

**SİKLOHEPTATRIEN'E KETEN KATILMALAR  
VE POLİHİDROKSİSİKLOHEPTAN  
TÜREVLERİNE GEÇİŞ**

**YILMAZ LEBA**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA  
ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MERSİN  
TEMMUZ – 2014**

**SİKLOHEPTATRIEN'E KETEN KATILMALAR  
VE POLİHİDROKSİSİKLOHEPTAN  
TÜREVLERİNE GEÇİŞ**

**YILMAZ LEBA**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA  
ANA BİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman  
Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ**

**MERSİN  
TEMMUZ – 2014**

Yılmaz LEBA tarafından Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ danışmanlığında hazırlanan "Sikloheptatrien'e Keten Katılmalar ve Polihidroksisikloheptan Türevlerine Geçiş" başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nevzat KÜLCÜ

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Prof. Dr. Öztekin ALGÜL

Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ

Doç. Dr. Recep ÖZEN

İmza



Yukarıdaki Jüri kararı Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../2019 tarih ve .../.../2019 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKASLAN  
Enstitü Müdürü

*Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.*

## SİKLOHEPTATRIEN'E KETEN KATILMALAR VE POLİHİDROKSİSİKLOHEPTAN TÜREVLERİNE GEÇİŞ

Yılmaz LEBA

### ÖZ

Siklitoller hem önemli biyolojik aktivitelerinden, hem de biyolojik aktif moleküllerin sentezinde önemli ara bileşikler olduklarından dolayı sentetik organik kimya için çok önemli moleküllerdir. Siklitol türevlerinin sentezi için birçok yöntem olmasına rağmen, siklitol türevleri çok yönlü kullanılabilme özelliklerinden dolayı, daha basit çıkış maddelerinden başlayan yeni yöntemlere hala ihtiyaç duyulmaktadır. Siklitol türevleri birçok bitki ve hayvan dokularında hücreler arasındaki boşluklarla bağlantı kurarlar, fosfat depolama ve transferini, hücre zarlarına protein tutunmasını sağlarlar. Ayrıca anti kanser özellik gösterirler. Bunun yanı sıra bazı disülfat siklitollerini anti-HSV aktivitesini baskılayan özelliktedirler.

Bu yüzden, bu tezde polihidroksisikloheptan türevlerinin sentezi için 1,3,5-sikloheptatrien'e keten katılma reaksiyonundan yola çıkılarak, kilit rol oynayacak bishomo ve lakton türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşikler halka açılması, diolleme reaksiyonları ile farklı stereokimyaya sahip moleküller olarak sentezlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Siklitol, Polihidroksisikloheptan, Keten katılma

**Danışman:** Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ, Mersin Üniversitesi, Kimya Bölümü

# **KETENE ADDITIONS TO CYCLOHEPTATRIENE AND TRANSITION TO POLYHYDROXYCYCLOHEPTANE DERIVATIVES**

**Yılmaz LEBA**

## **ABSTRACT**

Cyclitols are very important molecules for synthetic organic chemistry thanks to their both biological activities and as well as being important intermediates during the synthesis of biologically active molecules. Though there are already a number of methods for synthesis of cyclitol derivatives, due to the versatile usage of them, new methods involving more simple precursors are still required. Mentioning briefly the biological functions of cyclitol derivatives in a nutshell; they get in contact with the intercellular voids in various tissues, storage and transfer of phosphates, enable protein cling on the membranes; and as well as bear anti-cancer properties. In addition, some disulfate cyclitols are anti-HSV suppressors.

For this reason, bishomo and lactone have been synthesized which will be play a key role for the synthesis of polyhydroxycycloheptane derivatives through the ketene addition to 1,3,5 cycloheptatriene in thesis. In addition, molecules having various stereochemistries have been synthesized through oxidation reaction and ring spreading of these components.

**Key words:** Cyclitol, Polyhydroxycycloheptane, Ketene addition

**Advisor:** Assoc. Prof. Nermin ŞİMŞEK KUŞ, Mersin University, Department of Chemistry

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenen bir araştırma projesi olup, Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Öğrenim ve tez çalışmam boyunca her konuda benden desteğini esirgemeyen, tez çalışmalarımın bilgisi ve tecrübesiyle beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ'a,

Deneysel çalışmalarımın değerli fikir ve bilgilerini benden esirgemeyen, Arş. Gör. Özgür YILMAZ'a

Katkılarından dolayı, Esen Yıldız BEKFELAVİ'ye, Halide Sema ERDOĞAN'a ve Halil İbrahim GÖGEBAKAN'a

Karakterizasyon çalışmalarımın daha hızlı ilerleyebilmesinde bana yardımcı olan MEİTAM (Mersin İleri Teknoloji ve Araştırma Merkezi) çalışanlarından, Uzman Tuncay İNCE'ye, Uzman Fadile YALDIZ'a, Uzman Cihan GEÇGEL'e

Tüm kimya bölümü öğretim üyelerine, teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamımda beni maddi, manevi hep destekleyen, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve ilgilerini eksik etmeyen çok değerli aileme teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>ÖZ</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>IV</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI</b> .....	<b>2</b>
2.1. KETEN YAPISI.....	2
2.2. SİKLİTOLLER .....	3
2.2.1. Konduritoller .....	3
2.2.2. Quersitoller.....	4
2.2.3. İnositoller .....	5
2.3. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	6
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>13</b>
3.1. MATERYAL .....	13
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar .....	13
3.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	16
3.1.2.1. FT-IR (Kırmızı Ötesi Spektrometresi) .....	16
3.1.2.2. NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) .....	16
3.1.2.3. GC-MS (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi) .....	17
3.1.2.4. Diğer yardımcı gereçler.....	18

3.2. YÖNTEM.....	18
3.2.1. Keten Katılma Ürününün Sentezi İçin Genel Bir Metod.....	18
3.2.2. Deklorinasyon Tepkimesi İçin Genel Bir Metod.....	18
3.2.3. Oksidasyon Tepkimeleri İçin Genel Bir Metod.....	18
3.2.4. Lakton Ürününün Sentezi İçin Genel Bir Metod.....	19
3.2.5. İndirgeme Tepkimeleri İçin Genel Bir Metod.....	19
<b>4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>20</b>
4.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZİ .....	20
4.1.1. 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on'un Sentezi.....	20
4.1.2. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on'un Sentezi .....	20
4.1.3. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün Sentezi .....	21
4.1.4. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un Sentezi .....	28
4.1.5. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'ün Sentezi .....	35
4.1.6.6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un Sentezi .....	41
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ.....</b>	<b>48</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 2.1. Difenil keten sentezi .....	2
Şekil 2.2. Ketenin HOMO ve LUMO orbitalleri .....	2
Şekil 2.3. Ketenin rezonans yapıları .....	3
Şekil 2.4. Siklitol türevleri .....	3
Şekil 2.5. Konduritol diastreomerleri.....	4
Şekil 2.6. Quersitollerin izomerleri.....	5
Şekil 2.7. İnositollerin izomerleri .....	6
Şekil 2.8. 36 nolu molekülün sentezi .....	7
Şekil 2.9. Konduritol-A'nın sentezi .....	8
Şekil 2.10. Konduritol-C sentezi.....	8
Şekil 2.11. Konduritol-E sentezi .....	9
Şekil 2.12. Muco-quersitol sentezi.....	9
Şekil 2.13. Vibo-quercitol sentezi.....	10
Şekil 2.14. Gala-, proto- ve vibo-quersitollerin sentezi .....	10
Şekil 2.15. Bishomo-inositol sentezi.....	11
Şekil 2.16. Chiro-inositol sentezi .....	12
Şekil 4.1. 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on sentezi.....	20
Şekil 4.2. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on sentezi .....	21
Şekil 4.3. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol sentezi .....	21
Şekil 4.4. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol <sup>1</sup> H NMR.....	22

Şekil 4.5. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol <sup>13</sup> C NMR.....	23
Şekil 4.6. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol APT NMR .....	24
Şekil 4.7. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol COSY NMR .....	25
Şekil 4.8. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol HETCOR NMR .....	26
Şekil 4.9. 70 nolu molekülün FT-IR spektrumu .....	27
Şekil 4.10. 70 nolu molekülün GC-MS spektrumu.....	28
Şekil 4.11. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on sentezi .....	29
Şekil 4.12. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on <sup>1</sup> H NMR.....	29
Şekil 4.13. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on <sup>13</sup> C NMR.....	30
Şekil 4.14. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on APT NMR.....	31
Şekil 4.15. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on COSY NMR.....	32
Şekil 4.16. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on HETCOR NMR .....	33
Şekil 4.17. 77 nolu molekülün FT-IR spektrumu .....	34
Şekil 4.18. 77 nolu molekülün GC-MS spektrumu.....	34
Şekil 4.19. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol sentezi.....	35
Şekil 4.20. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol <sup>1</sup> H NMR.....	36
Şekil 4.21. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol <sup>13</sup> C NMR .....	36
Şekil 4.22. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol APT NMR .....	37
Şekil 4.23. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol COSY NMR .....	38
Şekil 4.24. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol H.TCOR NMR .....	39
Şekil 4.25. 78 nolu molekülün FT-IR spektrumu .....	40
Şekil 4.26. 78 nolu molekülün sentezi .....	41

Şekil 4.27. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2-on'un sentezi.....	42
Şekil 4.28. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2 on'un <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ).....	42
Şekil 4.29. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[b]furan-2 on'un <sup>13</sup> C NMR(CDCl <sub>3</sub> ).....	43
Şekil 4.30. 79 nolu molekülün FT-IR spektrumu .....	44

## SİMGELER VE KISALTMALAR

NMR: Nükleer magnetik rezonans

OsO<sub>4</sub>: Osmiyumtetraoksit

*m*-KPBA: *meta*-kloroperbenzoikasit

HOMO: Highest occupied molecular orbital

LUMO: Lowest unoccupied molecular orbital

NMO: *N*-metilmorfolin-*N*-oksit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Diklorometan (metilen klorür)

THF: Tetrahidrofuran

CHCl<sub>3</sub>: Kloroform

KMnO<sub>4</sub>: Potasyum permanganat

Zn: Çinko

LiAlH<sub>4</sub>: Lityum alüminyum hidrür

FT-IR: Fourier transform infrared spektroskopisi

GC-MS: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi

TLC: İnce tanaka kromatografisi

<sup>1</sup>H-NMR: Hidrojen NMR spektrumu

<sup>13</sup>C-NMR: Karbon NMR spektrumu

APT NMR: Attach proton test

COSY NMR: Correlation spectroscopy

HETCOR NMR: Heteronuclear correlation spectroscopy

DBU: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en

HCl: Hidroklorik asit

CDCl<sub>3</sub>: Döterokloroform

## 1.GİRİŞ

Siklobütanon halkasının eldesinde çok önemli ara ürünler olduklarından organik kimyada keten sentezlerinin önemli bir yeri vardır. İlk keten, 1905'de Staudinger tarafından yapılan difenil keten'in sentezidir [1].

Siklitoller, sentetik ara ürün olarak ve önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı sentetik organik kimyada çok büyük ilgi görmektedirler. Siklitol türevlerinin sentezi için birçok yöntem olmasına rağmen, siklitol türevleri çok yönlü kullanılabilme özelliklerinden dolayı, daha basit çıkış maddelerinden başlayan yeni yöntemlere hala ihtiyaç duyulmaktadır [2].

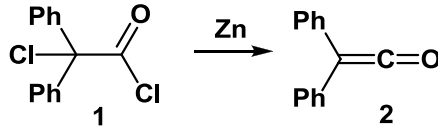
Siklitol türevlerinin biyolojik fonksiyonları geniş kapsamlıdır, birçok dokularda hücreler arasındaki boşlukla bağlantı kurarlar, fosfat depolama ve transferini, membranlara protein tutunmasını sağlarlar, ayrıca anti kanser özelliktedirler [3,4]. Bunun yanı sıra bazı disülfat siklitollerini anti-HSV aktivitesini baskılayan özelliktedir [5].

Bu nedenle tez kapsamında 1,3,5-sikloheptatrien'e keten katılma reaksiyonundan yola çıkılarak bishomo ve lakton türevleri sentezlenmiş olup, ardından farklı kimyasal reaksiyonlar ile farklı stereokimya'ya sahip siklitol türevleri sentezlenmiştir.

## 2.KAYNAK ARAŞTIRMALARI

### 2.1 KETEN YAPISI

1905 yılında Hermann Staudinger tarafından sentezlenen ve karakterize edilen ilk keten difenilketen'dir [1].



Şekil 2.1. Difenil keten sentezi

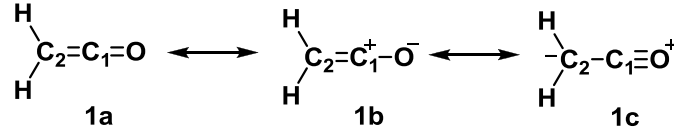
Keten türevlerinin benzersiz özellikleri, HOMO orbitallerinin keten düzlemine dik ve LUMO orbitallerinin keten düzleminde olmasından dolayı kümülen yapılarından kaynaklanmaktadır. Bu durum kısmi pozitif yükün C<sub>1</sub> atomu üzerinde iken, kısmi negatif yükün C<sub>2</sub> ve O atomları üzerinde olduğunu ortaya çıkarmaktadır.



Şekil 2.2. Ketenin HOMO ve LUMO orbitalleri

Bunun sonucu olarak nükleofiller, keten düzlemindeki C<sub>1</sub> atomuna atak yaparken, elektrofiller oksijen atomuna veya ketene dikey düzlemdeki C<sub>2</sub> atomuna beklenen atağı yapmaktadır [6].

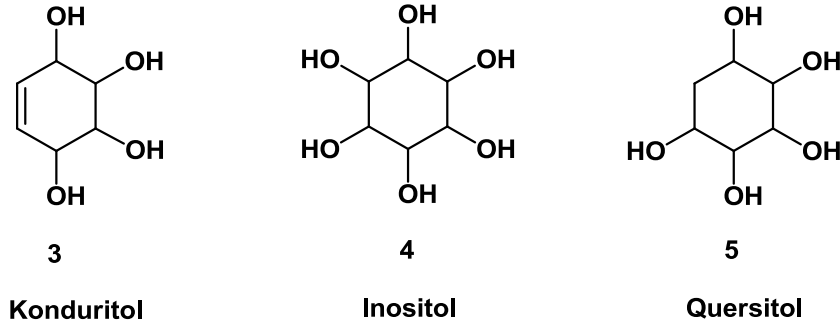
Şekil 2.3' de 1a, 1b ve 1c ketenin önemli rezonans yapılarıdır ve negatif ile pozitif yüklerin yerleri gösterilmiştir. Bu rezonans yapıları Hannay ve Smith tarafından kullanılarak ketenin dipol momentini açıklanmıştır [7].



Şekil 2.3. Ketenin rezonans yapıları

## 2.2. SİKLİTOLLER

Polihidroksisikloalkanlar, siklitoller olarak adlandırılmaktadırlar. En yaygın siklitol türevleri; konduritoller, inositoller ve quersitollerdir. Siklitoller, sentetik ara ürün olarak ve önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı sentetik organik kimyada çok büyük ilgi görmektedirler [2].



Şekil 2.4. Siklitol türevleri

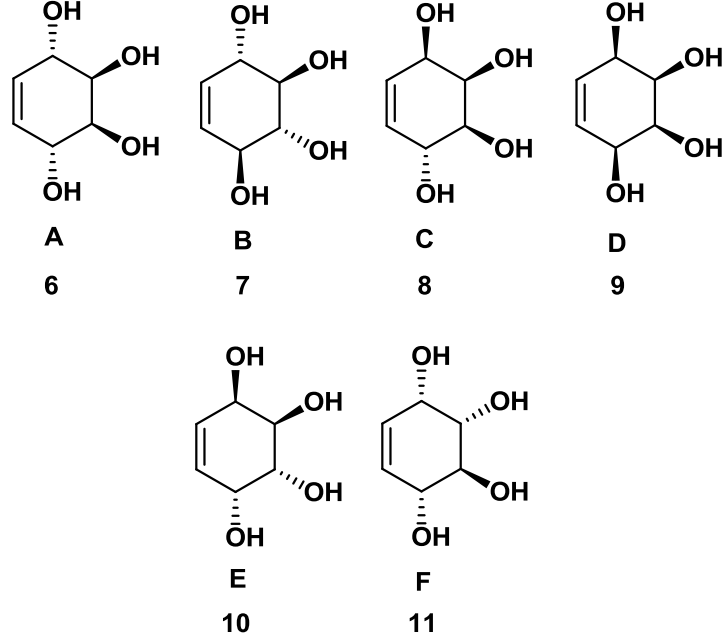
### 2.2.1. Konduritoller

1,2,3,4-tetrahidroksisikloalkanlar, konduritoller olarak adlandırılmaktadır. Glikosidaz inhibitörleri gibi biyoaktif moleküllerin hazırlanmasında başlangıç maddesi ve biyolojik aktivitelerinden dolayı siklitollerin önemli bir sınıfını temsil etmektedirler. Konduritol ve türevlerinin; antibiyotik, antilösemik ve tümör durdurucu özelliklere sahip oldukları bulunmuştur.

Konduritol, ilk kez 1908 yılında Kübler tarafından, Marsdenia Condurango bitkisinden izole edilmiştir [2]. Bundan 30 yıl sonra ise Dangschat ve Fisher tarafından bu molekülün yapısı ve konfigürasyonu aydınlatılmıştır [3,4].



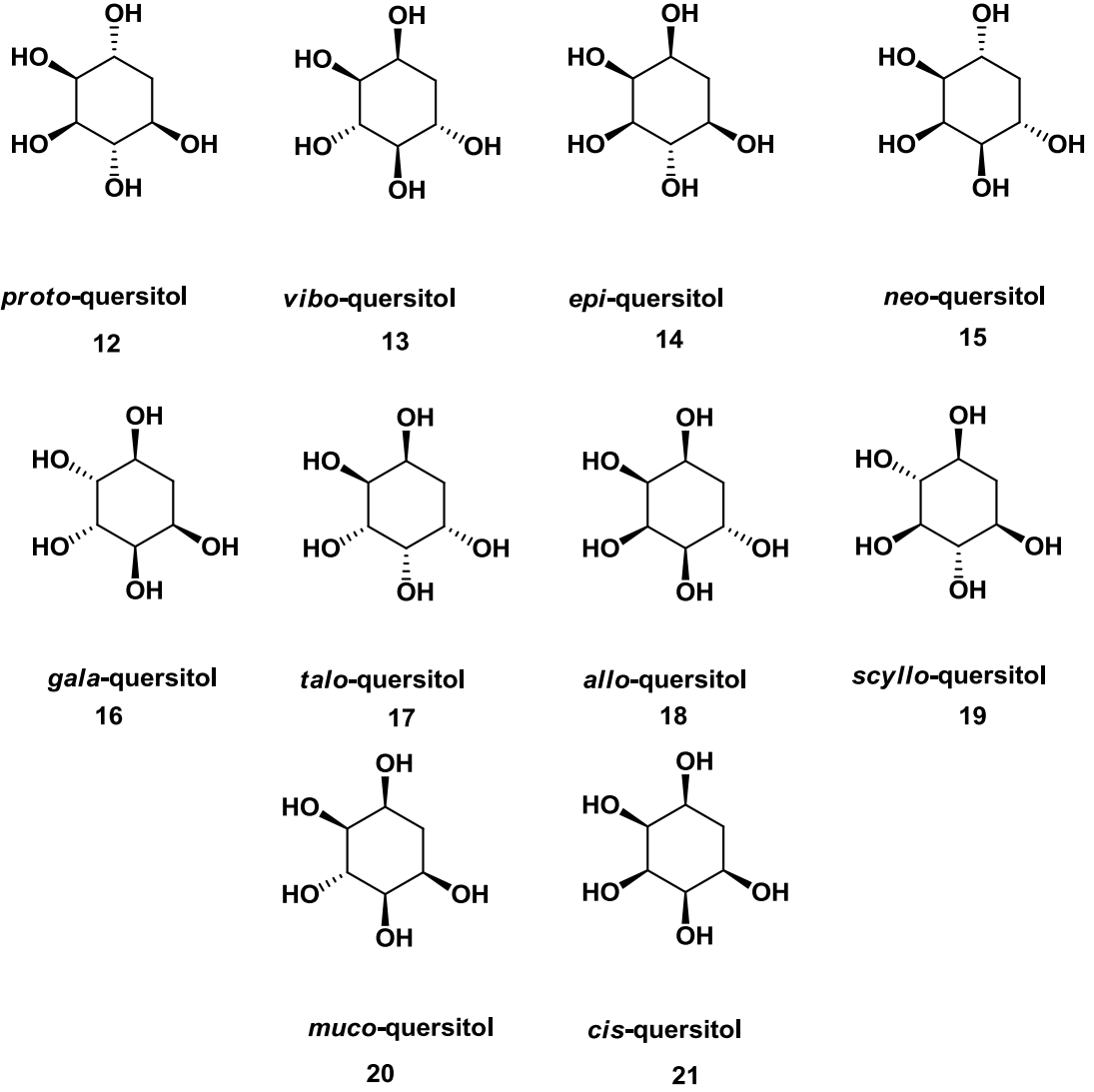
Konduritollerin 6 tane diastromeri vardır ve bunların birbirine karışmaması için A, B, C, D, E ve F harfleri ile isimlendirilmişlerdir. Konduritol A ve D simetrik, diğer 4'ü ise enantiyomer çiftidir. Doğada sadece konduritol A ve F bulunur.



Şekil 2.5. Konduritol diastreomerleri

### 2.2.2. Quersitoller

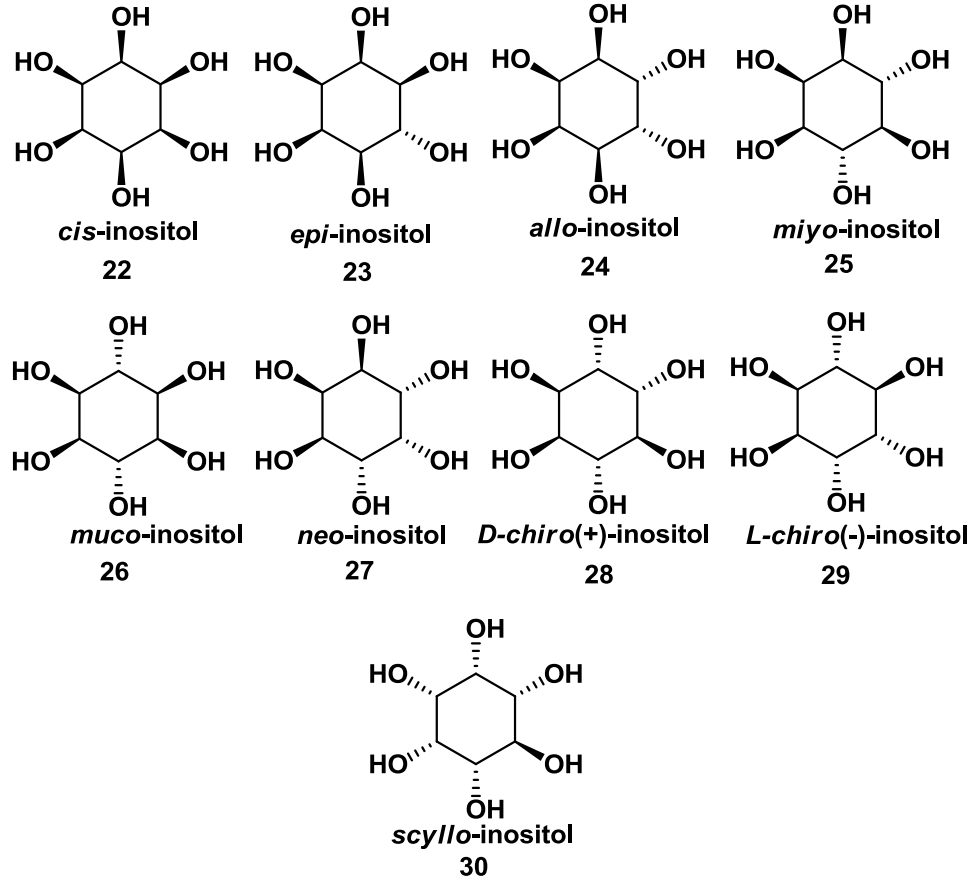
Bracannot, 1849 yılında meşe ağacının palamudundan kristalin,  $C_6H_{12}O_5$  formülüne sahip bir molekül izole etmiş ve quersitol olarak isimlendirmiştir. 1885 yılında bu bileşiğin sikloheksapentanol yapısı ve 1932 yılında konfigürasyonu belirlenmesine rağmen, 1960'lı yıllara kadar hiçbir sentez yöntemi belirlenememiştir. Quersitollerin 4 meso ve 6 DL çifti olarak 10 tane diastreomerik formu bulunmaktadır [8]. Doğada sadece 3 tanesi bulunmuştur ve sadece bitkilerde vardır. Bunlar (+)-*proto*-quersitol, (-)-*proto*-quersitol ve (-)-*vibo*-quersitol'dür.



Şekil 2.6. Quersitollerin izomerleri

### 2.2.3. İnositoller

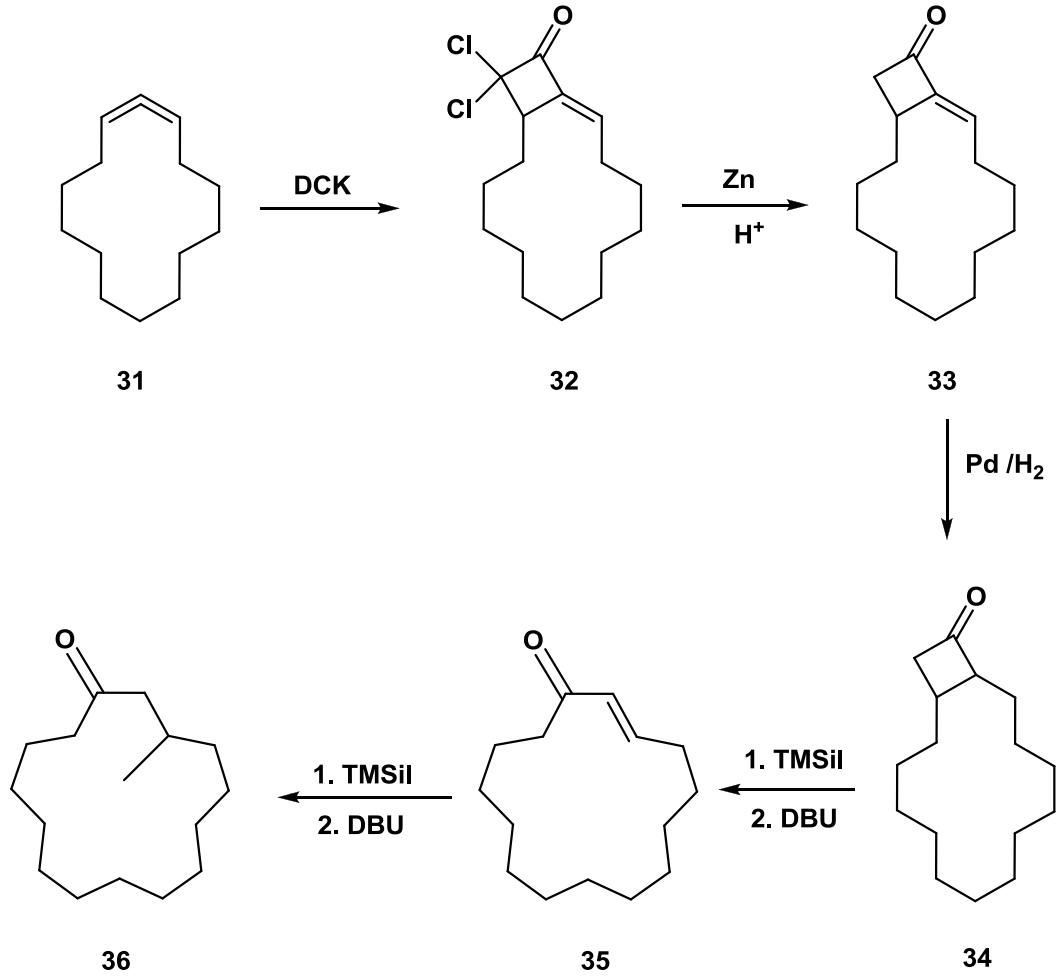
Yüzyıllar önce, Scherer tarafından sikloheksanol'ün ışığa karşı duyarlı olmayan bir izomerinden izole edilmiş ve bileşiğe inositol adı verilmiştir. Sikloheksanların bilinen bu grubunda 9 tane diastreomer vardır ve her bir karbon atomunda yer değiştirme reaksiyonu rahatlıkla gerçekleştirilebilir [9]. İnositoller ısıya, asite ve alkalilere karşı dayanıklı, kristalin ve yüksek erime noktasına sahiptir. *Neo*-inositol (27) ve *scyllo*-inositol'ün (30) de suda oldukça az çözünmesi şaşırtıcıdır. Doğada en çok bulunan stereoizomer *myo*-inositoldür (25). İnositoller, karbonhidrat türevidir fakat normal şeker olarak düşünülmemelidir.



Şekil 2.7. İnositollerin izomerleri

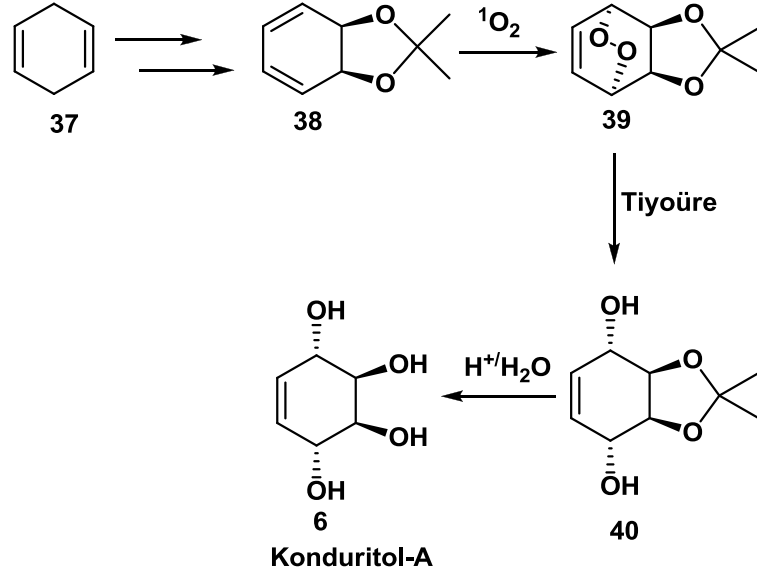
### 2.3. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

İhsan Erden ve grubu, siklotrideka-1,2-dien'e başlangıçta diklor keten katarak **33** nolu molekülü sentezlemişlerdir. Daha sonra **33** nolu molekül doyurularak **34** nolu molekül elde edilmiştir. Elde edilen **34** numaralı molekül önce trimetilsilyliyodat ve ardından DBU ile tepkiterek **35** numaralı molekül elde sentezlenmiş ve son olarak dietileter içerisinde lityum dimetilkuprat ile tepkimesiyle d,1-muskon **36** elde edilmiştir [10].



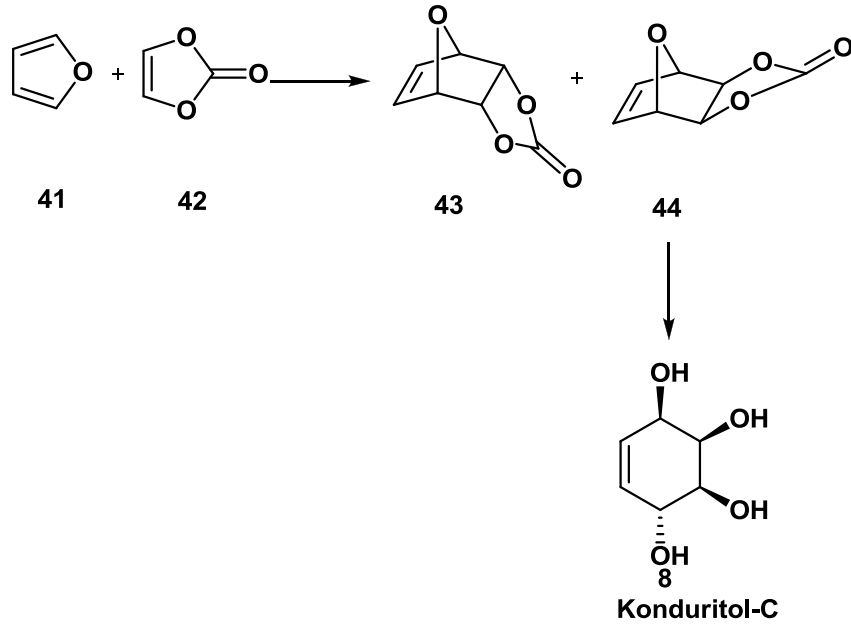
Şekil 2.8. 36 nolu molekülün sentezi

Balcı ve arkadaşları, 1,4-sikloheksadienden yola çıkarak verimli ve stereospesifik Konduritol-A'nın (6) sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentetik stratejileri C<sub>2</sub> ve C<sub>3</sub> karbonlarının KMnO<sub>4</sub> ile yükseltgenmesi ve C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub> karbonlarının fotooksjenasyonudur [11].



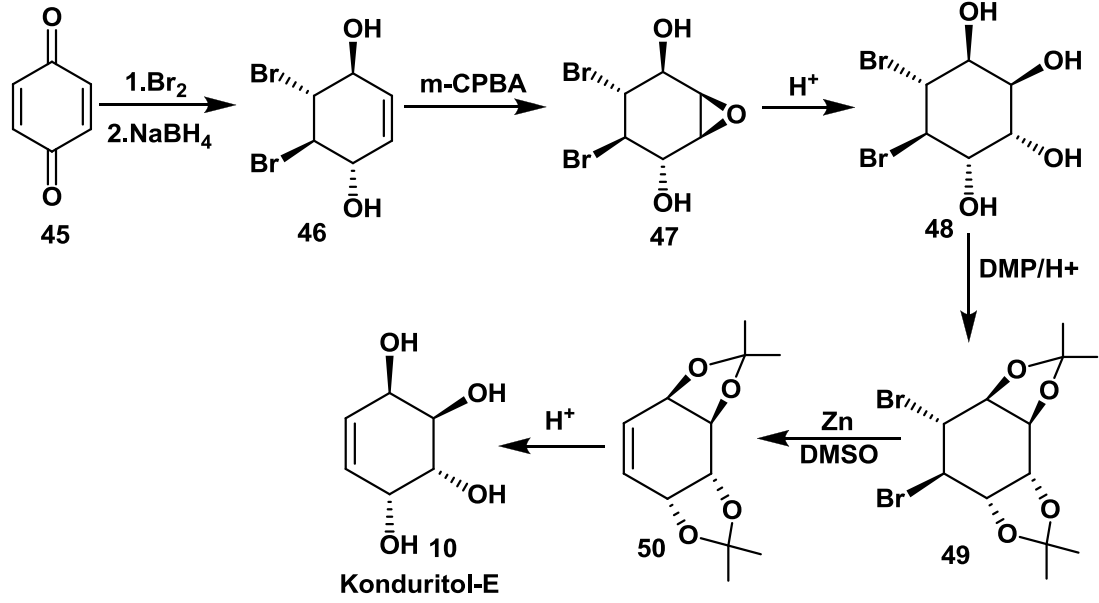
Şekil 2.9. Konduritol-A'nın (6) sentezi

Nakajima [12] ve Berchtold [13] *cis*-benzendiol ve *trans*-benzendiol'den yola çıkarak Konduritol-C'yi sentezlemişlerdir. Yorev ve Zefirov Konduritol-C'nin stereospesifik ve kısa bir sentezini geliştirmişlerdir. Furan ve etilen karbonatın [4+2] siklokatılması ile **23** ve **24** nolu *endo*- ve *ekzo*-katılma ürünlerini sentezlemişlerdir. Daha sonra karbonat grubunun ayrılmasının ardından, asidik ortamda protonlama yapılarak Konduritol-C (**8**) sentezlenmiştir [12].



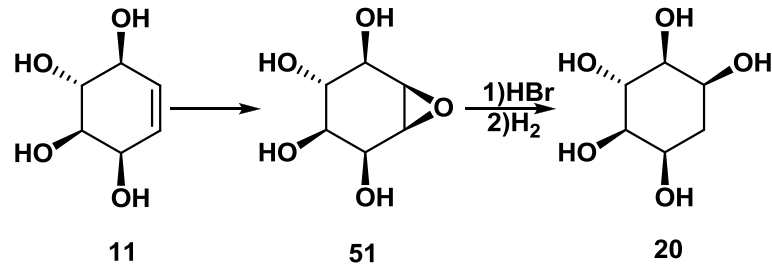
Şekil 2.10. Konduritol-C (8) sentezi

Balcı ve arkadaşları, Konduritol-E (**10**) için *p*-benzokininon'dan başlayan yeni ve stereospesifik sentez yöntemi geliştirmişlerdir [14].



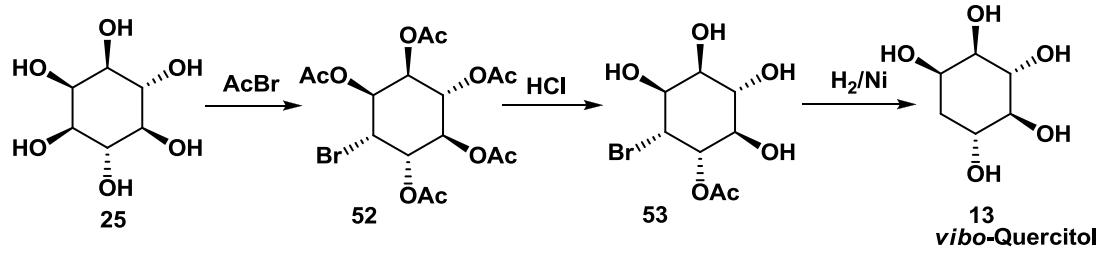
Şekil 2.11. Konduritol-E (**10**) sentezi

Nakajima, Konduritol-F'den (**11**) başlayan *muco*-quersitol (**20**) sentezini gerçekleştirmiştir.



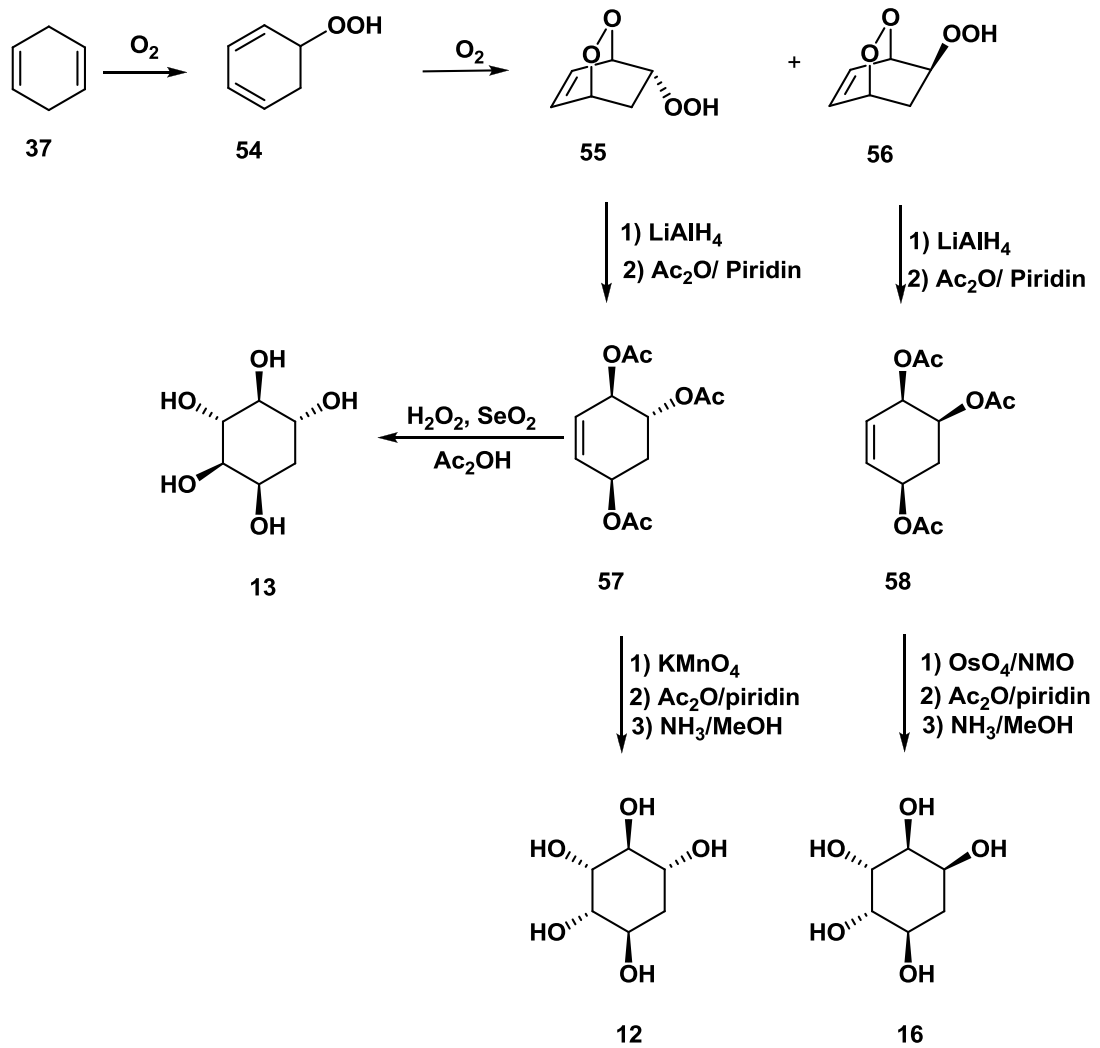
Şekil 2.12. *muco*-quersitol (**20**) sentezi

McCasland ve Horswill doğal *myo*-inositol'den (**25**) yola çıkarak *vibo*-quersitol'ü (**13**) sentezlemişlerdir. Bu sentezde *myo*-inositol ilk önce asetil bromür ile muamele edildikten sonra HCl ile reaksiyona sokularak **54** nolu molekül sentezlenmiş ve ardından hidrojenasyon reaksiyonu ile *vibo*-Quercitol (**13**) elde edilmiştir [15].



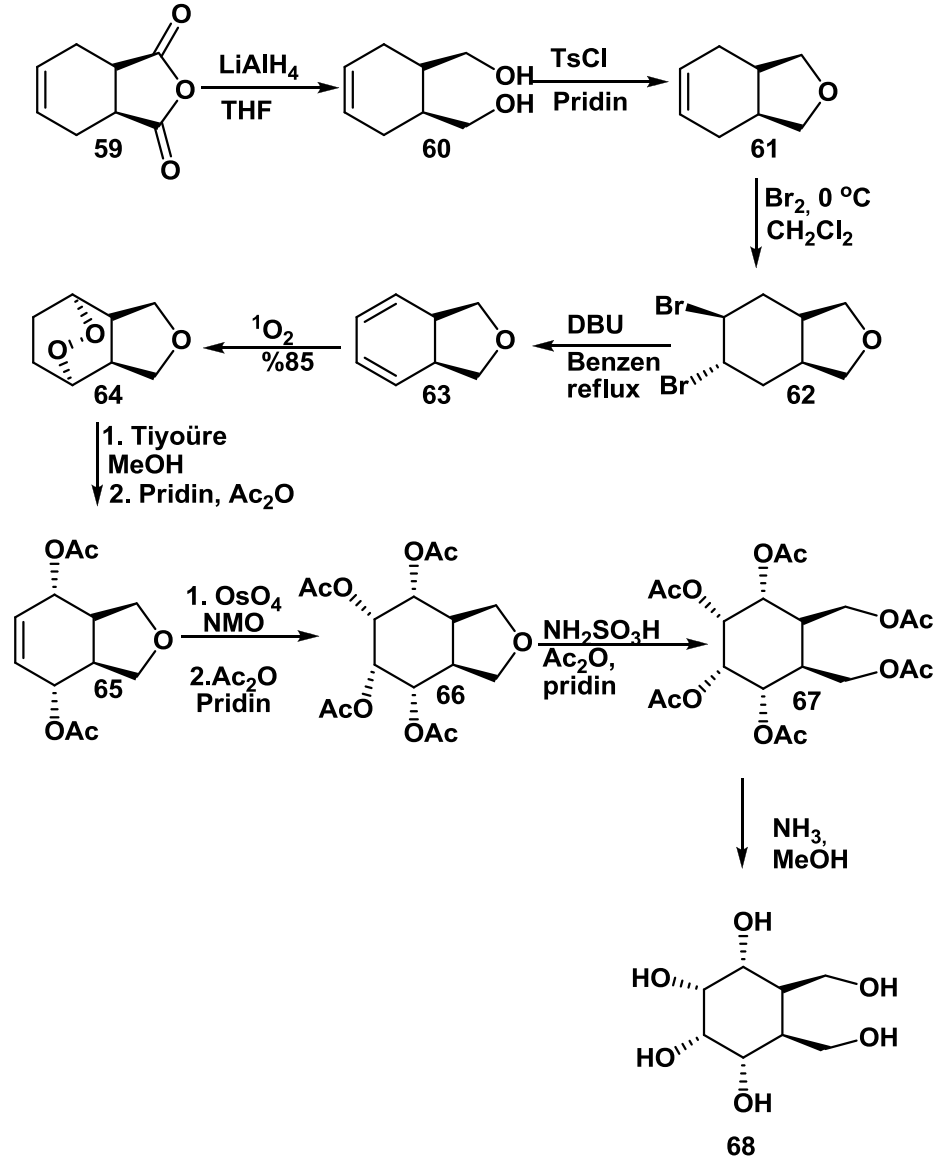
Şekil 2.13. *vibo*-Quercitol (13) Sentezi

Balcı, rasemik *proto*-quersitol için kısa, verimli ve stereospesifik bir sentez geliştirmiştir. 1,4-sikloheksadien'den yola çıkarak *proto*-quersitol (12), *vibo*-quersitol (13) ve *gala*-quersitol'ün (16) sentezini başarmıştır [16].



Şekil 2.14. *gala*-, *proto*- ve *vibo*-quersitollerin sentezi

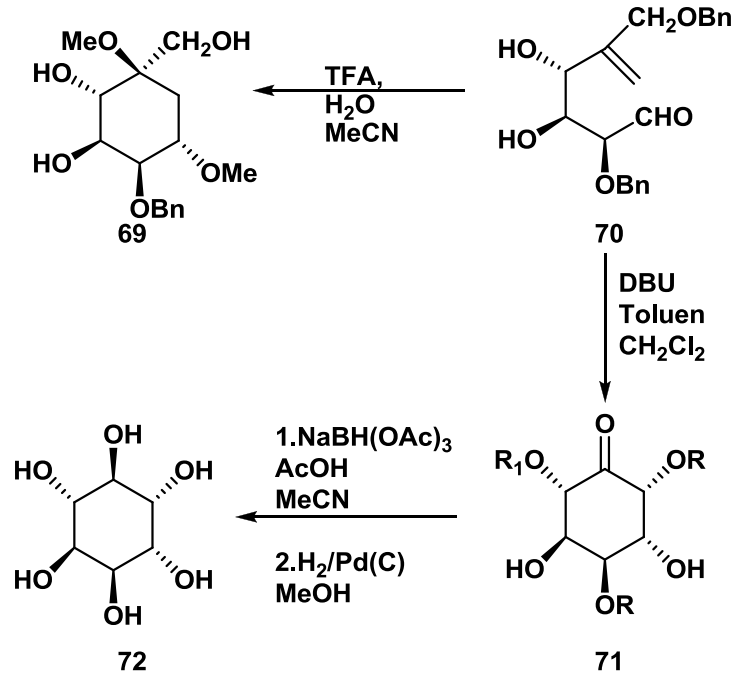
Balcı ve grubu, glikosidaz inhibitörü olan *bishomo*-inositol'ün (68) sentezini stereoselektif sentezini yüksek verimle gerçekleştirmişlerdir [17].



Şekil 2.15. *Bishomo*-inositol'ün (68) sentezi

Literatürde inositollerle ilgili yapılan bir diğer çalışma ise 3-bisglikosidazdan başlayarak heksoz-5-ulozes'in (70) intramoleküler aldol siklizasyonu ile *chiro*-inositol (72) sentezidir [18].





Şekil 2.16. *chiro*-inositol (72) sentezi

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. MATERYAL

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

###### 3.1.1.1. 1,3,5-Sikloheptatrien

Kapalı formülü:  $C_7H_8$ , Molekül ağırlığı: 92,14 g/mol, Yoğunluğu: 0.888 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -80 °C, Kaynama noktası: 116 °C, Katalog numarası: 544-25-2, Marka: Merck

###### 3.1.1.2. Çinko

Sembol: Zn, Molekül ağırlığı: 63.8 g/mol, Yoğunluğu: 7,14 g/mL (25 °C), Erime noktası: 419,53 °C, Kaynama noktası: 907 °C, Katalog numarası: D138401, Marka: Sigma Aldrich

###### 3.1.1.3. Dietileter

Kapalı formülü:  $C_4H_{10}O$ , Molekül ağırlığı: 74.12 g/mol, Yoğunluğu: 0.7134 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 34.6 °C, Katalog numarası: 60-29-7, Marka: Merck

###### 3.1.1.4. Fosforil Klorür

Kapalı formülü:  $POCl_3$ , Molekül ağırlığı: 153.33 g/mol, Yoğunluğu: 1.645 g/mL (25 °C), Erime noktası: 1.25 °C, Kaynama noktası: 105.8 °C, Katalog numarası: 100-25-87-3, Marka: Merck

#### 3.1.1.5. Trikloroasetil Klorür

Kapalı formülü:  $C_2OCl_4$ , Molekül ağırlığı: 181.832 g/mol, Yoğunluğu: 1.62 g/mL (20 °C), Kaynama noktası: 117.9 °C, Katalog numarası: 76-02-8, Marka: Merck

#### 3.1.1.6. Asetikasit

Kapalı formülü:  $C_2H_4O_2$ , Molekül ağırlığı: 60.05 g/mol, Yoğunluğu: 1.049 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 117-118 °C, Alevlenme noktası: 40°C, Erime noktası: 16.2 °C, Katalog numarası: 320099, Marka: Sigma Aldrich

#### 3.1.1.7. Osmiyumtetraoksit

Kapalı formülü:  $OsO_4$ , Molekül ağırlığı: 254.23 g/mol, Kaynama noktası: 130 °C, Erime noktası: 39.5-41 °C , Katalog numarası: 419494-1G, Marka: Merck

#### 3.1.1.8. 4-metil morfilin N-oksit

Kapalı formülü:  $C_5H_{11}NO_2$ , Molekül ağırlığı: 117.15 g/mol, Erime noktası: -20 °C, Kaynama Noktası: 118.5 °C, Yoğunluğu: 1.13 g/mL (25°C), Katalog numarası: 258822, Marka: Sigma Aldrich

#### 3.1.1.9. Aseton

Kapalı formülü:  $C_3H_6O$ , Molekül ağırlığı: 58.08 g/mol, Erime noktası: -95 °C, Kaynama Noktası: 56-57 °C, Yoğunluğu: 0.791 g/mL (25°C), Katalog numarası: 67-64-1, Marka: Sigma Aldrich

#### 3.1.1.10. Meta-kloroperbenzoikasit

Kapalı formülü:  $ClC_6H_4CO_3H$ , Molekül ağırlığı: 172.57 g/mol, Erime noktası: 69-71 °C, Katalog numarası: 273031-25G, Marka: Sigma Aldrich

#### 3.1.1.11. Sodyum bikarbonat

Kapalı formülü:  $\text{NaHCO}_3$ , Molekül ağırlığı: 84.007 g/mol, Erime noktası: 50 °C, Kaynama Noktası: 851 °C, Yoğunluğu: 2.20 g/mL (25°C), Katalog numarası: 144-55-8, Marka: Sigma Aldrich

#### 3.1.1.12. Kloroform

Kapalı formülü:  $\text{CHCl}_3$ , Molekül ağırlığı: 119.38 g/mol, Yoğunluğu: 1.492 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 60.5-61.5 °C, Erime noktası: -63 °C, Katalog numarası: 107024, Marka: Merck

#### 3.1.1.13. Lityumalüminyumhidrür

Kapalı formülü:  $\text{LiAlH}_4$ , Molekül ağırlığı: 37.95 g/mol, Yoğunluğu: 0.917 g/mL (25 °C), Erime noktası: 150 °C, Katalog numarası: 16853-85-3, Marka: Merck

#### 3.1.1.14. Tetrahidrofuran

Kapalı formülü:  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ , Molekül ağırlığı: 72.11 g/mol, Erime noktası: -108.4°C, Kaynama Noktası: 66°C, Yoğunluğu: 0.8812 g/mL (25°C), Katalog numarası: 109-99-9, Marka: Sigma Aldrich

#### 3.1.1.15. Metalik Sodyum

Sembolü: Na, Molekül ağırlığı: 22.9 g/mol, Yoğunluğu: 0.968 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 883 °C, Erime noktası: 97.72°C

#### 3.1.1.16. Etilasetat

Kapalı formülü:  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ , Molekül ağırlığı: 88.11 g/mol, Yoğunluğu: 0.902 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 76.5-77.5 °C, Erime noktası: -84 °C, Alevlenme noktası: -3 °C, Katalog numarası: 109623, Marka: Merck

### 3.1.1.17. Hekzan

Kapalı formülü:  $C_6H_{14}$ , Molekül ağırlığı: 86.18 g/mol, Yoğunluğu: 0.66 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 69 °C, Erime noktası: -94.3 °C, Alevlenme noktası: -22 °C, Katalog numarası: 10436, Marka: Merck

### 3.1.1.18. Kloroform-D1

Kapalı formülü:  $CCl_3D$ , Molekül ağırlığı: 120.38 g/mol, Yoğunluğu: 1.5 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 60 °C, Erime noktası: -64.1 °C, Katalog numarası: 102450, Marka: Merck

## 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

### 3.1.2.1. FT-IR (Kırmızı ötesi spektrometresi)

Kırmızı ötesi ışınması, elektromagnetik spektrumda görünür bölge ve mikrodalgalar arasında bulunur. Kırmızı ötesi spektrumları ile organik bileşiklerin yapısındaki fonksiyonel gruplar hakkında yüksek oranda fikir sahibi edinilebilir ya da iki organik bileşiğin aynı olup olmadığı tespit edilebilir.

Bu çalışmada, infrared (FT-IR) spektrumları Mersin Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan "Perkin Elmer spektrum 100" marka cihazla alınmıştır.

### 3.1.2.2. NMR ( Nükleer manyetik rezonans)

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, moleküldeki atomların elektromagnetik ışımının belli bir bölgesini soğurmaları olayının gözlenmesine dayanır. Kırmızı ötesi spektrumları, moleküllerin, kırmızı ötesi ışımalarını soğurarak elektronik ve titreşme düzeylerinin uyarılmasıyla ortaya çıktığı gibi, NMR spektrumlarında bazı atom çekirdekleri tarafından elektromagnetik ışımının radyo

dalgaları bölgesinin soğurulması sonucu ortaya çıkar. Bir NMR spektrumu dört tür bilgi verir:

- 1) Piklerin sayısı, moleküldeki değişik türdeki çekirdekleri belirtir.
- 2) Piklerin yerleri çekirdeğin türünü ve kimyasal çevresini gösterir.
- 3) Piklerin bağlı alanları, her tür çekirdeğin bağlı sayısını belirtir.
- 4) Piklerin yarıma durumu, hangi çekirdeklerin birbirinden etkilendiğini gösterir.

Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknolojiler Ar-Ge Merkez Laboratuvarı'nda mevcut olan "BRUKER ULTRASHIELD PLUS BIOSPIN GmbH" marka ve "AVANCE III 400MHz NaNoBay FT-NMR" model cihazla alınmıştır.

### 3.1.2.3. GC-MS

Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi, iki güçlü analitik tekniğin sinerjik kombinasyonudur. Gaz kromatografisi, karışımdaki bileşenleri ayırır. Kütle spektroskopisi, her bir bileşenin yapısal olarak tanımlanmasında yardımcı olur. Çok düşük miktarlardaki örneklerin tanımlanması, güçlü yapısal analiz, hızlı analiz süresi gibi önemli avantajları bulunmaktadır.

Alkoloidler, terpenler, steroidler, ilaçlar, petrol ürünlerinin nitel ve nicel analizi yapılabilir. Yöntem, adli tıpta ve uyuşturucu madde analizinde de sık kullanılır.

Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi spektrumları Mersin Üniversitesi İleri Teknolojiler Ar-Ge Merkez Laboratuvarı'nda bulunan 'AGİLENT GC-MS' marka '5975 C89' model cihazla alınmıştır.

#### 3.1.2.4. Diğer yardımcı gereçler:

TLC'de floresans indikatörlü "Merck 5554" tabakalar; kolon kromatografisinde "Merck silikajel 60 (0.063-0.200 mm)"; preparatif tabaka hazırlanmasında "Merck silikajel 60 HF 254" ve kromatografi sonuçlarının incelenmesinde "Camag 254/366 nm" UV lamba kullanılmıştır.

Bileşiklerin elde edilmesi ve kromatografik işlemler ile saflaştırması sonrasında çözücülerin uzaklaştırılması için "Heidolph" marka "laborota 4000" model döner buharlaştırıcı kullanılmıştır.

### 3.2. YÖNTEM

#### 3.2.1. Keten Katılma Ürünün Sentezi

1,3,5-Sikloheptatrien'in (73) aktif çinko, trikloroasetil klorür ve fosforil klorür ile keten katılma tepkimesi çift boyunlu balonda, geri soğutucu altında yapılarak yüksek verimle 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (74)<sup>19</sup> elde edildi.

#### 3.2.2. Deklorinasyon Tepkimesi

9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (74) çift boyunlu balonda, geri soğutucu altında asetik asit içerisinde aktif çinko ile 20 saat tepkimesi sonucunda bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (75)<sup>19</sup> elde edildi.

#### 3.2.3. Oksidasyon Tepkimeleri İçin Genel Metod

Hidroksillenmesi istenen çıkış bileşiği çift boyunlu bir balon içerisine alınarak 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra, NMO içerisinden azot gazı geçirilen 2 ml suda çözünerek çıkış bileşiğinin bulunduğu karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkime kısa bir süre karıştıktan sonra, önceden hazırlanan OsO<sub>4</sub> çözeltisinden enjektörle 2 ml alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime

oda sıcaklığında (25 °C) bir gün karıştırıldı. Karışımın pH'sı NaHSO<sub>3</sub> çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu.

#### 3.2.4. Lakton Ürününün Sentezi İçin Genel Bir Metod

Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on(75) molekülü tek boyunlu balonda, kloroform içerisinde çözüldü ve karışıma 1 ekivalent *m*-kloroperbenzoik asit ve 2/3 ekivalent sodyum bikarbonat eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldıktan sonra 0.5 M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve organik faz CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu.

#### 3.2.5. İndirgeme Tepkimeleri İçin Genel Bir Metod

Reaksiyona sokulacak madde tek boyunlu balonda sodyum üzerinden destillenmiş THF içerisinde çözüldükten sonra ortama 1 ekivalent lityum alüminyum hidrür eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldıktan sonra doygun sodyum sülfat çözeltisi ile yıkandı ve organik faz CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu.

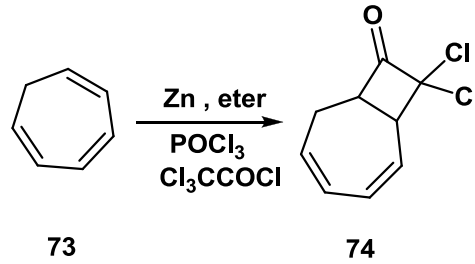


## 4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 4.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ

#### 4.1.1. 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on'un (74) Sentezi

10 gr (109 mmol) 1,3,5-sikloheptatrien (73) azot atmosferinde, çift boyunlu balonda ve geri soğutucu altında 200 ml dietil eter içerisinde çözüldü. Daha sonra soğukta içerisine 14,28 g (218 mmol) aktif çinko ilave edildi. Aktif çinko ilavesinden sonra, tepkime bir süre karıştıktan sonra damlatma hunisi yardımı ile ortama 16,67 g(109 mmol) fosforil klorür ve 19,84 g(109 mmol) trikloroasetil klorür ve 50 ml dietil eter karışımı damla damla eklendi. Damlatma işleminden sonra reaksiyon yağ banyosuna alınarak sıcaklık 30 °C'e ayarlandı ve 1 gün boyunca reaksiyon manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırıldı. Ardından elde edilen ürün ürüne ayırma hunisinde kloroform ve doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile yıkama yapıldı ve CaCl<sub>2</sub> ile kurutuldu. Ham ürün etilasetat:heksan (1:9) karışımı ile silikajel kolondan saflaştırıldı ve %90 verimle 19,9 g (98 mmol) 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (74) sentezlendi[19] .

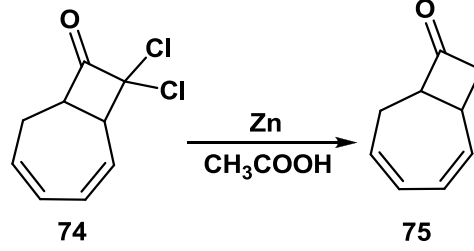


Şekil 4.1. 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (74) Sentezi

#### 4.1.2. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on'un (75) Sentezi

Çift boyunlu balonda ve geri soğutucu altında 12,83 g(196 mmol) çinko 200 ml asetik asit içerisinde çözüldü. Daha sonra soğukta damlatma hunisi yardımı ile ortama 19,9 g (98 mmol) 9,9-diklorobisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (74) ve 50 ml asetik asit karışımı ilave edildi. Ekleme işlemi bittikten sonra reaksiyon yağ

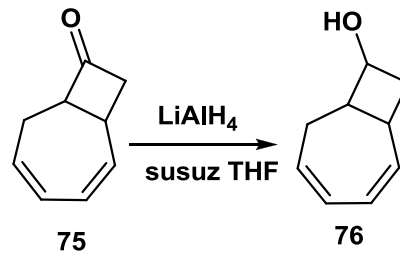
banyosuna alınarak sıcaklık  $70^{\circ}\text{C}$ 'e ayarlandı ve 20 saat boyunca karıştırıldı. Elde edilen karışım döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra etilasetat:heksan (1:9) karışımı ile silikajel kolondan saflaştırıldı. %85 verimle 13,98g (104 mmol) bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (**75**) sentezlendi [19] .



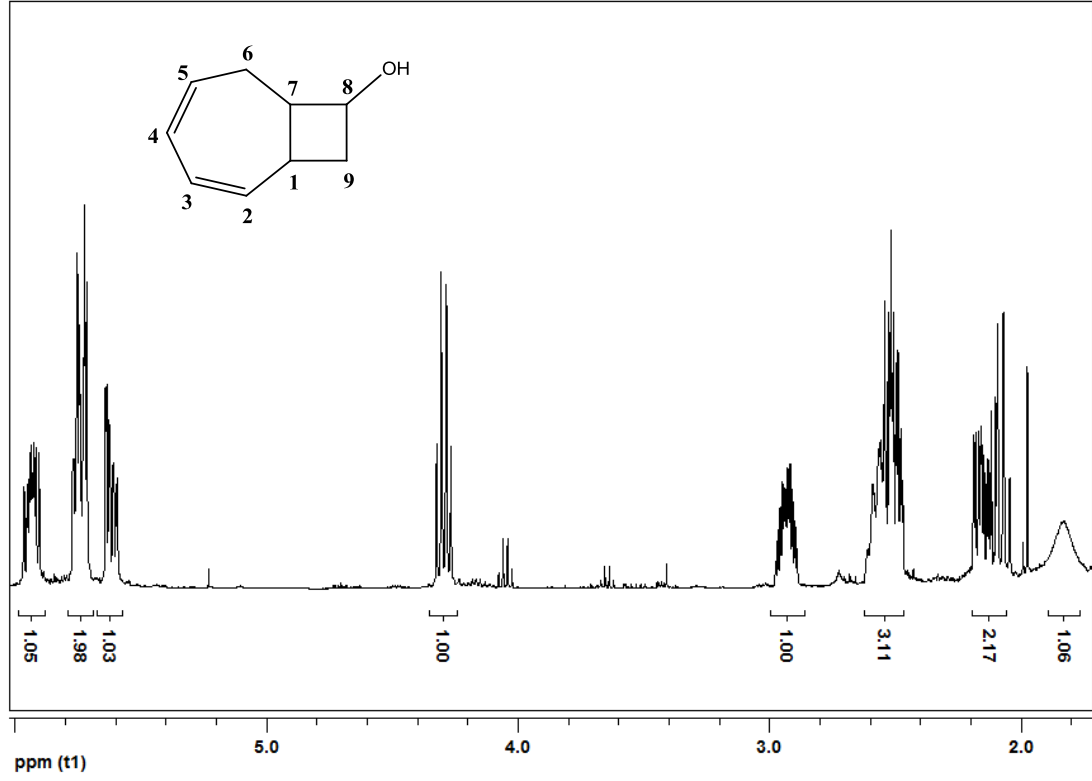
Şekil 4.2. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (**75**) Sentezi

#### 4.1.3. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (**76**) Sentezi

3,98 g (29 mmol) Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (**75**) tek boyunlu balonda sodyum üzerinden destillenmiş THF içerisinde çözüldü. Ardından ortama 1.305 g (29 mmol) lityum alüminyum hidrür eklendi ve oda sıcaklığında reaksiyon bir gün karıştırıldı. Daha sonra doymuş sodyum sülfat çözeltisi ile yıkanarak organik faz  $\text{CaCl}_2$  ile kurutuldu. Saflaştırmak için etilasetat:heksan (1:3) karışımı ile silikajel kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. %95 verimle 4,03 g (29 mmol) bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol (**76**) sentezlendi.



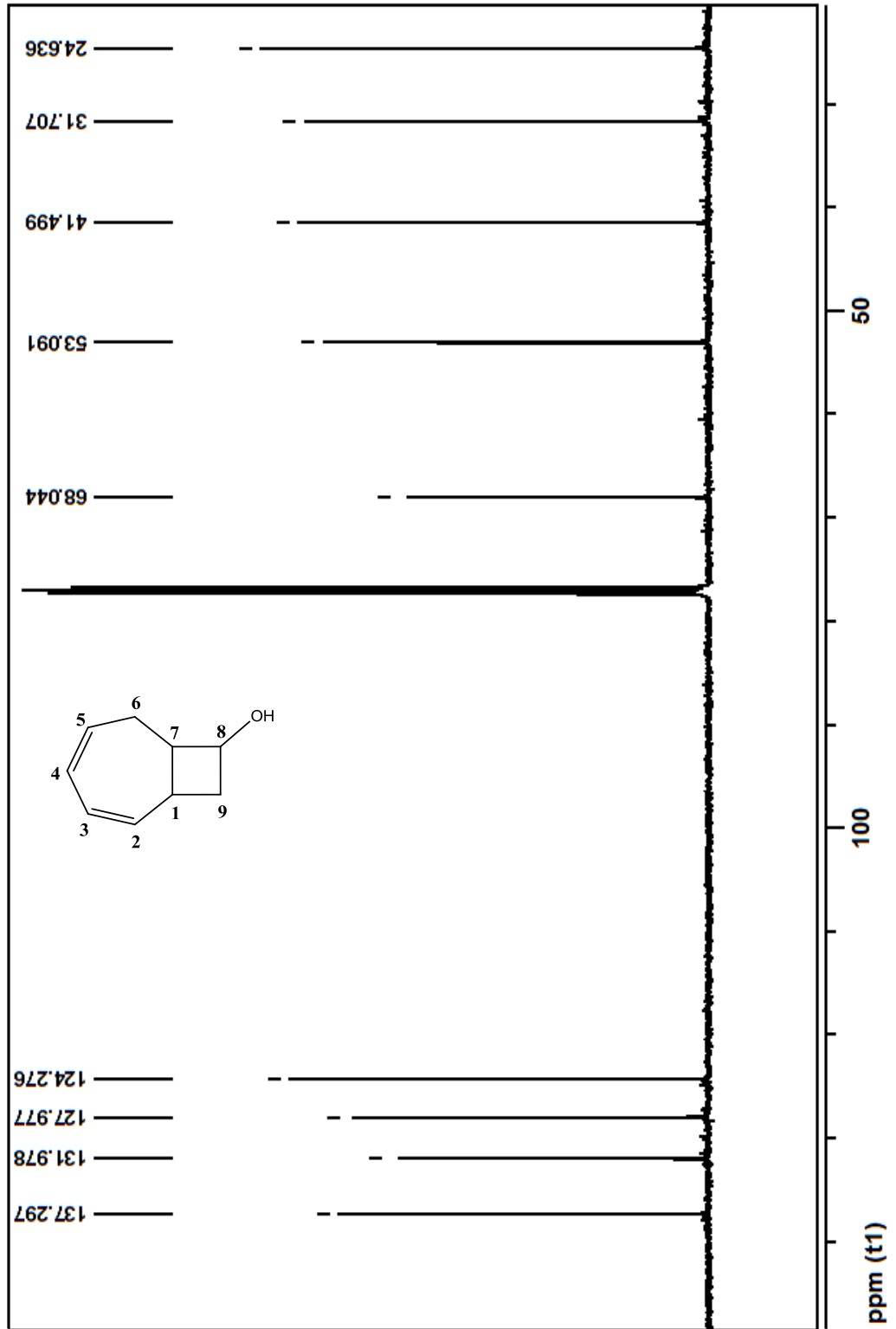
Şekil 4.3. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol (**76**) Sentezi



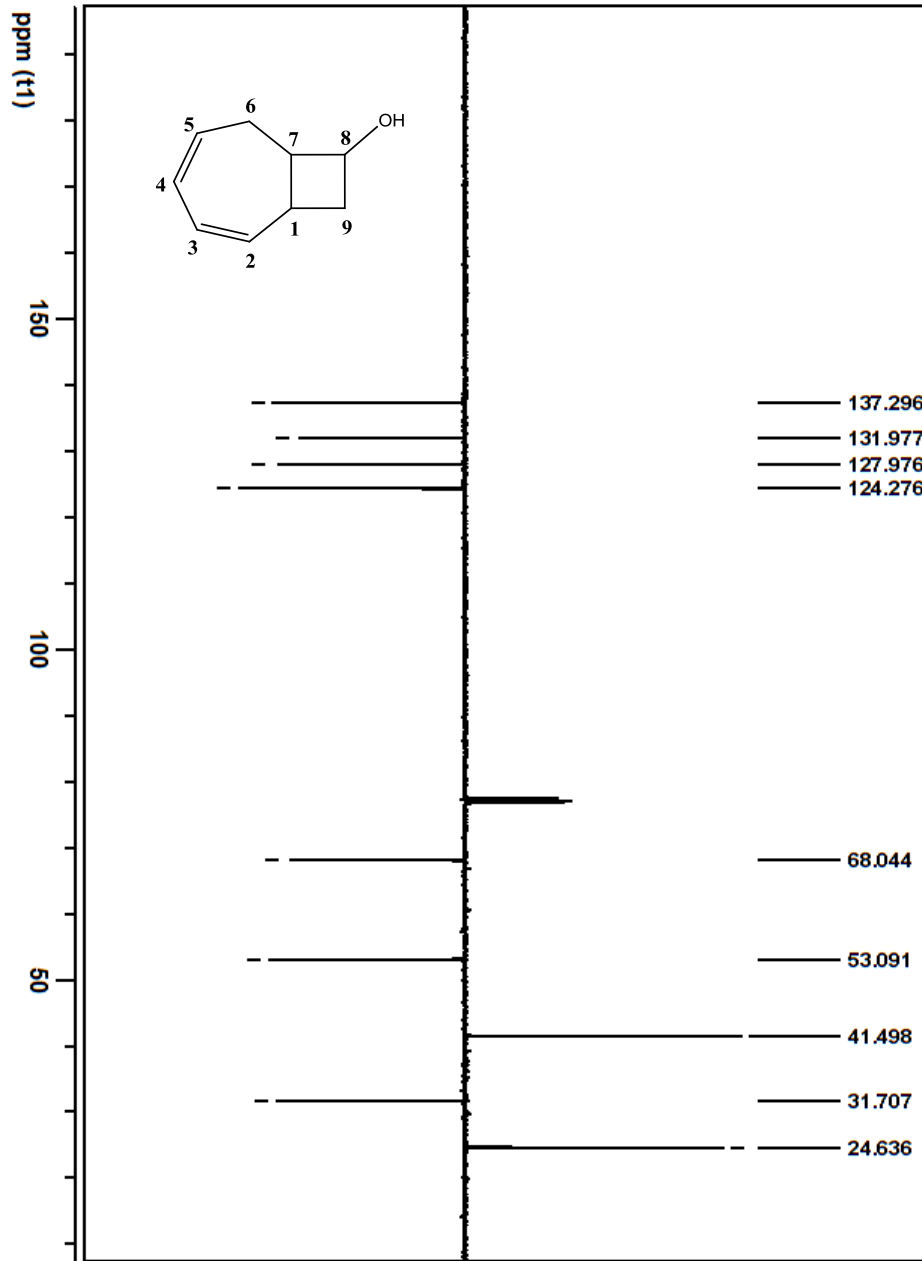
Şekil 4.4. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (76) <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)

76 numaralı molekülün <sup>1</sup>H NMR spektrumunda H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> ve H<sub>5</sub> numaralı olefinik protonların δ 5,9-5.5 ppm'de rezonans oldukları görülmektedir. H<sub>8</sub> protonu ise δ 4.3-4.2 ppm arasında, H<sub>7</sub> protonu ise δ 2.9-2.8 ppm arasında multipler pik vermiştir. H<sub>9</sub> numaralı iki protondan H<sub>9a</sub> δ2.5 ppm'de, H<sub>9b</sub> ise δ2.1 ppm'de rezonans olarak AB sistemi verirken, H<sub>6</sub> numaralı iki protondan H<sub>6a</sub> δ2.5 ppm'de, H<sub>6b</sub> δ2.1 ppm'de rezonans olarak yine AB sistemi vermişlerdir. H<sub>1</sub> protonunun piki ise, δ2.4 ppm'de gözlemlenmiştir. Oksijen atomuna bağlı bir proton da δ1,8 ppm'de pik vermiştir.

Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (76) <sup>13</sup>C NMR spektrumuna bakıldığında dokuz tane karbon pikinin dört tanesinin olefinik bölgede(124-137 ppm), beş tanesinin alifatik bölgede (24-68 ppm) olması yapının bu molekül olduğunu göstermesine karşılık APT NMR spektrum sonucuna bakıldığında, iki tane CH<sub>2</sub> karbonunun pozitif ve yedi tane CH karbonunun negatif pik vermesi yapının doğru olduğunu kanıtlamıştır.

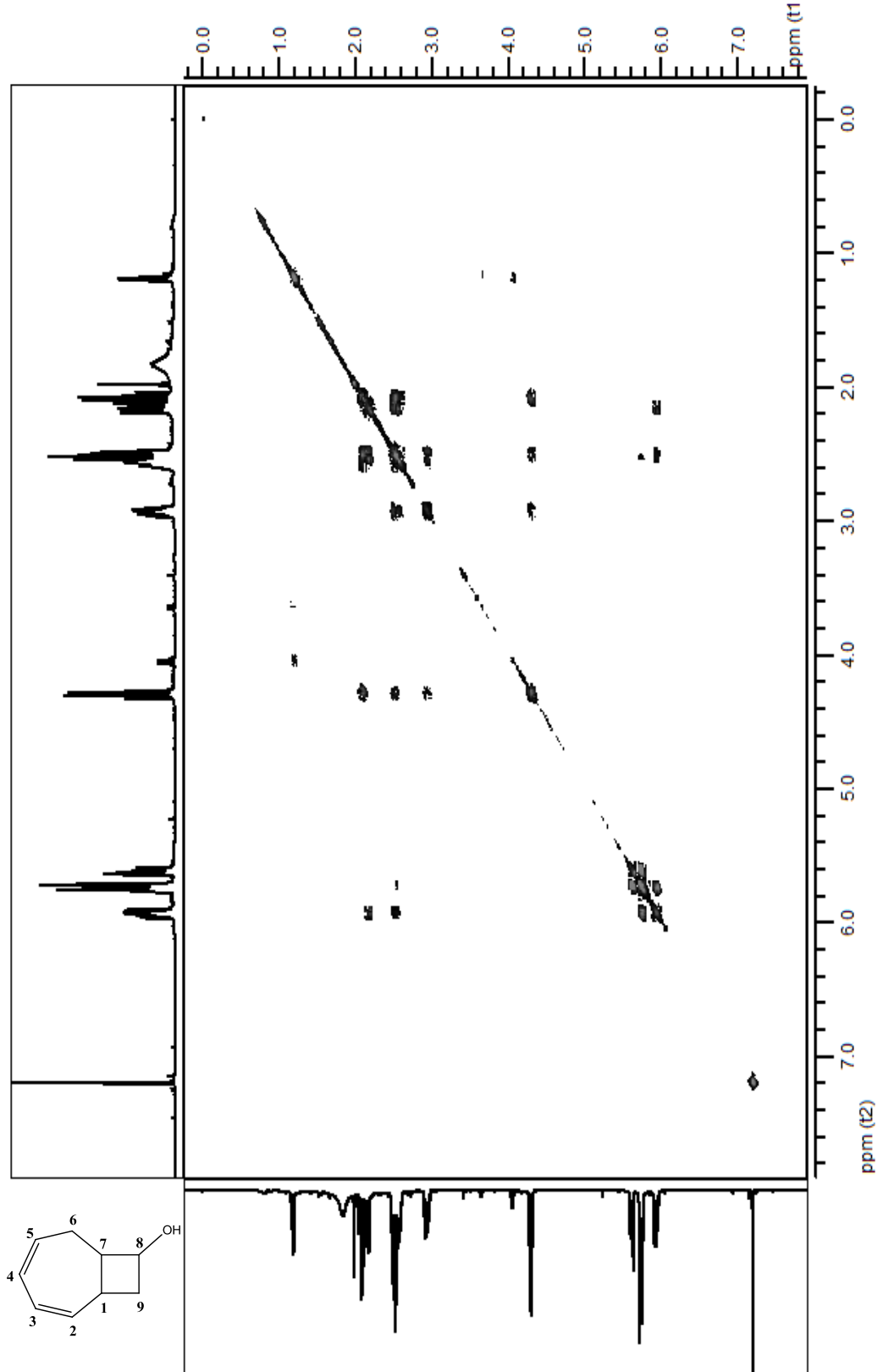


Şekil 4.5. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (76)  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )

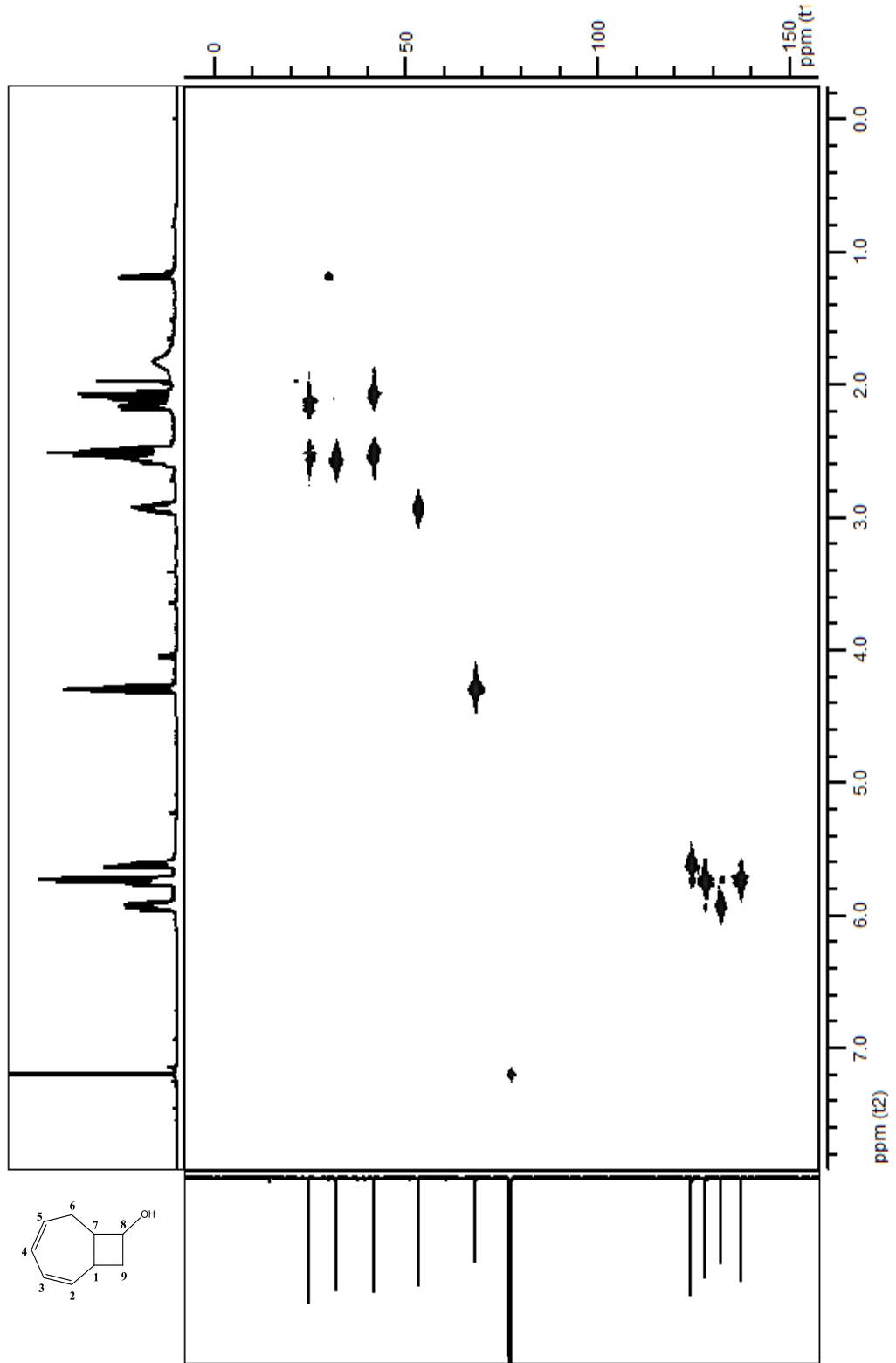


Şekil 4.6. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (76) APT NMR(CDCl<sub>3</sub>)

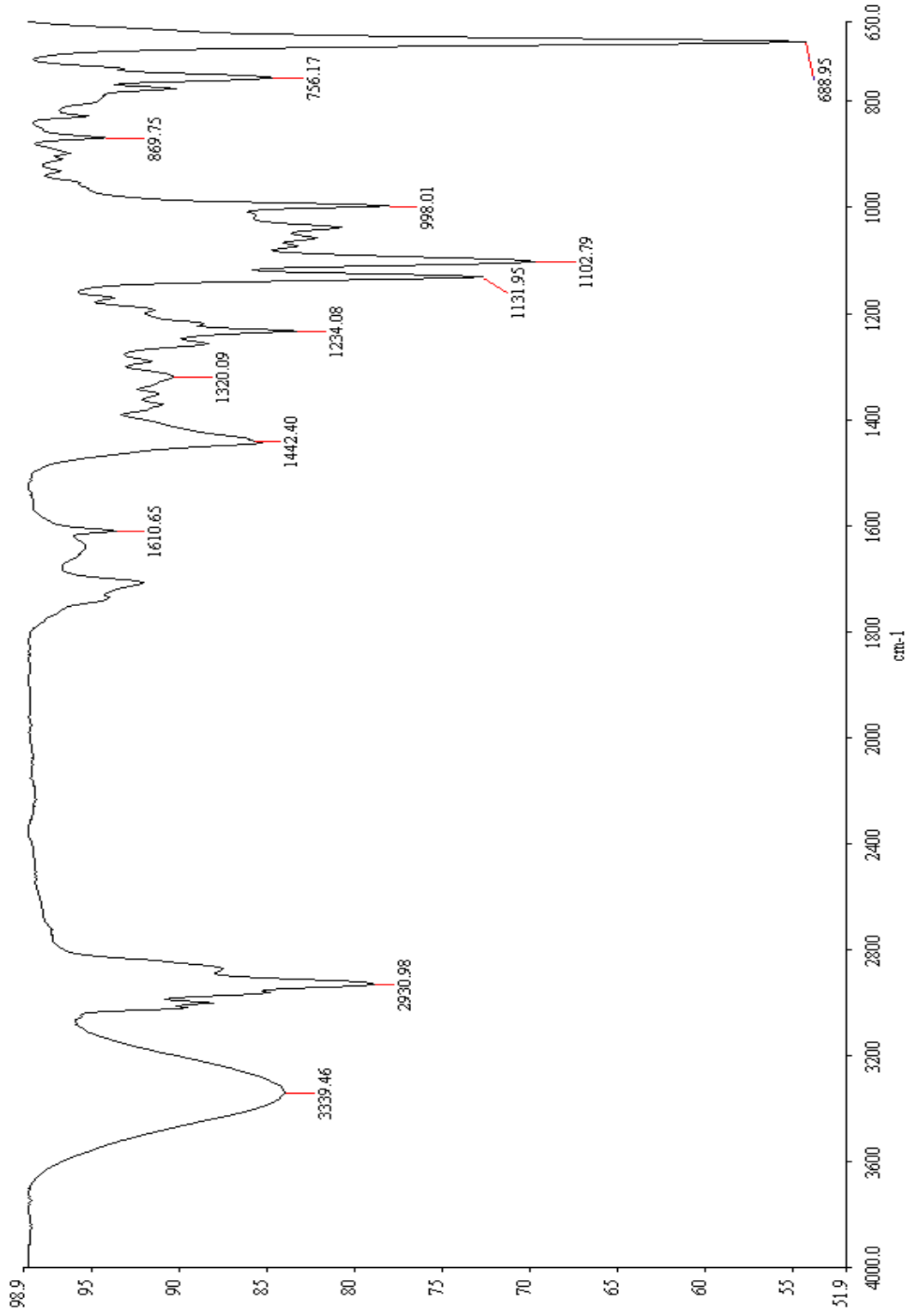
Ayrıca **76** nolu molekülün, karbon ve hidrojenler arasındaki etkileşimleri daha iyi anlayabilmek adına, COSY NMR ve HETCOR NMR spektrumları da alınmıştır.



Şekil 4.7. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (76) COSY NMR(CDCl<sub>3</sub>)



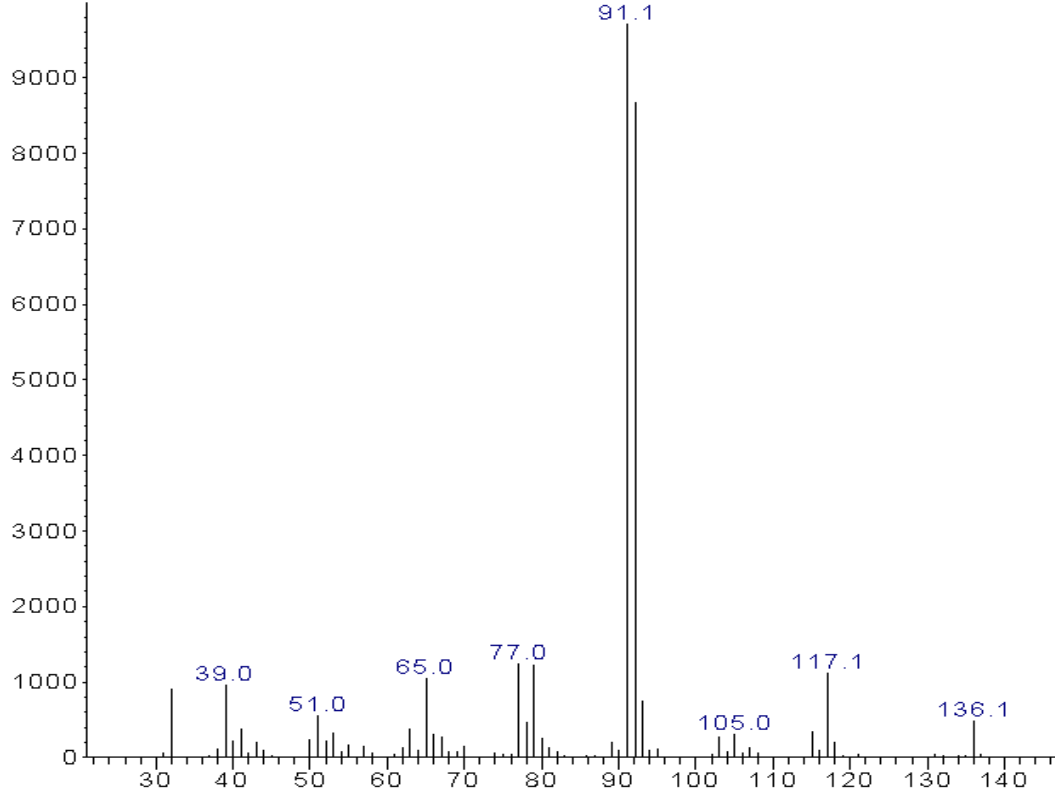
Şekil 4.8. Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol'ün (76) HETCOR NMR(CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 4.9. 76 nolu molekülün FT-IR Spektrumu



3339  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik O-H gerilmesine, 2930  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik alifatik C-H gerilmesine, 1442  $\text{cm}^{-1}$  ve 1320  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler alifatik  $-\text{CH}_2$  ve  $-\text{CH}$  eğilmelerine, 1102  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik C-O gerilmesi veya eğilmesine, 688  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik  $-\text{CH}=\text{CH}-$  eğilmesine ait olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı desteklemektedir.



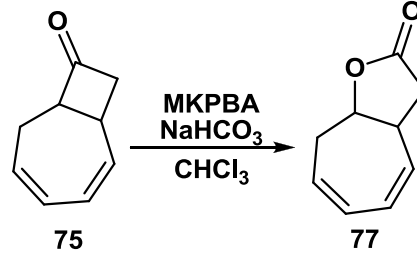
Şekil 4.10. **76** nolu molekülün GC-MS spektrumu

**76** nolu molekülün GC-MS spektrumuna bakıldığında, 136 m/z değeri molekül kütesini doğrularken 91 m/z'deki temel pik yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

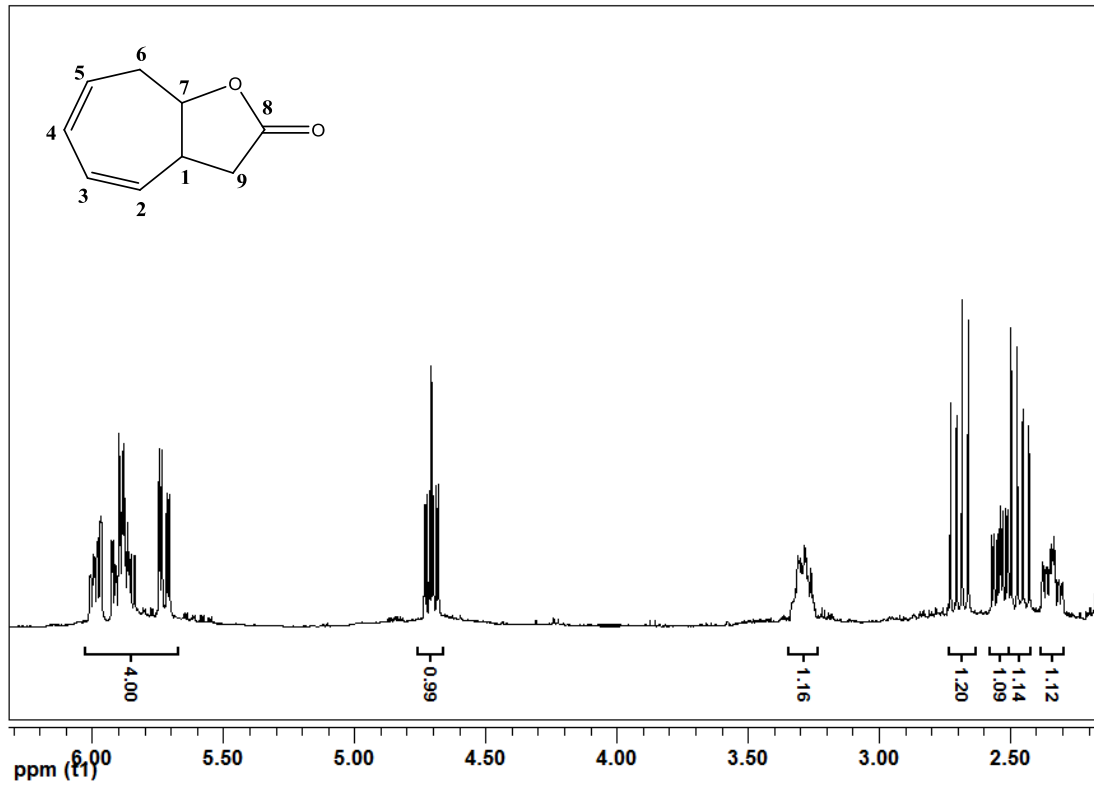
#### 4.1.4. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (**77**) Sentezi

10 gr (75 mmol) Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on (**75**) tek boyunlu balonda kloroform içerisinde çözüldü. Ardından ortama 12,9 g (75 mmol) *m*-CPBA ve 6,3 g (75 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gün karıştırıldıktan

sonra 0,5 M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve organik faz CaCl<sub>2</sub> ile kurutuldu. Saflaştırmak için etilasetat:heksan (1:3) karışımı ve silikajel kolon ile saflaştırıldı. Ham ürün olan 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on (**77**) %97 verimle 11,15 g(74 mmol) olarak sentezlendi.

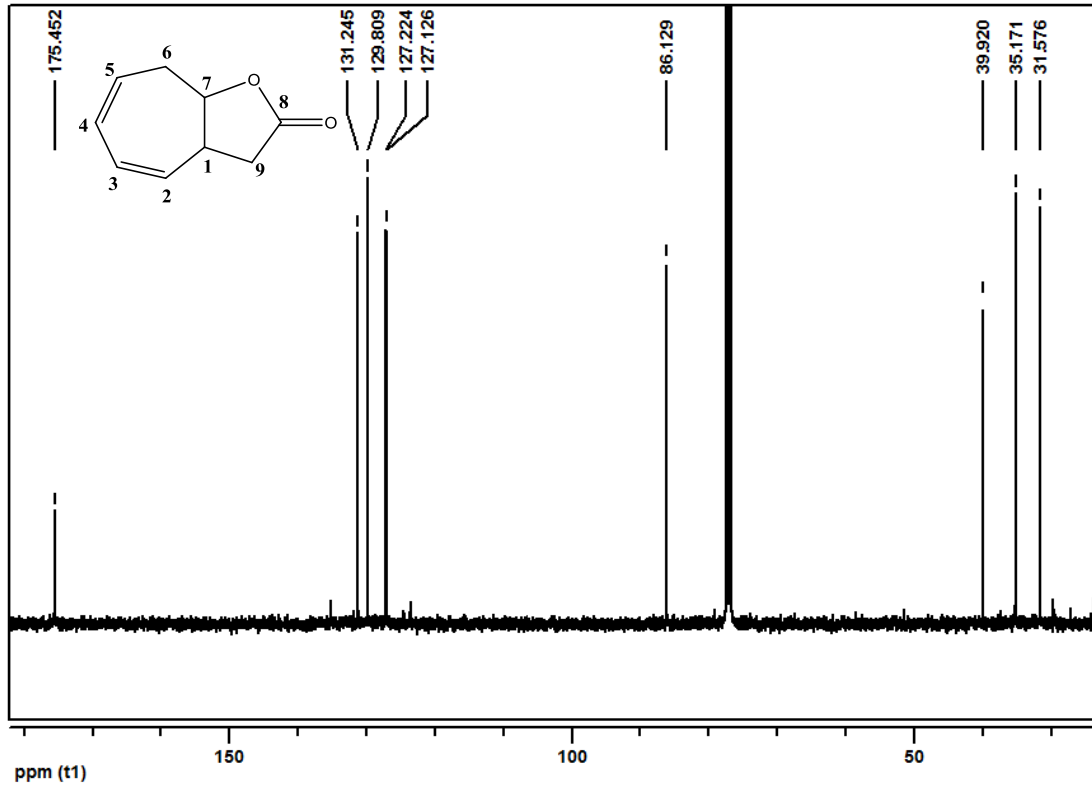


Şekil 4.11. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on (**77**) Sentezi



Şekil 4.12. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (**77**) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

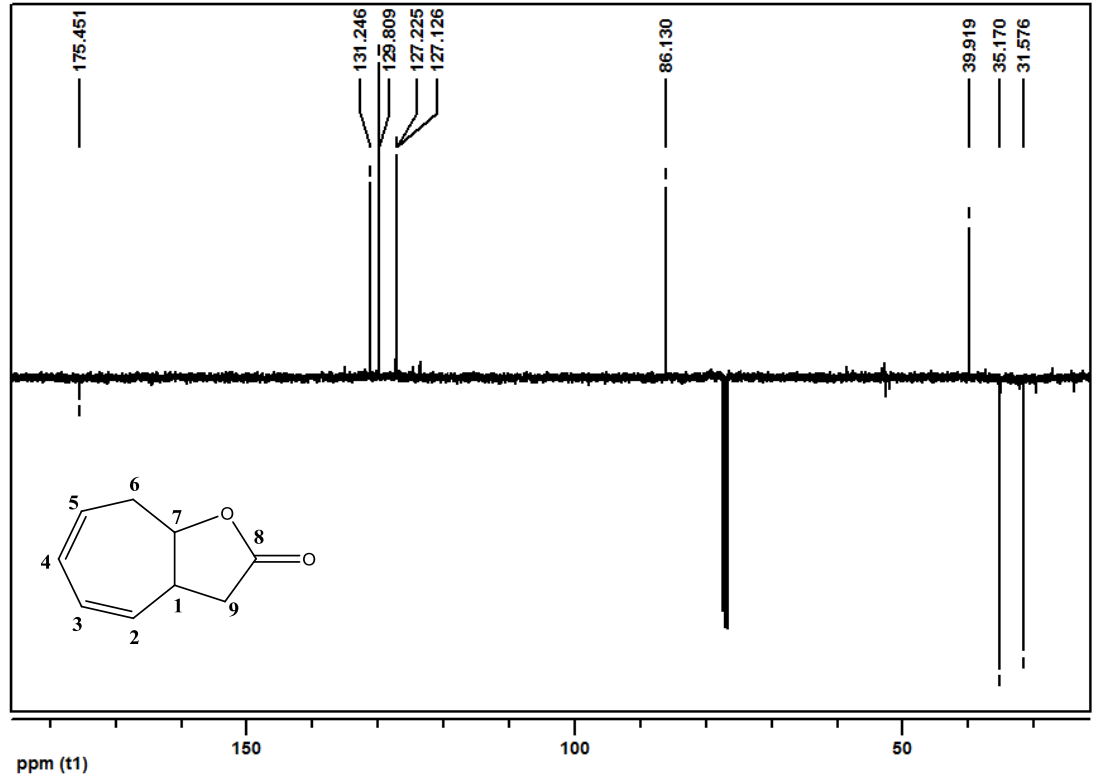
77 nolu molekülün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  ve  $\text{H}_5$  numaralı  $\text{sp}^2$  karbonlarına ait olefinik protonlar  $\delta 6.0$ - $5.7$  ppm arasında rezonans olmuştur.  $\text{H}_7$  protonu  $\delta 4.7$  ppm'de pik verirken,  $\text{H}_1$  protonu  $\delta 3.3$  ppm'de multipler pik vermiştir.  $\text{H}_6$  protonlarının  $\delta 2.5$ - $2.3$  ppm arasında AB sistemi verdiği gözlemlenmiştir.  $\text{H}_{6a}$  protonu  $\delta 2.3$  ppm'de dubletin dubletinin dubletini verirken,  $\text{H}_{6b}$  protonu  $\delta 2.5$  ppm'de multipler pik vermiştir ( $J_{\text{H}_{6a,b}} = 13,4$  Hz,  $J_{\text{H}_{6a,7}} = 8,2$  Hz,  $J_{\text{H}_{6a,5}} = 3$  Hz).  $\text{H}_9$  protonlarından  $\text{H}_{9a}$   $\delta 2.7$  ppm'de dubletin dubletini  $\text{H}_{9b}$  protonu  $\delta 2.4$  ppm'de dubletin dubletini vererek AB sistemini vermişlerdir ( $J_{\text{H}_{9a,b}} = 17,6$  Hz,  $J_{\text{H}_{9a,1}} = 9,6$  Hz,  $J_{\text{H}_{9b,1}} = 9,2$  Hz ).



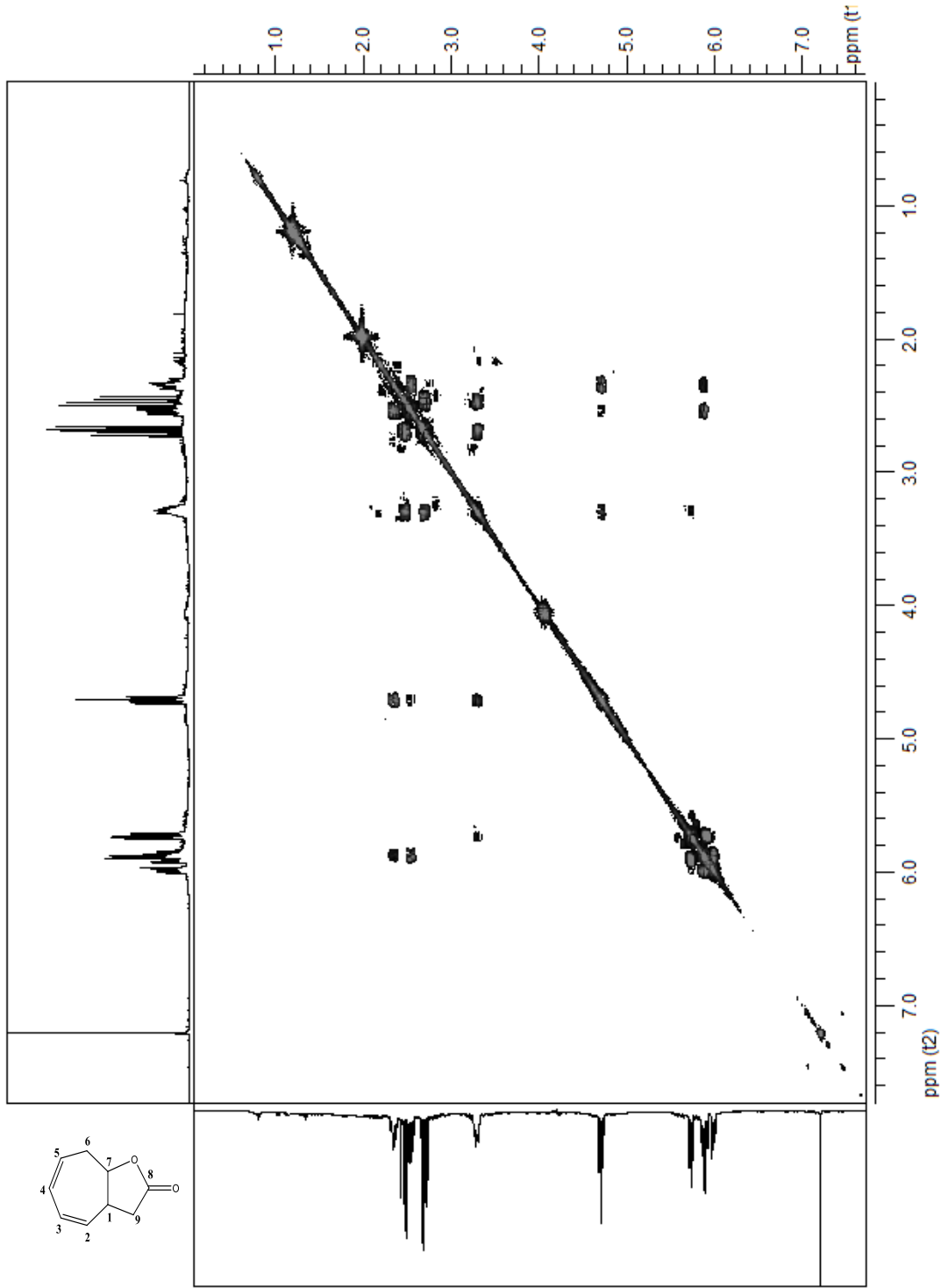
Şekil 4.13. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (77)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (77)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda, sekiz nolu quarternar karbonil karbonu  $\delta 175$  ppm'de, iki nolu olefinik karbon  $\delta 131$  ppm, beş nolu olefinik karbon  $\delta 129$  ppm ve üç, dört nolu olefinik karbonlar  $\delta 127$  ppm'de pik vermiştir. Yedi nolu  $\text{sp}^3$  karbonu  $\delta 86$  ppm'de dokuz, bir

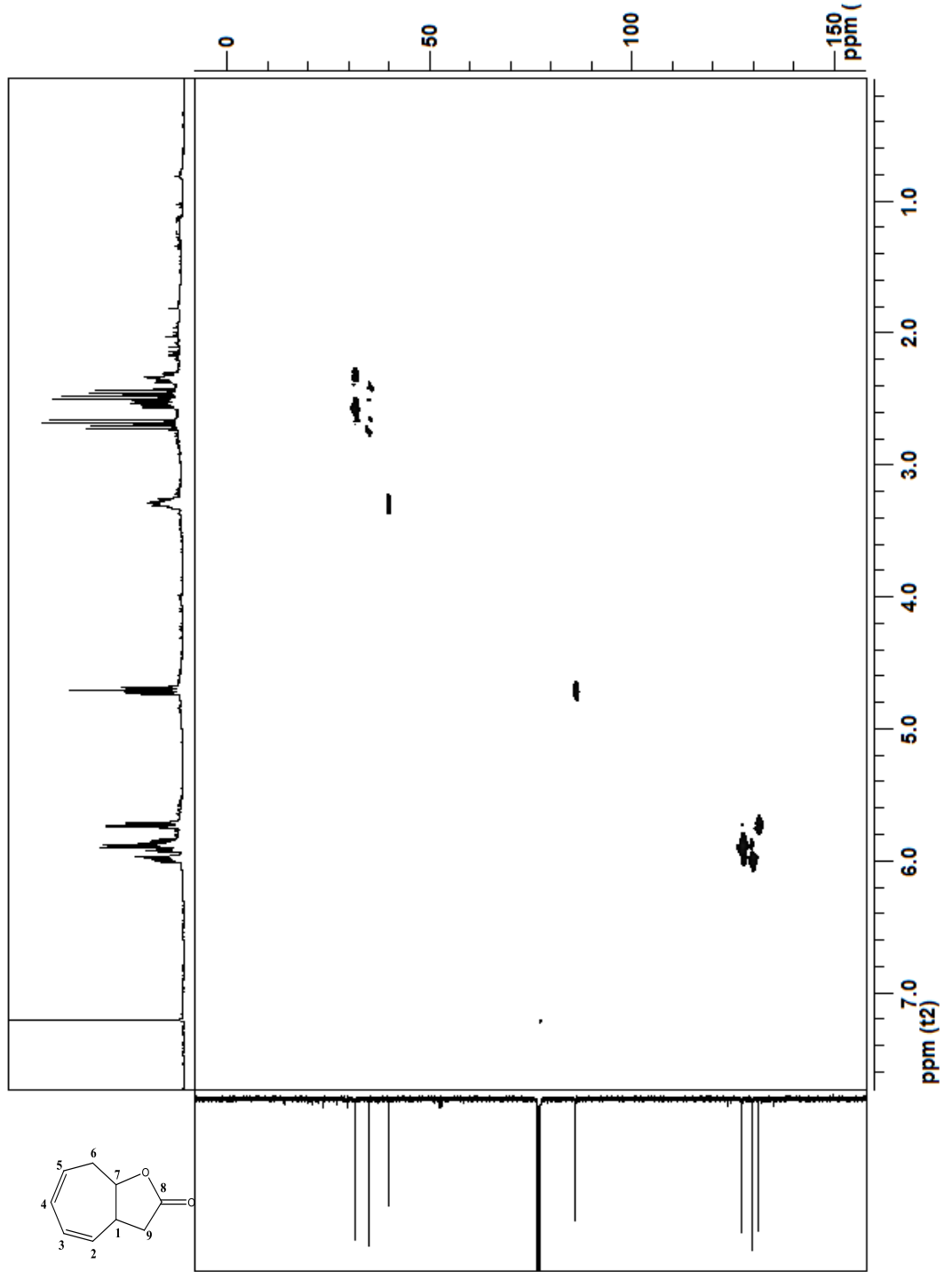
ve altı nolu alifatik karbonlar sırası ile  $\delta$ 35 ppm,  $\delta$ 39 ppm ve  $\delta$ 31 ppm'de pik vermiştir. Molekülün APT NMR spektrumuna bakıldığında altı tane pozitif pik metin karbonlarının varlığını, üç tane negatif pikten 178 ppm'deki bir pik quarternar karbonun diğer iki pik ise metilen karbonunun varlığını doğrulamıştır. Ayrıca karbon ve hidrojenler arasındaki etkileşimleri daha iyi anlayabilmek adına COSY ve HETCOR NMR spektrumları da alınmıştır.



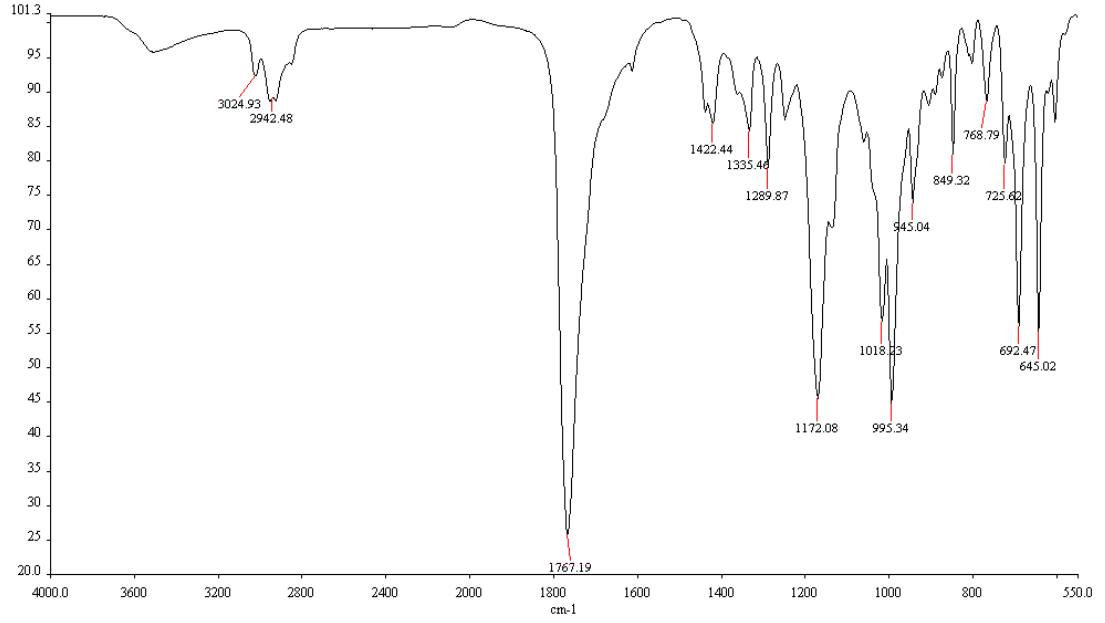
Şekil 4.14. 3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (77) APT NMR (CDCl<sub>3</sub>)



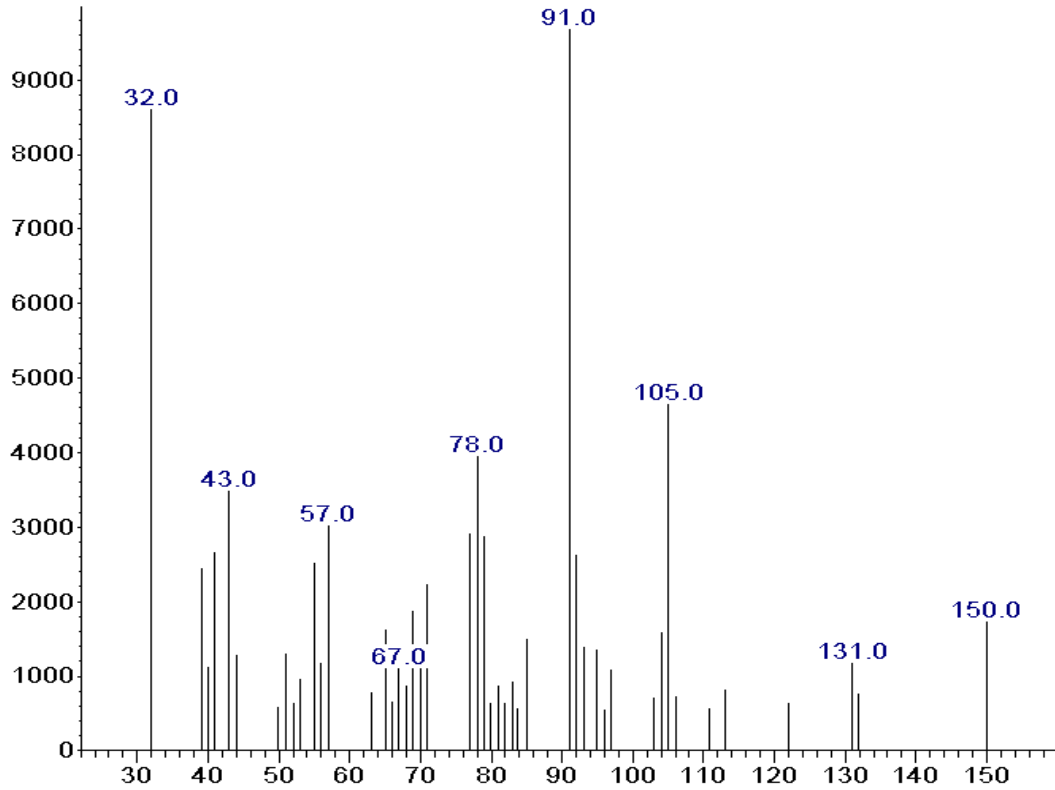
Şekil 4.15. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (77) COSY NMR (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 4.16. 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (77) HETCOR NMR (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 4.17. 77 nolu molekülün FT-IR spektrumu



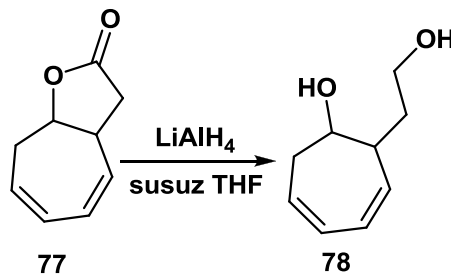
Şekil 4.18. 77 nolu molekülün GC-MS spektrumu

3024  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik olefinik C-H gerilmesini, 2965  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik alifatik C-H gerilmesi, 1768  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik C=O gerilmesini,  $\approx 1400 \text{ cm}^{-1}$ 'deki pik alifatik -CH<sub>2</sub> eğilmesini, 1171  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik C-O gerilmesi veya eğilmesini, 692  $\text{cm}^{-1}$  ve 645  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler olefinik C-H eğilmesini göstermiş olup yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

**77** nolu molekülün GC-MS spektrumuna bakıldığında, 150 m/z değeri molekül kütesini doğrularken 91 m/z'deki temel pik yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

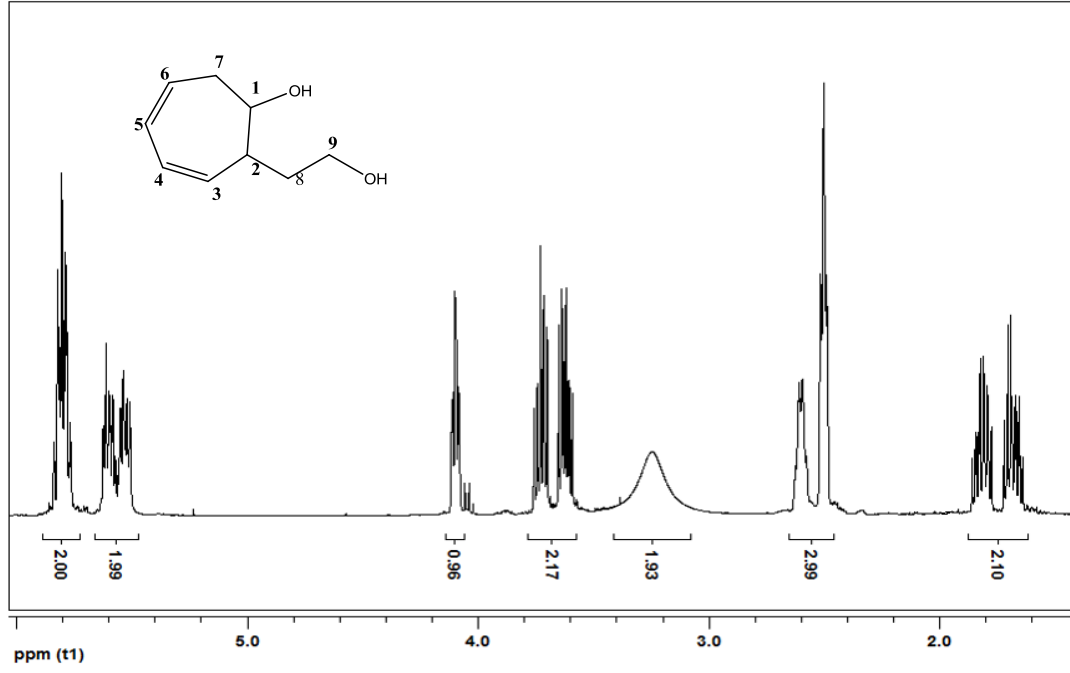
#### 4.1.5 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'ün (**78**) Sentezi

Tek boyunlu balonda 1,25 g (33 mmol) lityum alüminyum hidrür 30 ml susuz THF içerisinde çözüldü. Ardından 5 gr (33 mmol) 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on (**77**) 20 ml susuz THF içerisinde çözümlenerek soğukta damlatma hunisi yardımı ile ortama eklendi. Reaksiyon bir gün karıştırıldıktan sonra ortama doygun sodyum sülfat çözeltisi eklendi ve karışım döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra etilasetat:heksan (3:1) karışımı ve silikajel kolon ile saflaştırıldı. %95 verimle 5,12 g (33 mmol) 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol (**78**) sentezlendi.

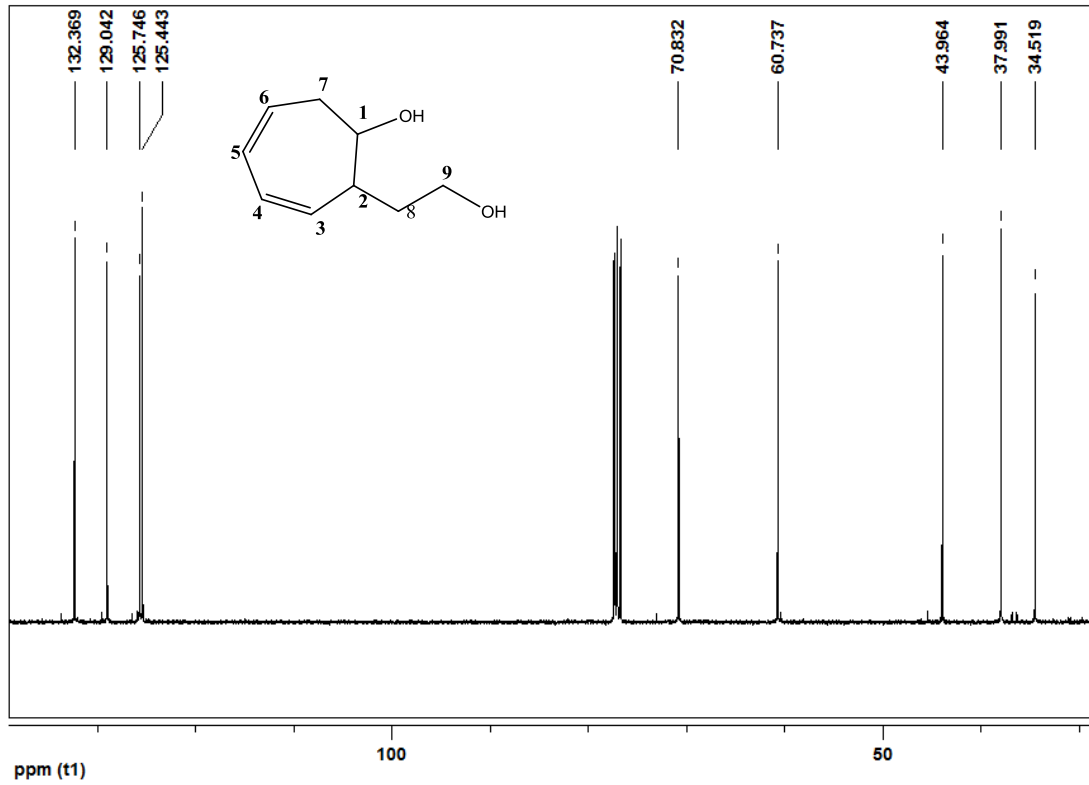


Şekil 4.19. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol (**78**) Sentezi





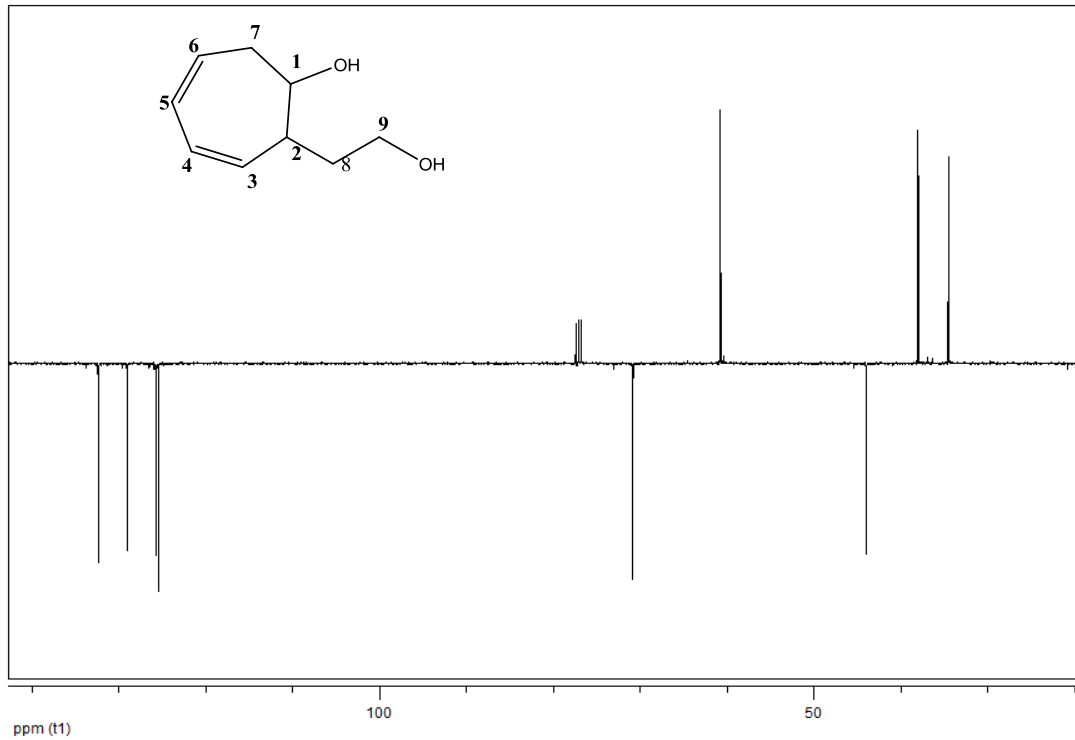
Şekil 4.20. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'ün (78)  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )



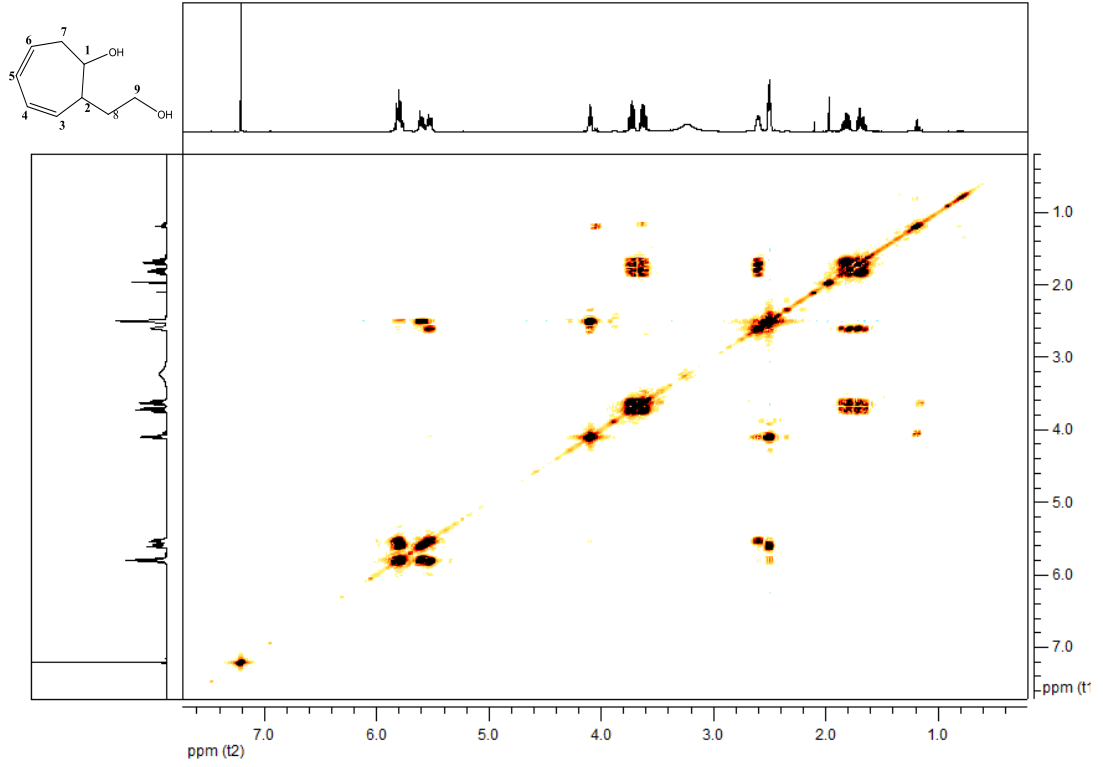
Şekil 4.21. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'un (78)  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )

**78** nolu molekülün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_6$  nolu olefinik protonlar  $\delta 5,5$ - $5,8$  ppm'de rezonans olmuştur.  $\text{H}_4$  ve  $\text{H}_5$  nolu protonlar  $\delta 5,7$ - $5,8$  ppm arasında multipler,  $\text{H}_3$  nolu proton  $\delta 5,5$  ppm'de dubletin dubleti ( $J_{\text{H}_3,2} = 5,2$  Hz) ve  $\text{H}_6$  nolu proton  $\delta 5,6$  ppm'de tripletin dubleti ( $J_{\text{H}_6,7ab} = 12,4$  Hz,  $J_{\text{H}_6,5} = 4,8$  Hz) vermiştir.  $\text{H}_1$  numaralı proton  $\delta 4,1$  ppm'de tripletin dubletini verirken ( $J_{\text{H}_1,7} = 5,6$  Hz,  $J_{\text{H}_1,2} = 2$  Hz),  $\text{H}_9$  numaralı protonlardan  $\text{H}_{9a}$  protonu  $\delta 3,7$  ppm'de  $\text{H}_{9b}$  protonu  $\delta 3,6$  ppm'de rezonans olarak AB sistemini vermiştir.  $\text{H}_2$  numaralı proton  $\delta 2,6$  ppm'de,  $\text{H}_{7ab}$   $\delta 2,5$  ppm'de pik verirken,  $\text{H}_{8ab}$  nolu protonlardan  $\text{H}_{8a}$  protonu  $\delta 1,8$  ppm'de  $\text{H}_{8b}$  protonu  $\delta 1,6$  ppm'de rezonans olarak AB sistemini verdiği gözlemlenmiştir.

2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$  ve  $\text{C}_6$  olefinik karbonları  $\delta 125$ - $132$  ppm arasında pik vermiştir. Oksijen atomlarının bağlı olduğu  $\text{C}_1$  ve  $\text{C}_9$   $\text{sp}^3$  karbonları sırası ile  $\delta 70$  ppm ve  $\delta 60$  ppm'de rezonans olmuşlardır.  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_8$  ve  $\text{C}_7$  nolu alifatik karbonlar ise sırası ile  $\delta 43$  ppm,  $\delta 37$  ppm ve  $\delta 34$  ppm'de pik vermiştir. APT NMR spektrumunda üç tane metilen karbonunun pozitif pik, altı tane metin karbonunun negatif pik vermesi yapıdaki karbonların belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

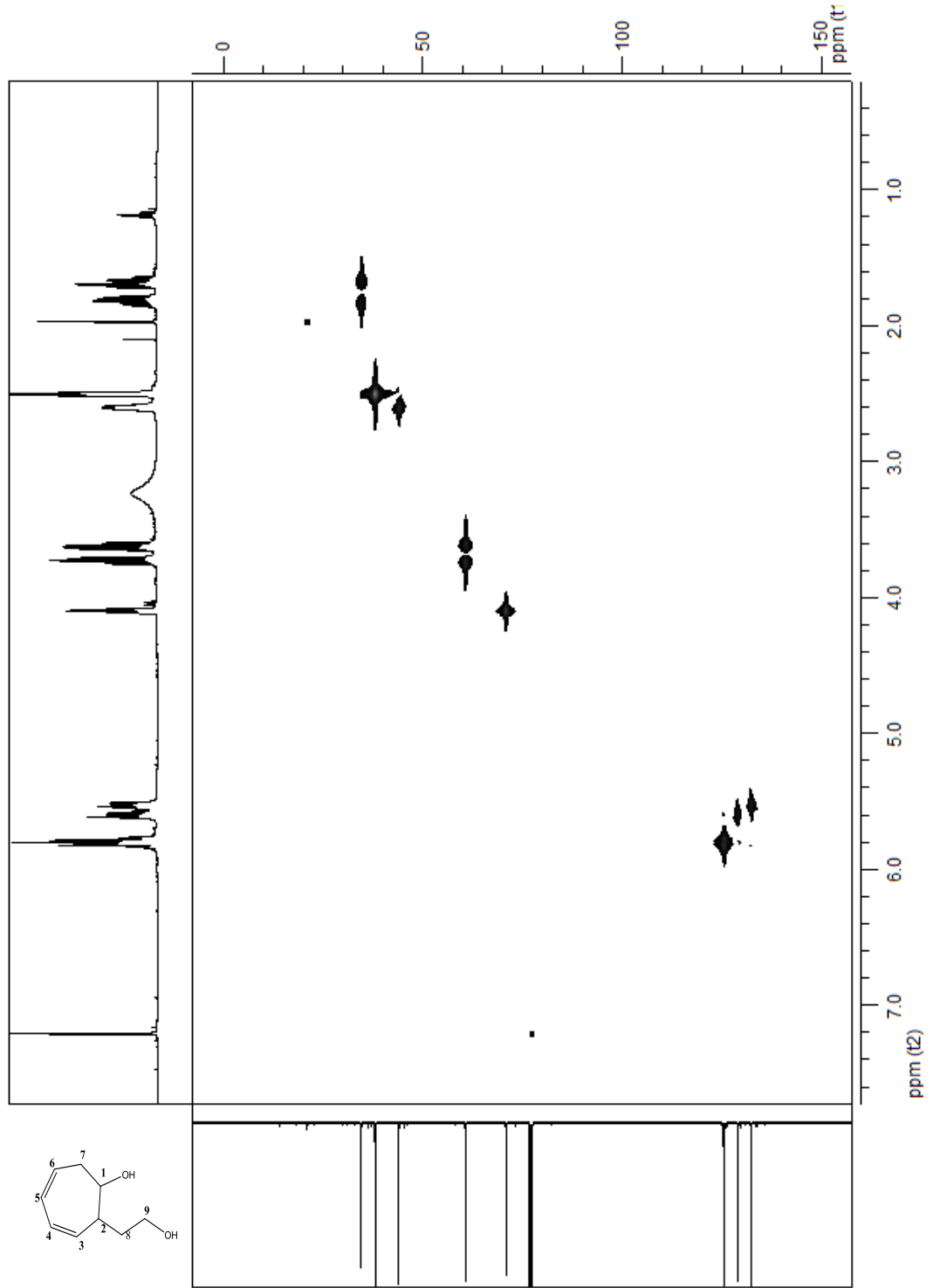


Şekil 4.22. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'un (**78**) APT NMR( $\text{CDCl}_3$ )

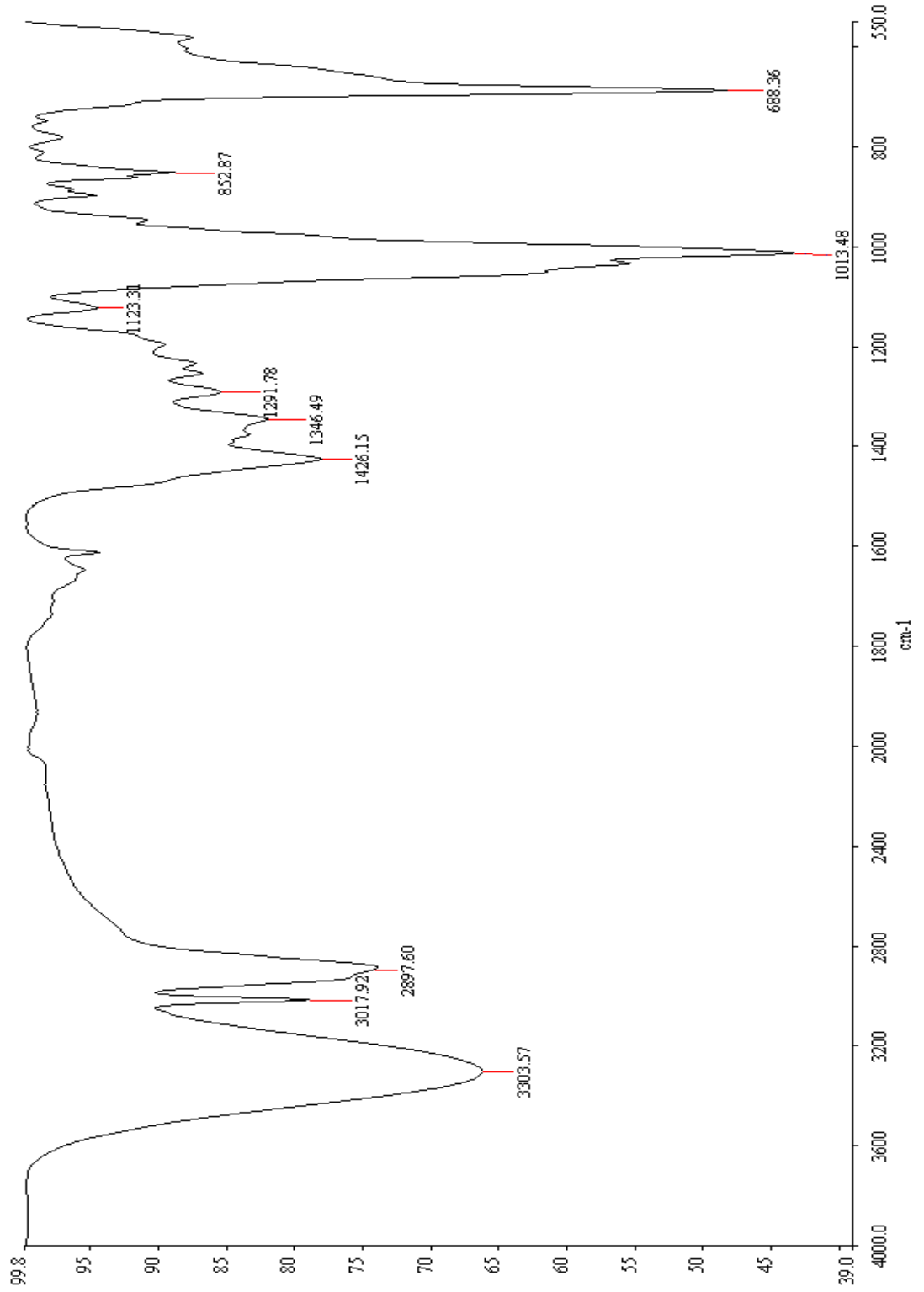


Şekil 4.23. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'un (78) COSY NMR(CDC<sub>13</sub>)

COSY NMR spektrumunda  $\delta 2.6$  ppm'deki tek protonun  $\delta 5.5$  ppm'deki proton ile  $\delta 2.5$  ppm'deki çift protonun  $\delta 5.5$  ppm'deki proton ile çakışması H<sub>2</sub> protonunun H<sub>3</sub> protonu, H<sub>7ab</sub> protonlarının H<sub>6</sub> protonları ile etkileştiğini doğrulamaktadır. Ayrıca HETCOR NMR spektrumunda  $\delta 70.8$  ppm'deki karbonun  $\delta 4.1$  ppm'deki proton ile çakışması o karbonun C<sub>1</sub> karbonu olduğunu gösterirken,  $\delta 60.7$  ppm'deki karbonun  $\delta 3.7-3.5$  ppm arasında rezonans olan AB sistemi ile çakışması C<sub>9</sub> karbonu olduğunu göstermektedir.



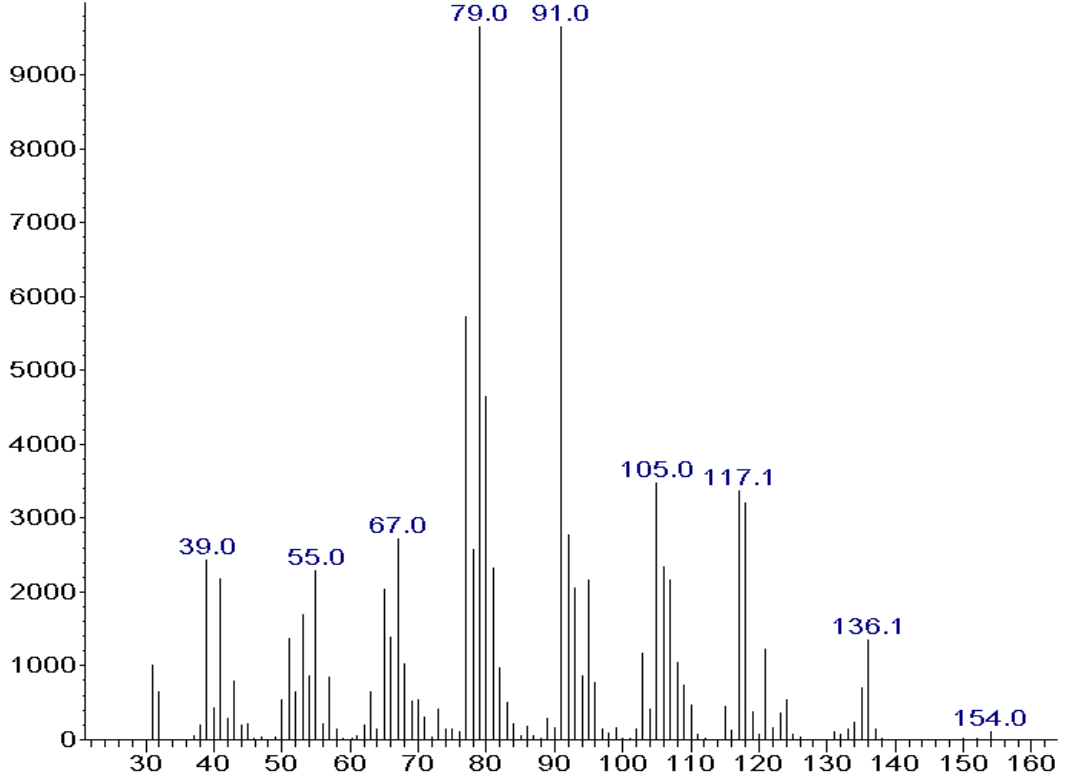
Şekil 4.24. 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol'un (78) HETCOR NMR(CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 4.25. 78 nolu molekülün FT-IR spektrumu

3307  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik O-H gerilmesine, 3017  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik olefinik C-H gerilmesine, 2887  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik alifatik C-H gerilmesine,  $\approx 1350\text{-}1300\text{cm}^{-1}$ 'deki

pikler alifatik  $-CH_2$  ve  $-CH$  eğilmelerine,  $1013\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik C-O gerilmesi ya da eğilmesine,  $688\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik  $-CH=CH-$  eğilmesine ait olup yapının doğruluğunu desteklemektedir.



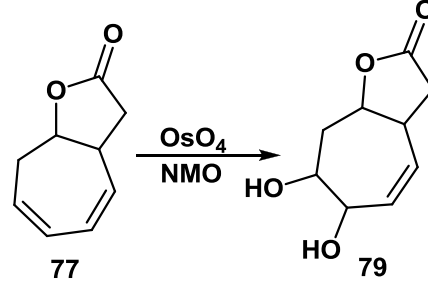
Şekil 4.26. **78** nolu molekülün GC-MS spektrumu

**78** nolu molekülün GC-MS spektrumuna bakıldığında,  $154\text{ m/z}$  değeri molekül kütlelerini doğrularken  $91\text{ m/z}$ 'deki temel pik yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

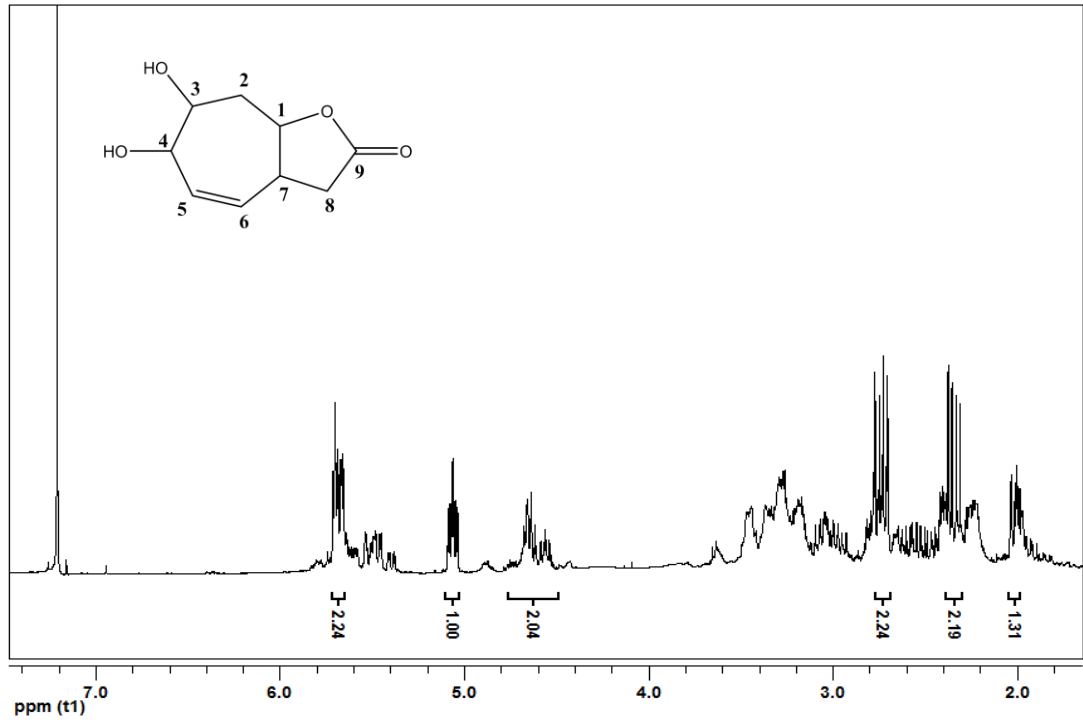
#### 4.1.6. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2H-siklohepta[b]furan-2 on'un (**79**) Sentezi

3 g(20 mmol) 3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on (**77**) çift boyunlu balonda 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra 2,34 g (20 mmol) NMO, içerisinden azot gazı geçirilen 2 ml suda çözünerek karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkime kısa bir süre karıştıktan sonra, önceden hazırlanan  $OsO_4$

çözeltisinden enjektörle 2 ml alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında (25 °C) bir gün karıştırıldı. Karışımın pH'sı NaHSO<sub>3</sub> çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2H-siklohepta[b]furan-2 on (**79**) % 85 verimle 3,58 g (19 mmol) olarak sentezlendi.

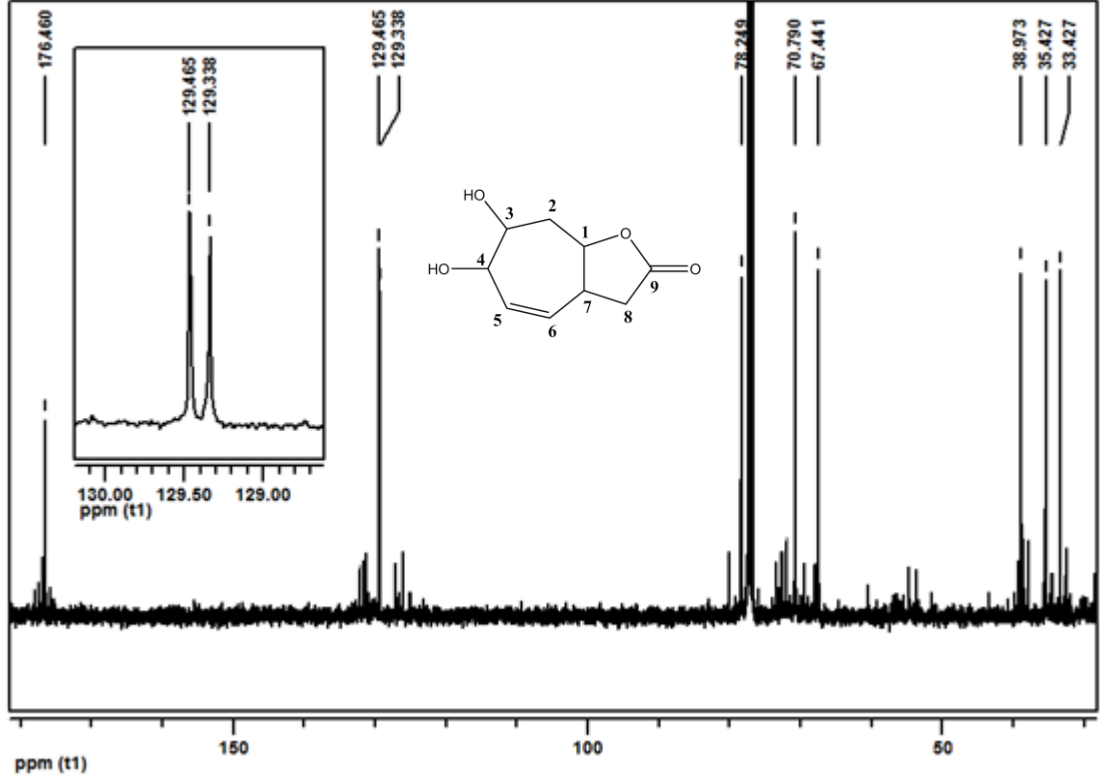


Şekil 4.27. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2H-siklohepta[b]furan-2 on (**79**) Sentezi



Şekil 4.28. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2H-siklohepta[b]furan-2 on'un (**79**) <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)

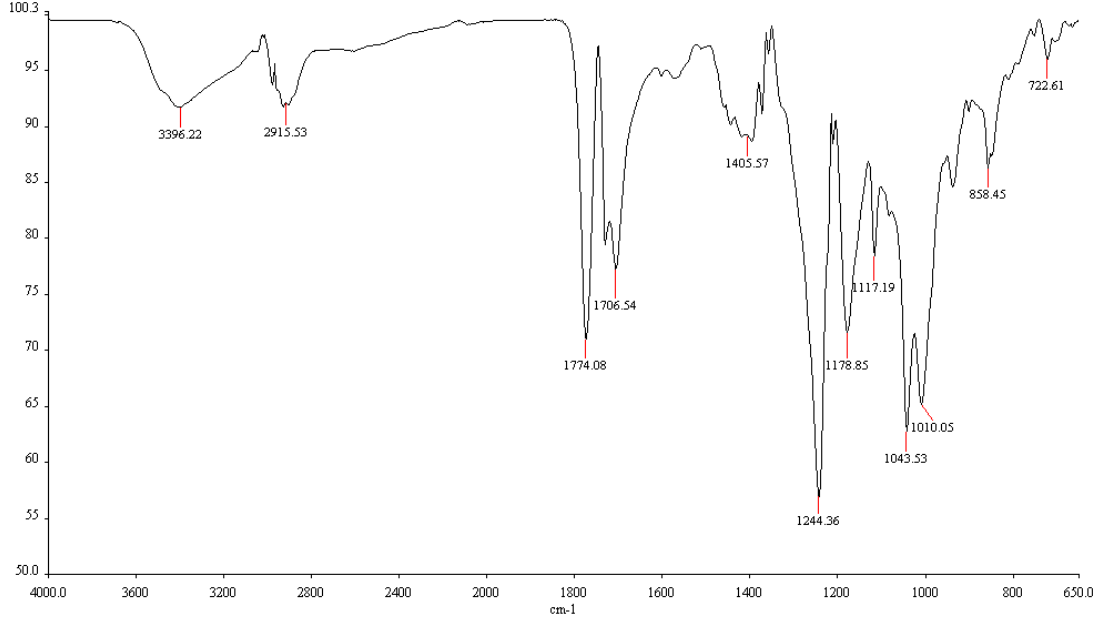
**79** nolu molekülün  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna bakıldığında  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_6$  protonları  $\delta 5.7$  ppm'de rezonans olurken,  $\text{H}_3$  ve  $\text{H}_4$  protonları  $\delta 4.6$  ppm'de rezonans olmuştur.  $\text{H}_1$  protonu  $\delta 5.1$  ppm'de pik verirken,  $\text{H}_7$  protonu  $\delta 2.0$  ppm'de pik vermiştir.  $\text{H}_8$  ve  $\text{H}_2$  protonları ise  $\delta 2.2-2.8$  ppm arasında AB sistemini vermişlerdir.



Şekil 4.29. 6,7-dihidroksi-3,3a,6,7,8,8a-hekzahidro-2H-siklohepta[b]furan-2-on'un (**79**)  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )

**79** nolu molekülün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumuna bakıldığında  $\text{C}_5$  ve  $\text{C}_6$  olefinik karbonları  $\delta 129$  ppm'de pik verirken,  $\text{C}_9$  nolu kuarterner karbonu  $\delta 176$  ppm'de pik vermiştir. Geri kalan  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_7$  ve  $\text{C}_8$  metin karbonları ise alifatik bölgede rezonans olmuşlardır.





Şekil 4.30. 79 nolu molekülün FT-IR spektrumu

3396 cm<sup>-1</sup>'deki pik O-H gerilmesini, 2915 cm<sup>-1</sup>'deki pik alifatik C-H gerilmesini, 1774 cm<sup>-1</sup>'deki pik C=O gerilmesini, 1244 cm<sup>-1</sup>'deki pik C-O gerilmesini ya da eğilmesini, 1405 cm<sup>-1</sup>'deki pik -CH<sub>2</sub> eğilmesini göstermiş olup yapının doğruluğu ile örtüşmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Tezde 1,3,5-sikloheptatrien'e (75) keten katılma tepkimesi gerçekleştirilerek bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on(76) elde edilmiştir. Elde edilen bileşik uygun çözücüler yardımıyla saflaştırılmıştır.

1,3,5-sikloheptatrien'den(75) siklobütanon halkası eldesi [2+2] keten katılma tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Reaksiyonda fosforil klorür kullanılmasıyla reaksiyon daha temiz ve verimli gerçekleşmiştir.

Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on'un(76) indirgeme tepkimesi sonucunda, siklobütanon halkasındaki karbonil grubu hidroksil grubuna indirgenerek bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-ol(77) sentezlenmiştir.

Bisiklo[5.2.0]nona-2,4-dien-8-on(77) *m*-CPBA ve NaHCO<sub>3</sub> reaksiyona sokularak lakton ürünü olan 3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-siklohepta[b]furan-2-on(78) sentezlenmiştir.

Daha sonra elde edilen 3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-siklohepta[b]furan-2-on(78) lakton halkasının açılması için LiAlH<sub>4</sub> ile reaksiyona sokularak 2-(2-hidroksietil)siklohepta-3,5-dienol(79) sentezlenip kolon kromatografisi yapılarak saflaştırılmıştır.

3,3a,8,8a-tetrahidro-2*H*-siklohepta[b]furan-2-on'un(78) oksidasyon tepkimesinde OsO<sub>4</sub> ve NMO kullanılarak hidroksil gruplarının çift bağa katılması sağlanmıştır.

Elde edilen tüm yapıların NMR, GC-MS ve FT-IR spektrumları alınmış, yapılar tüm bu spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Siklitoller; glikosidaz inhibitörü, hücreler arası bağlantı, fosfat depolama gibi biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyada önemli bir yere sahiptir. Çoğu

siklitoller antibiyotik, antidiyabetik ve antikanser gibi özellikler göstermektedir[3, 4, 5].

Böylece tez çerçevesinde yüksek derecede biyolojik aktivite gösterebilen birçok yeni siklitol türevinin sentezi için önemli rol oynayacak bishomo ve lakton türevleri sentezlenmiş ve bu moleküllere halka açılması ve oksidasyon reaksiyonları uygulanmıştır. Sentezlenen (**78**, **79**) ve sentezlenmesi hedeflenen siklitol türevlerine biyolojik aktivite testleri uygulanması amacı ile çalışmaya devam edilmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Staudinger, H. *Chem. Ber.*, 38, 1735–1739, (1905).
- [2] Kübler, K. *Arch. Phar*, 346,620, (1908).
- [3] Dangschat, G.; Fisher, H. O. L. *Naturwissenschaften*, 27, 756, (1939).
- [4] Kern, W., Fricke, W., Steger, H. *Arch. Pharm*, 278, 145, (1940).
- [5] McCasland, G. E., Horswill, E. C. *J. Am. Chem. Soc*, 75, 4020, (1953).
- [6] Cossio, F. P., Ugalde, J. M., Lopez, X., Lecea, B. Palomo, C. J. *Am. Chem. Soc*,115, 995–1004, (1993).
- [7] Hannay, N. B., Smyth, C. P. *J. Am. Chem. Soc*, 68, 1357–1360, (1946).
- [8] McCasland, G. E., Naumann, M. O., Durham, L. J., “The synthesis of protoquercitol”, *J.Org. Chem*, 33: 4220-4227, (1968).
- [9] Kern, W., Fricke, W. *Pharm, Zentralhalle*, 80, 349, (1939).
- [10] İhsan Erden, Weiguo Cao, Mary Price, Michael Colton, “A three-carbon (n+1+2) ring expansion method for the synthesis of macrocyclic enones. Application to muscone synthesis”, *Tetrahedron* 64, 5497-5501, (2008)
- [11] Sütbeyaz, Y., Seçen, H., Balcı, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1330-1333, (1988).
- [12] Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H. *Tetrahedron*, 46, 3715- 3742, (1990).
- [13] Akeksejczyk, R.A., Berchtold, G.A. *J. Am. Chem. Soc*, 107, 2554-2555, (1985).
- [14] Seçen, H., Maraş, A., Sütbeyaz, Y., Balcı, M. *Synth. Commun*, 22, 2613-2619, (1992).
- [15] McCasland, G.E., Horswill, C. *J. Am. Chem. Soc*, 75, 4020, (1953).
- [16] Seçen, H., Salamcı, E., Sütbeyaz, Y., Balcı, M. *Synlett*, 609, (1993).
- [17] Baran B., Balcı, M *J. Org. Chem*. 74, 88-95, (2009).
- [18] Maurinsh, Y., SchramI, J., Blaton, N., Peeters, O., Lescrinier, E., Rozenski, J., Van Aerschot, A., De Clercq, E., Busson, R., Herdewijn, P. *J. Org. Chem*, 62, 2861-2871,(1997).
- [19] Sengül, M., E., Şimşek, N., Balci, M., *Eur. J. Org. Chem.*, 1359-1363, (2000)

## ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

**Adı Soyadı:** Yılmaz LEBA

**Doğum Tarihi:** 28/ 11 /1988

**Öğrenim Durumu:**

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya Bölümü	Mersin Üniversitesi	2007-2012
Yüksek Lisans	Kimya Bölümü	Mersin Üniversitesi	2012-2014

### ESERLER (Kongre Bildirileri)

1. Yılmaz Leba, Özgür Yılmaz, Halide Sema Erdoğan, Nermin Şimşek Kuş, “Polihidroksilakton türevlerinin keten katılmalar üzerinden sentezi” II. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, Antalya, 21-23 Mart 2013.
2. Göktürk Avşar, Fatih Mehmet Emen, Seda Topallar, Yılmaz Leba, Nevzat Külcü, “N, N-dialkil-N'-benzoiltiyoüre ligandları ve metal komplekslerinin ( $M^1$ ,  $M^2$ ) bazı organik tepkimelerde katalitik etkinliklerinin incelenmesi” IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, Çanakkale, 19-22 Mayıs 2011.