyonda bir kısım
<b>R</b>	Aril grubu
<b>°C</b>	Santigrat derece
<b>%</b>	Yüzde
<b>dk</b>	Dakika

### **Kısaltmalar**                      **Açıklama**

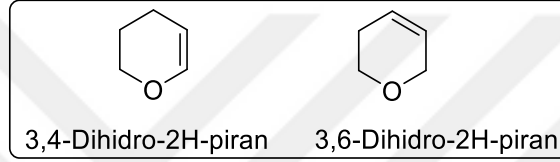
<b>UV</b>	Ultraviyole
<b>THF</b>	Tetrahidrofur
<b>DKM</b>	Diklorometan
<b>EtOAc</b>	Etil Asetat
<b>HRMS</b>	Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Dötero kloroform
<b>İTK</b>	İnce tabaka kromatografisi
<b>NMR</b>	Nükleer manyetik rezonans
<b>Zn</b>	Çinko

<b>NaH</b>	Sodyum hidrür
<b>TBAI</b>	Tetrabütülamonyumiyodür
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	Magnezyum sülfat
<b>NaCl</b>	Sodyum klorür
<b>NH<sub>4</sub>Cl</b>	Amonyum klorür
<b>DCC</b>	Disikloheksilkarbodimid
<b>DMAP</b>	4-N,N-dimetilaminopiridin
<b>RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub></b>	Diklorotris(trifenilfosfin)rutenyum
<b>Ee</b>	Enantiyomerik fazlalık değeri
<b>En</b>	Erime noktası
<b>AA1</b>	Acylase I from <i>Aspergillus specie</i>
<b>TMS</b>	Tetrametilsilan
<b><sup>1</sup>H</b>	Hidrojen
<b><sup>13</sup>C</b>	Karbon
<b>Ras</b>	Rasemik
<b>HPLC</b>	Yüksek performans sıvı kromatografisi
<b>OH</b>	Hidroksil
<b>UV</b>	Ultraviyole

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Dihidropiran Yapısı

Piran beş karbon ve bir oksijen atomu içeren, iki çift bağdan oluşan aromatik olmayan altı üyeli bir halkadır (Masamune ve Castelucci, 1962). Dihidropiran ise molekül formülü  $C_5H_8O$  olan, pirandaki bir çift bağın iki hidrojen atomuyla doyurulmuş halidir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Dihidropiran türevleri.

### 1.1.1. Dihidropiranların önemi

Süstitüe heterosiklik bileşikler pek çok biyolojik aktiviteye sahip molekülün yapısında buldukları için önemli bir role sahiptirler. Sentezleri için yeni ve etkili metotların geliştirilmesi amacıyla son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Dihidropiran türevleri doğal ve sentetik ürünlerin yapılarında buldukları için en çok çalışılan heterosiklik yapı motiflerinden biridir. Bu bileşikler anti-kanser, anti-bakteriyel ve anti-HCV gibi potansiyel biyolojik aktiviteye sahiptir. İlaç kimyasında çok kullanılır. Dihidropiranların sentezinde en çok kullanılan metotlar;

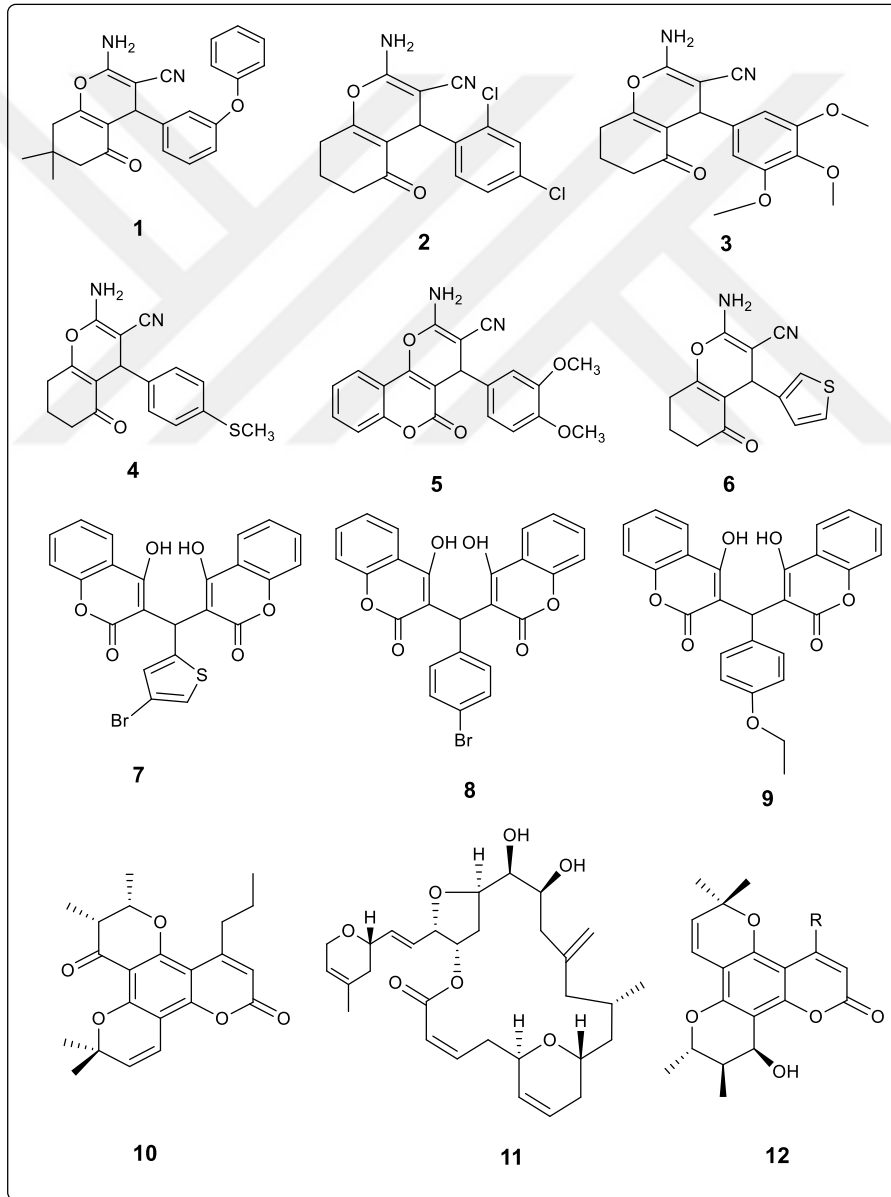
- Hetero Diels Alder siklo katılması (Boger ve Weinreb, 2012)
- Olefin metatez tepkimesi (Calderon, 1967)
- Dioksanon Claisen düzenlenmesi
- Allilleme-Prins tepkimesi

Halka kapanma metatez tepkimesi, yumuşak tepkime koşulları ve sentetik organik kimyadaki geniş uygulamaları nedeniyle okzasiklik halkaların sentezinde kullanılan en güçlü yöntemlerden biridir. Pek çok karbosiklik ve heterosiklik halka 1. ve

2. Nesil rutenyum temelli Grubbs katalizörü gibi metatez katalizörleriyle yüksek verimlerle elde edilebilirler.

### 1.1.2. İlaç kimyasında kullanılan önemli dihidropiran türevleri

Anti-kanser ve anti-bakteriyel aktivite gösteren dihidropiran türevleri Şekil 1.2’de gösterilmektedir (Zembower ve ark., 1997; Mulzer ve Martin, 1999; Li ve ark., 2015; Li ve ark., 2015; Li ve ark., 2016; Zhou ve ark., 2016).



Şekil 1.2. Biyolojik aktivite gösteren dihidropiran türevleri.

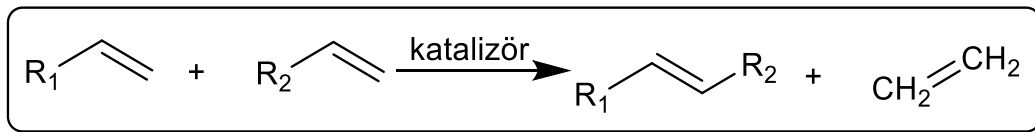
## 1.2. Olefin Metatez Tepkimeleri

Olefin metatez tepkimesi, uygulamalardaki geniş potansiyeli sayesinde araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmakta olan metatez terimi ilk kez Calderon (1967) tarafından önerilmiştir. O zamandan beri sayısız araştırmada konu olmuş, endüstriyel ve akademik anlamda daima ilgi görmüştür. Grubbs ve arkadaşlarının çalışmalarıyla bu ilgi daha artan bir etki göstermiştir. Bu ilginin nedenleri rutenyum katalizörünün yüksek fonksiyonel grup toleransı, oksijene ve neme karşı oldukça yüksek direnç göstermesi düşünölebilir.

2005 yılında Chauvin, Grubbs ve Schrock tarafından kazanılan Nobel Ödölü'nden sonra yapılan çalışmalar farklı bir yönde ilerlemiştir (Chauvin ve ark., 2005). Önceki çalışmalar ağırlıklı olarak homojen katalizör sistemlerini içerirken, son yıllarda yapılan çalışmalarda heterojen katalizör sistemleri ilgi görmeye başlamıştır.

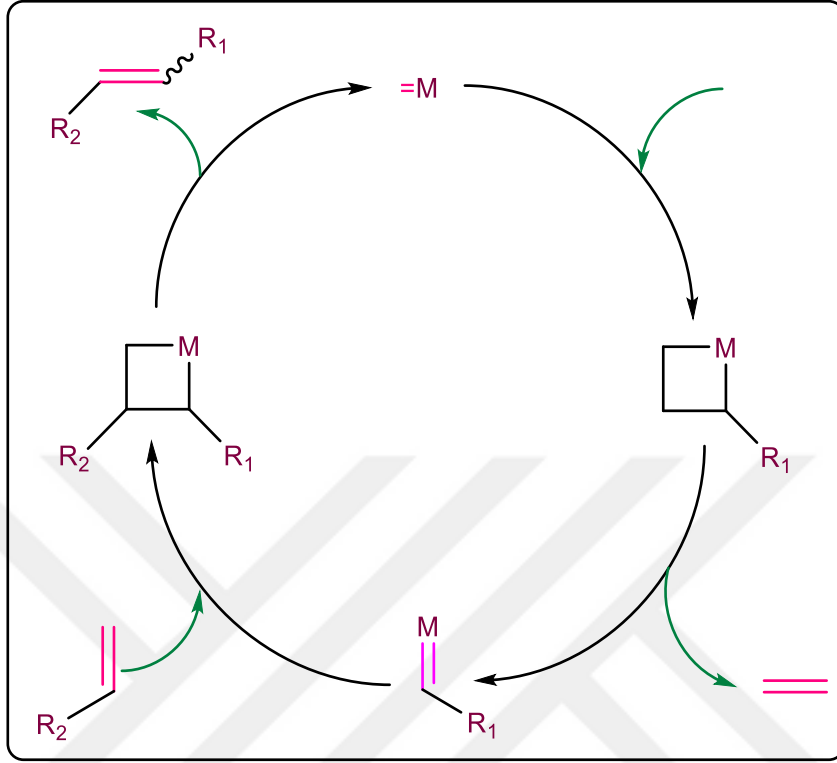
### 1.2.1. Olefin metatez tepkimesi ve mekanizması

Olefin metatez son yıllarda organik kimyacılar tarafından önem kazanmış, geçiş metallere kompleksleri tarafından katalizlenen, yeni karbon-karbon bağı oluşumunu içeren kullanışlı ve sentetik bir metottur (Harrison ve Chauvin, 1971; Delaude ve Noels, 2005) (şekil 1.3).



şekil 1.3. Olefin metatez reaksiyonu.

Mekanizması ise şöyledir (Harrison ve Chauvin, 1971) (Şekil 1.4):

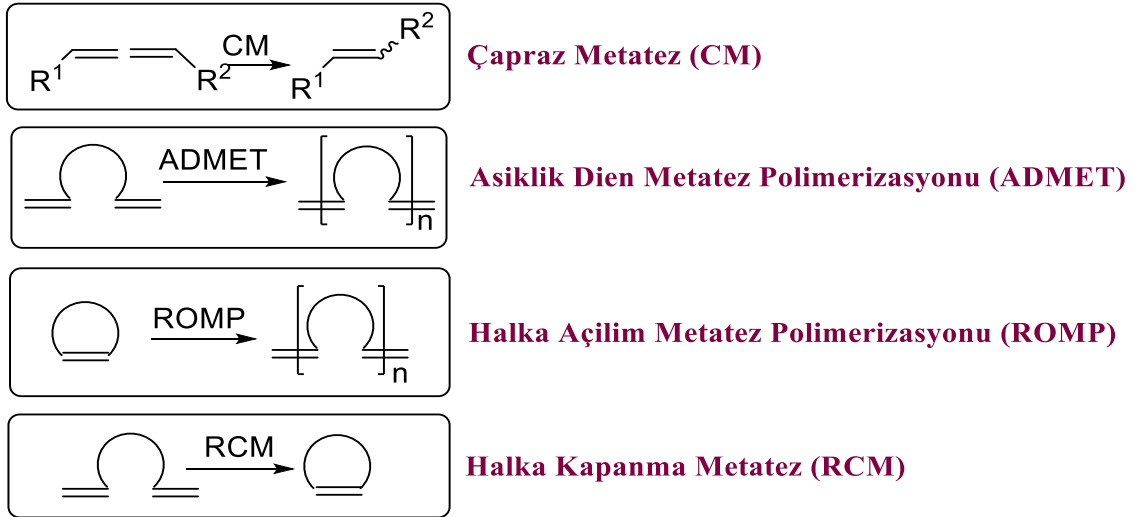


Şekil 1.4. Chauvin Mekanizması.

### 1.2.2. Olefin metatezinin önemi

Olefin metatezi organik ve polimerik yapıların sentezlenmesinde sıklıkla kullanılan bir tepkimedir. Bu tepkimeler molekülün iskeletinde yeniden düzenlenmeyi sağladığı için sterik engelli olefinlerin seçici olarak elde edilmesinde oldukça önemlidir. Olefinlerin fazla sayıda süstitüent bulunduranlarının etkili ve seçici bir şekilde sentezlenmesi zordur. Fakat olefin metatezi sayesinde oldukça pratik ve kolay bir şekilde sentezlenebilmektedir. Bu tepkimelerde ana ürün, yan ürünler kolaylıkla uzaklaştırılabildiğinden yüksek verimle elde edilebilmektedir.

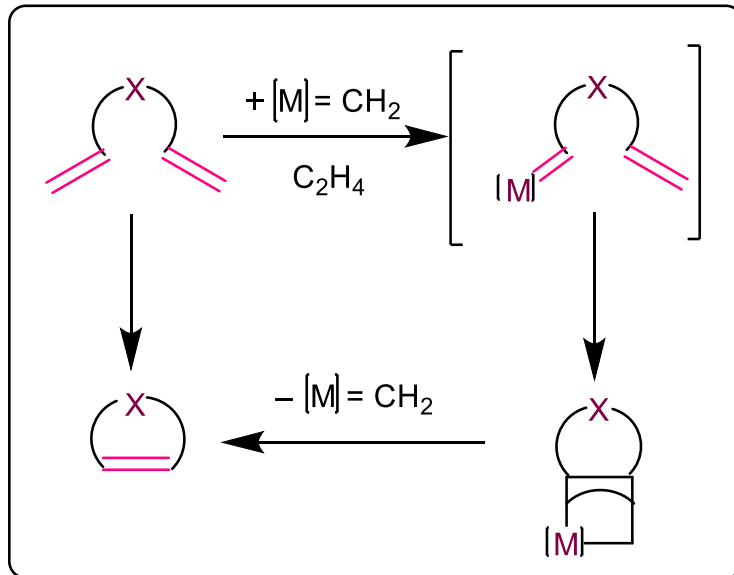
Olefin metatez tepkimeleri; Halka kapanma metatez (RCM), Halka açılım metatez polimerizasyonu (ROMP), Asiklik dien metatez polimerizasyonu (ADMET) ve Çapraz metatez (CM) olarak sınıflandırılabilir (Fürstner ve ark., 2002) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Olefin metatez tepkimesi çeşitleri.

### 1.2.3. Halka Kapanma Metatez Tepkimesi

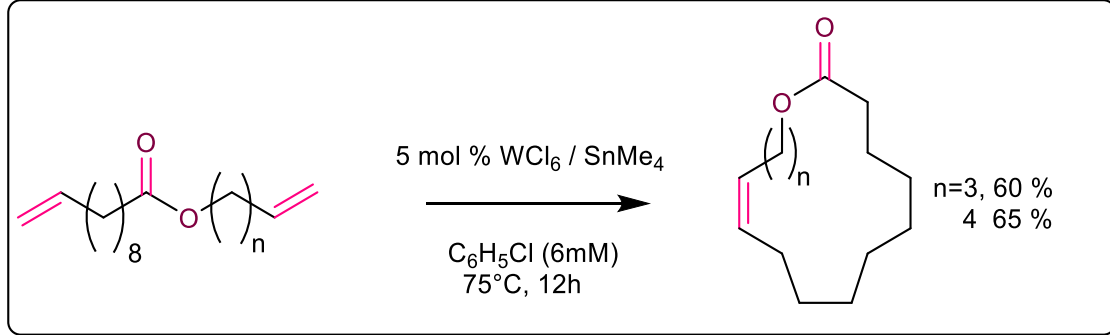
$\alpha$ ,  $\beta$ -Diolenlerin molekül içi metatezi sonucu halkalı yapılar oluşur. Bu dönüşümü ilerleten etilen oluşumdur (Wang, 2008) (Şekil 1.6).



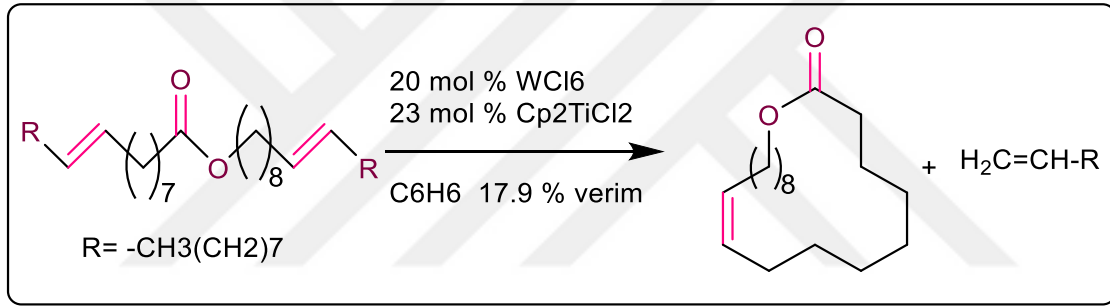
Şekil 1.6. Halka kapanma metatez tepkimesi.

1980'lerde halka kapanması metatez tepkimeleri Tsuji ve VILLEMIN tarafından

sentetik amaçlar için kullanılmasına rağmen bir metot olarak tanımlanmamıştır (Tsuji, 1980; Villemin, 1980).



Şekil 1.7. Didier Villemin sentezi (1980).



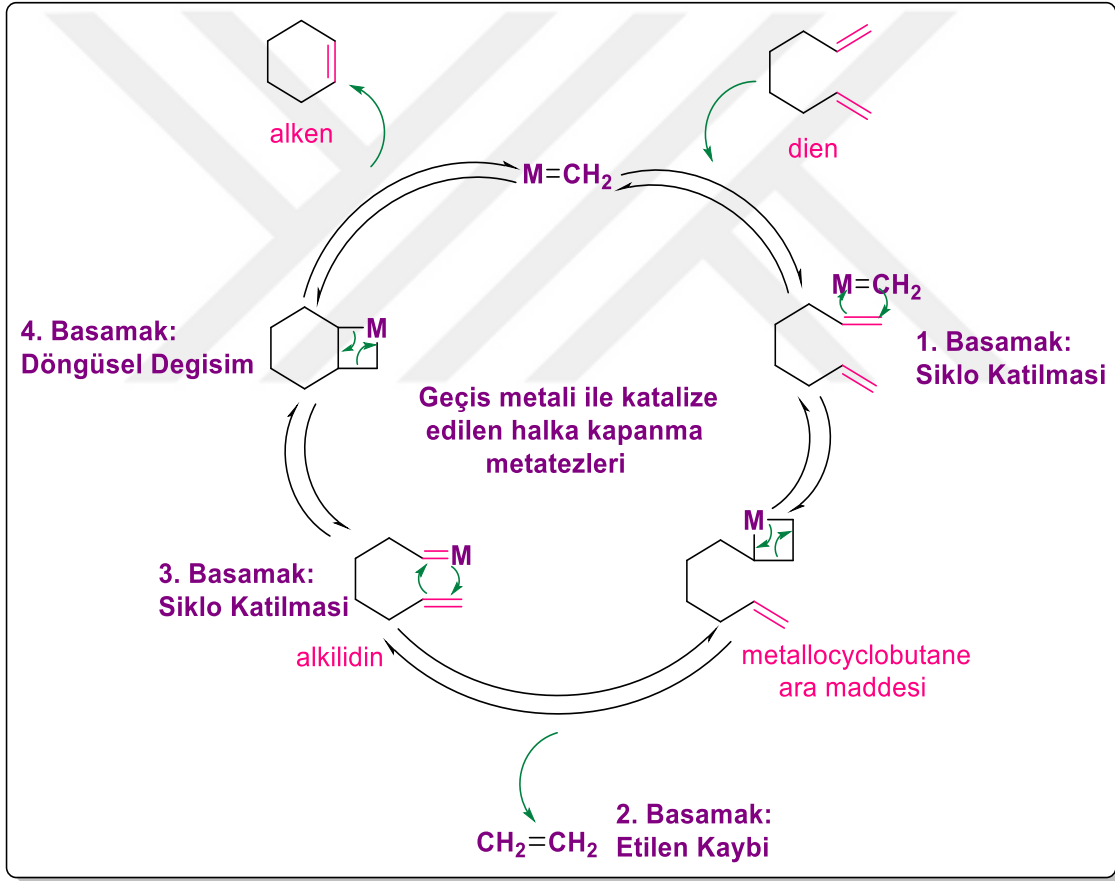
Şekil 1.8. Tsuji sentezi (1980).

Ancak son yıllarda orta veya büyük halkalı yapıların sentezi bu yöntemle gerçekleştirilmektedir. Özellikle fonksiyonel grup içeren büyük halkalı yapıların sentezinin gerçekleştirilebilmesi için, katalizör geliştirilmeye çalışılmaktadır (Fürstner ve LangeMann, 1996; Miller ve ark., 1996). Halka kapanması metatezi özellikle total sentezde anahtar tepkime rolü oynar. Bunun yanı sıra asiklik dienlerden heterohalkalı yapıların sentezine olanak tanınması sebebiyle farmasötik endüstride de oldukça büyük etkiler yapmıştır. Bu amaçla kullanılan en etkili katalizörlerin başında rutenyum katalizörleri gelmektedir (Wang, 2008).



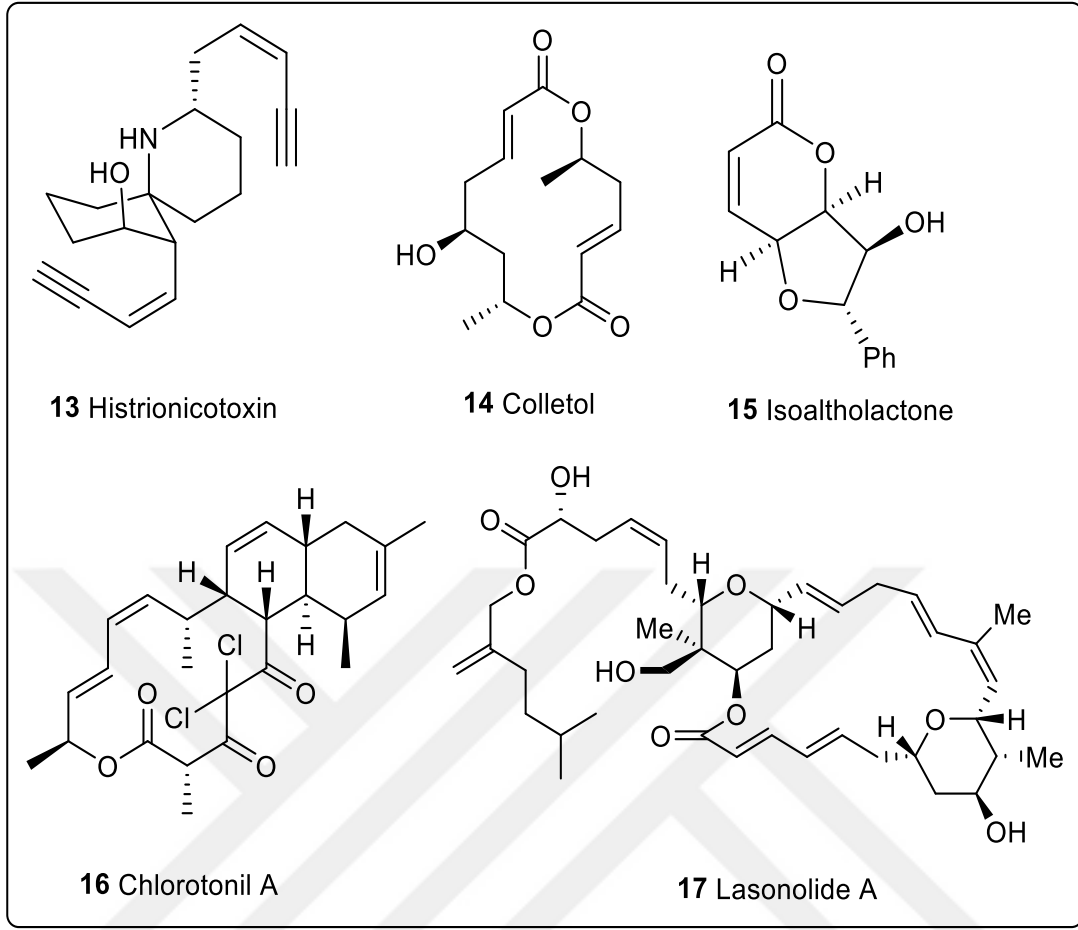
### 1.2.3.1. Halka kapanma mekanizması

Halka kapanma mekanizması, birinci metal karben ara ürünü verir. Zincir olefin metali koordine eder ve metal siklo bütan ara ürünü vermek için [2+2] reaksiyona girer. Beş üyeli bir halka sadece bir -cis olefini biçimlendireceğinden dolayı bu olefinin geometrisini belirleyen mekanizmadaki adımdır. Ters yöndeki bir tersinme-[2+2] reaksiyonu verir ve metal karben katalizörünü yeniden üretir. Bu mekanizma Şekil 1.19'da gösterilmektedir (Van Lierop ve ark., 2014).



Şekil 1.9. Halka kapanma mekanizması.

Halka kapanma metatez tepkimeleriyle sentezlenmiş çok sayıda doğal bileşik mevcuttur. Bunlardan bazıları Şekil 1.10'da verilmektedir (Dragutan ve Dragutan, 2011).



Şekil 1.10. Halka kapanma metatez tepkimesi ile sentezlenmiş doğal bileşikler.

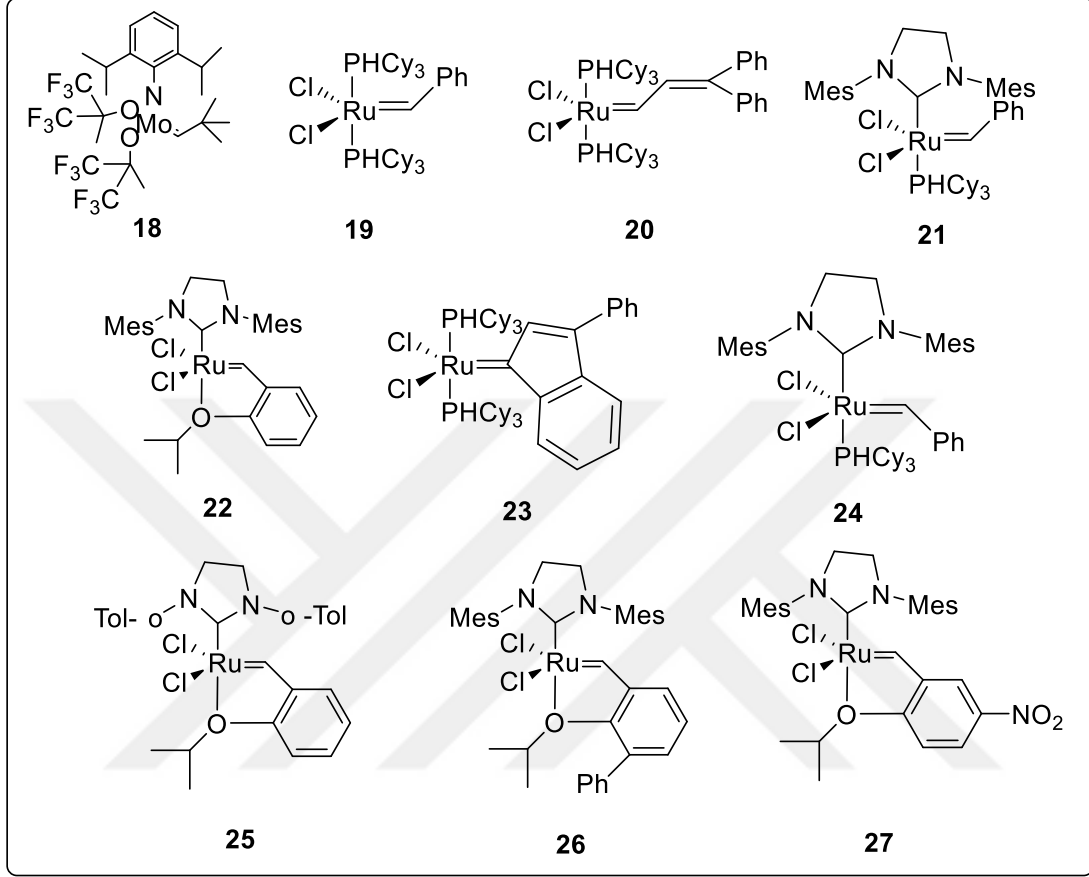
#### 1.2.4. Olefin Metatez Katalizörleri

Chauvin'in çalışmaları ile metal karbenlerin olefinler arasındaki dönüşümünde anahtar ara ürün olduğunu gözlemlenmiştir. Reaksiyon mekanizmasının geçiş metali bulunduran alkiliden yapıları tarafından alkenlerin katalizlenmesiyle [2+2] siklokatalıma/siklotersinme reaksiyona uğramasının sonucunda bir metalosiklobütan yapısının oluştuğunu bulmuştur (Harrison ve Chauvin, 1971).

Bu çalışmalar ile bir geçiş metali kompleksine olefin metatez reaksiyonlarının gerçekleşmesi için ihtiyaç duyulduğunu kanıtlamıştır.

Metatez aktif katalizörler olarak literatürde Schrock ve çalışma arkadaşlarının geliştirdiği molibden bazlı kompleksler (Murdzek ve Schrock, 1987) ile Grubbs ve

çalışma arkadaşlarının geliştirdiği rutenyum bazlı kompleksler (Dias ve ark., 1997) yerlerini almıştır.



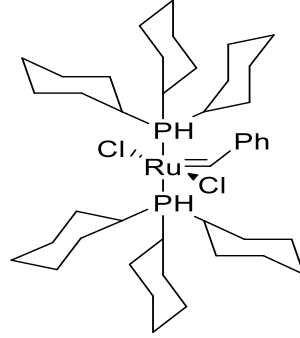
Şekil 1.11. Olefin metatez tepkimelerinde yaygın olarak kullanılan katalizörler.

Molibden, rutenyum ve tungsten gibi geçiş metali içeren kompleksler bulunmuştur. Bu kompleksler olefin metatez reaksiyonlarını katalizleyebilmektedir. Ama son zamanlarda fonksiyonel grup toleransının yüksek olmasından ve neme, havaya karşı kararlılığından dolayı rutenyum bazlı katalizörler olefin metatez reaksiyonlarında diğer komplekslere göre oldukça fazla tercih edilmektedir. Yaygın olarak kullanılan olefin metatez katalizörleri Şekil 1.11'de gösterilmektedir.

#### 1.2.4.1. 1. Nesil Grubbs katalizörü

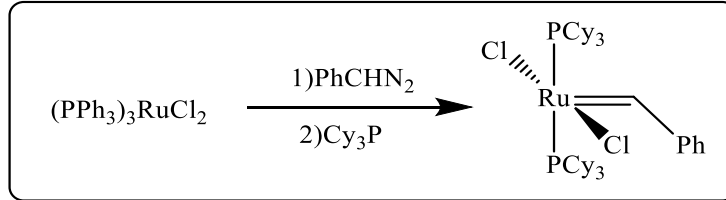
İlk nesil Grubbs katalizörü organik sentezlerde genellikle çapraz metatez (Grubbs ve Chang, 1998), halka açılma polimerizasyonu (Bielawski, 2007), asiklik dien

metatez polimerizasyonu (Karabulut ve ark, 2005) ve halka kapanma metatez (Wang, 2008) tepkimelerinde kullanılır.



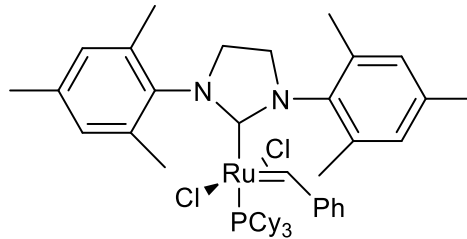
Şekil 1.12. 1. Nesil Grubbs katalizörü.

İlk nesil Grubbs katalizörü (diklorotris(trifenilfosfin)rutenyum)  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , fenildiazometan ve trisikloheksazofosfin bileşiklerinden sentezlenir (Scholl, 1999) (Şekil 1.13). Grubbs katalizörü nispeten havaya karşı duyarlı olmasına rağmen organik sentezlerden oldukça sık tercih edilir. 1. Nesil Grubbs katalizörünün IUPAC ismi Benziliden-bis(trisikloheksilfosfin)diklororutenyum' dur.



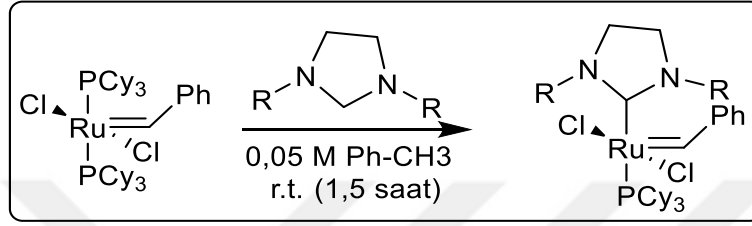
Şekil 1.13. 1. Nesil Grubbs katalizörünün sentezi.

#### 1.2.4.2. 2. Nesil Grubbs katalizörü



Şekil 1.14. 2. Nesil Grubbs katalizörü.

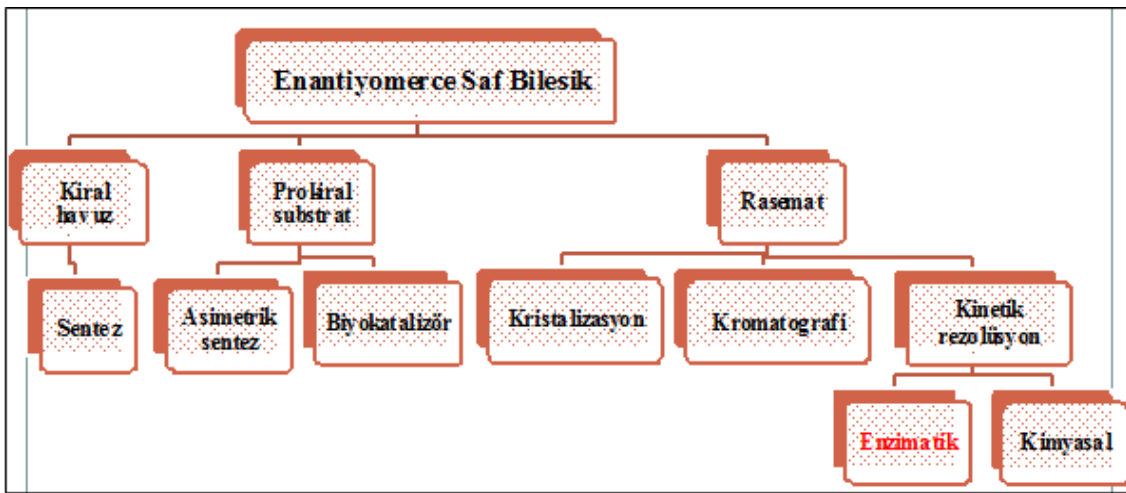
2. Nesil Grubbs katalizörünün, 1. Nesil Grubbs katalizörüyle aynı tepkimelerde kullanılmasına rağmen yüksek reaktivitesiyle daha çok tercih edilir. Bu katalizör nem ve hava koşullarında daha kararlı olması sebebiyle laboratuvar ortamında sentezlenmesi daha kolaydır. 2. Nesil Grubbs katalizörünün sentezi, 1. Nesil Grubbs katalizöründe bulunan fosfin ligandının N-heterosiklik ligand ile yer değiştirmesiyle gerçekleşir (Huang, 1999) (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. 2. Nesil Grubbs katalizörünün sentezi.

### 1.3. Asimetrik Sentez

Asimetrik sentez ilaç endüstrisi başta olmak üzere araştırma, sanayi açısından enantiyomerik açıdan zengin bileşikler elde etmek için günümüzde oldukça önemlidir. Kiral havuz, rasematların ayrılması ve prokiral bileşikler yöntemleri ile optikçe aktif bileşikler üretilebilir (Şekil 1.16) (Ghanem ve Aboul-Enein, 2004).



Şekil 1.16. Enantiyomerce saf bileşik elde etme yöntemleri.

### 1.3.1. Kiral havuz

Bu yöntemde kiral başlangıç ürünü olarak enantiyomerik saflıkta doğal bir bileşik istenen ürünü sentezlemek için kullanılır. Ekonomik olmasına rağmen kiral havuz yöntemi doğal kaynaklar ve izolasyon maliyetleri nedeniyle sınırlamalara sahiptir. Bu yöntemde kullanılan bileşiklere amino asitler ve karbonhidratlar örnek verilebilir (Ager ve East, 1995).

### 1.3.2. Prokiral bileşiklerden kiral maddeler

Bir molekülün tek aşamalı bir reaksiyonda akiral formundan kiral bir bileşik haline gelebileceği durumuna stereo kimyada prokiral denir. Prokiral bileşikler bir tetrahedral karbonda iki aynı süstitüent bulundurur. Süstitüentlerden birinin değiştirilmesi ile bir kiral forma dönüşür. Bu yöntemde asimetrik sentez de denir (Noyori, 1990).

### 1.3.3 Rasematların ayrılması: Çözünürlük

Rasemik molekülleri enantiyomerlerine ayırmak için çözünürlük kullanılabilir. Bu yöntemde molekülün, diastereoizomerler oluşturmak için başka kiral ajan ile reaksiyona girebilen bir fonksiyonel grup içermesi gerekliliği dikkat edilecek noktadır. Ayrıca çözündürme maddesi reaksiyon bittikten sonra uzaklaştırılmalıdır. Elde edilmek istenen izomer rasemik karışımın %50'si olmak üzere çözünürlüğün sonunda oluşturulabilir (Ghanem ve Aboul-Enein, 2004).

#### 1.3.3.1. Diastereomerik tuz oluşumu

Genellikle diastereomerik türevin üretilmesi rasemik karışımın çözünürlüğü kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu, kaynama noktası, kromatografik adsorpsiyon, kristal bir türevde çözünürlük gibi bazı fiziksel özelliklerdeki farklılıklar ile ayrılabilir. Rasemik bir karışımın solüsyonunun (su ve metanol) saf enantiyomer ile etkileşime girmesi sonucunda diastereomer karışımı oluşması bilinen bir yöntemdir. Bu oluşan

diastereomer karışımının kristalleşmesinden sonra diastereoizomerler ayrıştırılır (Ghanem ve Aboul-Enein, 2004).

### 1.3.3.2. Kinetik rezolüsyon

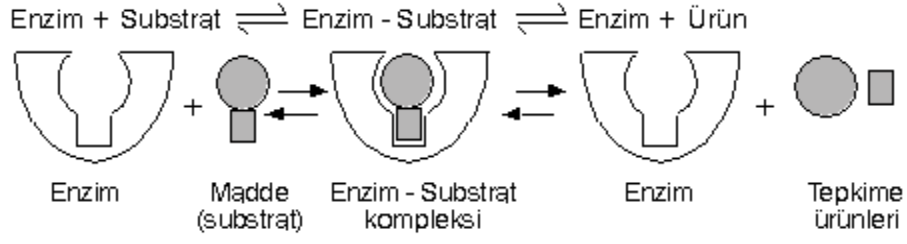
İki enantiyomer kinetik rezolüsyon yönteminde bir kiral ajan ile farklı reaksiyon oranı göstermektedir. Yani bir diastereomerin diğer izomerden daha hızlı oluşması anlamına gelir. Başlangıç bileşiğinin enantiyomerik fazlalığı reaksiyon devam ederse artar, kiral ürünün enantiyomerik fazlalığı azalır.

Kiral bileşiklerin elde edilmesinde kinetik rezolüsyon eski bir yöntemdir. 1899 yılında Marckwald ve Mckenzie tarafından bulundu (Marckwald ve Mckenzie, 1899). Bu yöntemde rasemik mandelik asit kiral (-) mentol ile esterifikasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. (R)-enantiyomerinin reaksiyon hızı daha yüksek gösterirken, reaksiyon karışımı (S)-mandelik asitle zenginleştirilmiştir. Bundan sonra, tamamlanmamış karışımın hidrolizinde fazla (R)-mandelik asit oluşmuştur.

Kinetik çözünürlük, kimyasal ve enzimatik yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Enzimatik çözünürlük, katalitik işlem nedeniyle kimyasal prosese göre daha fazla tercih edilir (Ghanem ve Aboul-Enein, 2004).

### 1.3.4. Enzimler

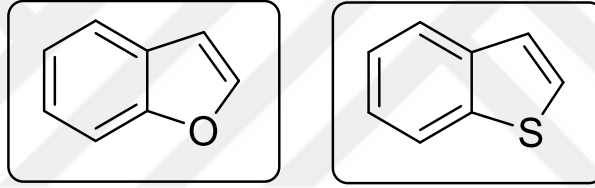
Doğal ve doğal olmayan maddeleri içeren çoğu biyolojik reaksiyon enzimler tarafından katalize edilebilir. Proteinlerden oluşmaktadırlar. Üç boyutlu yapıları nedeniyle kimyasal, stereoselektif ve bölgesel olmak üzere oldukça seçicidirler. Enzimlerin aktivitesi, çözelti içerisindeki ürünlerin, substratların veya diğer türlerin konsantrasyonundan etkilenir. Benzer koşullarda bulunan tepkimelerin hızlanmasını sağlarlar. Yüksek enantiyo seçicilik gösteren kiral yapılardır. ‘Kilit ve Anahtar’ modeline sahiptirler. Emil Fischer tarafından bu mekanizma ilk 1894 yılında önerildi (Fischer, 1894; Nobel Ödülü, 1902). Kilit ve Anahtar modelinde, enzim ve substrat birbirlerine uyan tamamlayıcı şekilleri bulunmaktadır. Kilit ve Anahtar modelinde bu yüzden enzim kilit gibi davranır ve substrat ise anahtar olarak davranır (Verlag ve Heidelberg, 1999) (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Enzimlerde kilit-anahtar modeli.

#### 1.4. Benzofuran ve Benzotiyofen

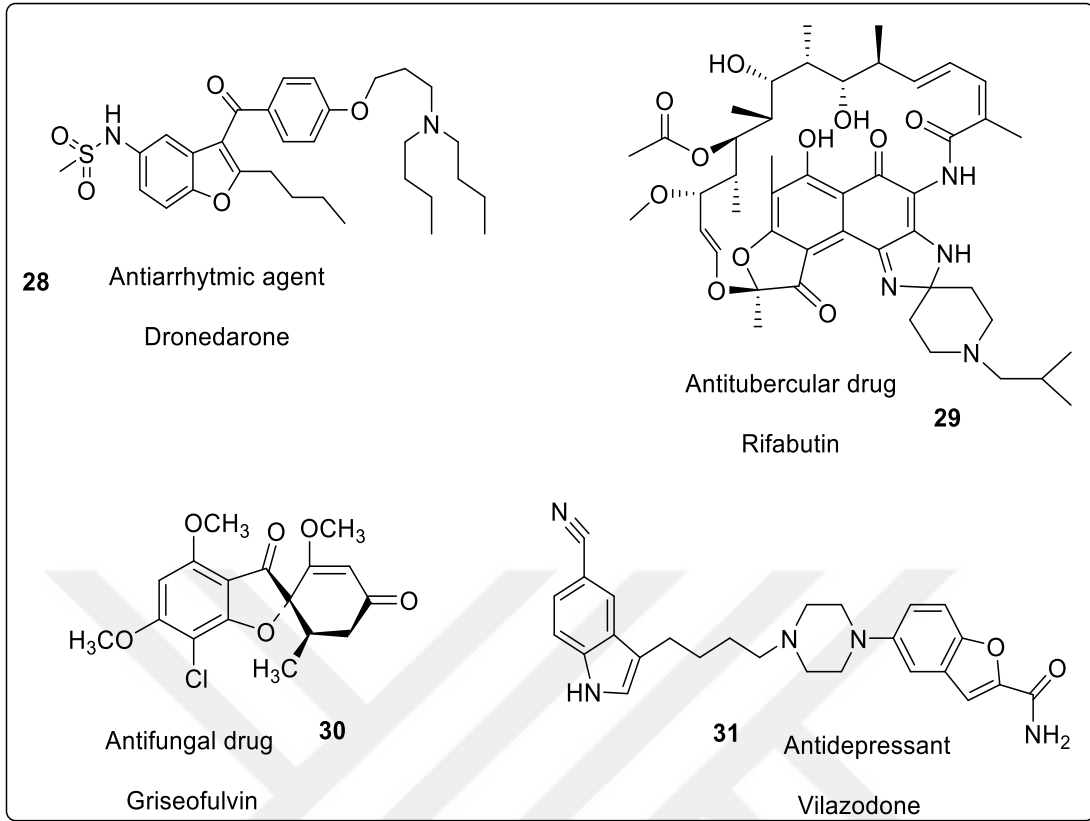
Benzofuran  $C_8H_6O$  kimyasal formülüne sahip renksiz, hoş kokulu olan yağlı bir sıvıdır (Collin ve Höke, 2007). Benzotiyofen ise  $C_8H_6S$  kimyasal formülüne sahip beyaz renkli, naftalin kokusuna sahip, katı bir maddedir.



Şekil 1.18. Benzofuran ve benzotiyofen halkalarının yapısı.

Anti-mikrobiyal, anti-alzheimer, anti-oksidan, anti-tüberküler, anti-viral, anti-kanser, anti-enflamatuar, reseptör agonisti ve antagonisti, enzim aktivatörleri, enzim inhibitörleri, dopamin alım inhibitörü, anti-ülser, iskemik hücre ölüm inhibitörleri, kompliman sistemi inhibitörleri olarak kullanılan türevleri örnek verilebilir. Literatürde bulunan önemli benzofuran bileşiklerine örnekler Şekil 1.19'da verilmiştir (Nevagi ve ark., 2015).





Şekil 1.19. Önemli benzofuran bileşikleri.



## 2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

### 2.1. Alkollerin Enzimatik Rezolüsyonu

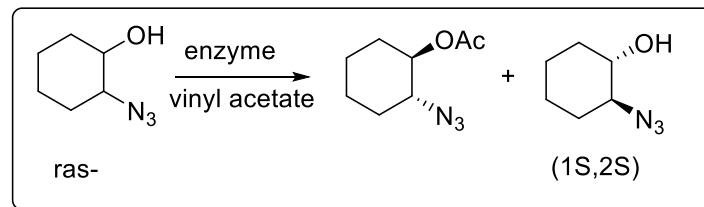
Fiziksel ve kimyasal özellikleri farklı olmamasına rağmen enantiyomerlerin biyolojik aktiviteleri birbirinden farklıdır. Bir enantiyomer farmakolojik ve biyolojik olarak istenen aktiviteyi bulundururken diğer bir enantiyomer istenen aktiviteyi bulundurmaz. Kiral bileşik sentezi bu yüzden önemlidir (Sheldon, 1993).

Kiral sekonder alkoller, ketonların mikrobiyal indirgenmesi (Adlercreutz, 1991; Zelinski ve Kula, 1994) veya rasemat alkollerin enzimatik rezolüsyonu (Ema ve ark., 1998; Salzar ve ark., 1999; Kita ve ark., 2000) ile sentezlenebilirler.

Lipazların yaygın kullanılma nedenleri;

- Transesterleşme, esterleşme, hidroliz tepkimelerini düşük sıcaklıkta katalizleyebilmeleri
- Susuz ortamlarda kararlı ve aktif olmaları
- Ester bağına spesifik olmaları
- Koenzim veya kofaktör fonksiyonuna ihtiyaç duyulmaması
- Ucuz olmaları
- Geniş substrat çeşitliliğine uygulanabilir olmasıdır.

Araştırma gurubumuz tarafından yapılan çalışmada, antibiyotik, alkaloid ve enzim inhibitörleri gibi pek çok biyoaktif maddenin sentezinde başlangıç maddesi olabilecek 1,2-azido sikloheksanol türevi enzimatik rezolüsyon ile enantiyomerce saflaştırılmıştır (Gümüş ve ark., 2014). En yüksek ee değeri %99 ile Novozyme 435 enzimi ile elde edilmiştir (Şekil 2.1).

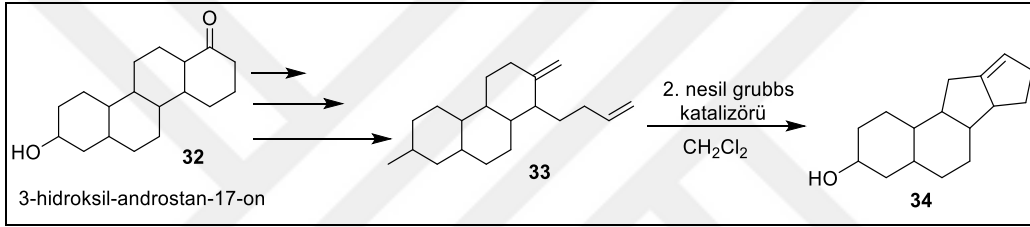


Şekil 2.1. 1,2-azido sikloheksanol türevi enzimatik rezolüsyonu.

## 2.2. Halka Kapanma Metatez Tepkimesi

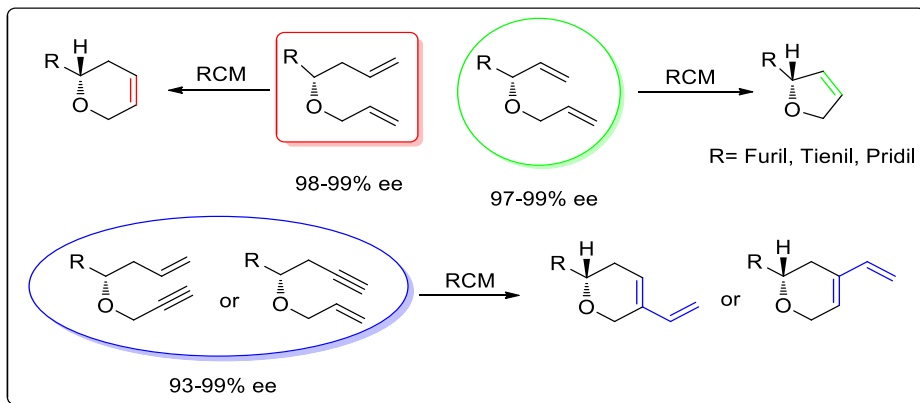
Halka kapanma metatez tepkimesi dihidrofuran ve dihidropiran sentezlerinde sık kullanılan çok verimli bir metottur. Bu tepkimede Grubbs katalizörü ile alkenler molekül içi veya moleküller arası halkalaşırlar.

Cunde Wang ve çalışma arkadaşları (3 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-3-hidroksil-androstan-17-on'dan yola çıkmışlardır. Üç basamak sonunda **34** numaralı bileşiği elde etmişlerdir. Hedef molekülün eldesinde halka kapanma metatez reaksiyonu kullanmışlardır. Burada 2. Nesil Grubbs katalizörü ile CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ortamında intramoleküler kapanma tepkimesiyle istenen molekülü sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.2) (Wang ve ark., 2006).



Şekil 2.2. Halka kapanma metatez tepkimesi örneği.

Dihidrofuran ve dihidropiran türevlerini Çayır ve arkadaşları kiral dien ve enin sistemlerini Grubbs katalizörlü halka kapanma metatez tepkimesiyle sentezlemişlerdir (Çayır ve ark., 2011) (Şekil 2.3).

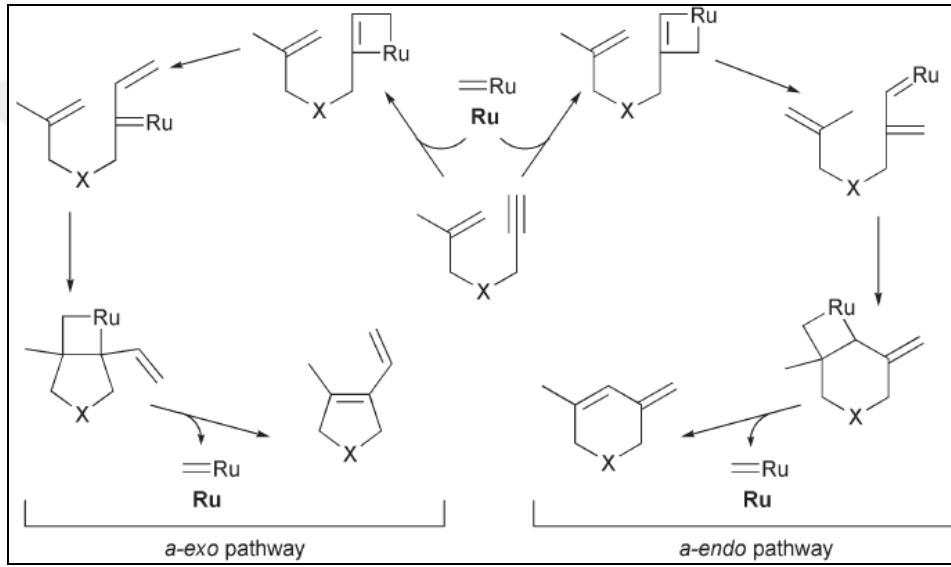


Şekil 2.3. Kiral dihidropiran ve dihidrofuran türevlerinin sentezi.

### 2.3. Halka Kapanma Enin Metatezi (Alken-Alkin Metatezi)

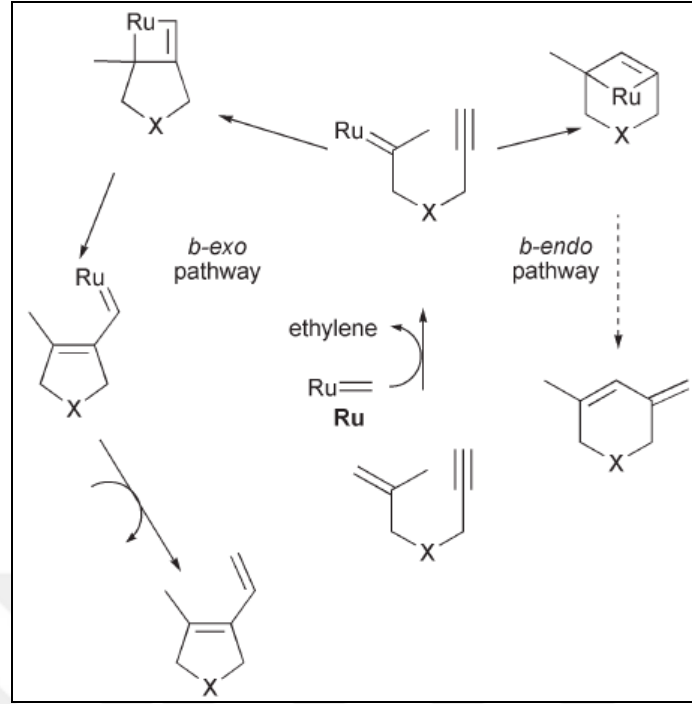
Alken ve alkin üniteleri içeren moleküllerde meydana gelen halka kapanma tepkimesi enin metatez tepkimesi olarak adlandırılmaktadır. Bolm ve ark. bu kapanma için iki farklı mekanizma önermişlerdir (Bolm ve ark., 2007).

Birinci mekanizmada önce alkin ünitesinin rutenyumla kompleks yaptıktan sonra, ekzo ve endo olmak üzere iki farklı yol izlenerek 5 ve 6 üyeli halkalar elde edilebileceği gösterilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. İn-sonra-en mekanizması.

Önerilen ikinci mekanizmada ise rutenyum öncelikle alken ünitesiyle kompleks oluşturup endo veya ekzo yollarını takip ederek yine 5 ve 6 üyeli dihidropiran iskeletlerini oluşturmaktadır (Şekil 2.5). Yapılan çalışmalarda, giren enin türevi, sıcaklık, katalizör, çözücü vb. etkene göre bu iki mekanizmanın da gerçekleşmiş olabileceği sonucuna varılmıştır.



Şekil 2.5. En-sonra-in mekanizması.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup, Merck, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmaların ürünleridir. Bu maddeler benzofuran karbaldehit, benzotiyofen karbaldehit, proparjil bromür, allil bromür, 1. Nesil Grubbs katalizörü, 2. Nesil Grubbs katalizörü, sodyum hidrür, tetrabütilamonyumiodür, novozyme 435, lipozyme, (Acylase I from Aspergillus specie) AA1, akrilik asit, (disikloheksilkarbodiimid) DCC, (4-N,N-dimetilamino piridin) DMAP, 1-bromo-2-bütin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF ve vinil asetat gibi maddelerdir. Ayrıca, saflaştırma işlemlerinde ve sentezlerde, preparatif organik kimyada çözücü olarak kullanılan her türlü organik çözücü denenmiş ve kullanılmıştır.

##### 3.1.2. Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar

Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu cihazlardan gerektiği yerlerde faydalanılmıştır.

- UVP Mineralight UVGL-58 marka UV lambası (254-366 nm)
- Mmm Ecocell marka etüv (0-250 °C)
- Heidolph Hei-VAP G1 marka rotari evaporatör
- KNF D-79112 marka vakum pompası
- Merck Silica Gel PF-254 (ince tabaka kromatografisi) İTK levhaları
- Heidolph MR Hei-Standart marka manyetik ısıtıcılar
- (Nükleer manyetik rezonans) NMR spektroskopisi
- (Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi) HRMS
- Stuart SMP3 erime noktası tayin cihazı
- Autopol III polarimetre

### 3.2. Yöntem

Tezde ilk olarak başlangıç maddeleri olan alkin türevi benzofuran karbaldehit ve benzotiyofen karbaldehit maddelerine Zn katalizörü kullanılarak  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ve allil bromür katılmasıyla elde edilmiştir. Daha sonra bu alkin türevleri çeşitli lipaz enzimleri kullanılarak enzimatik rezolüsyon ile enantiyomerce saf alkol ve asetil türevleri sentezlenmiştir. Benzofuran karbaldehit ve benzotiyofen karbaldehit homoallil alkol sodyum hidrür ile allil bromür, proparjil bromür, akrilik asit ve 1-bromo-2-bütün kullanılarak sırasıyla tepkimeye sokuldu. Elde edilen enin yapıları 1. Nesil Grubbs katalizörü ve 2. Nesil Grubbs katalizörü kullanılarak halka kapanma metatez tepkimesine sokularak dihidropiran türevleri sentezlenmiştir. Reaksiyonların tamamlanmasının yani başlangıç ürünlerinin tamamen ürüne dönmesinin takibi İTK ile yapılmıştır. Sentezlenen ürünlerin tamamı kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

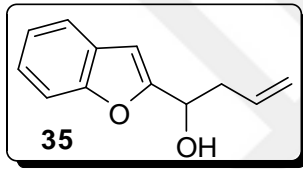
Sentezlenen bileşiklerin yapılarının karakterizasyonunda ise  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve kütle spektrumlarından faydalanılmıştır. NMR spektrumlarının alınması için standart (Tetrametilsilan) TMS bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu çözücüler kullanılmıştır.



## 4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bütün deneyler argon altında ve atmosfersiz bir ortamda yapıldı. Bütün çözücüler kullanılmadan önce saflaştırıldı ve kurutuldu.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR için çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$  kullanıldı. Kimyasal kayma değerleri kloroformda ppm olarak ifade edildi. (Tetrametilsilan) TMS'nin kimyasal kayma değeri 0 ppm olarak ayarlandı.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR sinyalleri standart olarak sırasıyla 7.26 ppm ve 77.0 ppm'de gözlemlendi.

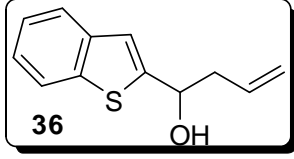
### 4.1. *ras*-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-en-1-ol, *ras*-35 sentezi



İki ağızlı balonda benzofuran-2-karbaldehit (1.5 g 10.27 mmol) 20 mL THF içinde çözüldü. Daha sonra allil bromür (2.34 g 19.34 mmol) eklendi. Sonrasında Zn tozu (3.35 g 52.52 mmol) ilave edilerek karıştırıldı. İki ağızlı balon refluks düzeneğine takıldı. Buz banyosunda (0 °C) 10 mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisinden karışıma 1 saat boyunca damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında (25 °C) İTK ile izlenerek 24 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra karışım süzülür ve 20 mL doymuş  $\text{NH}_4\text{Cl}$  çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı ve organik faz  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Ürün etil asetat/hekzan (1:5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağ (1.8 g, 94 % verim).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.56–7.53 (m, 1H), 7.48–7.46 (m, 1H), 7.30–7.21 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.89–5.79 (m, 1H), 5.25–5.20 (m, 1H), 5.20–5.16 (m, 1H), 4.89 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.79–2.66 (m, 2H), 2.43 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  158.6, 154.8, 133.3, 128.1, 124.1, 122.8, 121.1, 119.0, 111.2, 102.8, 67.4, 40.1. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  189.0915. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  189.0910.

#### 4.2. *ras*-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-en-1-ol, *ras*-36 sentezi



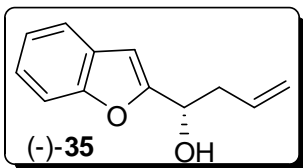
İki ağızlı bir balon içerisine benzo[b]tiyofen-2-karbaldehit (1.5 g 9.25 mmol) alındı ve üzerine 20 mL THF eklenerek çözüldü. Daha sonra allil bromür (2.10 g 17.41 mmol) eklendi. Sonrasında Zn tozu (3.01 g 47.30 mmol) ilave edilerek karıştırıldı. Buz banyosunda (0 °C) 10 mL NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi karışıma 1 saat boyunca damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında (25 °C) 24 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Daha sonra karışım süzüldü ve EtOAc ile iyice yıkandı. Süzülen kısım 20 mL doymuş NH<sub>4</sub>Cl çözeltisi ile yıkandı ve EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Ürün etil asetat/hekzan (1:5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı katı (1.82 g, 97% verim); en 46–48 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.83–7.81 (m, 1H), 7.73–7.71 (m, 1H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.90–5.80 (m, 1H), 5.25–5.16 (m, 2H), 5.06–5.03 (m, 1H), 2.70–2.65 (m, 2H), 2.51 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 148.5, 139.5, 139.2, 133.5, 124.3, 124.2, 123.5, 122.5, 120.2, 119.1, 69.8, 43.4. HRMS (ESI-TOF). Anal. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>OS için hesaplanan analiz: *m/z* 205.0687. Bulunan [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 205.0680.

#### 4.3. *ras*- 35 ve *ras*- 36'nın Enzimatik Rezolüsyonu

50 mg substrat (*ras*-35, *ras*-36) 1 mL vinil asetat ve 50 mg enzim eklenerek uygun bir sıcaklıkta (30 ve 40 °C) 120 rpm'de çalkalanmaya bırakıldı. Tepkime İTK ile kontrol edilerek takip edildi. İTK'da yaklaşık %50 dönüşüm görüldükten sonra tepkime karışımı süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Ürünler (alkol ve asetil) etil asetat/hekzan (1:5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

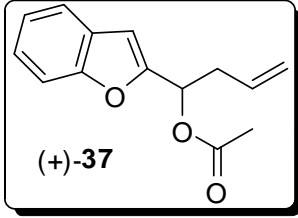
##### 4.3.1. (-)-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-35 sentezi



Sarı yağ (23 mg, 45% verim). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -30.1 (c 1.0, DKM), %95 ee. Ürünün enantiyomerik fazlalığı HPLC analizi ile belirlendi (Daicel Chiralcel OD-H kolon),  $\lambda$ =230 nm, n-

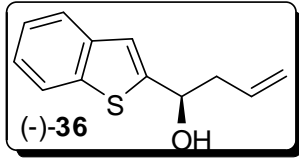
hekzan/2-propanol (99.5:0.5) 0.5 mL/dk için 0–13 dk. sonra, n-hekzan/2-propanol 98:2, 0.75 mL/dk),  $t_1=36.2$  dk (minor) ve  $t_2=38.3$  dk (major).

#### 4.3.2. (+)-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-37 sentezi



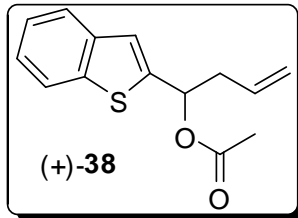
Açık sarı yağ (33 mg, 54% verim).  $[\alpha]_D^{16} = +85.8$  (c 1.0, DKM), %99 ee. Ürünün enantiyomerik fazlalığı HPLC analizi ile belirlendi. Sonra alkol türevine dönüştürüldü.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.56–7.54 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.80–5.70 (m, 1H), 5.20–5.14 (m, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 2.83–2.79 (m, 2H), 2.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  170.1, 154.8, 154.5, 132.4, 127.7, 124.6, 122.9, 121.3, 118.6, 111.4, 105.3, 68.3, 37.0, 21.1. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  231.1021. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  231.1030.

#### 4.3.3. (-)-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-36 sentezi



Sarı katı (21 mg, 40% verim).  $[\alpha]_D^{16} = -25.2$  (c 1.0, DKM), %80 ee. Ürünün enantiyomerik fazlalığı HPLC analizi ile belirlendi (Daicel Chiralcel OJ-H kolon),  $\lambda=230$  nm, n-hekzan/2-propanol 96:4, 1.0 mL/dk),  $t_1 = 24.0$  dk (major) ve  $t_2 = 35.4$  dk (minor).

#### 4.3.4. (+)-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-38 sentezi



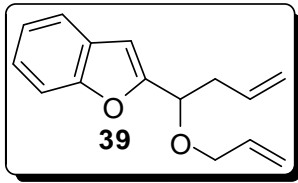
Açık sarı yağ (35 mg, 58% verim).  $[\alpha]_D^{16} = +72.8$  (c 1.0, DKM), %99 ee. Ürünün enantiyomerik fazlalığı HPLC analizi ile belirlendi (Daicel Chiralcel OJ-H kolon),  $\lambda=230$  nm, n-hekzan/2-propanol 96:4, 1.0 mL/dk),  $t_1 = 11.1$  dk (major) ve  $t_2 = 12.4$  dk (minor).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.82–7.80 (m, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.37–7.30 (m, 2H), 6.18–6.15 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.82–5.72 (m, 1H), 5.19–5.10 (m, 2H), 2.83–2.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  170.1, 143.4, 139.4, 139.1, 132.6, 124.5, 124.4, 123.8, 122.5, 122.4, 118.7, 71.1, 40.4, 21.1. HRMS (ESI-TOF). Anal. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan analiz:  $m/z$  247.0793. Bulunan [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  247.0789.

#### 4.4. Enin ve Dien Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

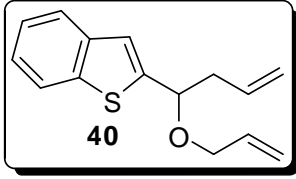
Balon içerisinde (-)-**35** veya (-)-**36** maddesi kuru THF (10 mL) ile çözüldü. Çözeltiye argon gazı altında buz banyosunda NaH (96 mg, mineral yağ içerisinde %60, 2,4 mmol) yarım saat içerisinde yavaş yavaş eklendi. Çözeltideki H<sub>2</sub> gazı uzaklaştırılıncaya kadar yaklaşık yarım saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra (tetrabütülamonyumiyodür) TBAI (2 mmol) ilave edildi. Ardından kuru THF (3 mL) içinde çözülmüş olan allil bromür (2,4 mmol) veya proparjil bromür (2,4 mmol) tepkime karışımına damla damla eklendi. Çözelti 24 saat boyunca İTK ile izlenerek oda sıcaklığında (25 °C) karışmaya bırakıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra saf su (20 mL) ilave edildi ve karışım EtOAc (20 mL) ile 3 defa ekstrakte edildi. Organik faz doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı ve MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Ürün etil asetat/hekzan (1:9) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

##### 4.4.1. (-)-2-(1-(Alliloksi) büt-3-enil) benzofuran, (-)-**39** sentezi



Sarı yağ. (0.35 g, 77% verim).  $[\alpha]_D^{15} = -58.0$  (c 1.0, DKM); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.58–7.56 (m, 1H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.31–7.22 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.97–5.88 (m, 1H), 5.88–5.78 (m, 1H), 5.33–5.27 (m, 1H), 5.22–5.19 (m, 1H), 5.17–5.12 (m, 1H), 5.09–5.05 (m, 1H), 4.55 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.13–4.07 (m, 1H), 3.98–3.92 (m, 1H), 2.82–2.68 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  156.7, 155.0, 134.4, 133.8, 128.0, 124.1, 122.7, 121.0, 117.6, 117.4, 111.4, 104.7, 74.4, 69.9, 38.8. HRMS (ESI-TOF). Anal. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan analiz:  $m/z$  251.1048. Bulunan [M+Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  251.1050.

#### 4.4.2. (-)-2-(1-(Alliloksi) büt-3-enil) benzo[b]tiyofen, (-)-40 sentezi

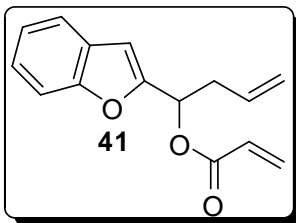


Sarı yağ. (0.36 g, 74% verim).  $[\alpha]_D^{16} = -33.0$  (c 1.0, DKM);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86–7.83 (m, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.39–7.31 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.99–5.90 (m, 1H), 5.88–5.79 (m, 1H), 5.33–5.28 (m, 1H), 5.24–5.20 (m, 1H), 5.17–5.12 (m, 1H), 5.11–5.07 (m, 1H), 4.71 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.12–4.07 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), 2.66–2.58 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  146.8, 139.7, 139.3, 134.5, 134.0, 124.2, 124.2, 123.4, 122.6, 121.9, 117.6, 117.4, 77.1, 69.6, 42.4. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OS}$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  245.1000. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  245.1007.

#### 4.4.3. (+)-1-(Benzofuran-2-il) büt-3-enil akrilat, (+)-41 sentezi

Homoallil alkol (-)-35 veya (-)-36 (0.5 mmol), akrilik asit (0.6 mmol) ve (4-N,N-dimetilaminopiridin) DMAP (12,2 mg, 0.1 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) içerisinde çözüldü. Buz banyosunda  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutulur. (Disikloheksilkarbodimid) DCC çözeltisi (1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içerisinde 144 mg) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında ( $25^\circ\text{C}$ ) İTK ile izlenerek 24 saat boyunca karışmaya bırakıldı.

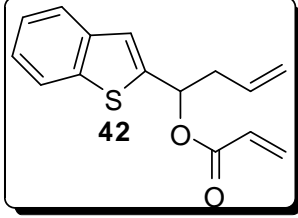
Reaksiyon tamamlandıktan sonra filtre kağıdı kullanarak karışım süzüldü. Katı kısım  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile ekstrakte edildi ve ardından  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rötavaride uzaklaştırıldı. Sonra vakum ile konsantre edildi. Ürün etil asetat/hekzan (1:7) oranında çözücü kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



Sarı yağ. (50 mg, 41% verim).  $[\alpha]_D^{15} = +68.4$  (c 1.0, DKM);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.57–7.54 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.47 (dd,  $J = 1.4$  ve 17.3 Hz, 1H), 6.20–6.10 (m, 2H), 5.86 (dd,  $J = 1.4$  ve 10.5 Hz, 1H), 5.83–5.72 (m, 1H), 5.21–5.15 (m, 1H), 5.12–5.08 (m, 1H), 2.88–2.84 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  165.2, 154.8, 154.4, 132.3, 131.5, 128.1, 127.8, 124.6, 122.9, 121.3, 118.7, 111.4, 104.3, 68.5, 37.0. HRMS (ESI-

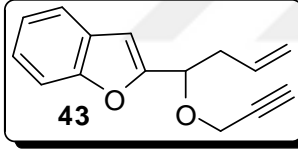
TOF). Anal. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan analiz:  $m/z$  265.0841. Bulunan [M+Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  265.0843.

#### 4.4.4. (+)-1-(Benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-enil akrilat, (+)-42 sentezi



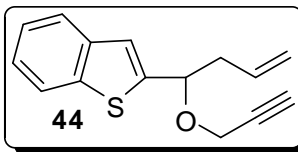
Sarı yağ. (46.5 mg, 36% verim).  $[\alpha]_D^{16} = +42.2$  (c 1.0, DKM); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.81–7.79 (m, 1H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.46 (dd,  $J = 1.4$  ve 17.3 Hz, 1H), 6.26–6.22 (m, 1H), 6.16 (dd,  $J = 10.4$  ve 17.3 Hz, 1H), 5.86 (dd,  $J = 1.4$  ve 10.4 Hz, 1H), 5.83–5.73 (m, 1H), 5.20–5.14 (m, 1H), 5.12–5.09 (m, 1H), 2.87–2.73 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  165.1, 143.3, 139.5, 139.1, 132.4, 131.4, 128.2, 124.5, 124.3, 123.8, 122.5, 122.3, 118.7, 71.3, 40.4. HRMS (ESI-TOF). Anal. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S için hesaplanan analiz:  $m/z$  281.0612. Bulunan [M+Na]<sup>+</sup>:  $m/z$  281.0591.

#### 4.4.5. (-)-2-(1-(Prop-2-iniloksi) büt-3-enil) benzofuran, (-)-43 sentezi



Sarı yağ. (0.38 mg, 84% verim).  $[\alpha]_D^{16} = -138.3$  (c 1.0, DKM); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.60–7.57 (m, 1H), 7.53–7.51 (m, 1H), 7.33–7.23 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.89–5.79 (m, 1H), 5.21–5.15 (m, 1H), 5.11–5.08 (m, 1H), 4.79 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J_{AB} = 2.4$  ve 15.9 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J_{AB} = 2.4$  ve 15.9 Hz, 1H), 2.86–2.72 (m, 2H), 2.48–2.46 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  155.3, 155.1, 133.5, 127.8, 124.4, 122.9, 121.1, 117.8, 111.5, 105.8, 79.4, 74.8, 73.5, 55.9, 38.4. HRMS (ESI-TOF). Anal. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan analiz:  $m/z$  227.1072. Bulunan [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  227.1053.

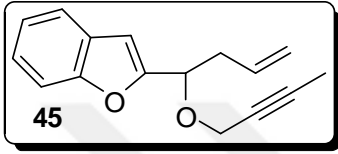
#### 4.4.6. (-)-2-(1-(Prop-2-iniloksi) büt-3-enil) benzo[b]tiyofen, (-)-44 sentezi



Sarı yağ. (0.43 g, 89% verim).  $[\alpha]_D^{16} = -91.7$  (c 1.0, DKM); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.87–7.85 (m, 1H), 7.78–7.76 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.91–5.81 (m, 1H), 5.22–5.16 (m, 1H), 5.14–5.10 (m, 1H), 4.97 (t,  $J = 6.9$

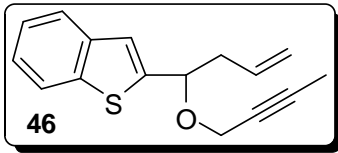
Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J_{AB} = 2.4$  ve  $15.9$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J_{AB} = 2.4$  ve  $15.9$  Hz, 1H), 2.86–2.78 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 1H), 2.50–2.49 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  145.1, 139.9, 139.2, 133.7, 124.5, 124.3, 123.6, 123.1, 122.6, 117.8, 79.5, 76.2, 74.8, 55.6, 42.0. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OS}$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  243.0843. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  243.0844.

#### 4.4.7. (-)-2-(1-(Büt-2-iniloksi) büt-3-enil) benzofuran, (-)-45 sentezi



Sarı yağ. (28.8 g, 60% verim).  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -150.9$  (c 1.0, DKM);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.57–7.54 (m, 1H), 7.50–7.48 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.86–5.76 (m, 1H), 5.15 (ddt,  $J = 1.5, 1.7$  ve  $17.1$  Hz, 1H), 5.08–5.04 (m, 1H), 4.72 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.22–4.17 (m, 1H), 4.06–4.00 (m, 1H), 2.82–2.69 (m, 2H), 1.83 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  155.8, 155.0, 133.6, 127.9, 124.3, 122.7, 121.0, 117.6, 111.4, 105.4, 82.8, 74.8, 73.5, 56.6, 38.4, 3.6. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  241.1229. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  241.1230.

#### 4.4.8. (-)-2-(1-(Büt-2-iniloksi) büt-3-enil) benzo[b]tiyofen, (-)-46 sentezi

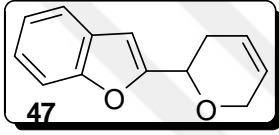


Sarı yağ. (0.29 g, 56% verim).  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} = -128$  (c 1.0, DKM);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.84–7.82 (m, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.88–5.77 (m, 1H), 5.15 (ddt,  $J = 1.5, 1.9$  ve  $17.1$  Hz, 1H), 5.10–5.06 (m, 1H), 4.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.23–4.17 (m, 1H), 4.02–3.97 (m, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.66–2.59 (m, 1H), 1.88 (t,  $J = 2.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  145.6, 139.8, 139.2, 133.8, 124.3, 124.2, 123.5, 122.7, 122.6, 117.7, 82.7, 76.1, 74.9, 56.3, 42.1, 3.7. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OS}$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  257.1001. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  257.1000.

## 4.5 Halka Kapanma Metatez Tepkimesi

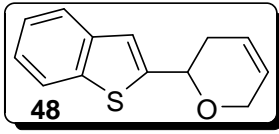
Optikçe aktif dien ve enin türevleri (-)-**3a-b**, (+)-**4a-b**, (-)-**5a-b** ve (-)-**6a-b**, (0.2 mmol) DKM (10 mL) içerisinde çözüldü. (-)-**3a-b**, (-)-**5a-b** ve (-)-**6a-b** için 1. Nesil Grubbs katalizörü (%5 mol,) (+)-**4a-b** için, 2. Nesil Grubbs katalizörü (%5 mol) tepkime karışımına ilave edildi. Tepkime İTK ile takip edildi. Çözücü uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

### 4.5.1. (-)-2-(3,6-Dihidro-2H-piran-2-il) benzofuran, (-)-**47** sentezi



Sarı yağ. (38.4 mg, 96% verim).  $[\alpha]_D^{16} = -55.7$  (c 0.5, DKM);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.57–7.55 (m, 1H), 7.51–7.49 (m, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.97–5.92 (m, 1H), 5.85–5.80 (m, 1H), 4.81 (dd,  $J = 3.7$  ve 9.8 Hz, 1H), 4.45–4.38 (m, 1H), 4.36–4.30 (m, 1H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.44–2.36 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  157.0, 154.9, 128.0, 126.3, 124.3, 123.4, 122.7, 121.1, 111.4, 103.4, 69.2, 65.9, 28.7. HRMS (ESI TOF). Anal.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  201.0916. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  201.0917.

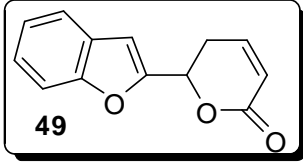
### 4.5.2. (-)-2-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran, (-)-**48** sentezi



Sarı katı. (39.8 mg, 92% verim); en 88–90 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -57.1$  (c 1.0, DKM);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.86–7.83 (m, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.97–5.92 (m, 1H), 5.86–5.81 (m, 1H), 4.94 (dd,  $J = 3.6$  ve 9.6 Hz, 1H), 4.43–4.39 (m, 2H), 2.64–2.55 (m, 1H), 2.50–2.42 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  146.4, 139.5, 139.4, 126.4, 124.2, 124.1, 123.6, 123.5, 122.4, 120.0, 71.9, 66.2, 32.3. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  217.0687. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  217.0708.

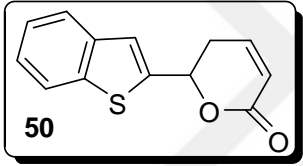


#### 4.5.3. (-)-6-(Benzofuran-2-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on, (-)- 49 sentezi



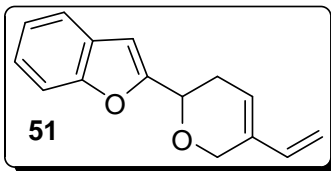
Açık sarı katı. (18 mg, 42% verim); en 115–118 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -65.6$  (c 0.5, DKM);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.59–7.56 (m, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.00–6.96 (m, 1H), 6.80 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.14 (ddd,  $J = 1.3, 2.4$  ve 9.8 Hz, 1H), 5.66 (ddd,  $J = 0.8, 4.5$  ve 10.4 Hz, 1H), 3.05–2.96 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  162.9, 154.9, 152.9, 144.3, 127.5, 125.0, 123.1, 121.6, 121.4, 111.4, 105.3, 72.8, 27.8. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  215.0708. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  215.0709.

#### 4.5.4. (-)-6-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-on, (-)-50 sentezi



Sarı katı. (18.9 mg, 41% verim); en 120–124 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -53.1$  (c 1.0, DKM);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.84–7.81 (m, 1H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.00–6.95 (m, 1H), 6.15 (ddd,  $J = 1.4, 2.3$  ve 9.8 Hz, 1H), 5.78 (ddd,  $J = 0.9, 5.2$  ve 9.8 Hz, 1H), 2.86–2.81 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  163.1, 144.3, 141.6, 139.5, 138.9, 124.9, 124.6, 123.9, 122.4, 122.3, 121.8, 75.4, 31.2. HRMS (ESI TOF). Anal.  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  231.0480. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  231.0476.

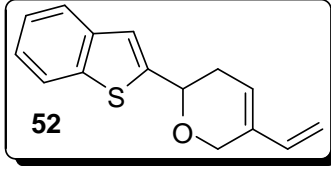
#### 4.5.5. (-)-2-(5-Vinil-3,6-dihidro-2H-piran-2-il) benzofuran, (-)-51 sentezi



Sarı katı. (38 mg, 84% verim); en 58–60 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -123.5$  (c 0.5, DKM);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.57–7.55 (m, 1H), 7.52–7.49 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.32 (dd,  $J = 11.1$  ve 17.9 Hz, 1H), 5.95–5.93 (m, 1H), 5.02–4.96 (m, 2H), 4.79 (dd,  $J = 3.8$  ve 9.7 Hz, 1H), 4.54–4.53 (m, 2H), 2.81–2.73 (m, 1H), 2.55–2.49 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  156.6, 154.9, 135.6, 134.9, 127.9, 124.6, 124.3, 122.8, 121.1, 111.5, 111.4, 103.6, 69.4, 65.4, 29.1. HRMS (ESI-

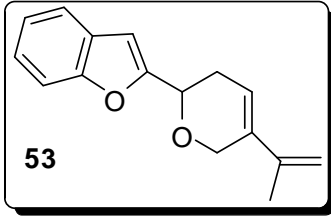
TOF). Anal.  $C_{15}H_{14}O_2$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  227.1072. Bulunan  $[M+H]^+$ :  $m/z$  227.1046.

#### 4.5.6. (-)-2-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-5-vinil-3,6-dihidro-2H-piran, (-)-52 sentezi



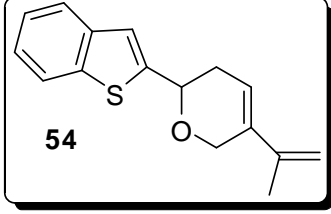
Sarı katı. (38.8 mg, 80% verim); en 92–93 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -115.5$  (c 0.5, DKM);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.85–7.82 (m, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.32 (dd,  $J = 11.1$  ve 17.9 Hz, 1H), 5.95–5.93 (m, 1H), 5.03–4.97 (m, 2H), 4.90 (dd,  $J = 3.9$  ve 9.4 Hz, 1H), 4.63–4.59 (m, 1H), 4.55–4.50 (m, 1H), 2.72–2.64 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  145.9, 139.5, 139.4, 135.6, 135.0, 124.8, 124.2, 124.1, 123.5, 122.4, 120.3, 111.5, 72.0, 65.7, 32.6. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $C_{15}H_{14}OS$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  243.0843. Bulunan  $[M+H]^+$ :  $m/z$  243.0838.

#### 4.5.7. (-)-2-(5-(Prop-1-en-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-il) benzofuran, (-)-53 sentezi



Sarı katı. (36.5 mg, 76% verim); en 91–92 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -128$  (c 0.5, DKM);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.56–7.54 (m, 1H), 7.50–7.48 (m, 1H), 7.30–7.19 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.05–6.03 (m, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.78–4.74 (m, 1H), 4.58–4.56 (m, 2H), 2.83–2.73 (m, 1H), 2.57–2.50 (m, 1H), 1.93 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  156.7, 154.9, 139.8, 135.6, 127.9, 124.3, 122.7, 121.1, 120.6, 111.3, 110.3, 103.5, 69.1, 66.4, 29.0, 20.3. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $C_{16}H_{16}O_2$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  241.1229. Bulunan  $[M+H]^+$ :  $m/z$  241.1222.

**4.5.8. (-)-2-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-5-(prop-1-en-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran, (-)-54 sentezi**



Sarı katı. (43.5 mg, 85% verim); en 149–151 °C;  $[\alpha]_D^{16} = -147$  (c 0.5, DKM);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.85–7.82 (m, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.04–6.02 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.90–4.87 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.67–4.63 (m, 1H), 4.59–4.54 (m, 1H), 2.74–2.65 (m, 1H), 2.63–2.55 (m, 1H), 1.94 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  146., 139.8, 139.5, 139.4, 135.7, 124.2, 124.1, 123.5, 122.4, 120.8, 120.3, 110.3, 71.7, 66.7, 32.6, 20.4. HRMS (ESI-TOF). Anal.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{OS}$  için hesaplanan analiz:  $m/z$  257.1001. Bulunan  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  257.1000.

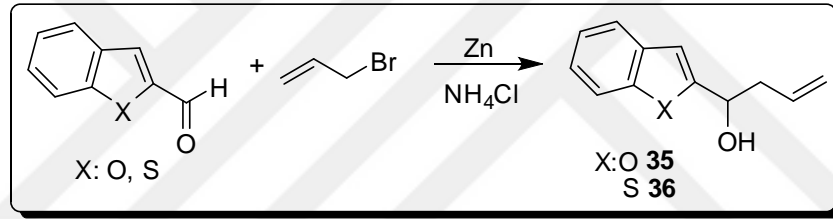


## 5. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 5.1. Benzofuran ve Benzotiyofen-süstitüe Homoallil Alkol Sentezi

Alkaloidler, mikro antibiyotikler gibi biyolojik olarak aktif olan bileşiklerin ve çeşitli doğal ürünlerin sentezinde homoallil ve homoproparjil alkoller sıklıkla kullanılmaktadır. Sekonder alkollerin sentezlenmesinde homoallil ve homoproparjil reaktiflerinin aldehitlere eklenmesi önemli ve kullanışlı sentetik bir yöntemdir.

Başlangıç olarak tezin ilk kısmında benzofuran ve benzotiyofen-süstitüe homoallil alkoller **35** ve **36**, allil bromürün Zn ve amonyum klorür varlığında aldehite eklenmesiyle elde edilmiştir (Şekil 5.1).

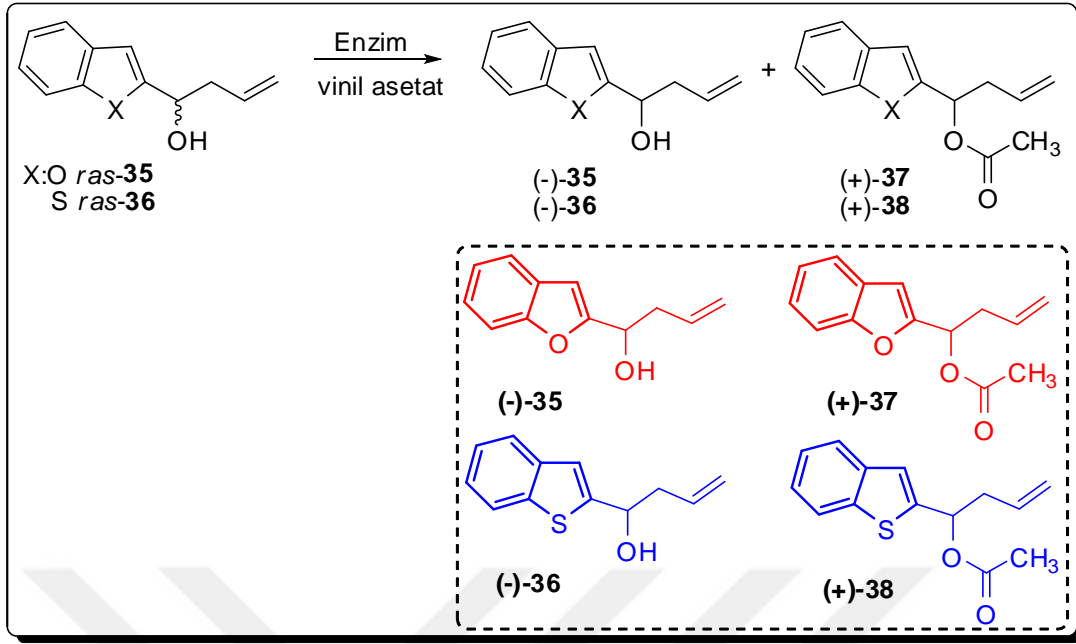


Şekil 5.1. Rasemik homoallil alkollerin **35** ve **36**'nın sentezi.

Elde edilen bileşikler saflaştırıldıktan sonra karakterizasyonu <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopisi ve HRMS ile yapılmıştır. Benzofuran-süstitüe homoallil alkolün **35** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 1) aldehit protonunun kaybolması ve 5.89-5.16 ppm aralığındaki 3 alken piki yapıyı doğrulamaktadır. Benzotiyofen-süstitüe homoallil alkolün **36** <sup>1</sup>H NMR spektrumuna (Ek 3) bakıldığında, 5.90-5.03 ppm aralığındaki 3 multipler sinyali allil çift bağ protonlarını göstermektedir. Ayrıca, 2.51 ppm'deki geniş singlet piki OH protonuna aittir.

### 5.2. Rasemik Homoallil Alkollerin Enzimatik Rezolüsyonu

Optikçe aktif sekonder alkollerin eldesinde en yaygın kullanılan metot rasemik alkollerin enzimatik rezolüsyonudur. Birinci bölümde elde ettiğimiz rasemik homoallil alkoller bu metotla enantiyomerik olarak saflaştırılmıştır (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Rasemik homoallil alkollerin **35** ve **36** enzimatik rezolüsyonu.

Rezolüsyonlarda *Lipozyme*, *Novozyme 435* ve (Acylase I from *Aspergillus specie*) *AAI* lipaz enzimleri 1:1 substrat: enzim oranında (w/w) kullanıldı. Açıl kaynağı olarak vinil asetat kullanıldı. Optimum koşulların tespit edilmesi için her bir enzim 30 °C ve 40 °C'lerde çözücülü (THF) ve çözücüsüz olarak tepkimeye sokuldu. İTK kontrolüyle yaklaşık %50 dönüşüm olduğunda enzimler süzülerek tepkimeler sonlandırıldı. Alkol ve asetil türevleri kolon kromatografisi ile ayrıldıktan sonra HPLC analizleriyle enantiyomerik fazlalık değerleri (%ee) belirlendi. Sonuçlar Çizelge 1'de gösterilmektedir.

Tepkime süresi ve enantiyo seçicilik göz önüne alındığında *Lipozyme* 30 °C'de en iyi çalışan enzim olarak belirlendi. *AAI* enzimi her iki alkol için de aktivite göstermedi. *Novozyme 435* esterler için yüksek enantiyomerik fazlalık (%ee) vermesine karşın alkoller için düşük seçicilik gösterdi. Sonuç olarak, benzofuranil homoallil alkol *ras-35*'ün *Lipozyme* IM ile 30 °C'de 72 saat rezolüsyonu sonucu (-)-1-(benzofuran-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-**35** %95 ee ile ve (+)-1-(benzofuran-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-**37** %99 ee ile elde edildi. Ayrıca, benzotiyofenil homoallil alkol *ras-36*'nın aynı tepkime koşullarındaki rezolüsyonu sonucu, (-)-1-(benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-**36** ve (+)-1-(benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-**38** sırasıyla %80 ee ve %99 ee ile elde edildi.

Çizelge 1. *rac-35* ve *rac-36*'nın enzimatik rezolüsyon sonuçları.

	Substrat	Enzim	Sıcaklık (°C)	Çözücü	Süre (sa)	Ester ee <sub>p</sub> <sup>a</sup> (%)	Alkol ee <sub>s</sub> <sup>a</sup> (%)	c <sup>b</sup> (%)	E <sup>c</sup>
1	<i>rac-35</i>	<i>Novozyme 435</i>	30	-	192	>99	64	39	>200
2	<i>rac-35</i>	<i>Novozyme 435</i>	30	THF	192	92	46	33	46
3	<i>rac-35</i>	<i>Novozyme 435</i>	40	-	192	95	68	42	65
4	<i>rac-35</i>	<i>Lipozyme</i>	30	-	72	>99	95	49	>200
5	<i>rac-35</i>	<i>Lipozyme</i>	40	-	72	>99	88	47	>200
6	<i>rac-35</i>	<i>AAI</i>	30	-	96	-	-	-	-
7	<i>rac-36</i>	<i>Novozyme 435</i>	30	-	192	97	36	27	105
8	<i>rac-36</i>	<i>Novozyme 435</i>	30	THF	192	98	16	14	135
9	<i>rac-36</i>	<i>Novozyme 435</i>	40	-	192	95	34	26	85
10	<i>rac-36</i>	<i>Lipozyme</i>	30	-	72	>99	80	45	220
11	<i>rac-36</i>	<i>Lipozyme</i>	40	-	72	99	76	43	>200
12	<i>rac-36</i>	<i>AAI</i>	30	-	96	-	-	-	-

<sup>a</sup>Enantiyomerik fazlalık değeri HPLC'de Daicel Chiralcel OJ-H kolonu ile belirlenmiştir.

<sup>b</sup>c = ee<sub>s</sub>/(ee<sub>s</sub>+ee<sub>p</sub>).

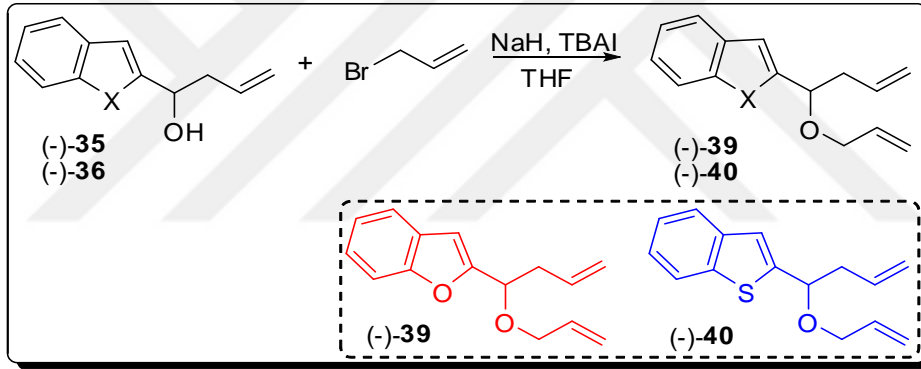
<sup>c</sup>E = ln [(1-c) (1-ee<sub>s</sub>)] / ln [(1-c) (1+ee<sub>s</sub>)]

Benzofuranil **37** ve benzotiyofenil asetatın <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında (Ek 5 ve 7) 2.10 ppm'deki singlet ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında (Ek 6 ve 8) 170.1 ve 21.1 ppm'deki iki sinyal asetil grubunun varlığını göstermektedir.

### 5.3. Kiral Dien ve Enin Sistemlerinin Elde Edilmesi

#### 5.3.1. Kiral Dien yapılarının sentezi

Asiklik alken ünitesi ve O-bağlanma merkezi bulundurmalarından dolayı homoallil alkoller pek çok halkalı sistemin oluşmasında ara ürünler olan dien ve enin sistemlerinin sentezi için önemli başlangıç maddeleridir. Enantiyomerce zenginleştirilmiş benzofuran ve benzotiyofen homoallil alkoller (-)-**35** ve (-)-**36** allil bromür ile NaH ve (tetrabütülamonyumiyodür) TBAI varlığında tepkimeye sokularak O-allilleme yöntemiyle kiral dien sistemlerine (-)-**39** ve (-)-**40** dönüştürüldü (Şekil 5.3). Kiral olarak sentezlenen bütün bileşiklerin optik döndürme açıları polarimetre ile belirlendi.



Şekil 5.3. Kiral dien sistemlerinin (-)-**39** ve (-)-**40** sentezi.

Benzofuran-sübstitüe dien türevinin **39** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 9), 5.97-5.05 ppm aralığındaki 6 multipler piki yapıda bulunan iki allil grubunun çift bağ protonlarına aittir. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda (Ek 10), 74.4 ve 69.9 ppm'lerdeki pikler allilik metilen karbonlarına aittir. 104.7-156.7 ppm'ler arasında olefinik ve aromatik karbon sinyalleri gözükmemektedir.

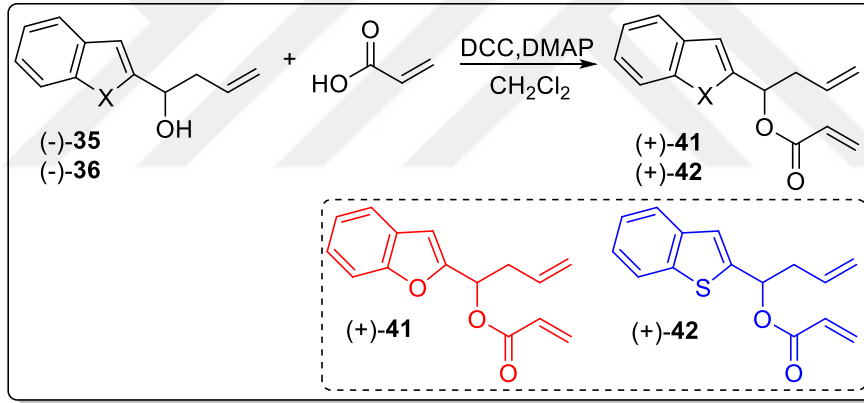
Benzotiyofen-sübstitüe dien türevinin **40** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 11), allil çift bağları 5.99-5.07 ppm aralığında multipler sinyaller vermiştir. <sup>13</sup>C NMR spektrumuna (Ek 10) baktığımızda 146.8-117.4 ppm aralığındaki pikler aromatik ve olefinik karbonlara, 77.1 ve 69.6 ppm'deki sinyaller metilen karbonlarına ait olup yapı ile uyumludur.



Benzofuran ve benzotiyofen homoallil alkol akrilik asit ile DCC ve DMAP varlığında tepkimeye sokularak akrilat-sübstitüe dien türevleri (+)-**41** ve (+)-**42** %41 ve %36 verimlerle elde edildi (Şekil 5.4).

Benzofuran-sübstitüe dien türevinin **41**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 13), 7.57-6.47 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. 6.47-6.08 ppm aralığında ise olefinik protonlar sinyal vermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna (Ek 14) bakıldığında, 165.2 ppm'deki sinyal akrilat grubundaki karbonili göstermektedir. 154.8-104.3 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonlara ait olup yapı ile uyumludur.

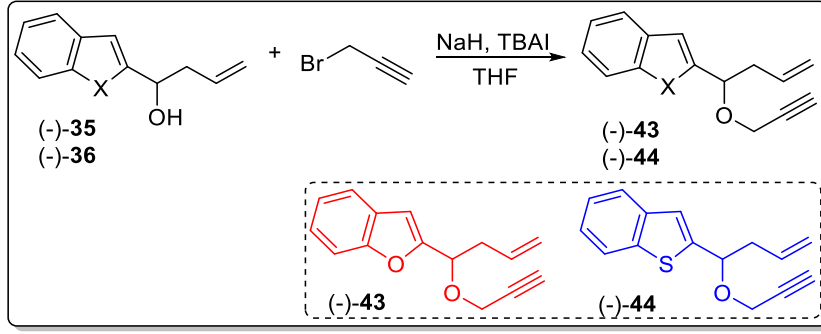
Benzotiyofen-sübstitüe dien türevinin **42**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 15), iki çift bağ protonları 6.46-5.09 ppm aralığında rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 16) 165.1 ppm'deki sinyal ve olefinik bölgedeki iki sinyal akrilat grubunun varlığını göstermektedir.



Şekil 5.4. Kiral dien sistemlerinin (+)-**41** ve (+)-**42** sentezi.

### 5.3.2. Kiral Enin yapılarının sentezi

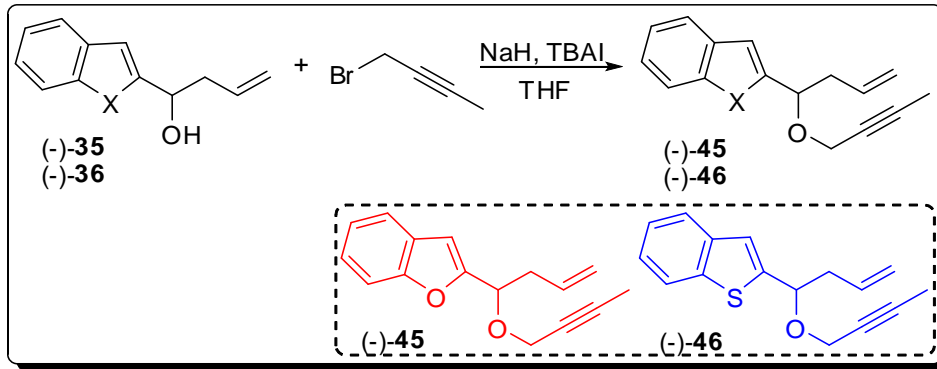
Homoallilik alkollerin halka kapanma enin metatezine uygulanabilirliğini test etmek için kirale enin yapıları sentezlendi. Enin türevleri (-)-**43-44** ve (-)-**45-46** homoallilik alkollere NaH ve TBAI varlığında alkin ünitesi takılmasıyla elde edildi (Şekil 5.5 ve Şekil 5.6).



Şekil 5.5. Kiral enin sistemlerinin (-)-43 ve (-)-44 sentezi.

Benzofuran-sübstitüe enin türevinin **43**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 17), 2.47 ppm'deki sinyal alkin CH protonuna aittir. 4.23 ve 4.07 ppm'deki iki dubletin dubleti sinyal AB sistemi olan diastereotopik metilen protonlarını göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 18), 74.8, 73.5 ve 55.9 ppm'lerdeki sinyaller proparjil grubunun varlığını göstermektedir. 155.3-105.8 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonlara aittir ve yapı ile uyumludur.

Benzotiyofen-sübstitüe enin türevinin **44**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 19), 2.50 ppm'deki sinyal alkin metin protonuna, 4.27 ve 4.05 ppm'lerdeki dubletin dubleti sinyalleri diastereotopik metilen protonlarına ait olup yapıda proparjil grubunun varlığını göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 20), 76.2, 74.8 ve 55.6 ppm'lerdeki sinyaller de proparjil grubuna aittir.



Şekil 5.6. Kiral enin sistemlerinin (-)-45 ve (-)-46 sentezi.

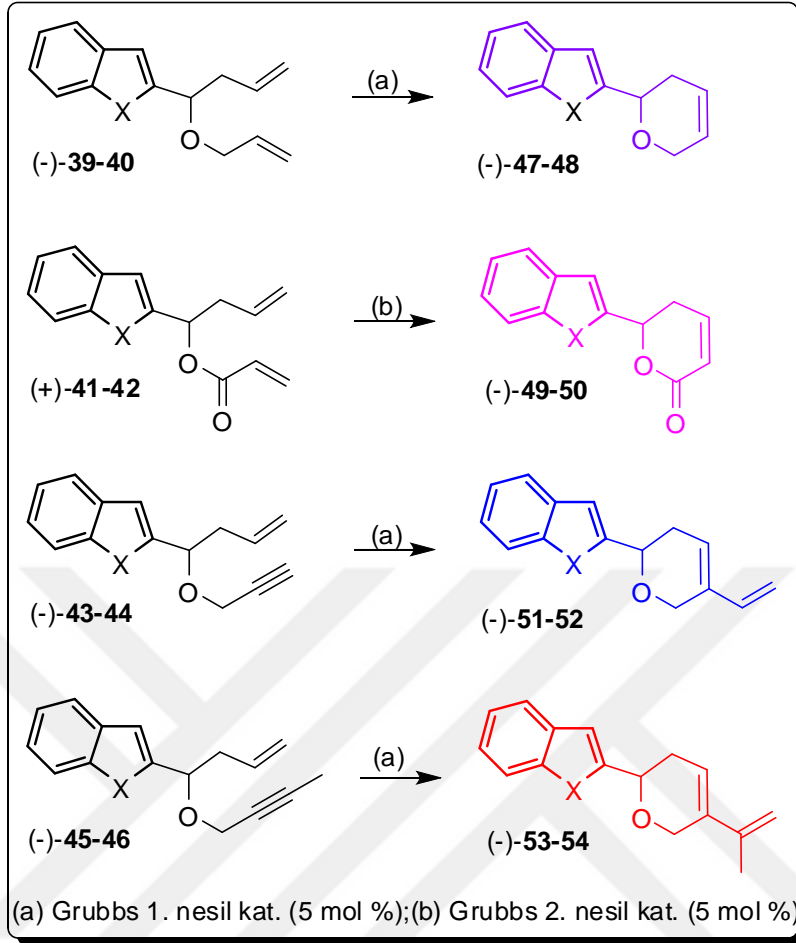
Enin türevleri (-)-45-46 homoallil alkollerin 1-bromo-2-bütin ile tepkimesiyle elde edilmiştir (Şekil 5.6). Benzofuran-sübstitüe enin türevinin **45**  $^1\text{H}$  NMR

spektrumunda (Ek 21) 1.83 ppm'deki triplet sinyali metil protonlarına aittir. 4.20 ve 4.03 ppm'lerdeki iki multiplet sinyali diastereotopik metilen protonlarını göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 22), 3.6 ppm'deki sinyal metil karbonuna aittir. 82.8 ve 73.5 ppm'lerdeki sinyaller alkin karbonlarına ait olup yapı ile uyumludur.

Benzotiyofen-sübstitüe enin türevinin **46**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 23) 1.88 ppm'deki triplet sinyali metil protonlarına aittir. Proparjil grubundaki metilen protonları 4.20 ve 4.00 ppm'lerde rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 24), 3.7 ppm'deki sinyal metil karbonunu göstermektedir. 82.7, 74.9 ve 56.3 ppm'lerdeki sinyaller diğer proparjil grubu karbonlarına ait olup yapıyla uyumludur.

#### 5.4. Halka Kapanma Metatez Tepkimeleri

Benzofuran ve benzotiyofen-sübstitüe kiral dien yapıları (-)-**39-40** Grubbs 1.Nesil katalizörü (5 mol%) ile  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içinde oda sıcaklığında tepkimeye sokuldu (Şekil 5.7). Dihidropiran türevleri (-)-**47-48** sırasıyla 96% ve 92% verimlerle elde edildi.



Şekil 5.7. Halka kapanma metatez tepkimeleri.

Benzofuran-sübstitüe dihidropiran türevinin **47**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 25), 5.95 ve 5.83 ppm'lerdeki multipler sinyaller alken protonlarına aittir. 7.57-6.69 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarını göstermektedir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 26), 65.9 ve 28.7 ppm'lerdeki sinyaller dihidropiran halkasındaki metilen karbonlarına aittir. 157.0-103.4 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonlara ait olup yapıyla uyumludur.

Benzotiyofen-sübstitüe dihidropiran türevinin **48**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 27), 5.95 ve 5.84 ppm'lerdeki iki multipler halka kapanma sonucu oluşan çift bağ protonlarına aittir. Ayrıca, 4.42 ppm'deki multipler ve 2.60 ve 2.46 ppm'lerdeki iki multipler sinyali dihidropiran halkasındaki metilen protonlarına ait olup yapıyla uyumludur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 28), 71.9, 66.2 ve 32.3 ppm'lerdeki sinyaller

dihidropiran halkasındaki metilen ve metin karbonlarına aittir. 146.4-120.0 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonları göstermektedir.

Akrilat türevi dien yapıları (+)-**41-42** da aynı koşullarda halka kapanma metatez tepkimesi uygulandı, fakat tepkime gerçekleşmedi. Grubbs 2. Nesil katalizör kullanıldığında hedeflenen dihidropiranon türevleri (-)-**49-50** elde edildi (42% ve 41% verim).

Benzofuran-süstitüe dihidropiranon türevinin **49** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 29), 6.80 ve 6.14 ppm'lerdeki iki sinyal dihidropiranon halkasındaki çift bağ protonlarına aittir. Ayrıca, 3.00 ve 2.78 ppm'lerdeki iki sinyal diastereotopik metilen protonlarını göstermektedir. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda (Ek 30), 162.9 ppm'deki sinyal karbonile aittir. 154.9-105.3 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonları göstermekte olup yapı ile uyumludur.

Benzotiyofen-süstitüe dihidropiranon türevinin **50** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 31), 7.84-7.33 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. Dihidropiranon halkasındaki olefinik protonlar 6.98 ve 6.15 ppm'lerde rezonans olmuştur. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda (Ek 32), 163.1 ppm'deki sinyal karbonil karbonuna aittir. Ayrıca, 144.3-121.8 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonları göstermektedir.

Kiral benzofuran ve benzotiyofen-süstitüe enin yapıları (-)-**43-44** ve (-)-**45-46** Grubbs 1. Nesil katalizörü (5 mol%) ile CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde oda sıcaklığında tepkimeye sokuldu (Şekil 5.7). Halka kapanma enin metatez tepkimesi sonucunda dihidropiranon türevleri (-)-**51-52** sırasıyla 84% ve 80% verimlerle ve (-)-**53-54** sırasıyla 76% ve 85% verimlerle elde edildi.

Benzofuran-süstitüe vinil dihidropiranon türevinin **51** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 33), 6.32, 5.94 ve 4.98 ppm'lerde rezonans olan 4 proton olefinik protonlardır. Ayrıca, 4.54, 2.77 ve 2.52 ppm'lerdeki sinyaller dihidropiranon halkasındaki metilen protonlarına ait olup yapı ile uyumludur. <sup>13</sup>C NMR spektrumunda (Ek 34), 156.6-103.6 aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonlara aittir. 65.4 ve 29.1 ppm'deki sinyaller metilen karbonlarını göstermektedir.

Benzotiyofen-süstitüe vinil dihidropiranon türevinin **52** <sup>1</sup>H NMR spektrumunda (Ek 35), 7.85-7.23 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. Ayrıca, 6.32, 5.94 ve 5.00 ppm'lerdeki sinyaller olefinik protonları göstermekte olup yapı ile

uyumludur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna (Ek 36) bakıldığında, aromatik ve olefinik karbonların 145.9-111.5 ppm aralığında rezonans olduğu görülmektedir. 72.0, 65.7 ve 32.6 ppm'lerdeki sinyaller dihidropiran halkasındaki metilen ve metin karbonlarına aittir.

Benzofuran-süstitüe dihidropiran türevinin **53**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 37), 6.04, 4.90 ve 4.79 ppm'lerdeki sinyaller olefinik protonlara aittir. Metil protonu 1.93 ppm'de rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 38), 156.7-103.5 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonlara aittir. Ayrıca, 69.1, 66.4 ve 29.0 ppm'lerdeki sinyaller dihidropiran halkasındaki metilen ve metin karbonlarına aittir.

Benzotiyofen-süstitüe dihidropiran türevinin **54**  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Ek 39), 6.03, 4.91 ve 4.89 ppm'lerdeki sinyaller olefinik protonlara, 4.65, 4.55, 2.70 ve 2.59 ppm'lerdeki sinyaller metilen protonlarına aittir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (Ek 40), 146.1-110.3 ppm aralığındaki sinyaller aromatik ve olefinik karbonlara aittir. Ayrıca, 20.4 ppm'deki sinyal metil karbonuna ait olup yapı ile uyumludur.

## 6.SONUÇ

Dihidropiranlar doğal ve sentetik pek çok üründe buldukları ve çok çeşitli biyolojik aktiviteler göstermeleri açısından son on yılda en çok araştırılan heterosiklik motiflerden biri olmuştur. Dihidropiran sentezi için hetero-Diels-Alder siklokatalizasyonu, glikollerin elektrofil ile başlatılması, olefin metatez, dioksanon Claisen düzenlenmesi ve allilasyon-Prins halkalaşması gibi pek çok yöntem mevcuttur.

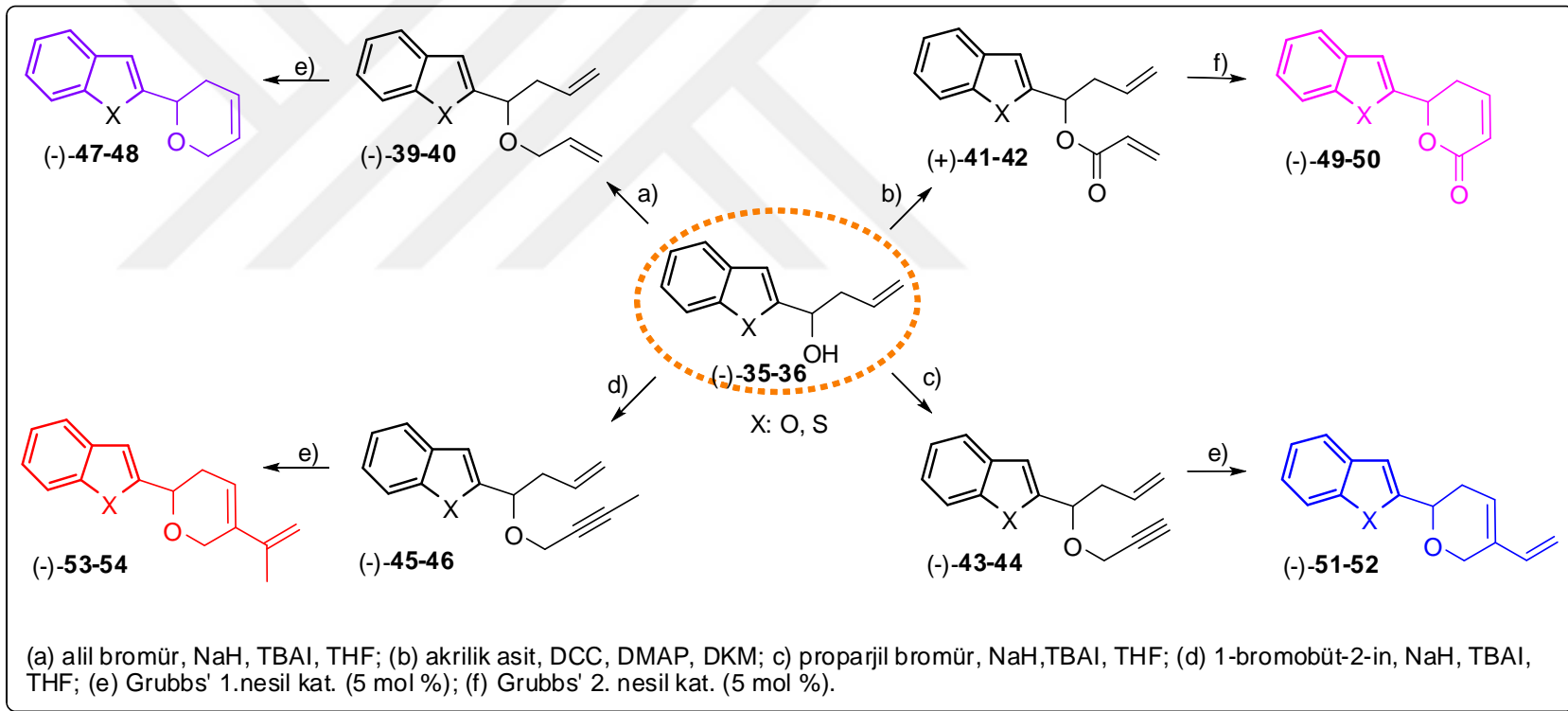
Bu çalışmada, biyolojik öneme sahip birer yapı olan benzofuran ve benzotiyofen halkaları dihidropiran ünitesiyle birleştirilerek kiral hibrit yapılar sentezlendi.

Homoallil alkol türevleri buldukları serbest alken ünitesi ve O-bağlanma kapasitelerinden dolayı pek çok kompleks molekülün sentezinde önemli başlangıç maddeleridir. Bu çalışmada, benzofuran ve benzotiyofen homoallil alkol **35-36** sentezlendi ve sentezler için başlangıç maddesi olarak kullanıldı.

Rasemik homoallil alkol çeşitli lipazlarla enzimatik rezolüsyonla enantiyomerce zenginleştirildi ve böylece hedef ürünlere kiralite kazandırılmış oldu. Sonuç olarak, benzofuranil homoallil alkol *ras-35*'in *Lipozyme* IM ile 30 °C'de 72 saat rezolüsyonu sonucu (-)-1-(benzofuran-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-**35** %95 ee ile ve (+)-1-(benzofuran-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-**37** %99 ee ile elde edildi. Ayrıca, benzotiyofenil homoallil alkol *ras-36*'nın aynı tepkime koşullarındaki rezolüsyonu sonucu, (-)-1-(benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-en-1-ol, (-)-**36** ve (+)-1-(benzo[b]tiyofen-2-il) büt-3-enil asetat, (+)-**38** sırasıyla %80 ee ve %99 ee ile elde edildi.

Enantiyomerce zenginleştirilen homoallil alkol allil ve proparjil grupları takılarak dien ((-)-**39-40** ve (+)-**41-42**) ve enin ((-)-**43-44** ve (-)-**45-46**) sistemlerine dönüştürüldü. Daha sonra bu kiral dien ve enin yapıları Grubbs 1. veya 2. Nesil katalizörlerle halka kapanma metateziyle hedeflenen dihidropiran türevlerine başarıyla dönüştürüldü (Şekil 6.1).

Literatürde mevcut olmayan bu kiral dihidropiran türevleri literatüre kazandırılmasıyla ve bu türevlerin anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-kanser, anti-HIV gibi çeşitli biyolojik aktivite gösterme potansiyeline sahip bileşikler olmasıyla bilime evrensel olarak katkı sağlamaktadır.



Şekil 6.1. Kiral benzofuran ve benzotiyofen-süstitüe dihidropiran türevlerinin sentezi.



## KAYNAKLAR

- Adlercreutz, P., 1991. Novel biocatalyst for the asymmetric reduction of ketones: Permeabilized cells of *Gluconobacter oxydans*. *Enzyme and Microbial Technology*, **13**: 9-14.
- Ager, D. J. ve East, M. B., 1995. *Asymmetric Synthetic Methodology*. CRC Press.
- Bielawski, C. W., Grubbs, R. H., 2007. Living ring-opening metathesis polymerization. *Progress in Polymer Science*, **32**: 1-29.
- Boger, D. L. ve Weinreb, S. M., 2012. Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis. **47**: *Elsevier*.
- Büyükdalı, N. N., Aslan, N., Gümüş, S., Gümüş, A., 2016. Stereoselective synthesis of benzofuran and benzothiophene substituted dihydropyran derivatives via ring closing metathesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **27**: 954-959.
- Calderon, N., Chen, H. Y., Scott, K. W., 1967. Olefin metathesis- A novel reaction for skeletal transformations of unsaturated hydrocarbons. *Tetrahedron Letters*, **34**: 3327-3329.
- Calderon, N., Ofstead, E. A., Ward, J. P., Judy, W. A. ve Scott, K. W., 1968. Olefin metathesis. I. Acyclic vinylenic hydrocarbons. *Journal of the American Chemical Society*, **90**: 4133.
- Chauvin, Y., Grubbs, R. H., Schrock, R. R., 2005. for the development of the metathesis method in organic synthesis. *The Nobel Prize in Chemistry*.
- Collin, G., Höke, H. 2007. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
- Çayır, M. 2010. *Synthesis of Chiral Diene Systems Via Ring Closing Enyne Metathesis and Their Applications In Diels-Alder Reactions*. (Yüksek Lisans tezi, basılmamış) Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Bil. Enst., Ankara.
- Delaude, L., Noels, A. F., 2005. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
- Dias, E. L., Nguyen, S. T., Grubbs, R. H., 1997. Well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts: mechanism and activity. *Journal of the American Chemical Society*, **119**: 3887-3897.
- Dragutan, V. ve Dragutan, I., 2011. Metathesis in natural product synthesis. *Platinum Metals Review*, **55**: 33-40.
- Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry* (4th ed.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1999.
- Fischer, H. E., 1902. In recognition of the extraordinary services he has rendered by his work on sugar and purine syntheses. *The Nobel Prize in Chemistry*.
- Fischer, E., 1894. Einfluss der configuration auf die wirkung der enzyme. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **27**: Issue 3, 2985-2993.
- Fürstner, A., Grubbs, R. H., Schrock, R. R., 2002. Advanced Synthesis & Catalysis. *Olefin Metathesis Issue*, 344, 6.
- Fürstner, A. ve Langemann, K., 1996. A concise total synthesis of dactylol via ring closing metathesis. *The Journal of organic chemistry*, **61**: 8746-8749.
- Ghanem, A. ve Aboul-Enein, H.Y., 2004. Lipase-mediated chiral resolution of racemates in organic solvents. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**: 3331-3351.
- Grubbs, R. H., 1977. Hybrid phase catalysts. *Chemtech*, 512.
- Grubbs, R. H., 1982. *Comprehensive Organometallics Chemistry*, Wilkinson, G., Ed., Pergamon Press, Ltd., New York Vol **8**, p. 499.

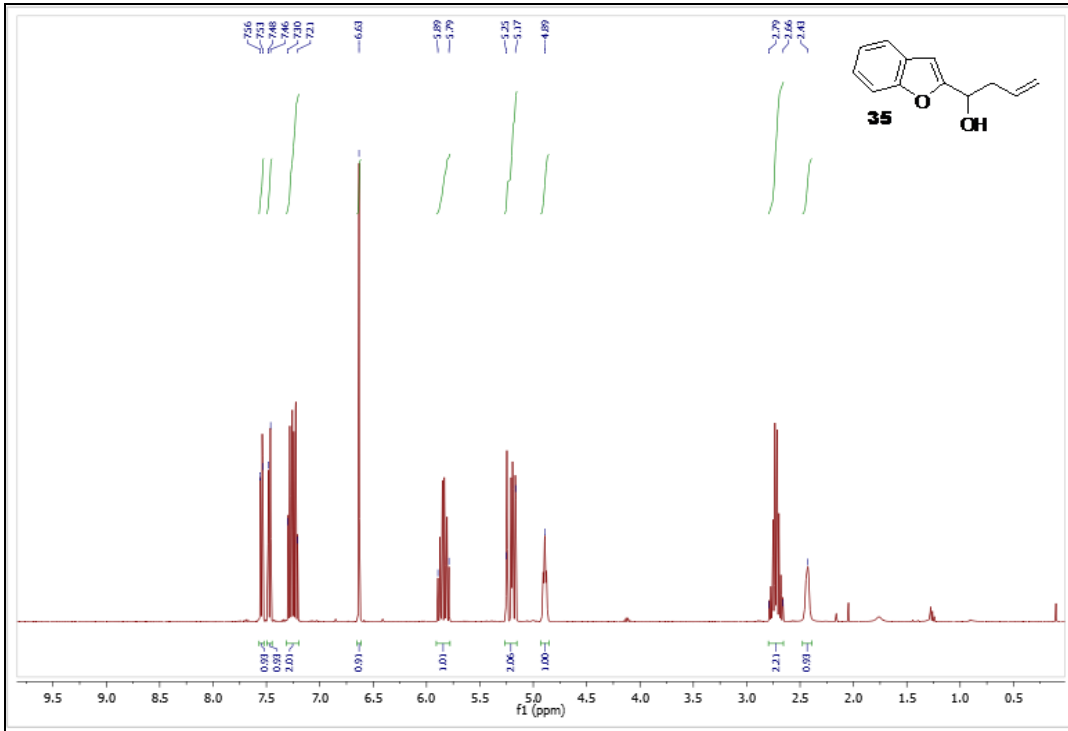
- Grubbs, R. H. ve Chang, S., 1998. Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. *Tetrahedron*, **54**: 4413-4450.
- Grubbs, R. H., 2004. Olefin Metathesis. *Tetrahedron*, **60**: 7117-7140.
- Gümüş, A., Mert, K., Tanyeli, C., 2014. Stereoselective Synthesis of 1,2,3-Triazolooxazine and Fused 1,2,3-Triazolo- $\delta$ -lactone Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, **97**: 1340-1344.
- Harrison, J. L., Chauvin, Y., 1971. Catalysis of olefin transformations, by tungsten complexes. (II) Telomerization of cyclic olefin in the presence of acyclic olefins. *Macromolecular Chemistry*, **141**: 161-176.
- Hinkle, R. J., Lian, Y., Litvinas, N. D., Jenkins, N. T., Bernette, D. C., 2005. BiBr<sub>3</sub> initiated cyclization–addition reactions: effect of  $\pi$ -nucleophile on oxocarbenium ion addition and total syntheses of (+)-(S,S)-(cis-6-methyltetrahydropyran-2-yl)acetic acid and its trans-diastereomer. *Tetrahedron*, **61**: 11679.
- Huang, J., Stevens, E. D., Nolan, S. P., Petersen, J. L., 1999. Olefin metathesis-active ruthenium complexes bearing a nucleophilic carbene ligand. *Journal of the American Chemical Society*, **121**: 2674-2678.
- Karabulut, S., Aydoğdu, C., Düz, B., İmamoğlu, Y., 2005. *Organometallic Polimerlerin Elektrokimyasal Olarak Üretilen Bir Katalizör Sistemi ile Sentezi*.
- Kita, Y., Takebe, Y., Murata, V., Naka, T., Akai, S., 2000. Convenient enzymatic resolution of alcohols using highly reactive, nonharmful acyl donors, 1-ethoxyvinyl esters. *The Journal of Organic Chemistry*, **65**: 83-88.
- Li, J., Meng, J., Qu, D., Zhang, Z., Li, F., Yang, X., Luo, X., Li, J., Li, M., 2015. New biscoumarin and dihydropyran derivatives as antimicrobials. *Research on Chemical Intermediates*, **41**: 8257-8267.
- Li, J., Sui, Y., Xin, J., Du, X., Li, J., Huo, H., Ma, H., Wang, W., Zhou, H., Zhan, H., Wang, Z., Li, C., Sui, F., Li, X., 2015. Synthesis of biscoumarin and dihydropyran derivatives with promising antitumor and antibacterial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **25**: 5520-5523.
- Li, J., Xue, X., Li, X., Hou, Z., Yang, X., Qu, D., Zhou, Y., Zhang, Z., Luo, X., Li, J., Li, M., 2016. Synthesis of biscoumarin and dihydropyran derivatives as two novel classes of potential anti-bacterial derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, **39**: 1349-1355.
- Marckwald, W., Mc. Kenzie, A. 1899. Ueber eine principiell neue methode zur Spaltung racemischer verbindungen in die activen bestandtheile. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **32**: 2130-2136.
- Masamune, S. ve Castellucci, N. T., 1962. *Amerikan Kimya Topluluğu Dergisi*, **12**: 2452-2453.
- Miller, S. J., Blackwell, H. E., Grubbs, R. H., 1996. Application of ring-closing metathesis to the synthesis of rigidified amino acids and peptides. *Journal of the American Chemical Society*, **118**: 9606-9614.
- Mulzer, J. ve Martin, H., 1999. Synthesis of the C1-C12-dihydropyran segment of the antitumor agent laulimalide by ring closing metathesis. *Tetrahedron Letters*, **41**: 33-36.
- Nevagi, R. J., Dighe, S. N., Dighe, S. N., 2015. Biological and medicinal significance of benzofuran. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **97**: 561-581.
- Noyori, R., 1990. Chiral metal complexes as discriminating molecular catalysts. *Science*, **248**: 1194-1199.

- Rendy, K., Jeffrey, D. F., Richard, E. T., 2008. Electrophile-induced ether transfer: Stereoselective synthesis of 2,6-disubstituted-3,4-dihydropyrans. *The Journal of Organic Chemistry*, **14**: 5592-5594.
- Salzar, L., Bermudez, J. L., Ramirez, C., Llama, E. F., Sinisterra, J. V., 1999. Resolution of 3- $\alpha$ -naphthoxy-1,2-propanediol using candida antartica lipase. *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**: 3507-3514.
- Sarıaslan, B. 2015. *Halka Açılım Metatez Polimerizasyonu (ROMP) Uygulamaları İçin Aktivitesi Kontrol Edilebilen Rutenyum Bazlı Katalitik Sistemlerin Geliştirilmesi*. (Yüksek Lisans tezi, basılmamış) Hacettepe Üniversitesi Fen Bil. Enst., Ankara.
- Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W., Grubbs, R. H., 1999. Synthesis and activity of a new generation of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene ligands. *Organic Letters*, **6**: 953-956.
- Schrock, R. R., Rocklage, S., Wengrovius, J. H., Rupprecht G., Fellman J., 1980. Preparation and characterization of active niobium, tantalum and tungsten metathesis catalysts. *Journal of Molecular Catalysis*, **8**: 73-83.
- Schrock, R.R., 1986. *In Reaction of Co-ordinated Ligands*, Plenum Press, New York, Ch. **3**, p. 221.
- Sheldon, R. A. 1993. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*. CRC press.
- Tsuji, J., Hashiguchi, S., 1980. Application of olefin metathesis to organic synthesis, syntheses of civetone and macrolides. *Tetrahedron Letters*, **21**: 2955-2958.
- Uysalcan, C. 2011. *Grubbs Reaksiyonlarının İncelenmesi*. (Yüksek Lisans tezi, basılmamış) Trakya Üniversitesi Fen Bil. Enst., Edirne.
- Van Lierop, B. J., Lummiss, J. A., Fogg, D. E., 2014. Ring-Closing Metathesis. *Olefin Metathesis: Theory and Practice*, 85-152.
- Verlag, S., Faber, K. ve Heidelberg, B., 1999. *Biotransformations in organic Chemistry* (4th ed.).
- Villar, H., Frings, M. ve Bolm, C., 2007. Ring closing enyne metathesis: A powerful tool for the synthesis of heterocycles. *Chemical Society Reviews*, **36**: 55-56.
- Villemin, D., 1980. Synthèse de Macrolides par Metathèse. *Tetrahedron Letters*, **21** (18): 1715-1718.
- Yenidede, D. 2016. *İzokinolin-Süstitüe Triazol ve Piran Türevlerinin Sentezi*. (Yüksek Lisans tezi, basılmamış) Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bil. Enst., Van.
- Zelinski, T., Kula, M. R., 1994. A kinetic study and application of a novel carbonyl reductase isolated from rhodococcus erythropolis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2**: 421-428.
- Zembower, D. E., Liao, S., Flavin, M. T., Xu, Z., Stup, T. L., Buckheit, R. W., Jr., Khilevich, A., Mar, A. A., Sheinkman, A. K., 1996. Structural analogues of the calanolide Anti-HIV agents. Modification of the trans-10, 11-dimethyldihydropyran -12-ol ring (Ring C)<sup>1</sup>. *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**: 1005-1017.
- Zhou, H., Dong, F., Du, X., Zhou, Z., Huo, H., Wang, W., Zhan, H., Dai, Y., Meng, J., Sui, Y., Li, J., Sui, F., Zhai, Y., 2016. Antitumor activities of biscoumarin and dihydropyran derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **26**: 3876-3880.

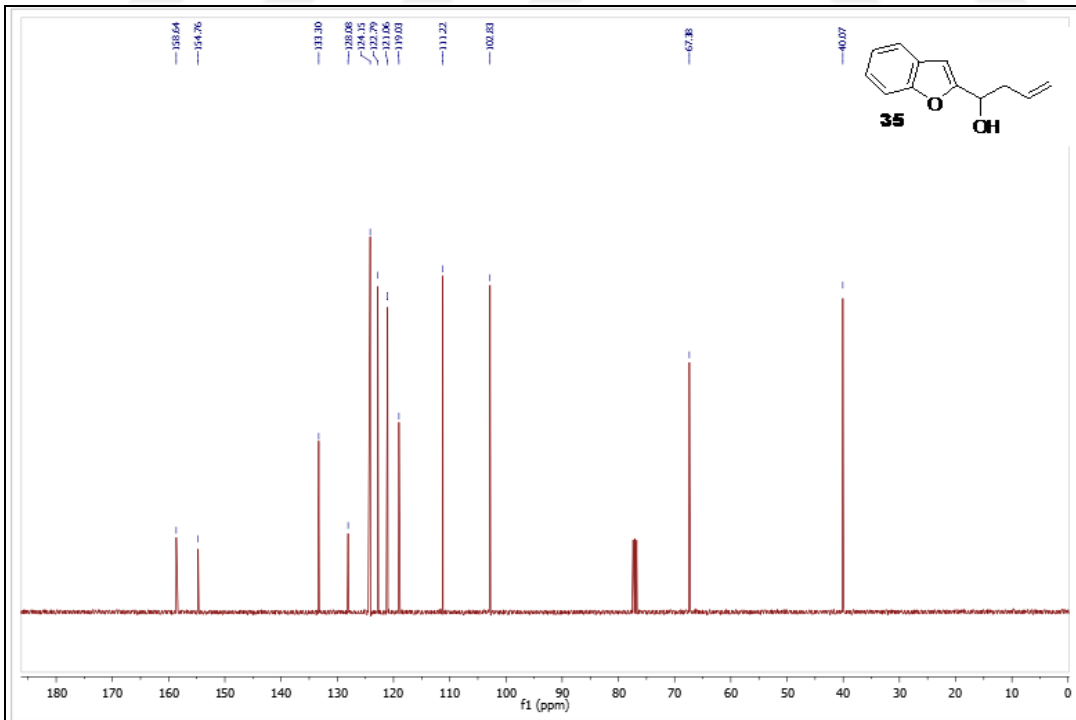
- Wang, C., Rathb, N. P., Covey, D. F., 2006. Abnormal Beckmann fragmentation/ring closing metathesis route for preparation of 18-nor-D13(17) androgens and their 18-nor-13,17-epoxide derivatives. *Tetrahedron Letters*, **47**: 7837-7839.
- Wang, H., Goodman, S. N., Dai, Q., Stockdale, G. W., Clark, W. M., 2008. Development of a robust Ring-Closing Metathesis reaction in the synthesis of SB-462795, a cathepsin K inhibitor. *Organic Process Research & Development*, **12**: 226-234.



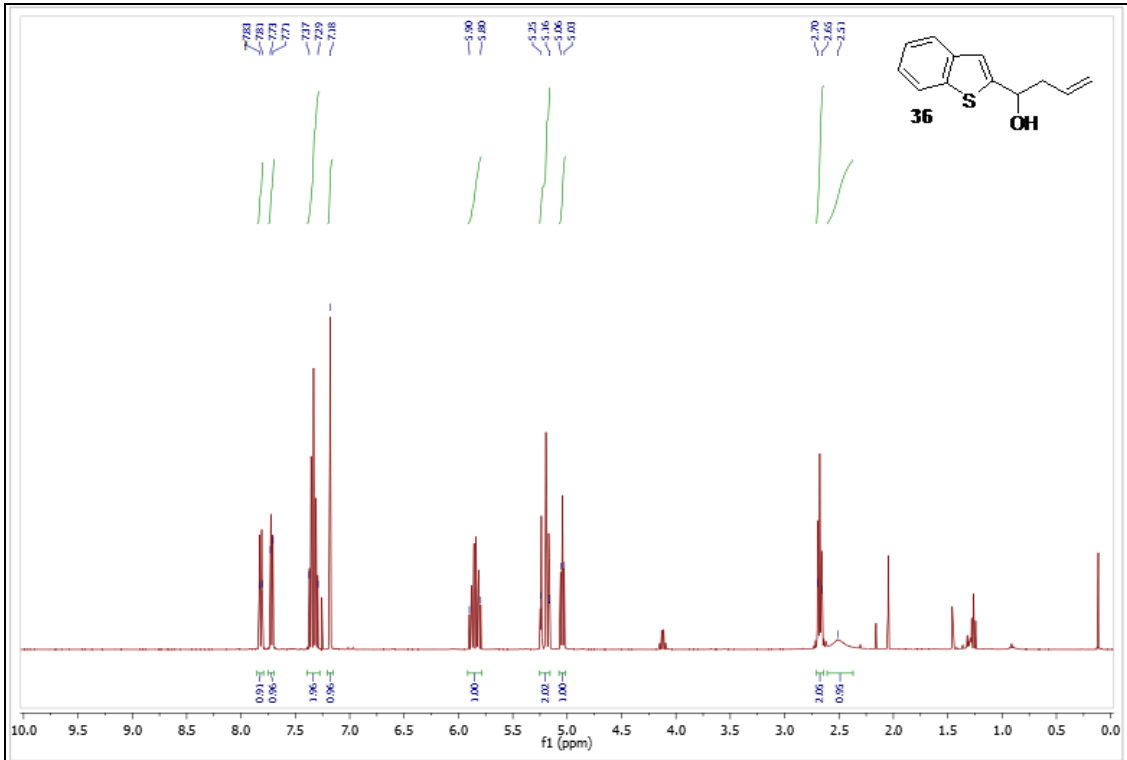
## EKLER



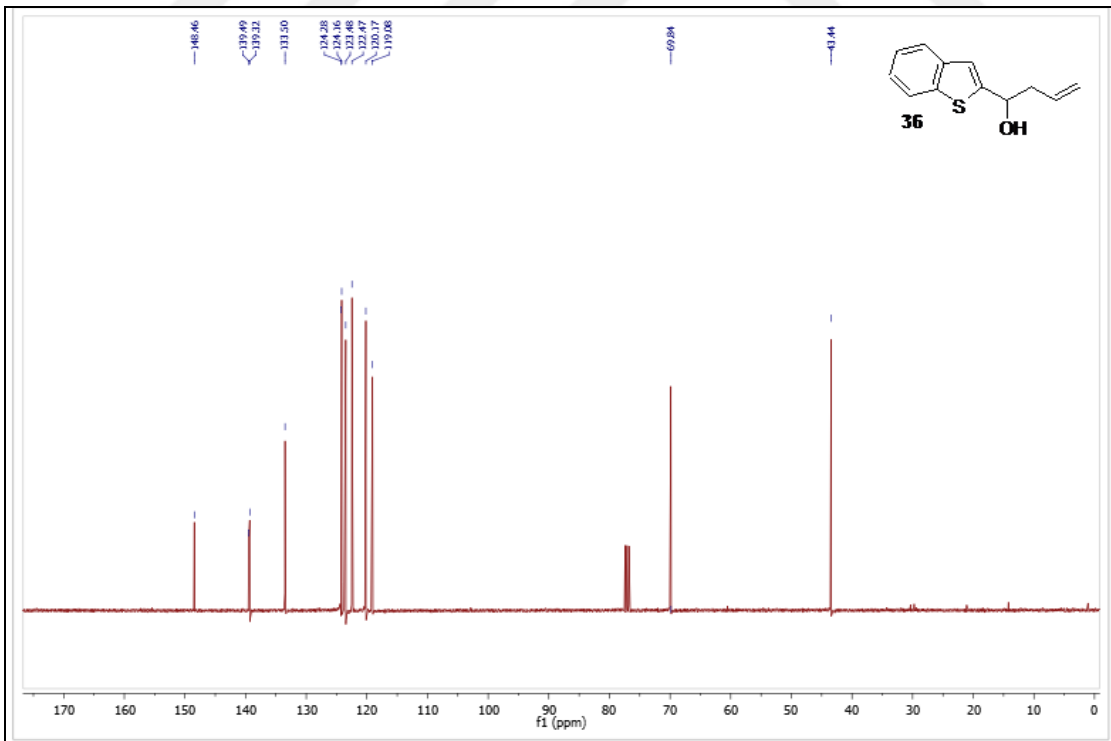
Ek 1. **35** Nolu bileşigin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



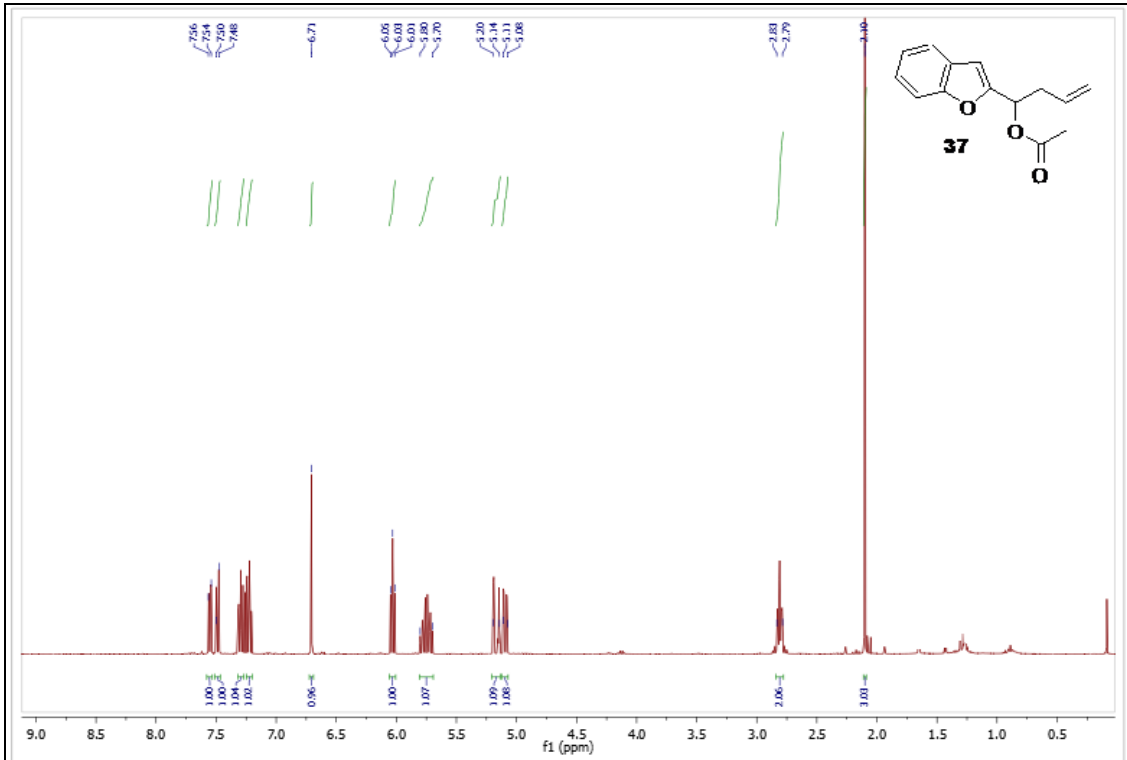
Ek 2. **35** Nolu bileşigin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



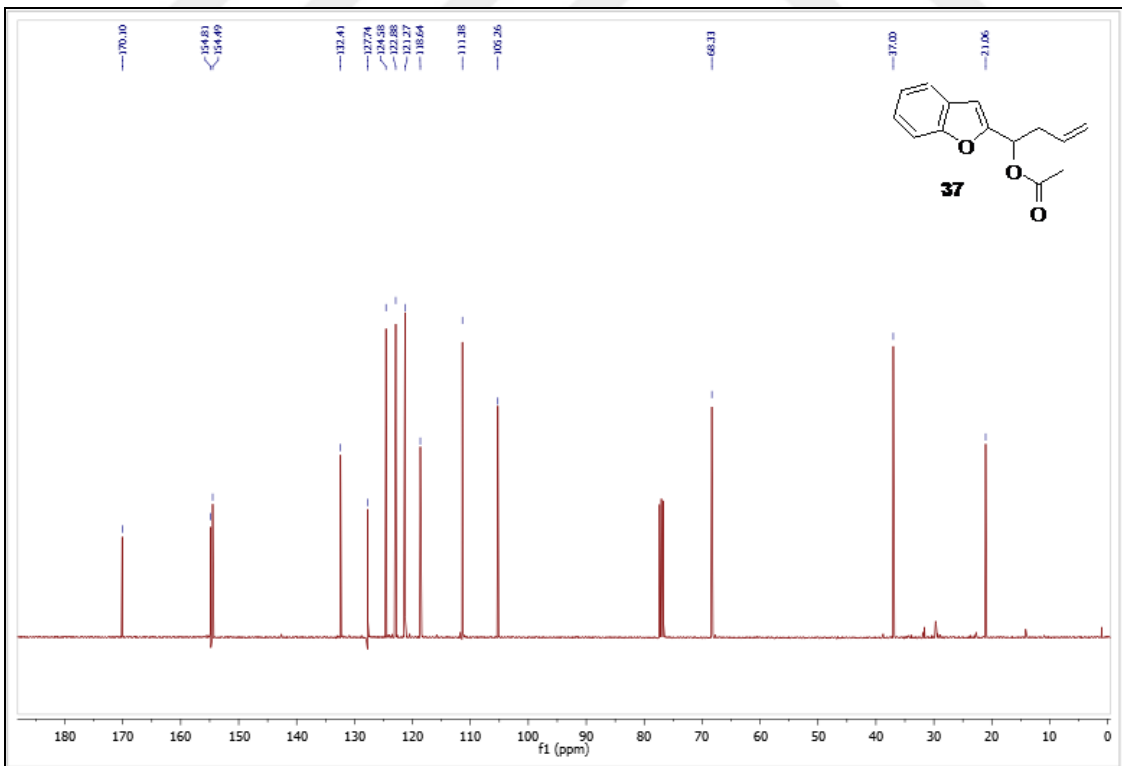
Ek 3. **36** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



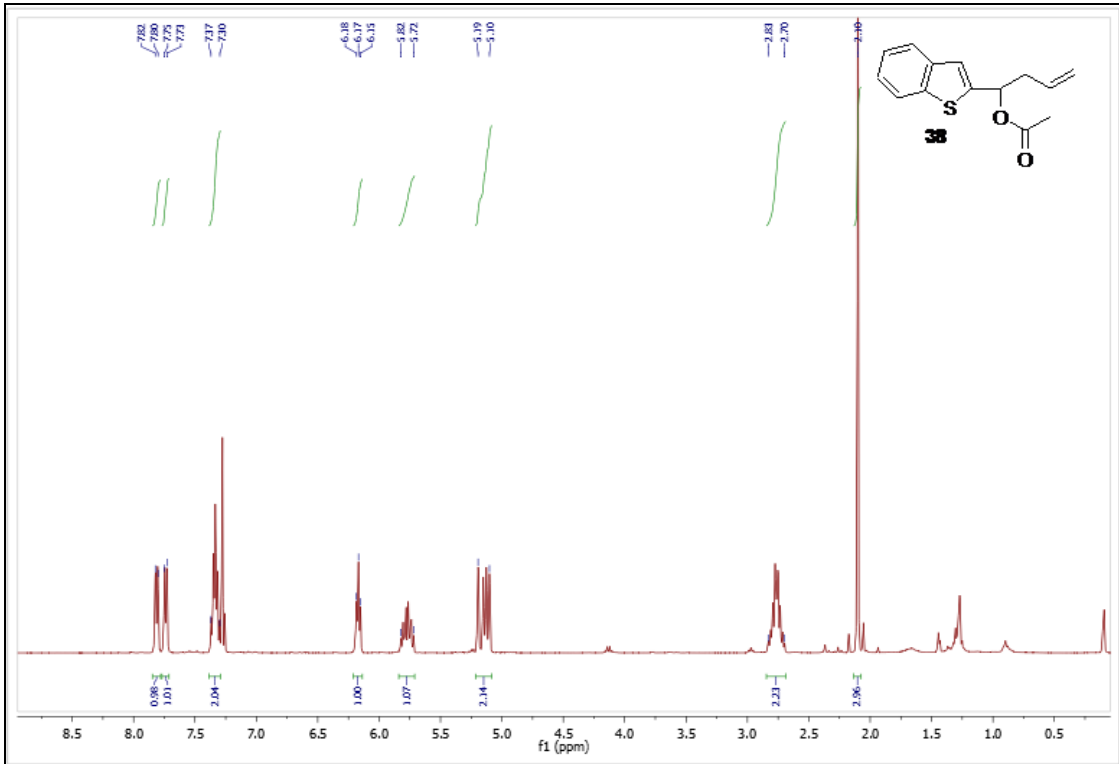
Ek 4. **36** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



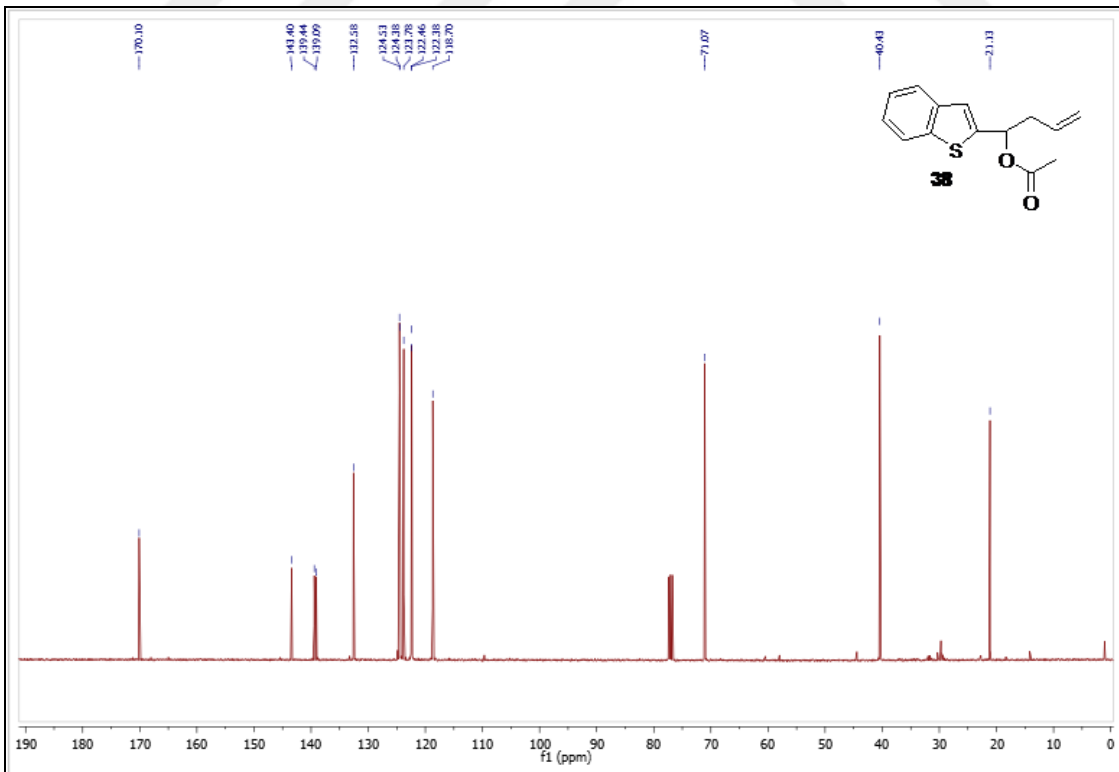
Ek 5. **37** Nolu bileşğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



Ek 6. **37** Nolu bileşğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

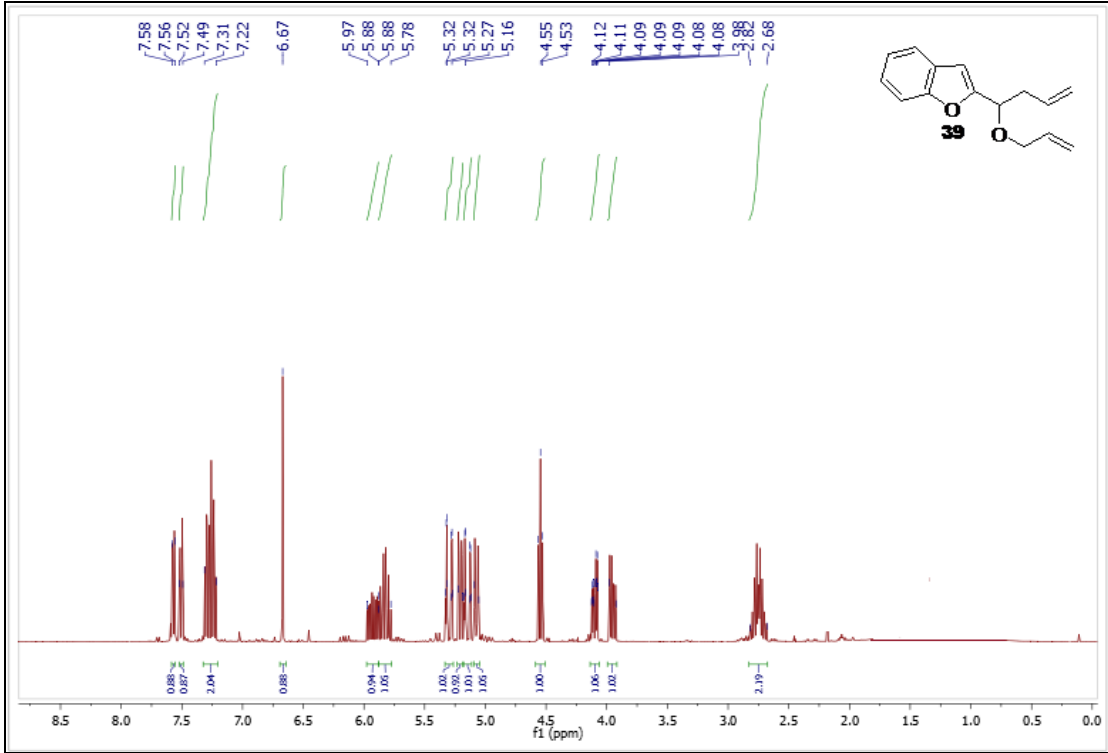


Ek 7. **38** Nolu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

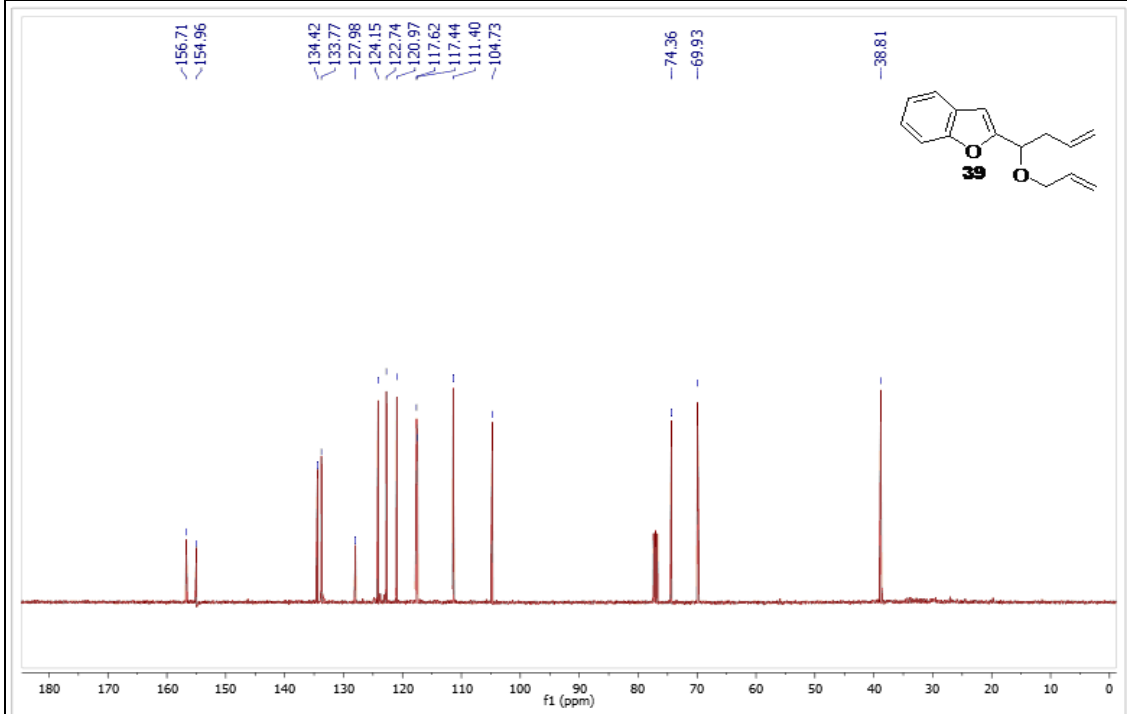


Ek 8. **38** Nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

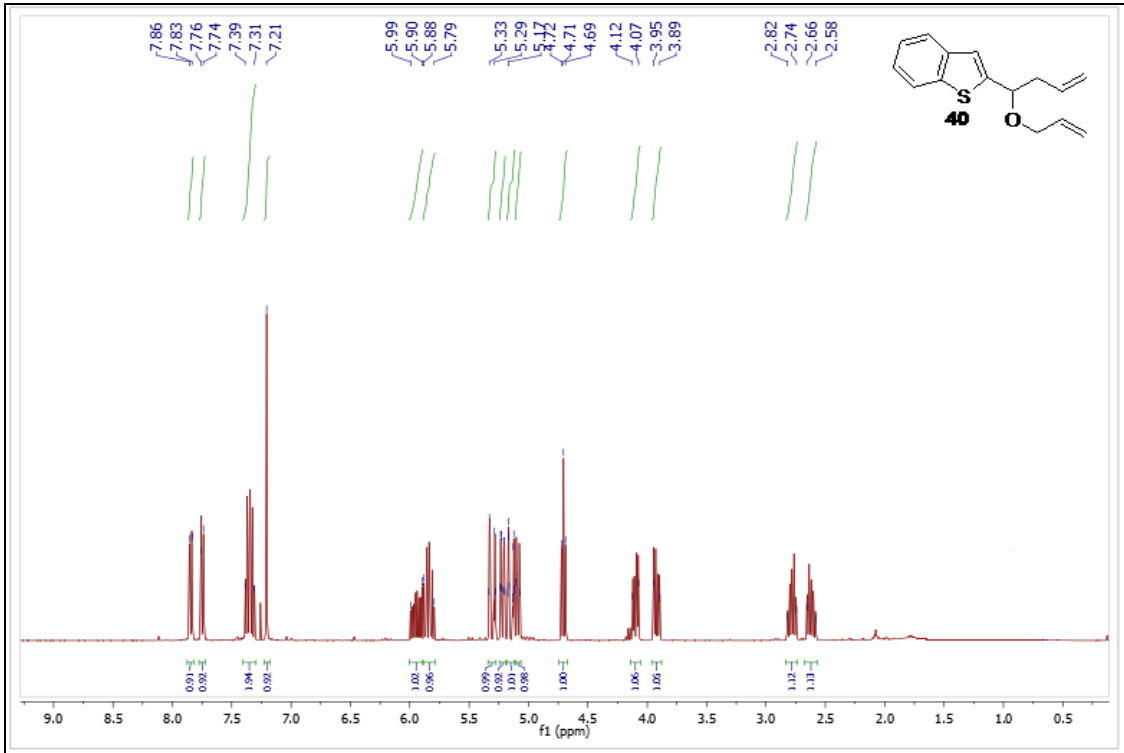
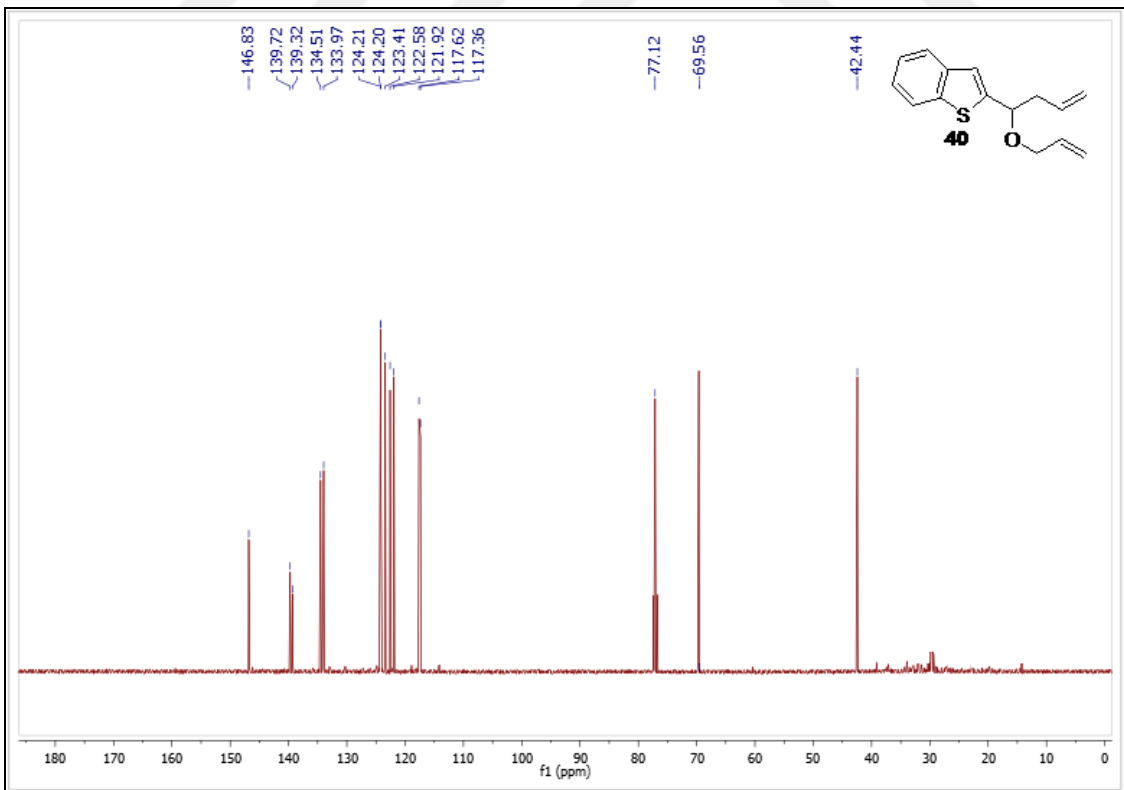


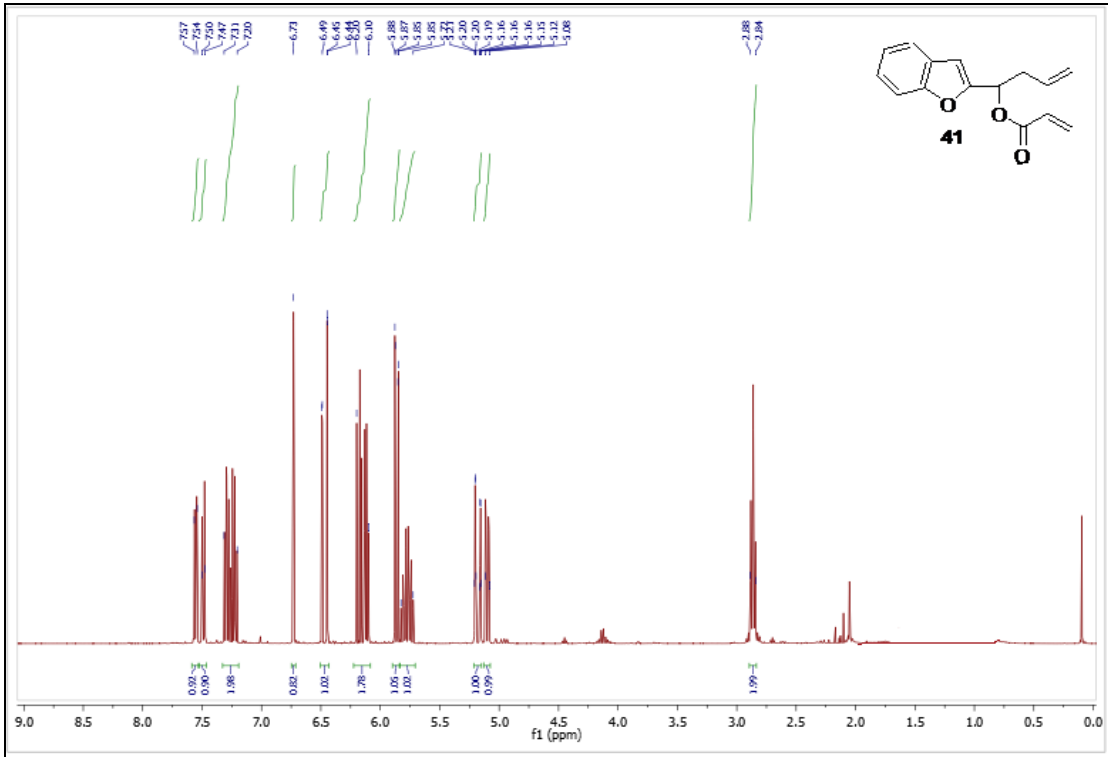


Ek 9. **39** Nolu bileşğin  $^1\text{H NMR}$  spektrumu.

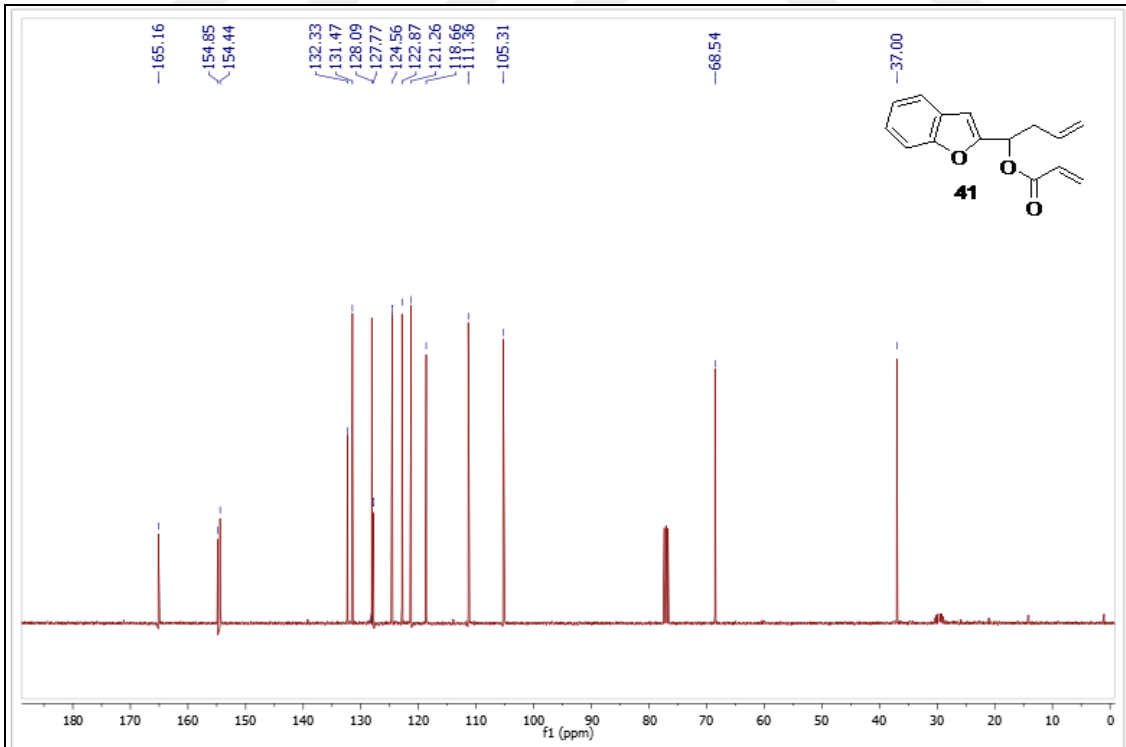


Ek 10. **39** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C NMR}$  spektrumu.

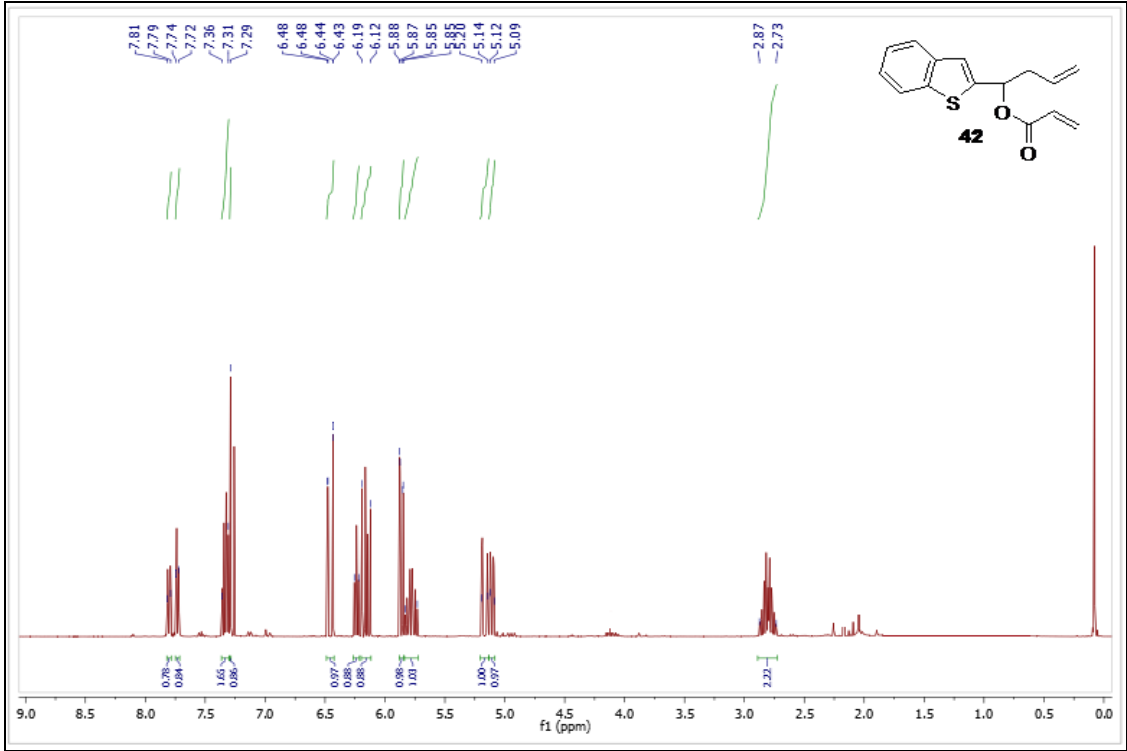
Ek 11. **40** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.Ek 12. **40** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



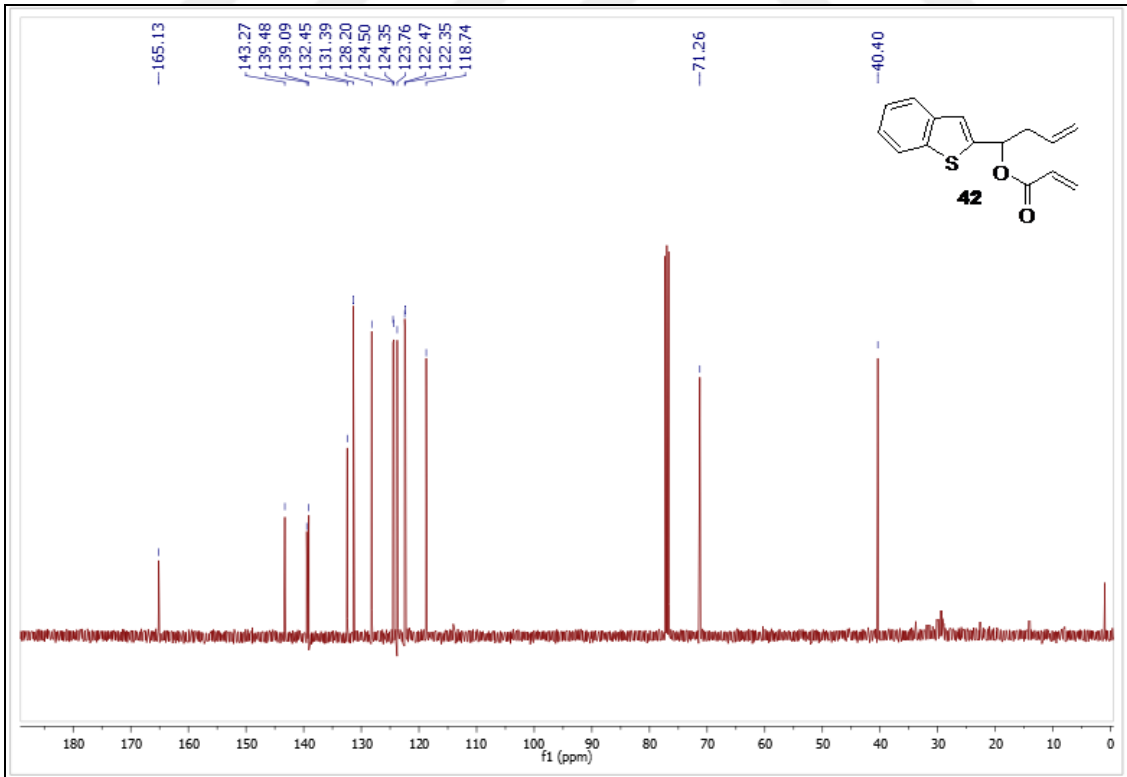
Ek 13. **41** Nolu bileşimin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



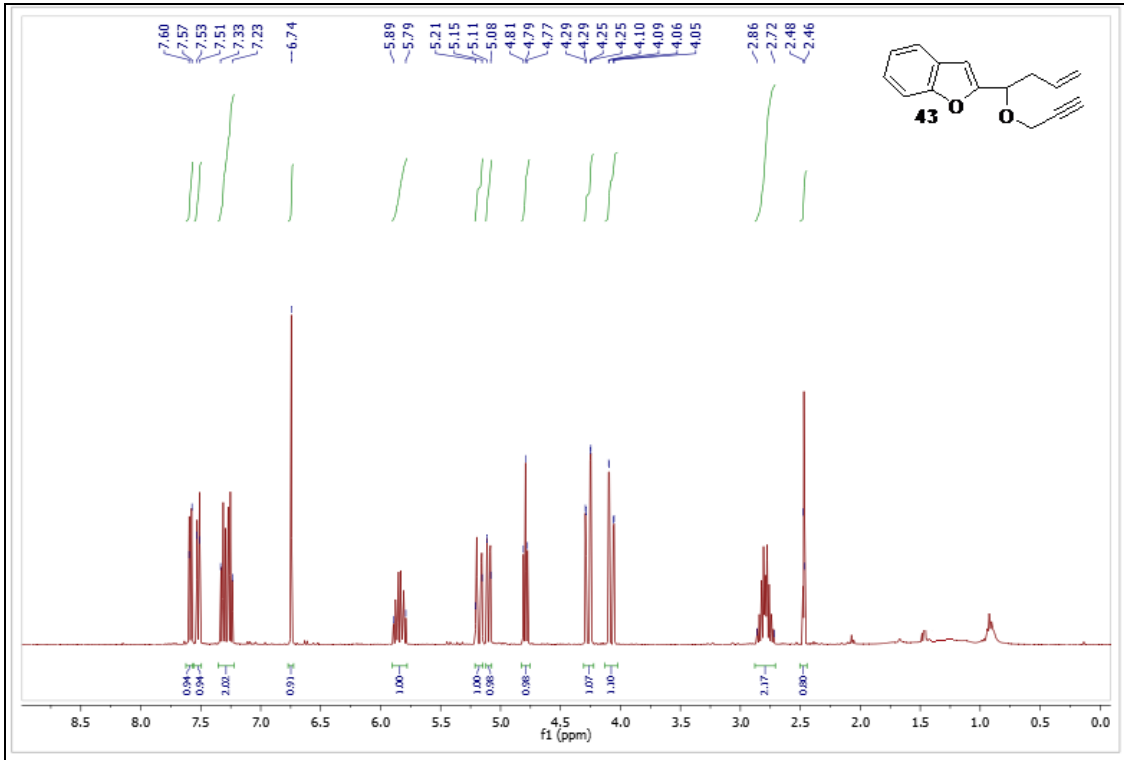
Ek 14. **41** Nolu bileşimin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



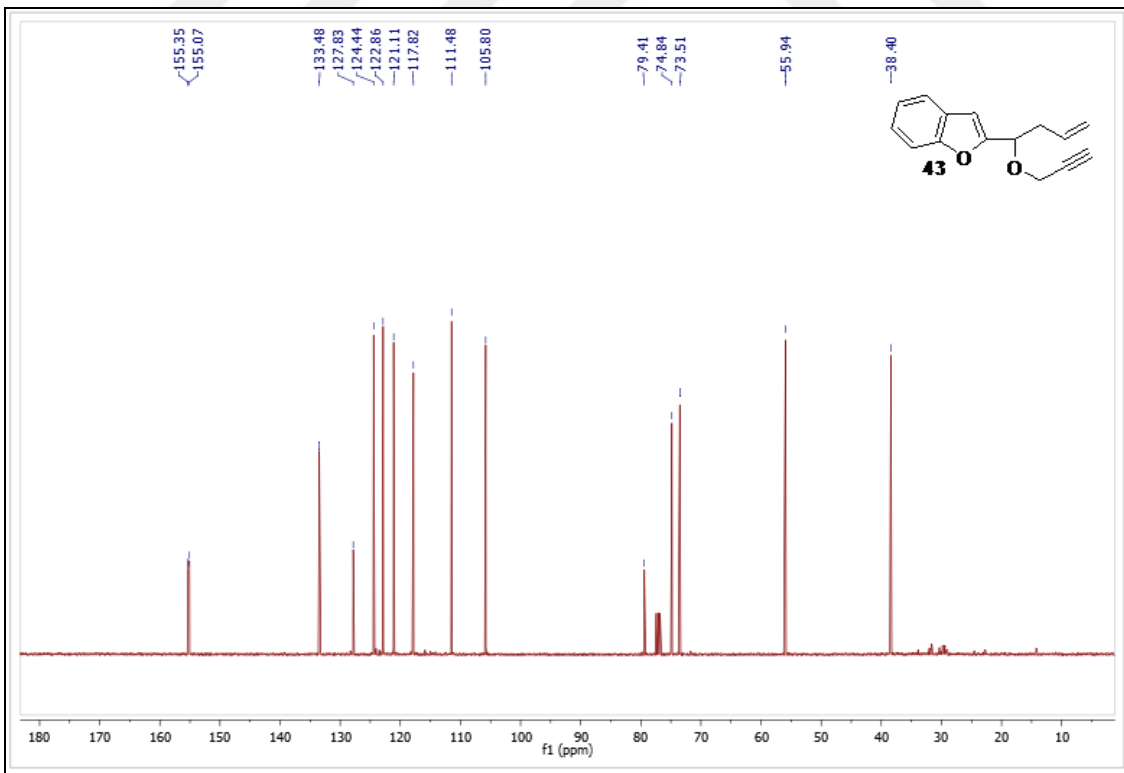
Ek 15. **42** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



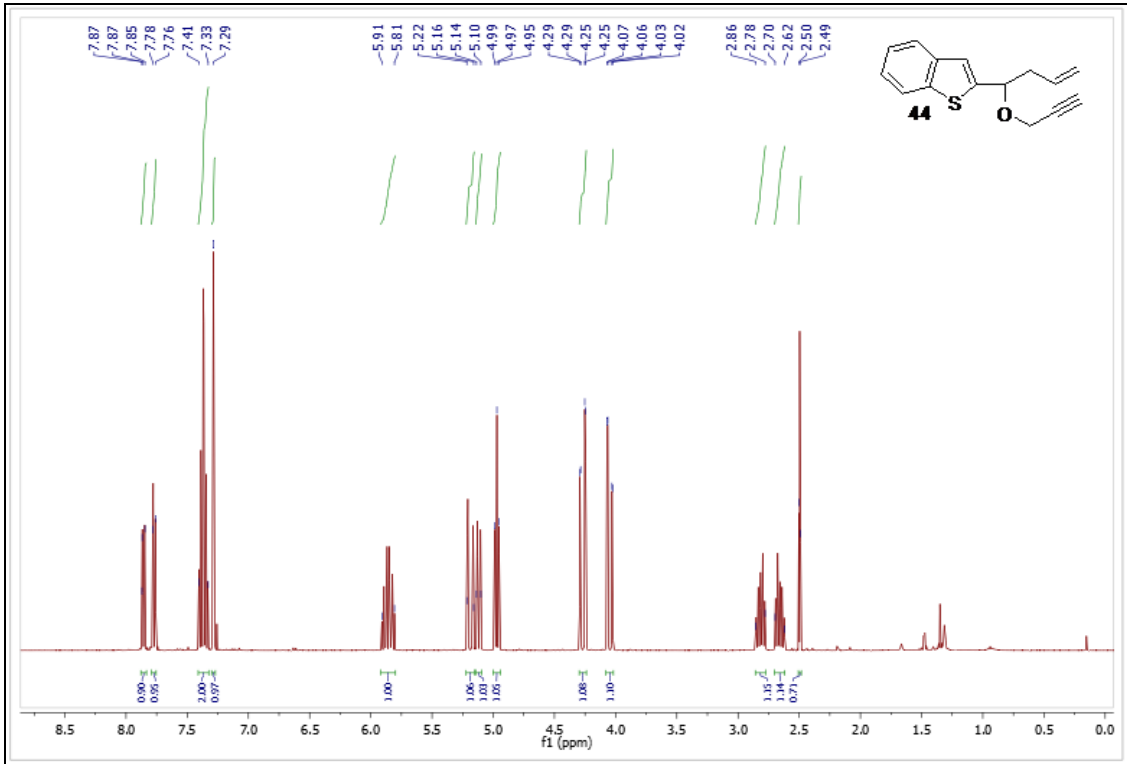
Ek 16. **42** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



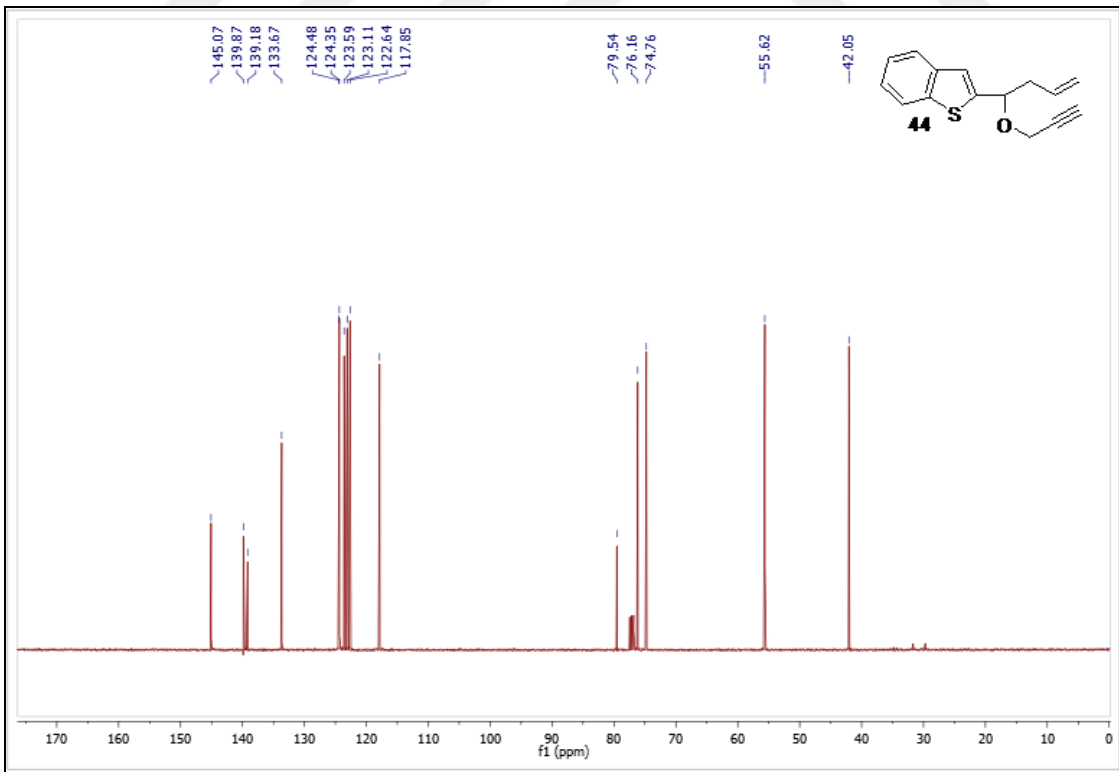
Ek 17. **43** Nolu bileşğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



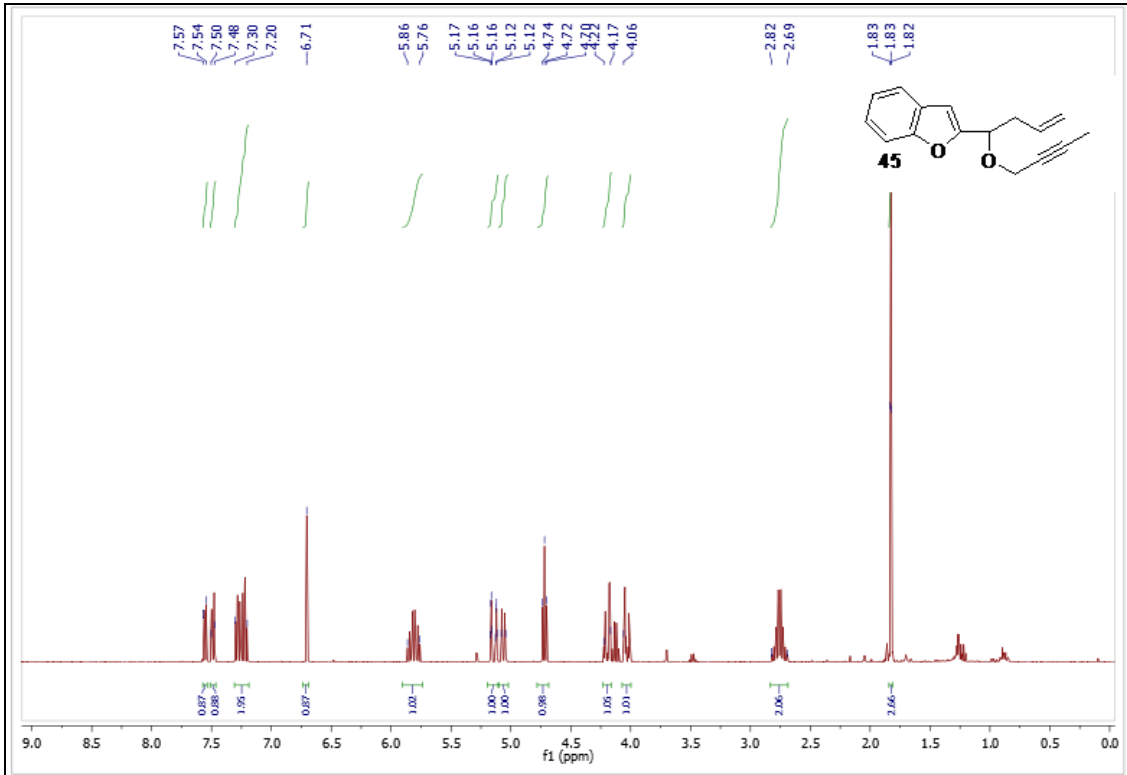
Ek 18. **43** Nolu bileşğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



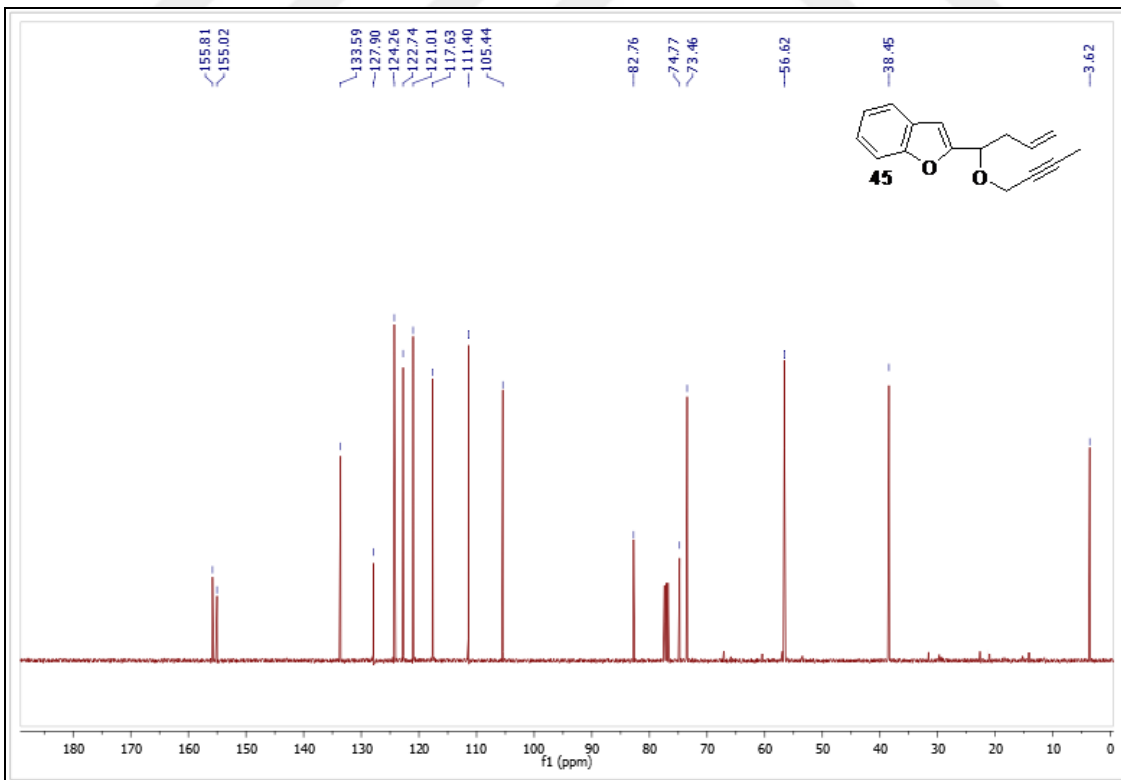
Ek 19. **44** Nolu bileşğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.



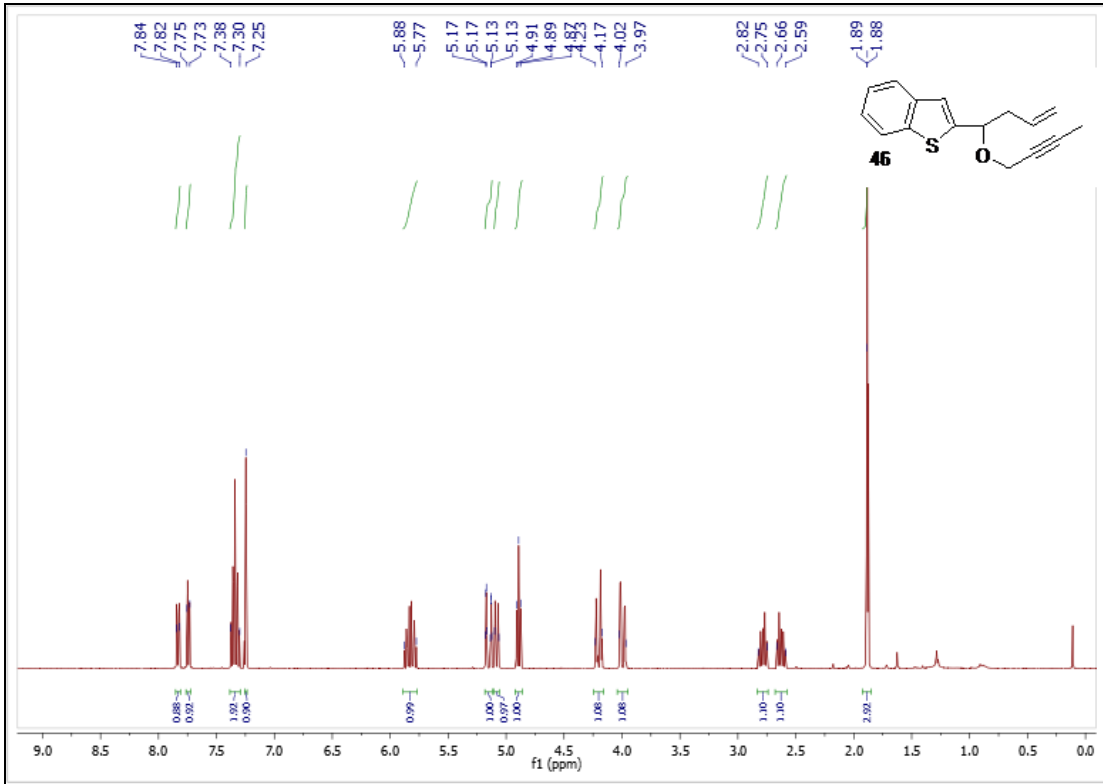
Ek 20. **44** Nolu bileşğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu.



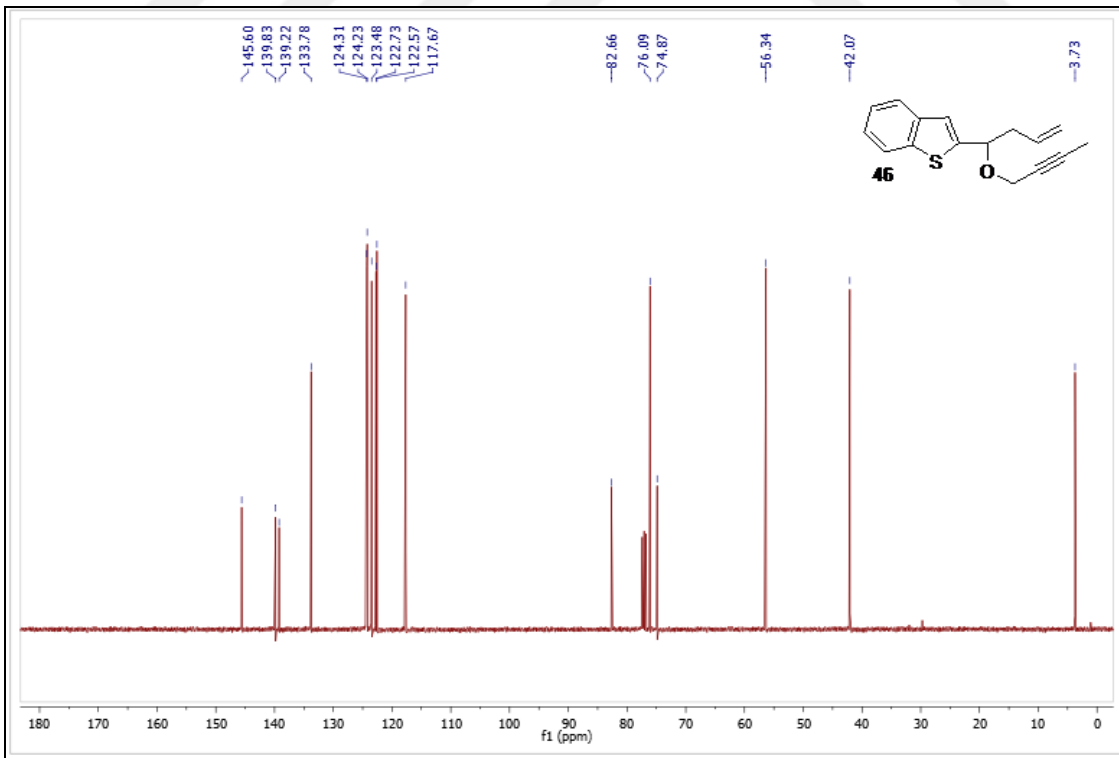
Ek 21. **45** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Ek 22. **45** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

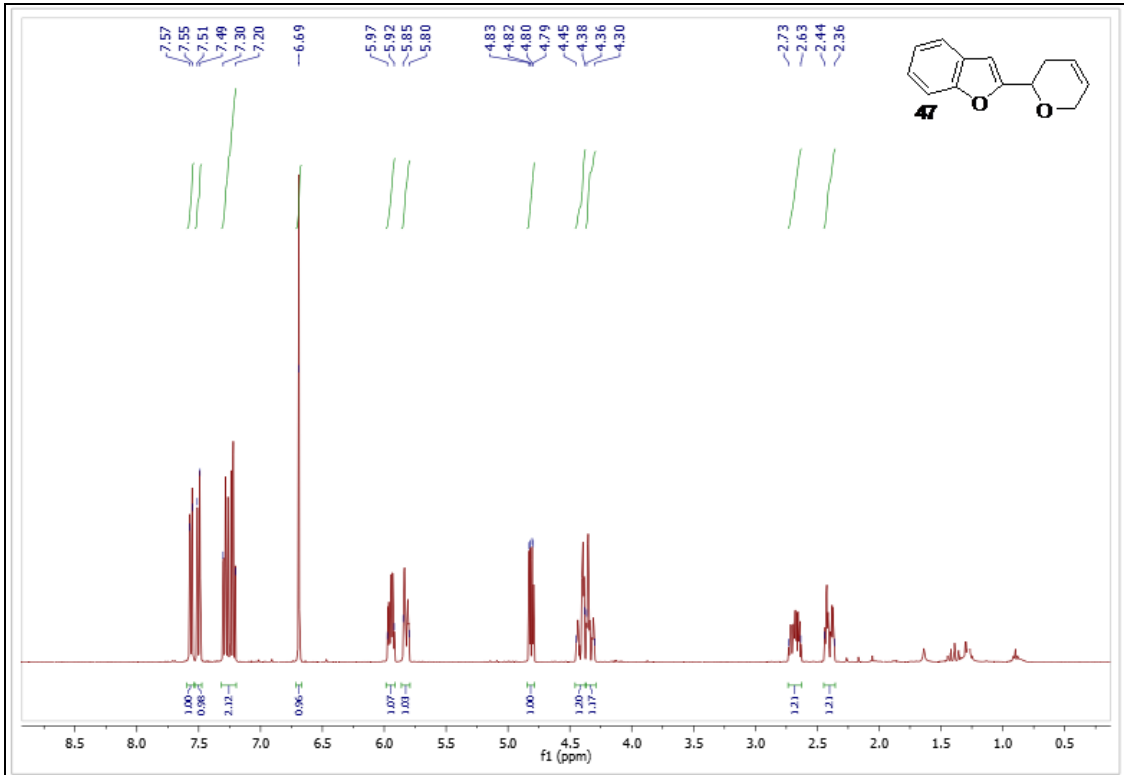


Ek 23. **46** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

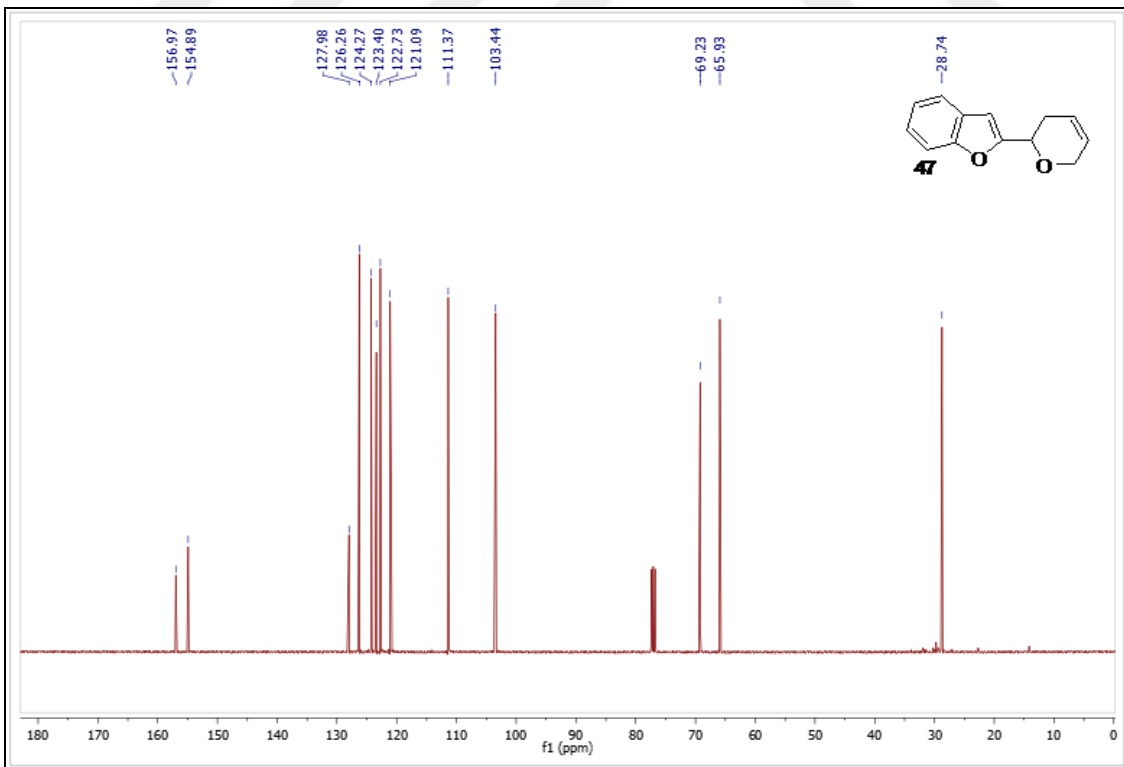


Ek 24. **46** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

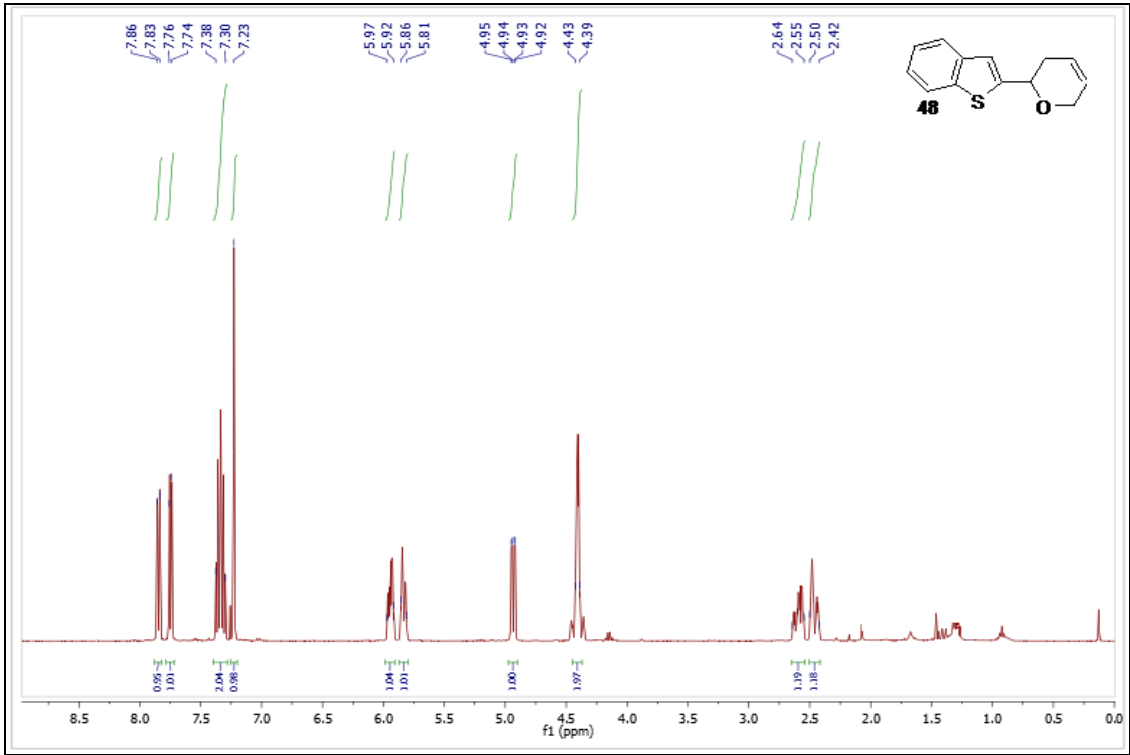




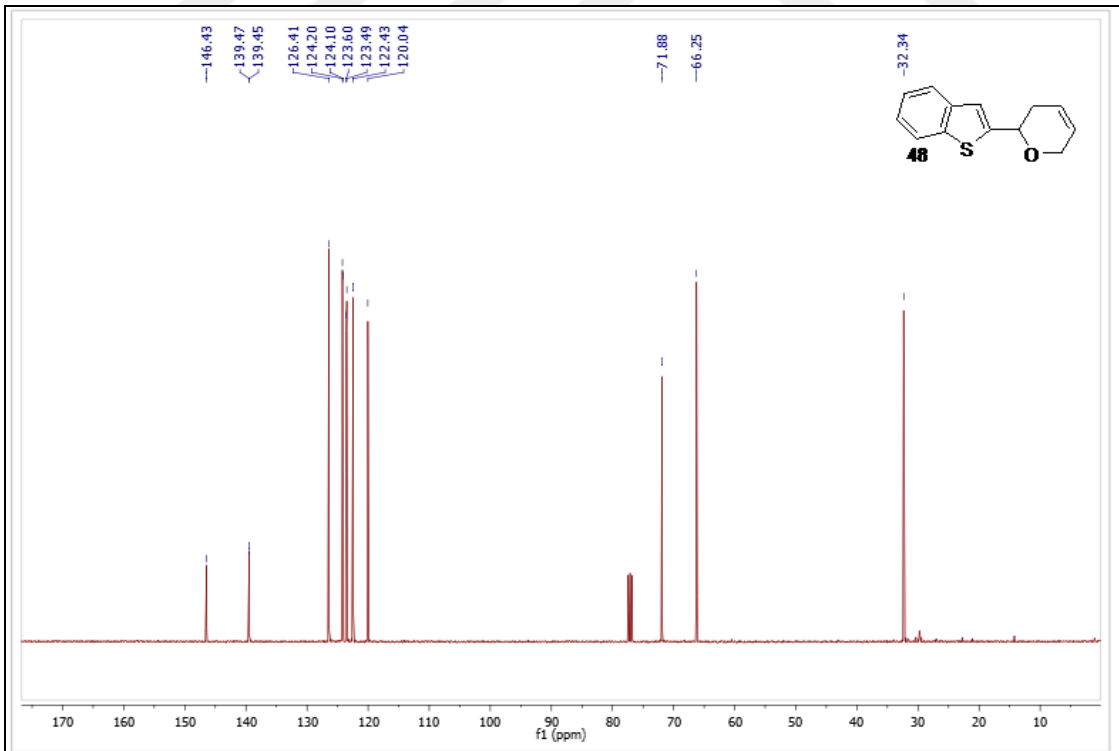
Ek 25. **47** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



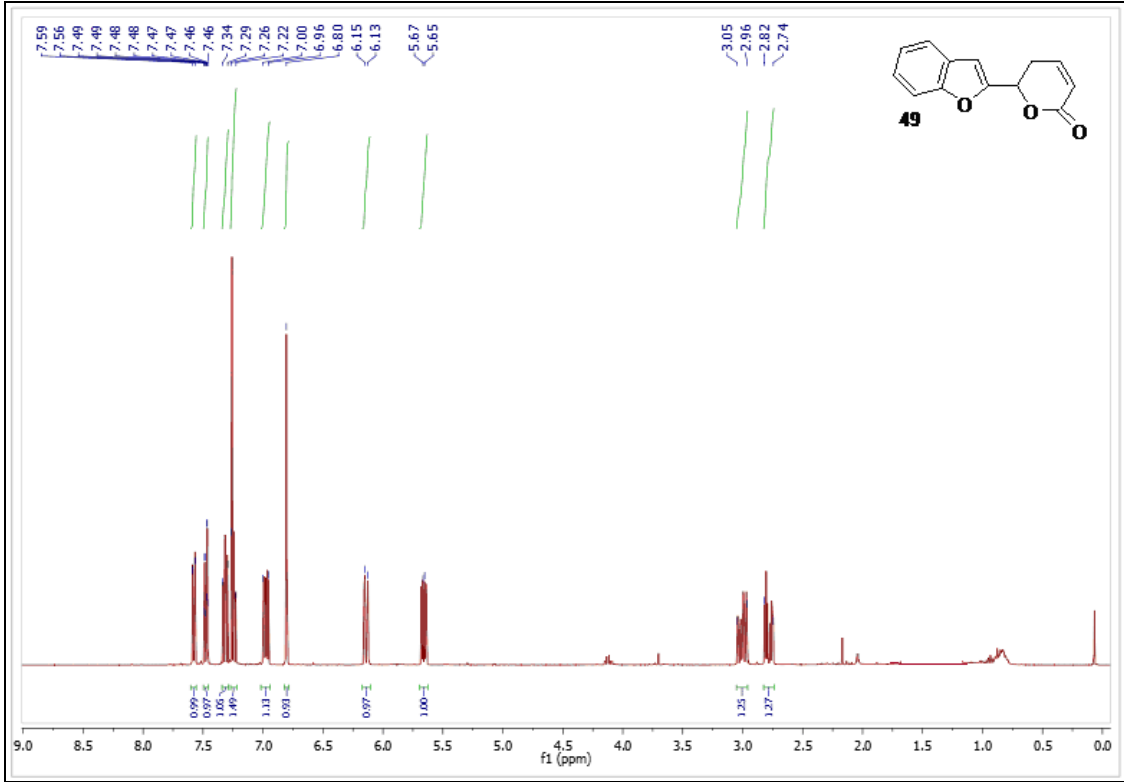
Ek 26. **47** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



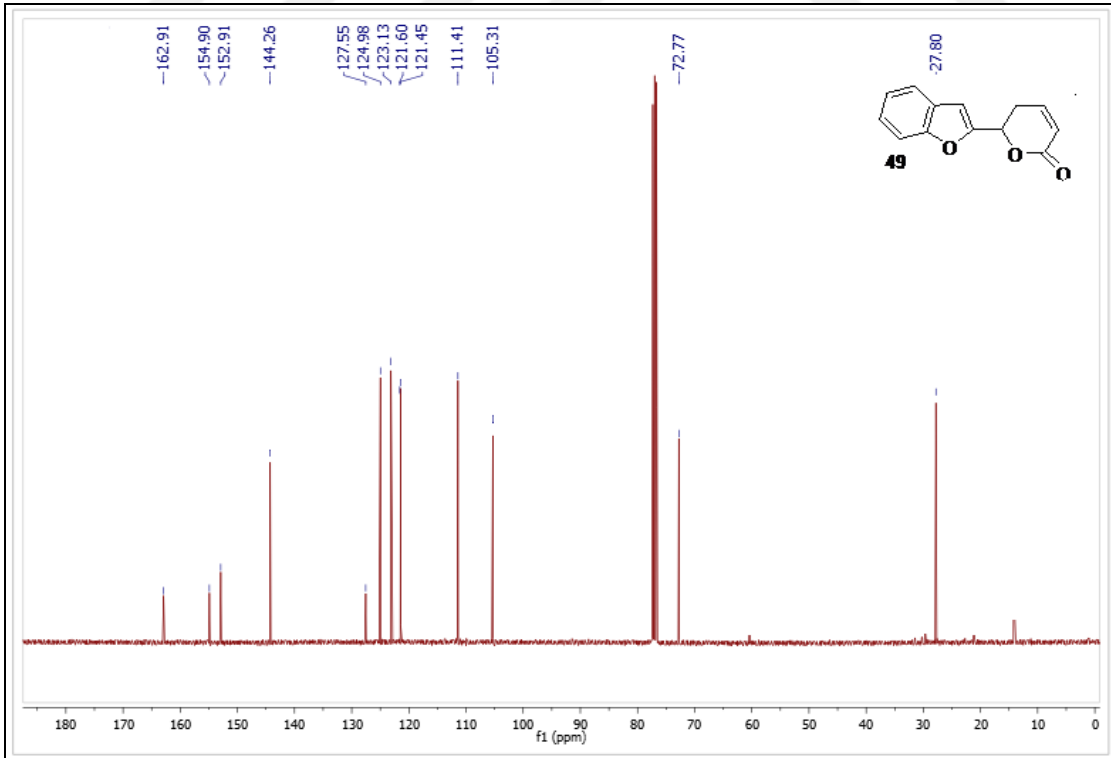
Ek 27. **48** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



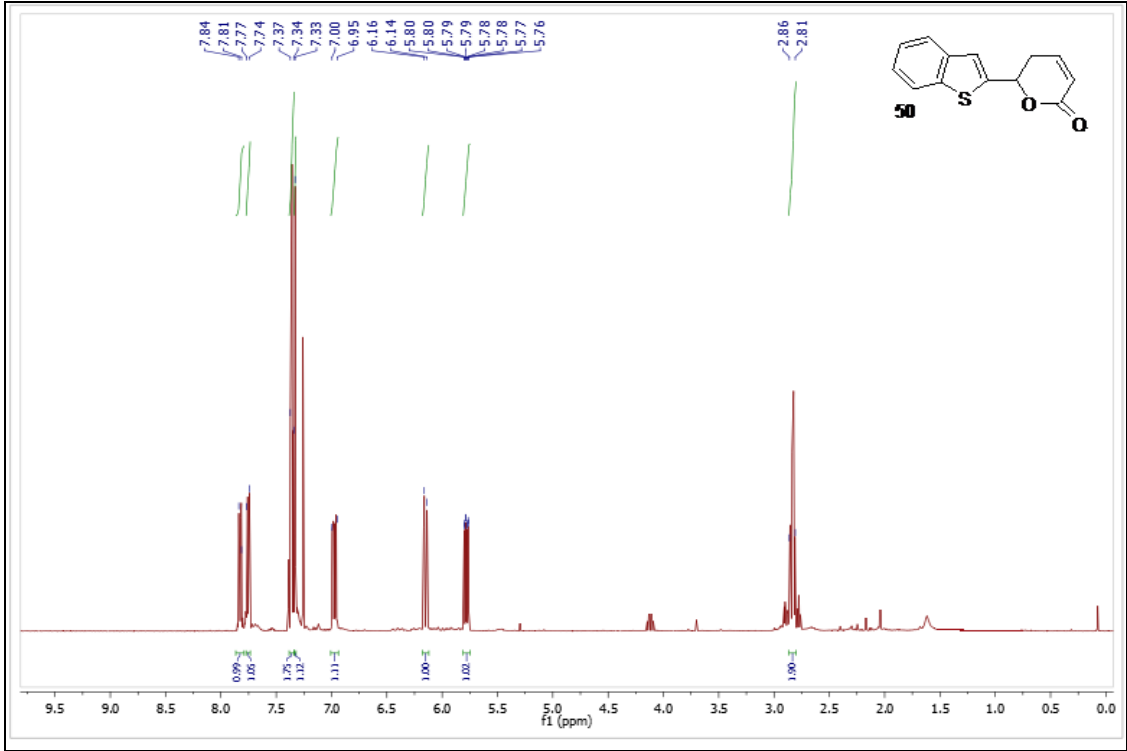
Ek 28. **48** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



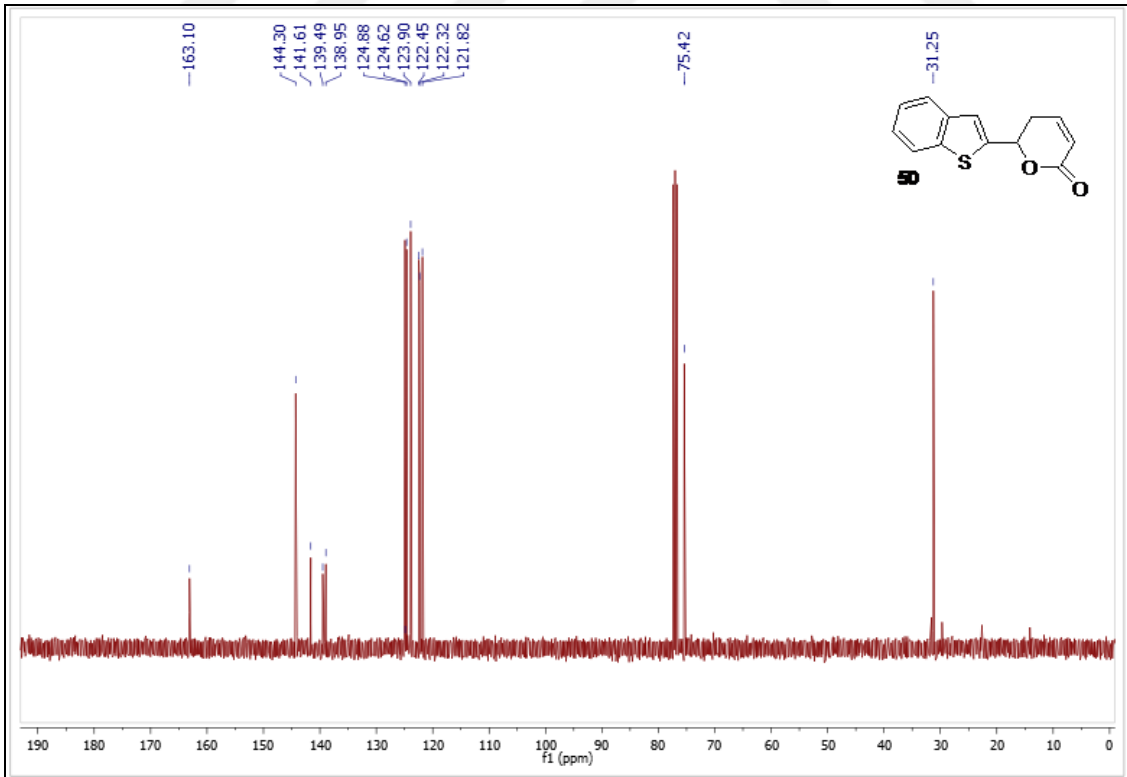
Ek 29. **49** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



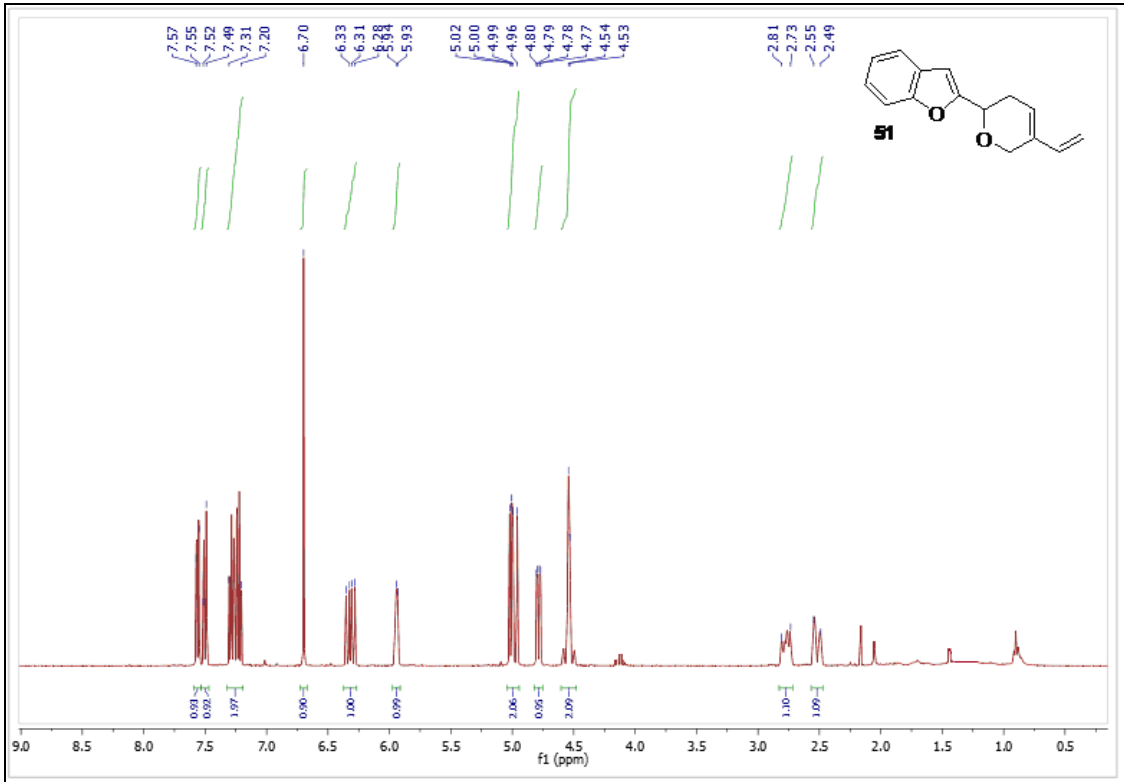
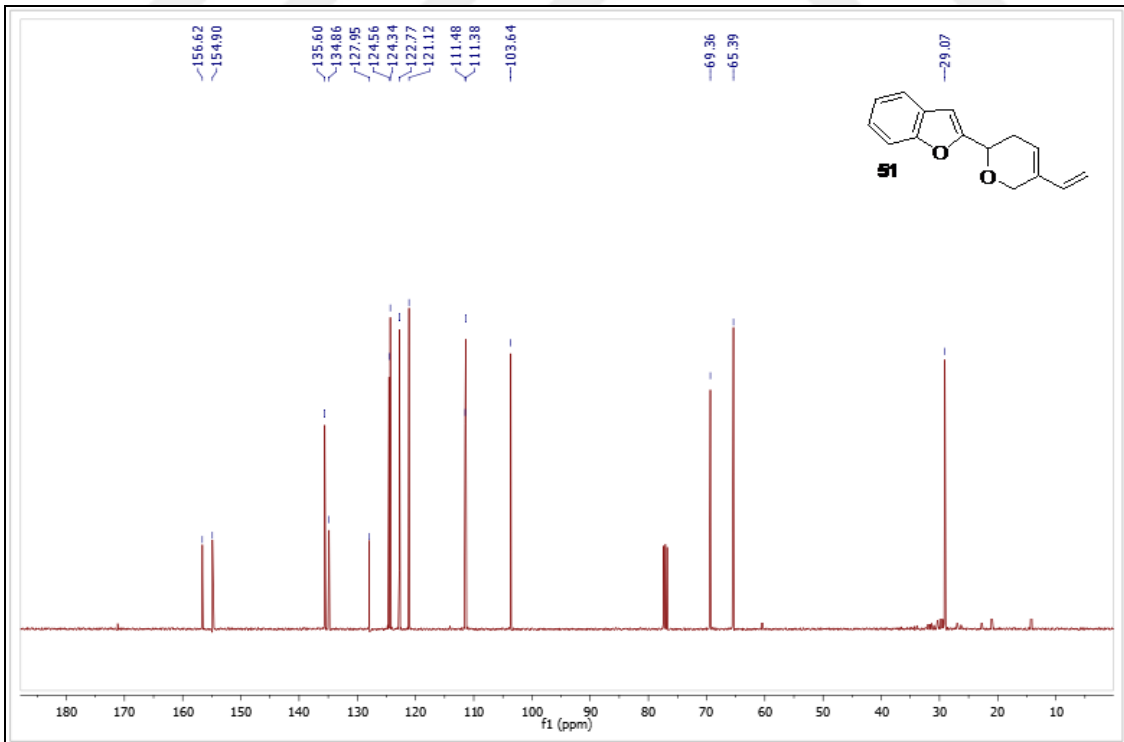
Ek 30. **49** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.

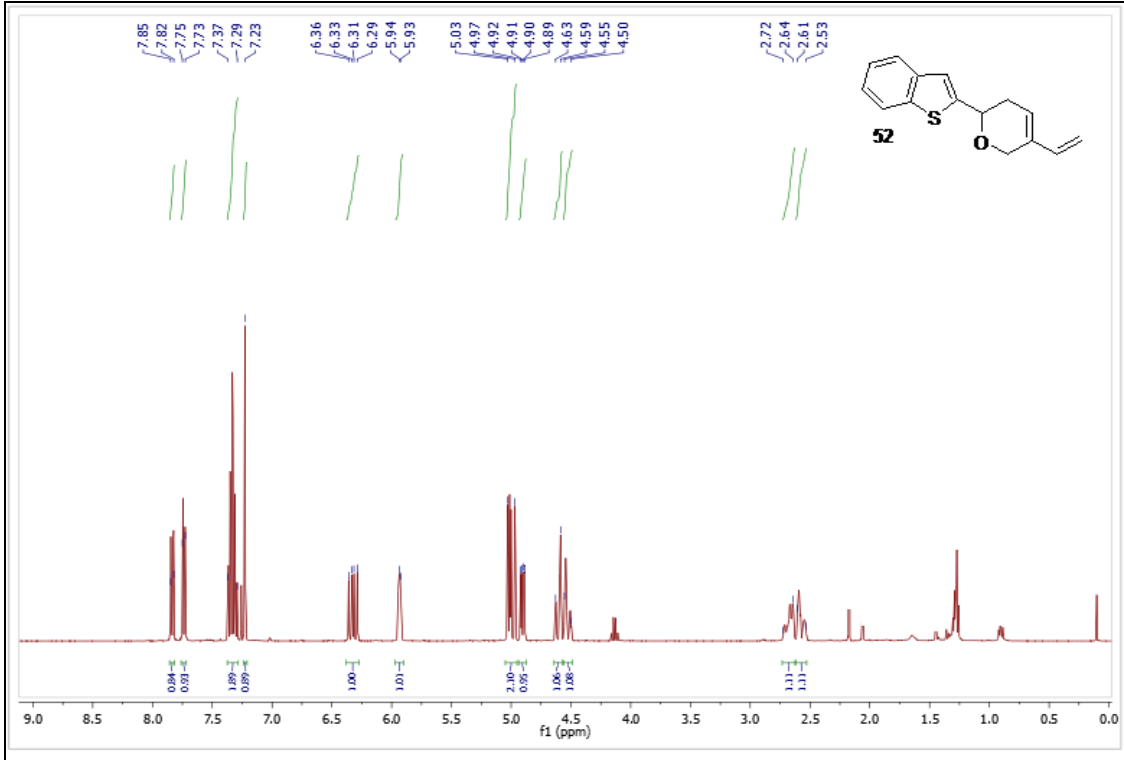


Ek 31. **50** Nolu bileşğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu.

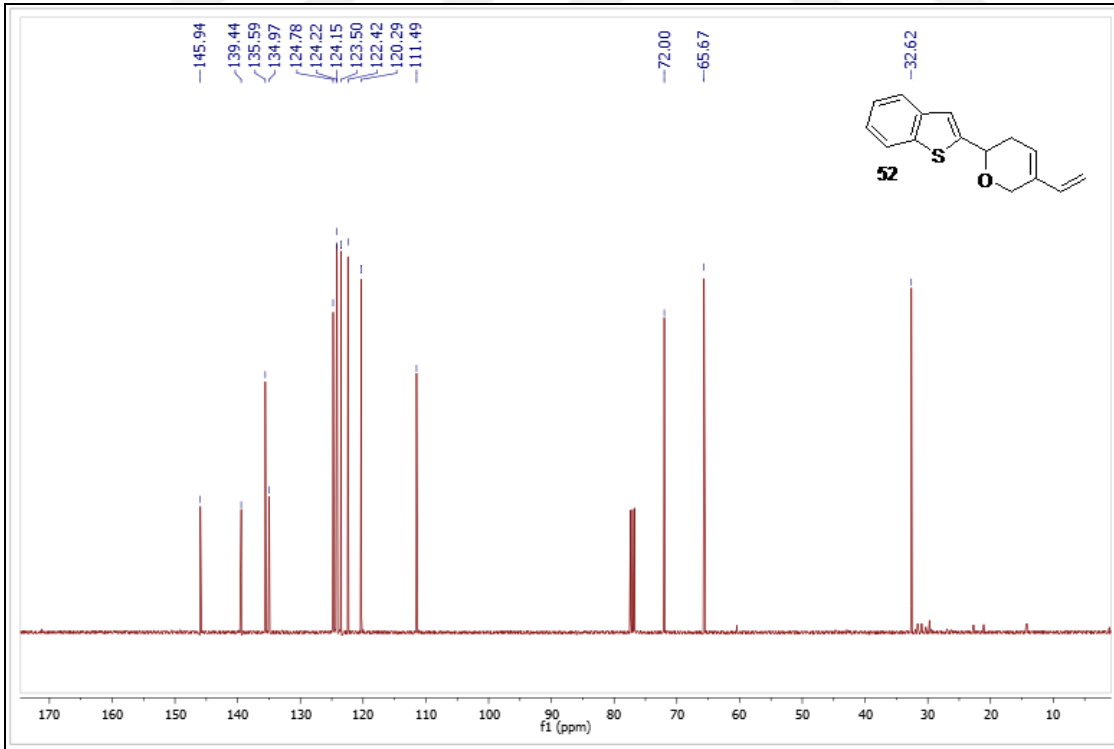


Ek 32. **50** Nolu bileşğin <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

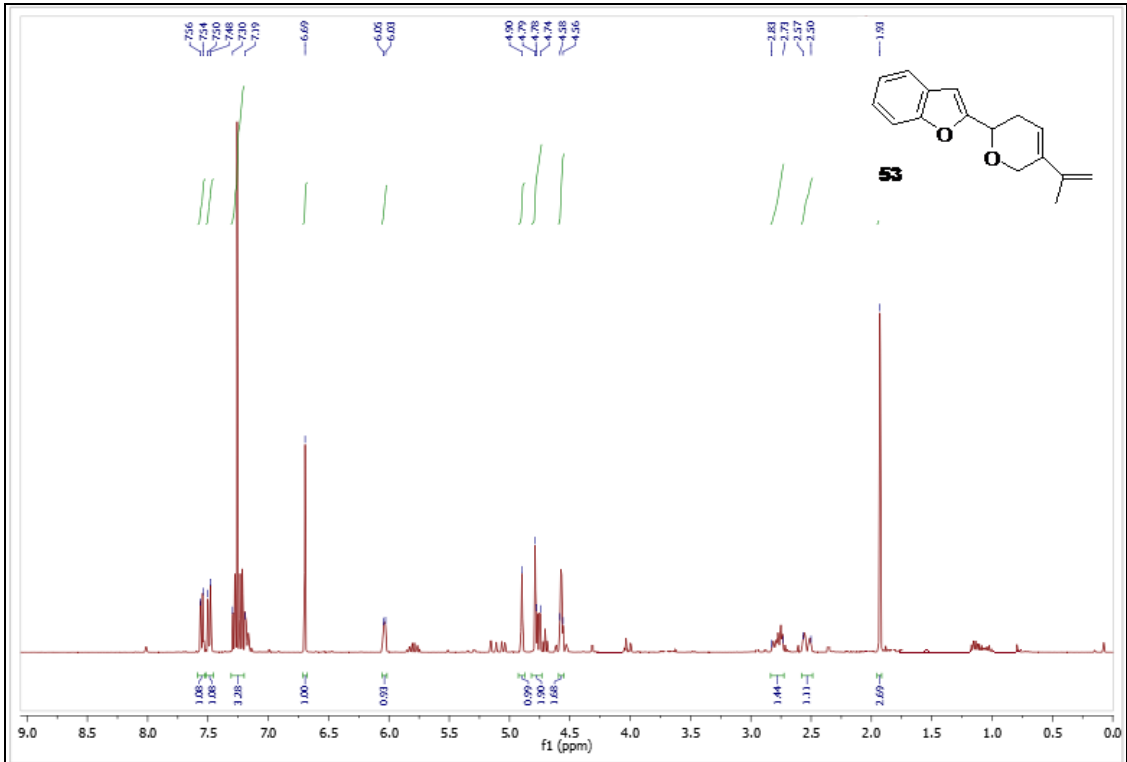
Ek 33. **51** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.Ek 34. **51** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



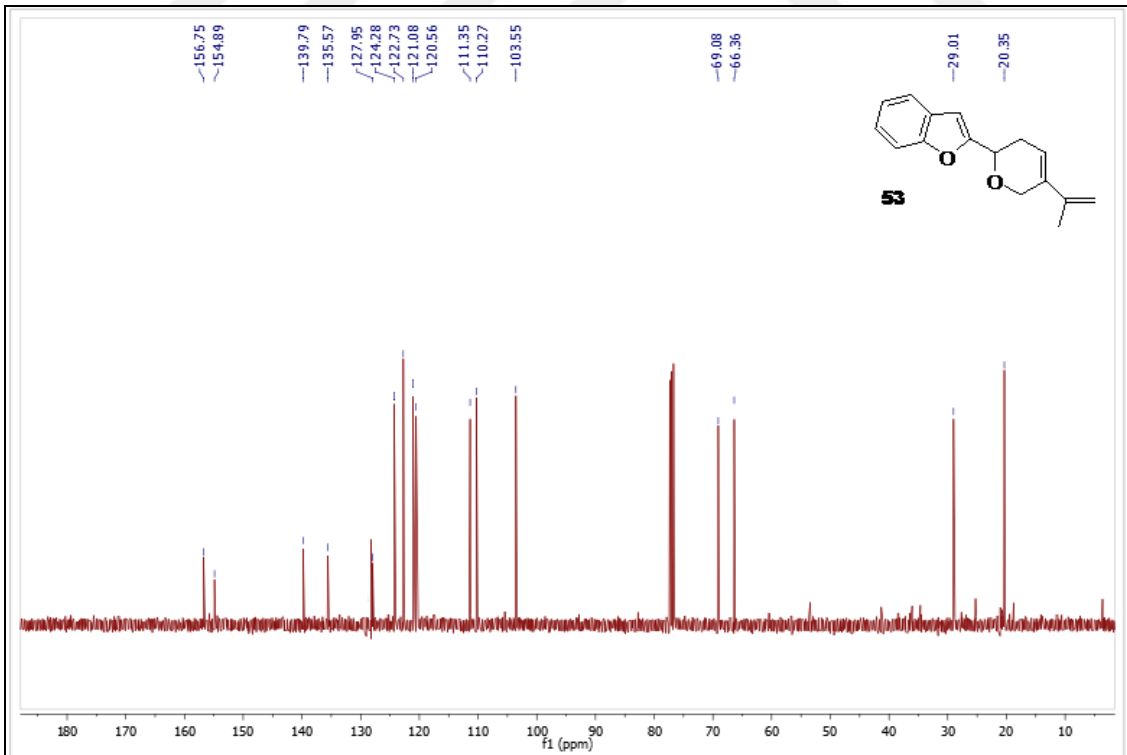
Ek 35. **52** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



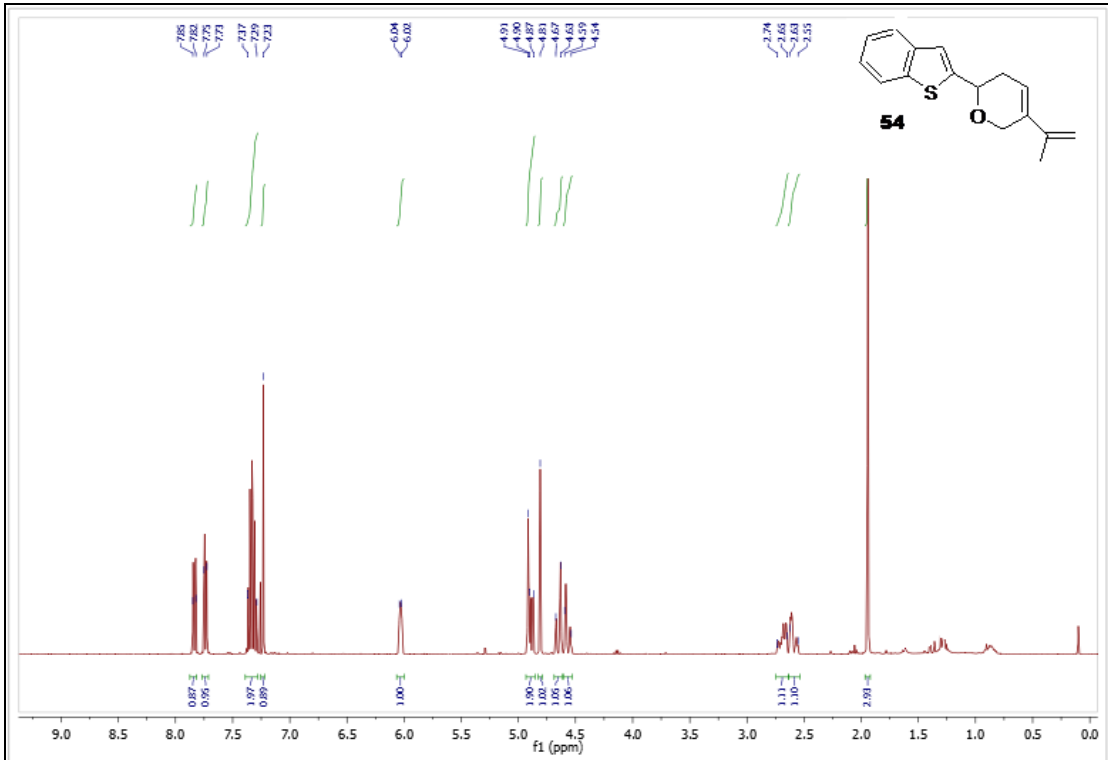
Ek 36. **52** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



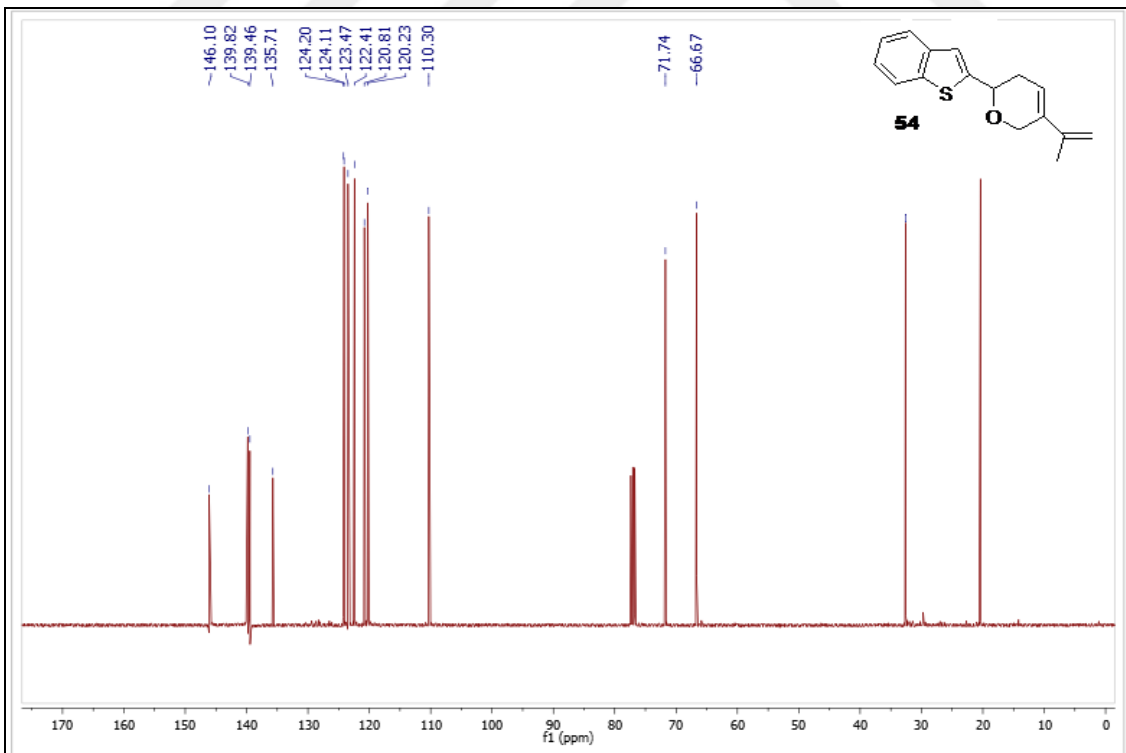
Ek 37. **53** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Ek 38. **53** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



Ek 39. **54** Nolu bileşğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.



Ek 40. **54** Nolu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu.



## ÖZGEÇMİŞ

Ekim 1992 yılında Niğde’de doğdu. İlk ve orta okulu Gazi Osman Paşa Necla İlhan İpekçi İlköğretim Okulu’nda, liseyi 50. Yıl Lisesi’nde okudu. 2010 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kimya Bölümü’nde başladığı lisans öğrenimini 2015 yılında tamamladı. 2015 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi’nde Pedagojik Formasyon Eğitim Sertifikası aldı. 2015 yılında Eylül ayında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Organik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı. Halen aynı üniversite ve aynı bilim dalında yüksek lisans öğrenimini sürdürmektedir.



**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ**  
**LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU**

Tarih: 25/12/2017

Tez Başlığı / Konusu:

**DİHİDROPIRAN TÜREVLERİNİN HALKA KAPANMA METATEZ  
TEPKİMELERİYLE STEREOSEÇİCİ SENTEZİ**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Bulgular ve Tartışma ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 12 sayfalık kısmına ilişkin, 25 /12 /2017 tarihinde tez danışmanım tarafından TURNITIN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1 (bir) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.



25/12/2017

Nalan Nuriye BÜYÜKADALI

Adı Soyadı: Nalan Nuriye BÜYÜKADALI

Öğrenci No: 159102108

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

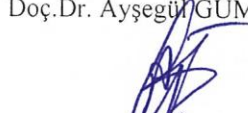
Statüsü: Y. Lisans

Doktora

**DANIŞMAN ONAYI**

UYGUNDUR

Doç.Dr. Ayşe GÜMÜŞ



(Unvan, Ad Soyad, İmza)

**ENSTİTÜ ONAYI**

UYGUNDUR

(Unvan, Ad Soyad, İmza)