

YENİ SIKLİTOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ESEN YILDIZ BEKFELAVİ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MERSİN
HAZİRAN – 2013**

YENİ SIKLİTOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ESEN YILDIZ BEKFELAVİ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

**MERSİN
HAZİRAN – 2013**

Esen Yıldız BEKFELAVİ tarafından Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ danışmanlığında hazırlanan “Yeni Siklitol Türevlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Nevzat KÜLCÜ

Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ

Doç. Dr. Recep ÖZEN

.....
.....
.....
.....
.....

Yukarıdaki Jüri kararı Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 30.../07.../2013...tarih ve 2013.../14.../427..... 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.

YENİ SIKLİTOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Esen Yıldız BEKFELAVİ

ÖZ

Ketenler, siklobütanon halkasının eldesinde çok önemli ara ürünler olduklarından, organik kimyada keten sentezlerinin önemli bir yeri vardır. Keten katılma tepkimeleri kullanılarak elde edilen çeşitli çıkış maddeleri ile yüksek derecede biyolojik aktivite özelliği gösterebilen, doğal ürün yapısındaki siklitol türevleri sentezlenebilmektedir. Diels-Alder tepkimeleri ile tek kademede altı karbonlu halkalı yapılar elde edilebilmektedir. Diels-Alder tepkimeleri kullanılarak elde edilebilen moleküller, organik kimyada büyük bir öneme sahip olmasının yanı sıra, farmokoloji ve diğer alanlarda kullanılan birçok molekülün çıkış maddesi olabilmektedirler.

Tez çerçevesinde Diels-Alder ve keten katılma tepkimeleri incelendi. Elde edilen katılma ürünlerinden yola çıkılarak, çeşitli reaksiyonlarla siklitol türevleri sentezlendi. Sentezlenen bu türevlerin biyolojik aktiviteleri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Keten katılma tepkimeleri, Diels-Alder tepkimeleri, siklobütanon halkası, siklitol

Danışman: Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ, Mersin Üniversitesi, Kimya Ana Bilim Dalı

SYNTHESIS of NOVEL CYCLITOL DERIVATIVES

Esen Yıldız BEKFELAVİ

ABSTRACT

Preparation of ketenes holds a very important place in organic synthesis because they serve as building block for the synthesis of cyclobutane ring. Derivatives of naturally occurring cyclitol with high biological activity can be prepared from the starting materials involving ketene addition reaction. Diels-Alder reaction allows preparation of six-membered ring in one step. The compounds prepared through Diels-Alder cycloaddition serve as intermediates for the preparation of compounds with useful biological activity.

In this thesis, some cycloaddition products were obtained through Diels-Alder reaction or ketene addition and used for the synthesis of cyclitol derivatives. All these derivatives were subjected to biological activity assay.

Keywords: Ketene addition reactions, Diels-Alder reactions, cyclobutanone ring, cyclitol

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

TEŞEKKÜR

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

Kimya eğitimim ve akademik çalışmalarım boyunca her konuda benden desteğini esirgemeyen, tez çalışmam süresince yapmış olduğum araştırmalarda değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ'a,

Değerli fikir ve düşüncelerini benden esirgemeyen, tez çalışmamda en az benim kadar emek harcayan öğretim elemanı sayın Arş. Gör. Özgür YILMAZ'a,

Katkılarından dolayı Haşim SERDAR, Mustafa TEKİN, Turan Çevik, Ramazan ALTINKAYA ve İlkay GÜMÜŞ'e,

Sentezlenen bileşiklerinin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve sonuçların değerlendirilmesindeki değerli katkılarından dolayı, Mersin Üniversitesi öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Gökhan CORAL'a, sayın Doç. Dr. Ayla ÇELİK'e ve öğretim elemanı sayın Arş. Gör. Pınar KÜCE'ye,

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasında gösterdiği titizlikten dolayı Uzman Tuncay İNCE ve Uzman Cihan GEÇGEL'e,

Tüm kimya bölümü öğretim üyelerine, teşekkürlerimi sunarım.

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. SİKLİTOLLER	2
2.1.1. Konduritoller	2
2.1.1.1. Konduritol A	3
2.1.1.2. Konduritol B	4
2.1.1.3. Konduritol C	4
2.1.1.4. Konduritol D	5
2.1.1.5. Konduritol E.....	5
2.1.1.6. Konduritol F.....	6
2.1.1.7. Süstitüe Konduritoller	8
2.1.2. Quersitoller.....	8
2.1.3. İnositoller	10
2.2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	11
3. MATERYAL VE YÖNTEM	14
3.1. MATERYAL	14
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	14
3.1.1.1. 1,4-Sikloheksadien.....	14
3.1.1.2. Çinko	14
3.1.1.3. Dietileter.....	14
3.1.1.4. Fosforil Klorür	14
3.1.1.5. Trikloroasetil Klorür	14
3.1.1.6. Asetikasit.....	15
3.1.1.7. Osmiyumtetraoksit	15
3.1.1.8. 4-metil morfilin N-oksit	15
3.1.1.9. Aseton	15
3.1.1.10. Meta-kloroperbenzoikasit	15
3.1.1.11. Sodyum bikarbonat	15

3.1.1.12. Kloroform.....	15
3.1.1.13. Lityumalüminyumhidrür	16
3.1.1.14. Tetrahidrofuran	16
3.1.1.15. Dimetilasetilendikarboksilat	16
3.1.1.16. 2,3-dimetil-1,3-bütadien.....	16
3.1.1.17. Brom.....	16
3.1.1.18. Sikloheksan	16
3.1.1.19. Metalik Sodyum	16
3.1.1.20. Metanol	17
3.1.1.21. Etilasetat.....	17
3.1.1.22. Hekzan.....	17
3.1.1.23. (² H ₁)Triklormetan	17
3.1.1.24. (² H ₁)Metanol	17
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	17
3.1.2.1. FT-IR (Kırmızı ötesi spektrometresi).....	17
3.1.2.2. NMR (Nükleer manyetik rezonans).....	18
3.1.2.3. Diğer yardımcı gereçler.....	18
3.2. YÖNTEMLER	18
3.2.1. Keten Katılma Ürünün Sentezi	18
3.2.2. Dehalojenasyon Tepkimesi	18
3.2.3. Oksidasyon Tepkimeleri İçin Genel Metod	18
3.2.4. Diels-Alder Tepkimesi	19
3.2.5. Epoksitleme Tepkimeleri İçin Genel Metod	19
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	19
4.1. TEZİN AMACI.....	19
4.2. TEZİN ÖNEMİ	19
4.3.BİLEŞİKLERİN SENTEZİ	20
4.3.1. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) Sentezi	20
4.3.2. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) Sentezi	23
4.3.3. 3,4-dihidroksibisiklo[4.2.0]oktan-7-on'un (77) Sentezi	26
4.3.4. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (80) Sentezi	29
4.3.5. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (81) Epoksitleme Tepkimesi.....	32
4.3.6. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (80) Diolleme Tepkimesi	35
4.3.7. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (80) İndirgenme Tepkimesi.....	38
4.3.8. 84 Numaralı Molekülün Diolleme Tepkimesi.. ..	41
5. TARTIŞMA	45

KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Önemli siklitol türevleri.....	2
Şekil 2.2. Konduritol diastreomerleri.....	3
Şekil 2.3. Konduritol A (4), Konduritol B (5) ve Konduritol E'nin (8) sentezi.....	3
Şekil 2.4. Konduritol B'nin (5) sentezi.....	4
Şekil 2.5. Tetraasetat konduritol C'nin (19) sentezi.....	4
Şekil 2.6. Konduritol C'nin (6) sentezi.....	5
Şekil 2.7. Konduritol D'nin (7) sentezi.....	5
Şekil 2.8. Konduritol E'nin (8) sentezi.....	6
Şekil 2.9. Konduritol E'nin (8) sentezi.....	6
Şekil 2.10. Konduritol F'nin (9) sentezi.....	7
Şekil 2.11. (±) Konduritol F'nin sentezi.....	7
Şekil 2.12. Quersitollerin stereoizomerleri.....	8
Şekil 2.13. <i>vibo</i> -quersitol'ün (35) sentezi.....	9
Şekil 2.14. <i>proto</i> -quersitol'ün sentezi.....	9
Şekil 2.15. İnositollerin stereoizomerleri.....	10
Şekil 2.16. Bazı önemli inositol türevleri.....	11
Şekil 2.17. Amino inositol'ün (62) sentezi.....	11
Şekil 2.18. <i>muco</i> -quersitol'ün (42) sentezi.....	12
Şekil 2.19. <i>gala</i> -, <i>proto</i> - ve <i>vibo</i> -quersitollerin sentezi.....	13
Şekil 2.20. Konduritol C'nin (6) sentezi.....	13
Şekil 4.1. 1,4-Sikloheksadien'in (64) [2+2] Keten Katılma Tepkimesi.....	20
Şekil 4.2. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	21
Şekil 4.3. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	22
Şekil 4.4. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) FT-IR spektrumu.....	23
Şekil 4.5. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) dehalojenasyon tepkimesi.....	24
Şekil 4.6. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	24
Şekil 4.7. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	25
Şekil 4.8. İndirgenme ürünü 76'nın FT-IR spektrumu.....	26
Şekil 4.9. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) diolleme tepkimesi.....	27
Şekil 4.10. (1R,3R,4S,6S)-3,4-dihidroksibisiklo[4.2.0]oktan-7-on (77) 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD).....	27
Şekil 4.11. Diolleme ürünü 77'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD).....	28
Şekil 4.12. Diolleme ürünü 77'in FT-IR spektrumu.....	29
Şekil 4.13. Dimetilasetilendikarboksilat (78) ve 2,3-dimetil-1,3-bütadien'in (79) Diels-Alder Tepkimesi.....	29
Şekil 4.14. Diels-Alder katılma ürünü 80'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	30
Şekil 4.15. Diels-Alder katılma ürünü 80'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	31

Şekil 4.16. Diels-Alder katılma ürünü 80 'in FT-IR spektrumu	32
Şekil 4.17. 80 numaralı molekülün epoksidasyon tepkimesi	32
Şekil 4.18. Epoksidasyon ürünü 81 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	33
Şekil 4.19. Epoksidasyon ürünü 81 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	34
Şekil 4.20. Epoksidasyon ürünü 81 'in FT-IR spektrumu.	35
Şekil 4.21. 80 numaralı molekülün diolleme tepkimesi	36
Şekil 4.22. Oksidasyon ürünü 82 'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	36
Şekil 4.23. Oksidasyon ürünü 82 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	37
Şekil 4.24. Oksidasyon ürünü 82 'nin FT-IR spektrumu	38
Şekil 4.25. 80 numaralı molekülün indirgenme tepkimesi	39
Şekil 4.26. İndirgenme ürünü 83 'ün 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	39
Şekil 4.27. İndirgenme ürünü 83 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	40
Şekil 4.28. İndirgenme ürünü 83 'ün FT-IR spektrumu	41
Şekil 4.29. 83 numaralı molekülün diolleme tepkimesi	42
Şekil 4.30. Oksidasyon ürünü 84 'ün 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	42
Şekil 4.31. Oksidasyon ürünü 84 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	43
Şekil 4.32. Oksidasyon ürünü 84 'ün FT-IR spektrumu	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

NMR	: Nükleer magnetik rezonans
OsO ₄	: Osmiyumtetraoksit
<i>m</i> -KPBA	: <i>meta</i> -kloroperbenzoikasit
NMO	: <i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksit
THF	: Tetrahidrofuran
CHCl ₃	: Kloroform
KMnO ₄	: Potasyum permanganat
MeOH	: Metanol
Zn	: Çinko
LiAlH ₄	: Lityum alüminyum hidrür
FT-IR	: Fourier transform infrared spektroskopisi
CDCl ₃	: (2H1)Triklormetan
CD ₃ OD	: (2H1)Metanol
Br ₂	: Brom
POCl ₃	: Fosforil klorür
C ₂ Cl ₄ O ₂	: Trikloro asetil klorür

1.GİRİŞ

Ketenin keşfi, Staudinger'in fotokimyasal Wolff düzenlenmesiyle β -laktamın sentezine dayanmaktadır. Ketenler [2+2] ve [4+2] siklokatalıma tepkimeleri, dimerleşme tepkimeleri, nükleofil ve elektrofillerle tepkimeler gibi birçok tepkime gerçekleştirmektedirler. Bu tepkimelerin gerçekleşmeleri, ketene bağlı süstitüentlere, bağ ve zincir uzunluğuna, ketenin konsantrasyonuna ve sıcaklığa bağlıdır [1].

Diels-Alder tepkimeleri, sentetik açıdan çok önemli tepkimeler olduklarından literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. M. Gates ve grubu tarafından sentezlenen morfin, R.B Woodward ve grubu tarafından sentezlenen reserpin, kortizon Diels-Alder tepkimeleri ile direkt ya da dolaylı olarak elde edilen moleküllerden birkaç tanesidir [2].

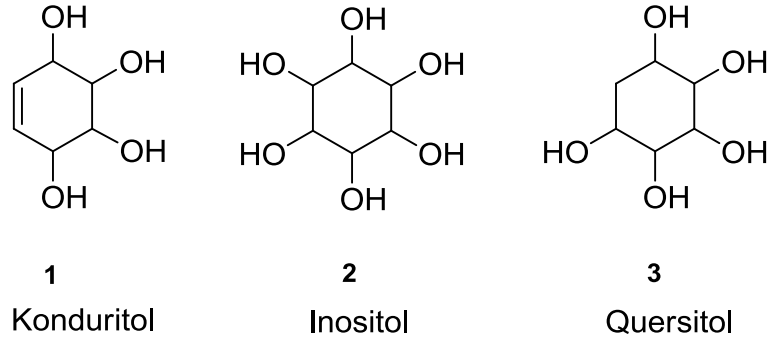
Keten katılma ve Diels-Alder tepkimeleri kullanılarak elde edilen çeşitli çıkış maddeleri ile organik kimya açısından çok önemli bir yere sahip olan ve yüksek derecede biyolojik aktivite özelliği gösterebilen, doğal ürün yapısındaki siklitol türevleri sentezlenebilmektedir. Siklitoller, polihidroksi sikloalkanlar veya sikloalkanlar olarak tanımlanırlar ve farklı karbon atomlarına bağlı en az üç hidroksi grubu içeren moleküllerdir. Konduritol, inositol ve quersitol yapılarına genel olarak siklitol adı verilir. Siklitoller, sentetik ara ürün olmalarından ve önemli biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı sentetik organik kimyada çok büyük ilgi görmektedirler. Siklitol türevlerinin sentezi için birçok yöntem olmasına rağmen, siklitol türevlerinin çok yönlü kullanılabilme özelliklerinden dolayı, daha basit çıkış maddelerinden başlayan yeni yöntemlere hala ihtiyaç duyulmaktadır [3].

Tez çerçevesinde, 1,4-sikloheksadien'e (64) keten katılma ve 2,3-dimetil-1,3-bütadien (78) ile dimetilasetilendikarboksilat'ın (79) Diels-Alder tepkimesi gerçekleştirilerek siklitoller sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküller biyolojik aktivite gösterebilme ve bazı önemli moleküllerin sentezinde anahtar molekül olma potansiyeline sahip olduklarından, sentezlenen bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri çeşitli bakteri kültürleri üzerinde incelenmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. SİKLİTOLLER

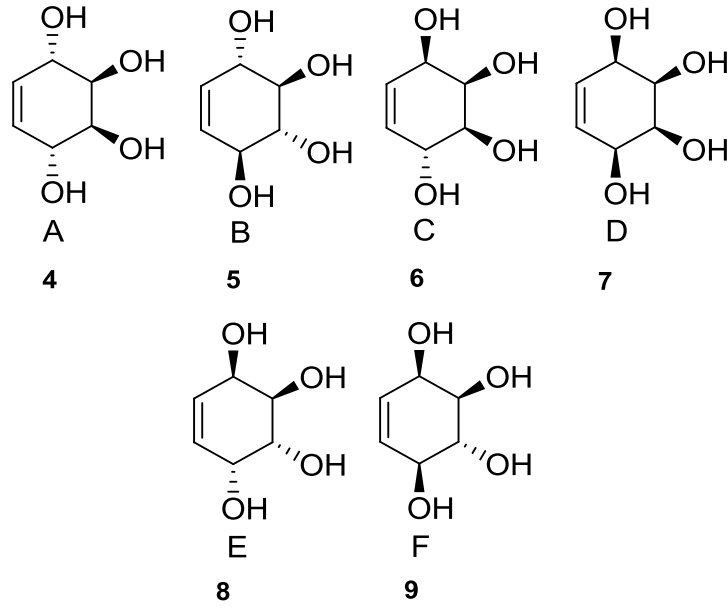
Polihidroksisikloalkanlar olarak da adlandırılan siklitoller farklı karbon atomlarına bağlı en az üç hidroksi grubu içeren moleküllerdir. Siklitoller glikosidaz inhibitörü, hücreler arası bağlantı, fosfat depolama gibi biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyada önemli bir yere sahiptir. Çoğu siklitoller antibiyotik, antidiyabetik ve antikanser gibi özellikler göstermektedir [4]. Polihidroksisiklopentan türevleri kersitol, sikloheksantürevleri heksitol adını almaktadır. Siklitol türevlerinde hidroksi grubu yerine amin, halojen, kükürt, fosfat gibi fonksiyonel gruplar da bulunabilmektedir. En yaygın olarak bulunan siklitoller; inositoller, konduritoller ve quersitollerdir [5]. (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. Önemli siklitol türevleri

2.1.1. Konduritoller

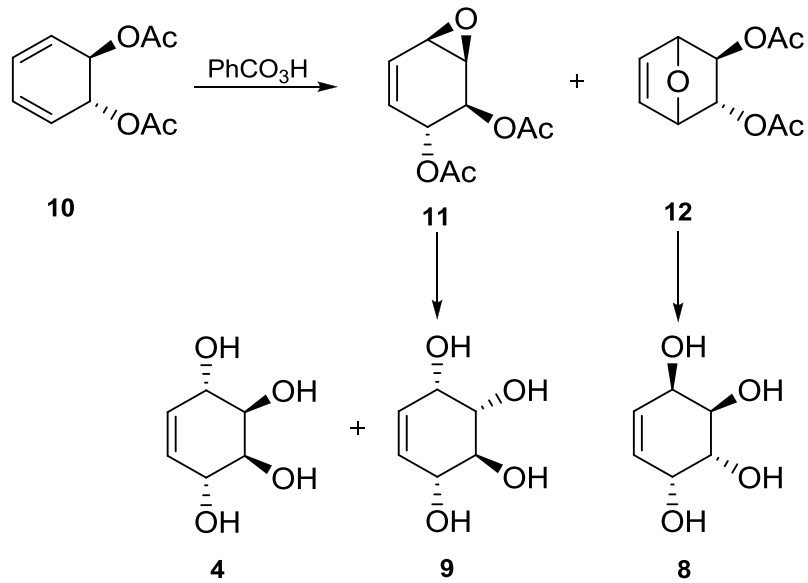
$C_6H_{10}O_4$ kapalı formülüne sahip olan konduritoller 1,2,3,4-siklohekzentetrol olarak da adlandırılırlar. İlk kez 1908 yılında Kübler tarafından Marsdenia Condurango adlı bir asma türünün kabuklarından izole edilmiştir. Konduritollerin konfigürasyonları daha sonra Dangshat ve Fischer tarafından bir takım reaksiyonlarla belirlenmiştir. Belirsizlikten kaçınmak için diastereoizomerler A, B, C, D, E ve F harfleriyle etiketlenmiştir. Konduritol A ve D bileşikleri meso; B, C, E ve F bileşikleri ise, enantiyomerlerdir [6]. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Konduritol diastreomerleri

2.1.1.1. Konduritol A

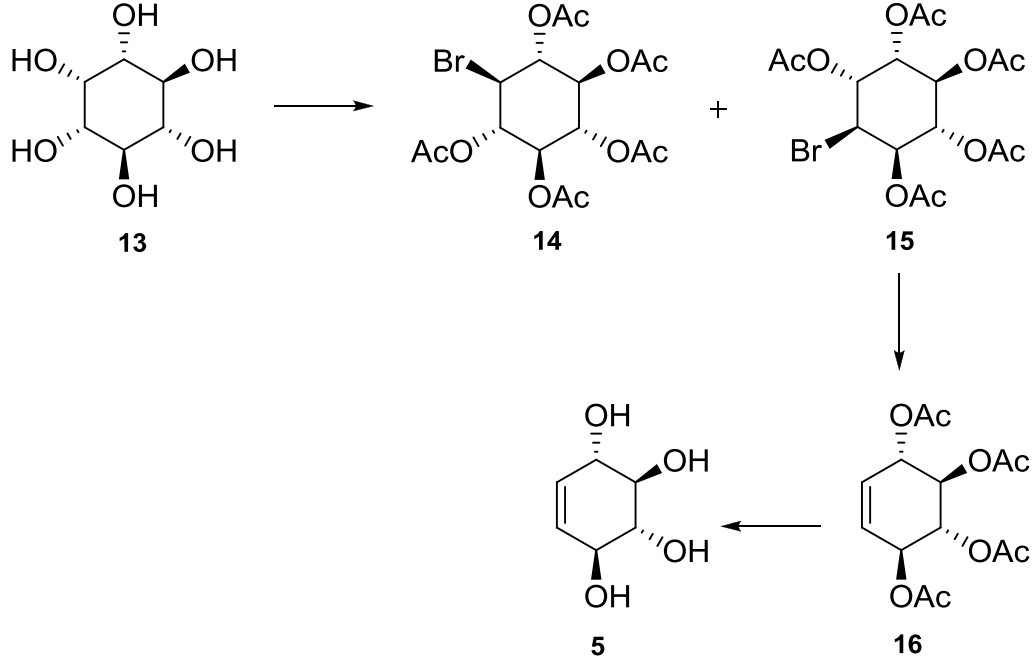
Konduritol A ilk kez Kübler tarafından keşfedilmiştir. Doğal olarak bulunurlar. Konduritol A başarılı bir şekilde Nakajima ve çalışma arkadaşları tarafından, önce *trans*-diasetat **10**'un perbenzoik asit ile epoksidasyonu ve ardından hidrolizi ile sentezlenmiştir. Epoksidasyon sonucu elde edilen epoksit **11** ve epoksit **12**'nin hidroliziyle konduritol A (**4**), konduritol B (**5**) ve konduritol E (**8**) elde edilmiştir [7]. (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. Konduritol A (**4**), Konduritol B (**5**) ve Konduritol E'nin (**8**) sentezi

2.1.1.2. Konduritol B

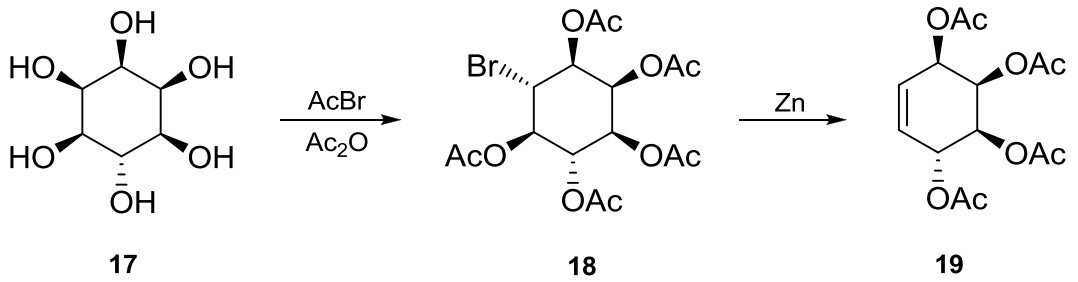
McCasland ve Horswill, *miyo*-inositol'ün (**13**) asetil bromür ile tepkimesiyle bromo-quersitol **14** ve **15** elde edilmiştir. Ardından bromların eliminasyonu ile konduritol B **16** ve asetil gruplarının hidroliziyle konduritol B (**5**) elde edilmiştir [8]. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Konduritol B'nin (**5**) sentezi

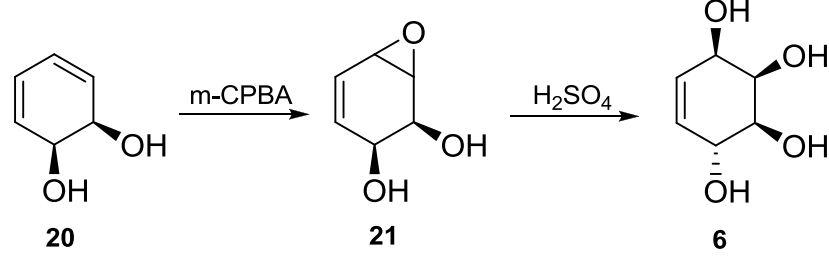
2.1.1.3. Konduritol C

Konduritol C ilk olarak McCasland ve Reeves tarafından *epi*-inositol'ün (**17**) asetil bromür ve asetik anhidritle ısıtılması ve ardından çinko ve asetik asit ile indirgenmesiyle tetraasetat konduritol C (**19**) elde edilmiştir [9]. (Şekil 2.5)



Şekil 2.5. Tetraasetat konduritol C'nin (**19**) sentezi

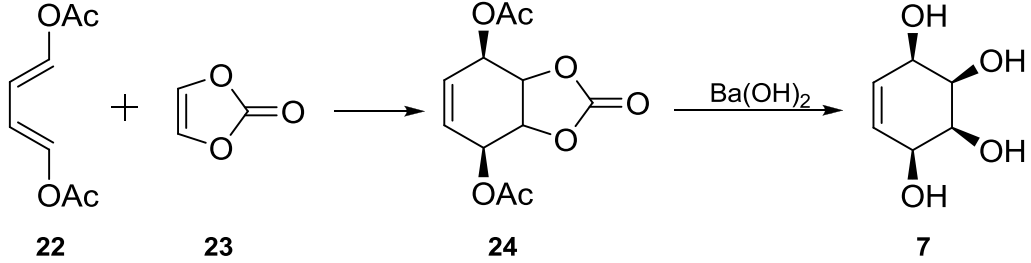
Nakajima ve arkadaşları tarafından *cis*-benzendiol (**20**) önce epoksitleyerek epoksit **21** ve ardından epoksit **21**'in asidik ortamda etkileştirilmesiyle Konduritol C (**6**) elde edilmiştir [7]. (Şekil 2.6)



Şekil 2.6. Konduritol C'nin (**6**) sentezi

2.1.1.4. Konduritol D

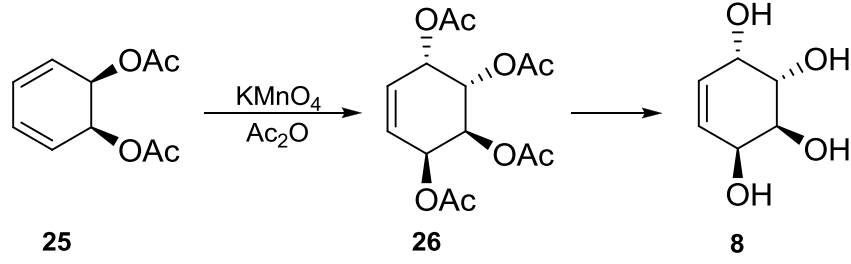
Criegee ve Becher, önce *trans-trans*-diasetoksibütadien (**22**) ve vinilenkarbonat (**23**) ile yüksek sıcaklık ve basınçta Diels-Alder tepkimesi gerçekleştirmiş ve ardından $Ba(OH)_2$ ile tepkiterek konduritol D (**7**) elde edilmiştir [10]. (Şekil 2.7)



Şekil 2.7. Konduritol D'nin (**7**) sentezi

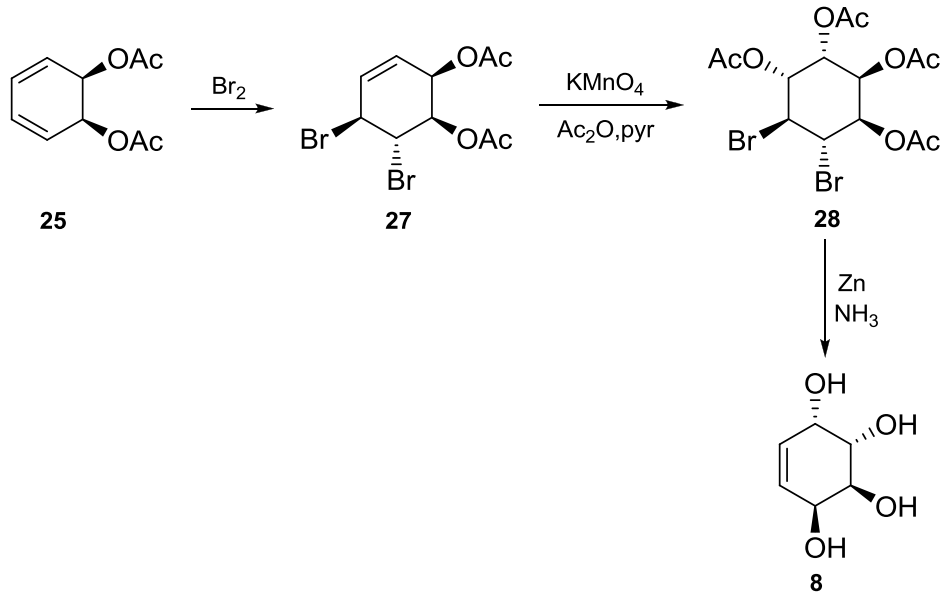
2.1.1.5. Konduritol E

Nakajima ve arkadaşları, *cis*-diasetata (**25**) önce $KMnO_4$ ile oksidasyon tepkimesi gerçekleştirmiş, ardından asetik anhidrit ile tepkitmiş ve daha sonra molekül **26**'dan konduritol E (**8**) elde edilmiştir [7]. (Şekil 2.8)



Şekil 2.8. Konduritol E'nin (8) sentezi

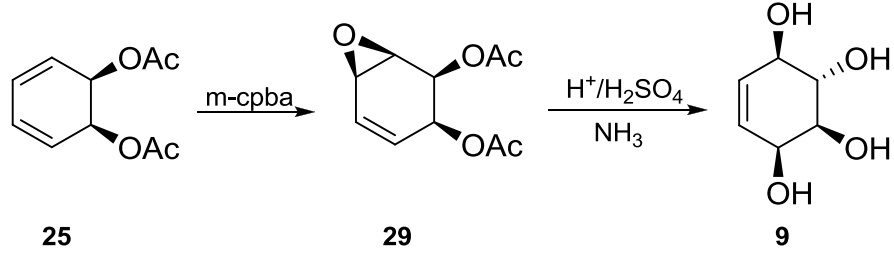
Balcı ve grubu, önce diasetat **25**'i bromlamış ve bromo asetat **27** elde edilmiştir. Sonra bromo asetat **27**'ye önce KMnO_4 ile oksidasyon tepkimesi gerçekleştirilmiş ve ardından asetik anhidrit ile tepkitilmiştir. Daha sonra bromların eliminasyonu ile konduritol E (**8**) sentezlenmiştir [11]. (Şekil 2.9)



Şekil 2.9. Konduritol E'nin (8) sentezi

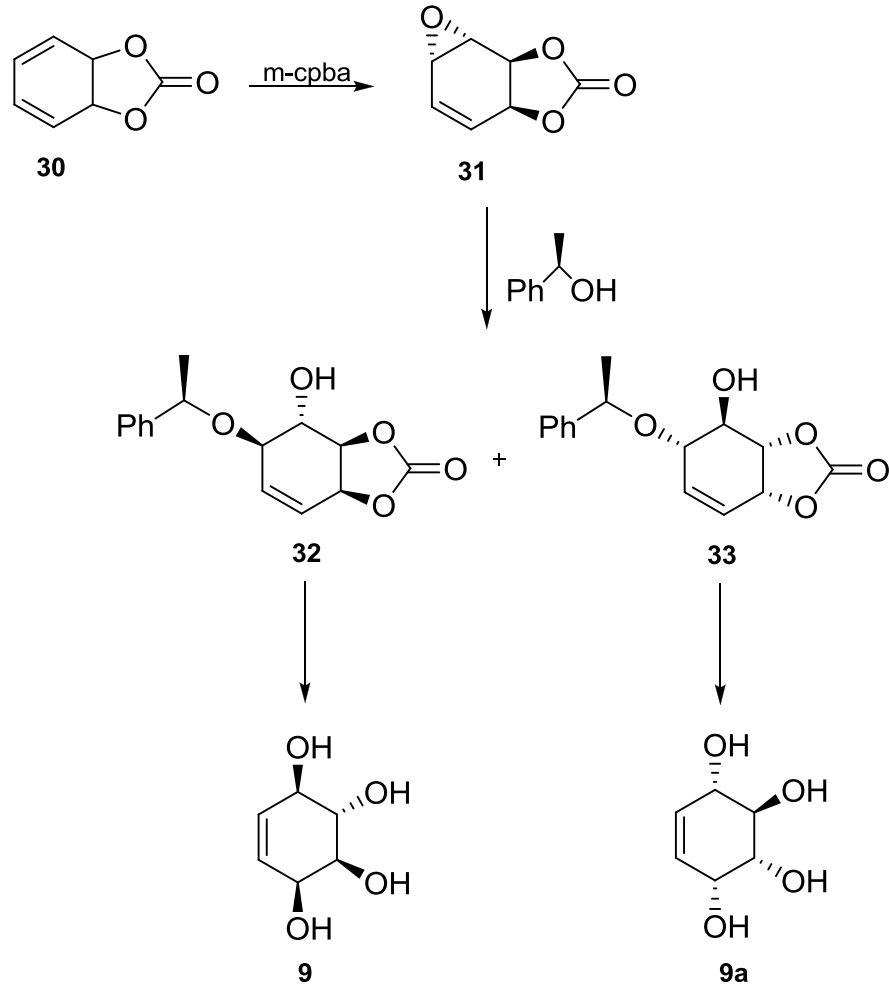
2.1.1.6. Konduritol F

Konduritol F (**9**), ilk olarak 1959 yılında Nakajima ve çalışma arkadaşları tarafından diasetat **25**'in *m*-KPBA ile epoksidasyonu ile epoksi-diasetat **29** ve ardından epoksi-diasetat **29**'un hidrolizi ile elde edilmiştir [7]. (Şekil 2.10)



Şekil 2.10. Konduritol F'nin (9) sentezi

Ley ve Redgrave (\pm) konduritol F'yi çıkış maddesi olarak karbonat **30** kullanarak sentezlemiştir. Önce karbonat **30** m-KPBA ile epoksitlemiş ve halka açılmasıyla alkol **31** ve **32** elde etmiştir. Daha sonra alkol **31** ve **32**'yi sıvı amonyak içerisinde sodyum ile indirgemiş ve (+)-konduritol F (**9**) ve (-)-konduritol F (**9a**) elde etmiştir [12]. (Şekil 2.11)



Şekil 2.11. (\pm) Konduritol F'nin sentezi

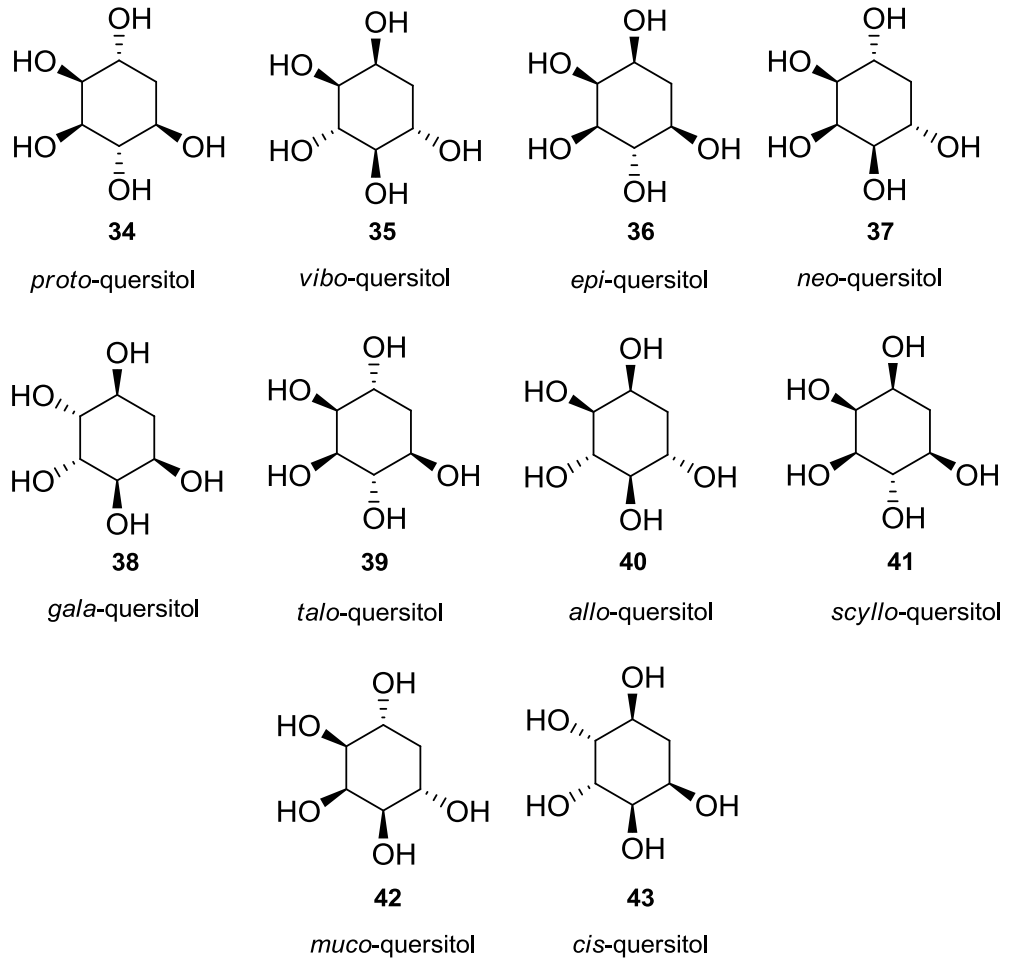
2.1.1.7. Süstitüe Konduritoller

Çift bağ karbonlarının süstitüe olduğu konduritoller son yıllarda önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda bromokonduritollerin α -glikozidaz enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir [13]. Glikozidaz enziminin inhibitörü kanser, AIDS ve diyabet gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [14]. Çift bağa benzen halkasının bağlı olduğu konduritoller ise, kanser ilacı olarak kullanılmaktadır [15].

2.1.2. Quersitoller

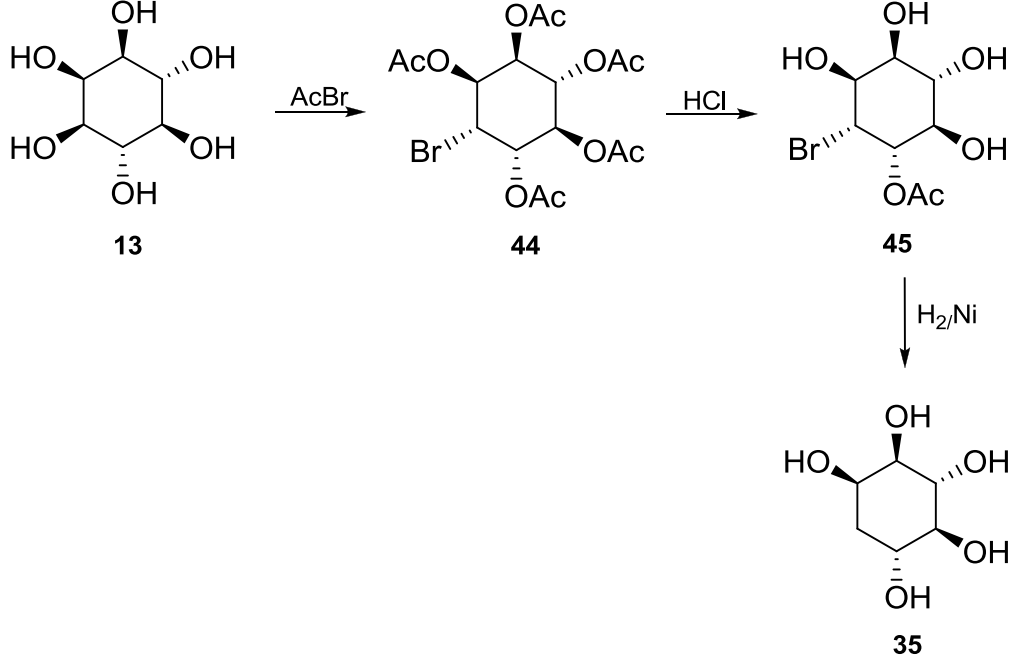
$C_6H_{12}O_5$ kapalı formülüne sahip olan quersitoller ilk kez 1849 yılında Braconnot tarafından meşe palamudundan izole edilmiştir. Renksiz, kristal yapıda bir bileşiktir. Konfigürasyonu 1932’de bulunmuştur [16].

Quersitollerin on tane izomeri vardır. Bunlardan dört tanesi mezo, altı tanesi DL çiftidir [17]. (Şekil 2.12) (+) ve (-)-*proto*-quersitol ve (-)-*vibo*-quersitoller optikçe aktif olup doğada yaygın olarak bulunurlar [18].



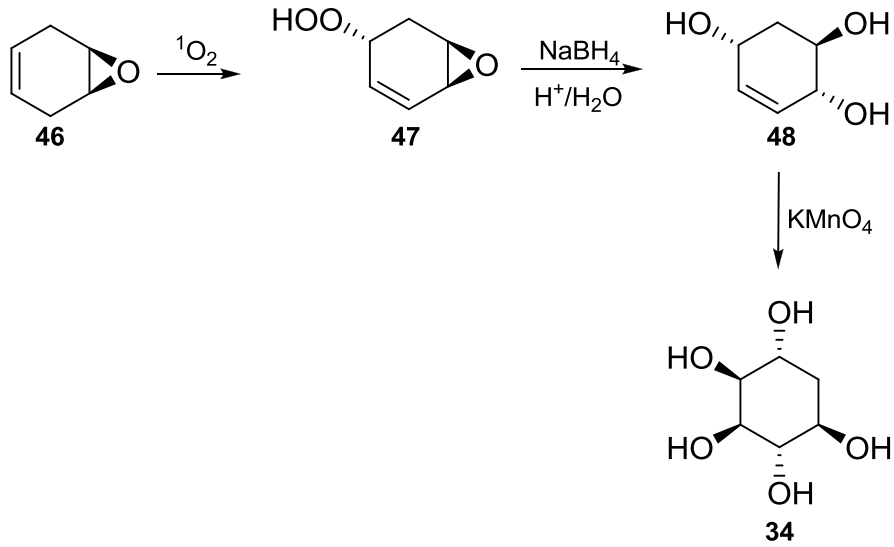
Şekil 2.12. Quersitollerin stereoizomerleri

McCasland ve Horswill, önce *miyo*-inositol'ü (**13**) asetil bromür ile tepkitmiş, ardından elde bromo-pentaasetat **44** hidroliz edilmiş ve bromo-tetrol **45** sentezlemiştir. Daha sonra bromo-tetrol **45**'in hidrojenasyonu ile *vibo*-quersitol (**35**) elde edilmiştir [19]. (Şekil 2.13)



Şekil 2.13. *vibo*-quersitol'ün (**35**) sentezi

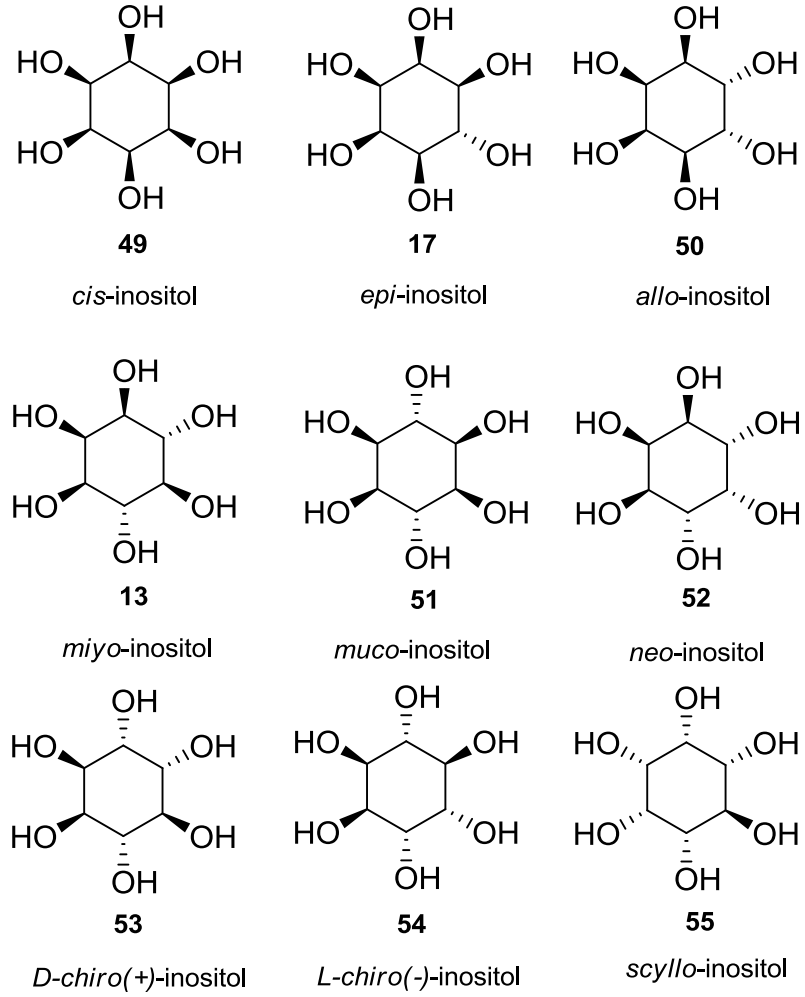
Balcı ve grubu epoksit **46**'yı önce singlet oksijen ile tepkitmiş ve epoksi-hidroperoksit **47** elde etmiştir. Daha sonra epoksi-hidroperoksit **47** önce NaBH₄ ile indirgemiş ve ardından elde edilen triol **48** KMnO₄ ile yükseltgemiş ve *proto*-quersitol (**34**) sentezlemiştir [20,21]. (Şekil 2.14)



Şekil 2.14. *proto-quersitol*'ün sentezi

2.1.3. İnositoller

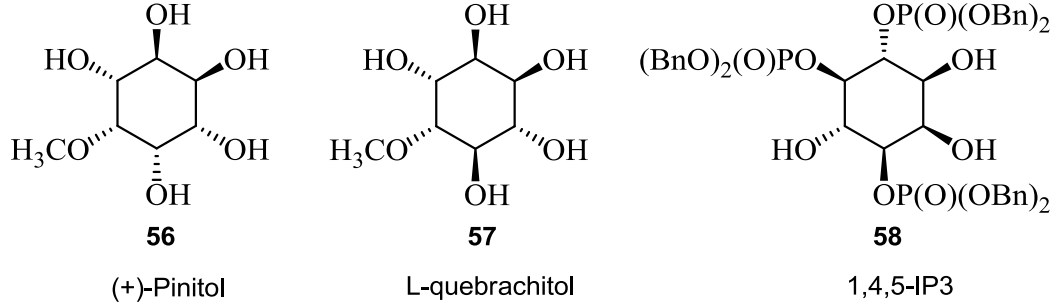
$C_6H_{12}O_6$ kapalı formülüne sahip inositoller Schrer tarafından keşfedilmiştir. Sıcaklığa ve asitlere karşı dayanıklıdırlar ve suda çözünürlükleri düşüktür. Dokuz tane stereoisomeri vardır [17]. (Şekil 2.15)



Şekil 2.15. İnositollerin stereoisomerleri

Doğada en çok bulunan inositol çeşidi *miyo*-inositol (**13**)'dür. Hayvanlarda ve mikroorganizmalarda fosfolipit şeklinde, bitkilerde ise fitik asit şeklinde bulunur. Diğer inositol türevleri çoğunlukla *miyo*-inositolden yola çıkılarak, bir veya iki hidroksil grubunun epimerleşmesiyle sentezlenir [22,23].

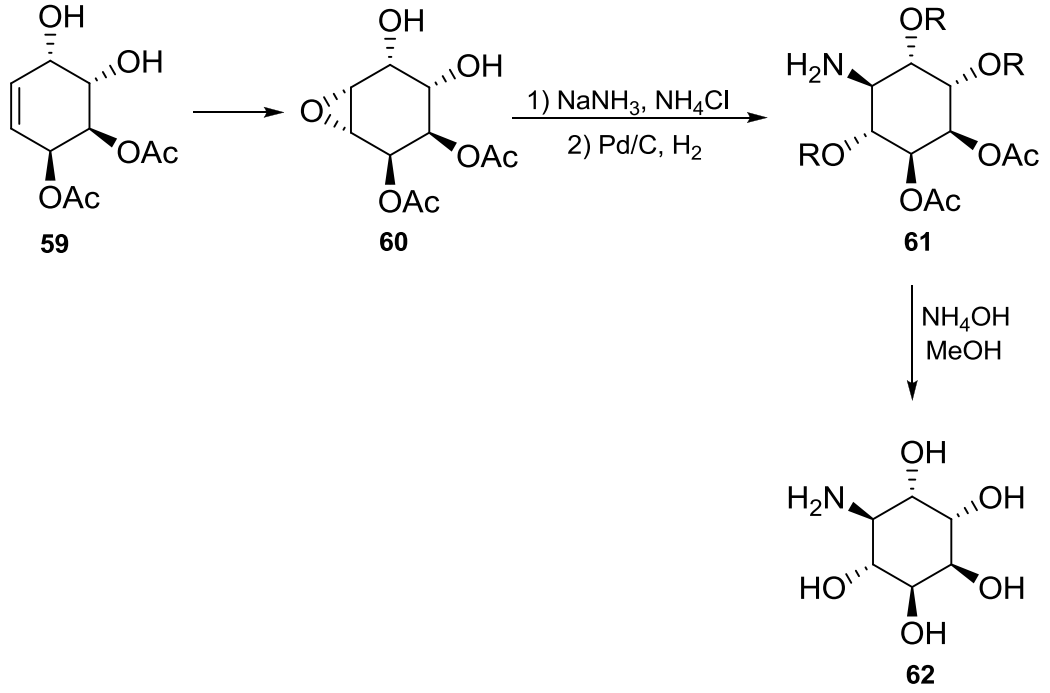
İnositoller, doğal ve doğal ürün yapısındaki maddelerin sentezinde ve kation bağlı ligandların hazırlanmasında başlangıç ürün, asimetrik sentezlerde kiral yardımcıları gibi önemli özelliklere sahip olduklarından kullanım alanları yaygındır [24-28].



Şekil 2.16. Bazı önemli inositol türevleri

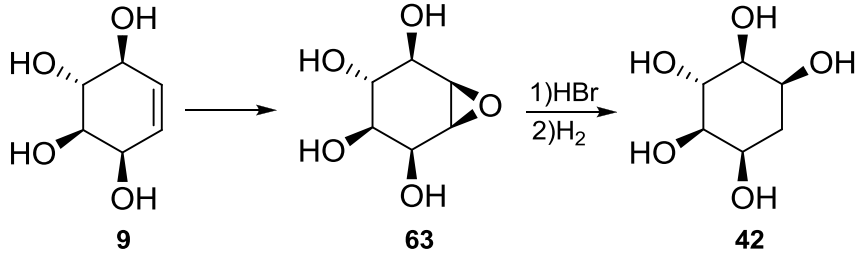
2.2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

İnositol için yeni bir sentez yöntemi Nicoliseam tarafından gerçekleştirilmiştir. Önce alkol **59**'a epoksidasyon tepkimesi gerçekleştirilmiş ve epoksit **60**'ı sentezlemiştir. Daha sonra epoksit **60**'ı önce Na/NH₃ ve NH₄Cl ile tepkitmiş ve ardından hidrojen ile doyumuştur. Ardından elde edilen molekül **61**'in metanol içerisinde NH₄OH ile tepkimesiyle amino inositol (**62**) elde etmiştir [29].(Şekil 2.17)



Şekil 2.17. Amino inositol'ün (62) sentezi

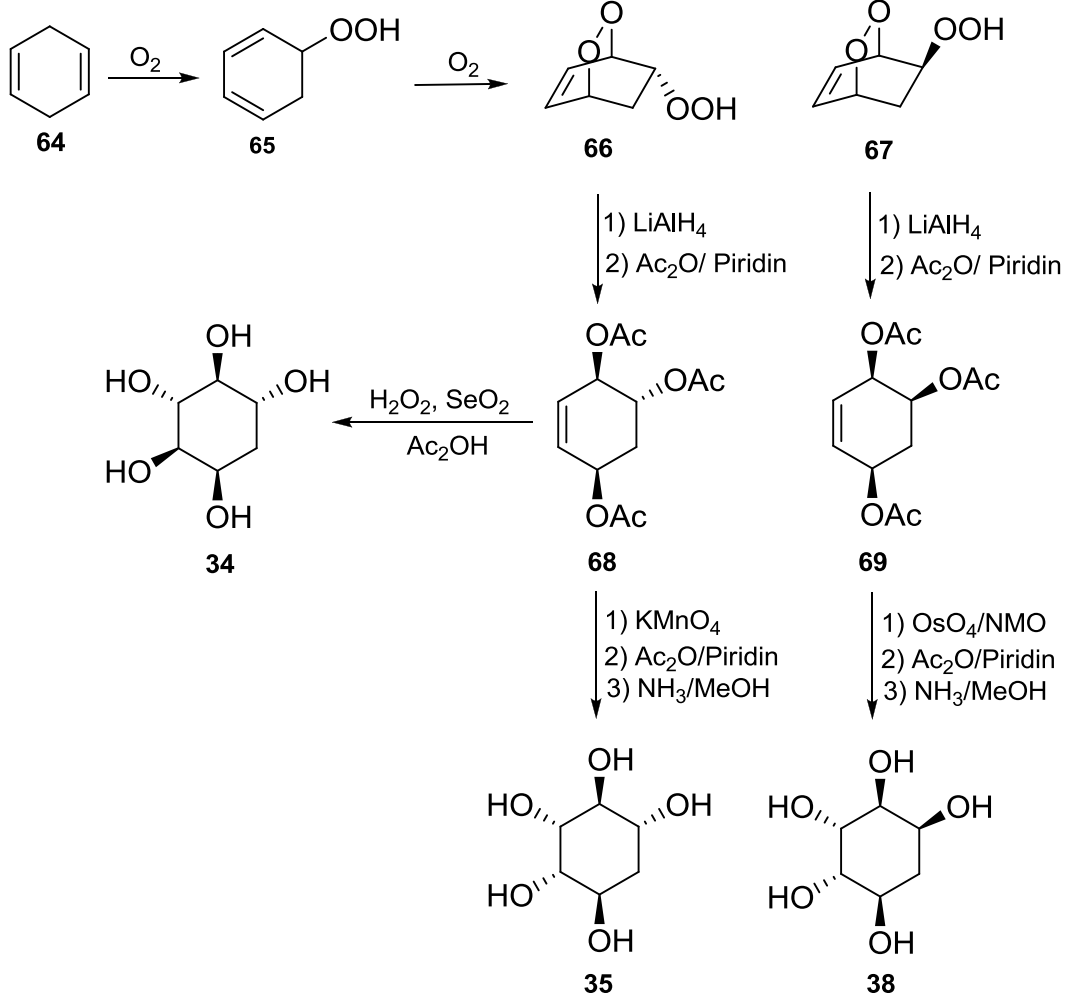
Nakajima, konduritol-F'yi (9) epoksitlemiş ve epoksit 63'ü sentezlemiştir. Daha sonra epoksit 63'ü önce HBr ve ardından H₂ ile tepkitmiş ve *muco*-quersitol (42) sentezlemiştir [30].(Şekil 2.18)



Şekil 2.18. *muco*-quersitol'ün (42) sentezi

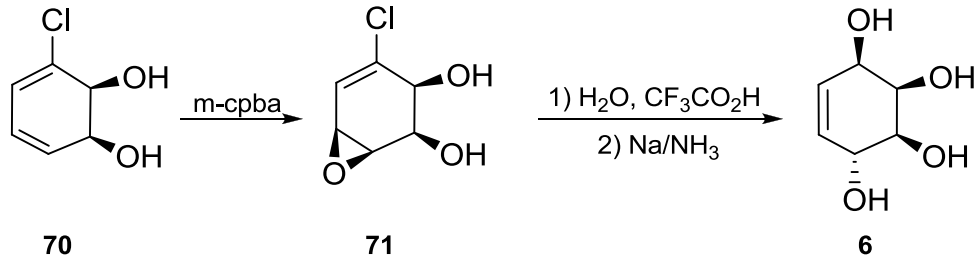
Balcı ve grubu rasemik *proto*-quersitol (34) için verimli ve daha kısa bir sentez geliştirmiştir. Başlangıç maddesi olarak kullanılan 1,4-sikloheksadien'i (64) önce singlet oksijen ile tepkitmiş ve molekül hidroperoksit 65'i sentezlemiştir. Daha sonra elde edilen hidroperoksit 65'i tekrar singlet oksijen ile tepkitilerek endoperoksit 66 ve 67'yi sentezlemiştir. Sentezlenen moleküller 66 ve 67'yi önce LiAlH₄ ile indirgemiş, ardından piridin içerisinde asetatlama ve triasetat 68 ve 69'u elde etmiştir. Triasetat 68'i hidrojen peroksit ve SeO₂ ile tepkitilerek *proto*-

quersitol'ü (**34**) elde etmiştir. Ardından triasetat **68**'i KMnO_4 ile yükseltgemiş, asetatlamış ve metanol içerisinde sıvı amonyak ile tepkiterek *vibo*-quersitol'ü (**35**) elde etmiştir. Daha sonra triasetat **69**'u OsO_4 ile yükseltgemiş, asetatlamış ve metanol içerisinde sıvı amonyak ile tepkiterek *gala*-quersitol'ü (**38**) sentezlemiştir [31]. (Şekil 2.19)



Şekil 2.19. *gala*-, *proto*- ve *vibo*-quersitollerin sentezi

Carless, başlangıç maddesi olarak klor benzen **70**'e *m*-KPBA ile epoksidasyon tepkimesi gerçekleştirerek epoksit **71**'i sentezlemiştir. Elde edilen epoksit **71**'e önce asidik ortamda halka açılması gerçekleştirmiş, ardından klorun eliminasyon tepkimesi gerçekleştirilerek konduhitol C'yi (**6**) elde etmiştir [32]. (Şekil 2.21)



Şekil 2.20. Konduritol C'nin (6) sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

3.1.1.1. 1,4-Sikloheksadien

Kapalı formülü: C₆H₈, Molekül ağırlığı: 80,13 g/mol, Yoğunluğu: 0,847 g/mL (25 °C), Erime Noktası: -50 °C, Kaynama noktası: 82 °C, Katalog numarası: 628-41-1, 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: C₄H₁₀O, 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: POCl₃, 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: $NaHCO_3$, 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: 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: 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. Tetrahidrofur

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. Dimetilasetilendikarboksilat

Kapalı formülü: $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$, Molekül ağırlığı: 142,11 g/mol, Yoğunluğu: 1,156 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 95-98 °C, Alevlenme noktası: 86 °C, Katalog numarası: D138401, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.16. 2,3-dimetil-1,3-bütadien

Kapalı formülü: C_6H_{10} , Molekül ağırlığı: 82,15 g/mol, Yoğunluğu: 0,7260 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 68-69 °C, Alevlenme noktası: -1 °C, Erime noktası: -76 °C, Katalog numarası: 39718, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.17. Brom

Kapalı formülü: Br_2 , Molekül ağırlığı: 160 g/mol, Yoğunluğu: 3,1 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 58,8 °C, Erime noktası: -7,2°C, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.18. Sikloheksan

Kapalı formülü: C_6H_{12} , Molekül ağırlığı: 84,16 g/mol, Yoğunluğu: 0,778 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 80,74 °C, Erime noktası: 6,47°C, Katalog numarası: 110-82-7, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.19. 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

3.1.1.20. Metanol

Kapalı formülü: CH₃OH, Molekül ağırlığı: 32,04 g/mol, Yoğunluğu: 0,791 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 64,7 °C, Erime noktası: -98 °C, Alevlenme noktası: 11 °C, Katalog numarası: 106009, Marka: Merck

3.1.1.21. Etilasetat

Kapalı formülü: CH₃COOC₂H₅, 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

3.1.1.22. Hekzan

Kapalı formülü: C₆H₁₄, 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

3.1.1.23. (²H₁)Triklormetan

Kapalı formülü: CDCl₃, 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

3.1.1.24. (²H₁)Metanol

Kapalı formülü: CD₃OD, Molekül ağırlığı: 36,07 g/mol, Yoğunluğu: 0,888 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 65,4 °C, Erime noktası: -98 °C, Katalog numarası: 106028, Marka: Merck

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

3.1.2.1. FT-IR (Kırmızı ötesi spektrometresi)

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 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. Diğer yardımcı gereçler:

Kolon kromatografisinde "Merck silikajel 60 (0.063-0.200 mm)"; TLC'de floresans indikatörlü "Merck 5554" tabakalar; 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. YÖNTEMLER

3.2.1. Keten Katılma Ürünün Sentezi

1,4-Sikloheksadien'in (**64**) aktif çinko, trikloroasetil klorür ve fosforil klorür ile keten katılma tepkimesi çift boyunlu balonda, geri soğutucu altında yapılarak yüksek verimle 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (**75**) elde edildi.

3.2.2. Dehalojenasyon Tepkimesi

8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (**75**) çift boyunlu balonda, geri soğutucu altında, asetik asit içerisinde aktif çinko ile 20 saat tepkimesi sonucunda siklobütanon (**76**) elde edildi.

3.2.3. Oksidasyon Tepkimeleri İçin Genel Yöntem

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 OsO₄ çözeltisinden enjektörle 2 ml alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında (25 °C) bir gün karıştırıldı. Karışımın pH'sı NaHSO₃ çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl₂ üzerinden kurutuldu.

3.2.4. Diels-Alder Tepkimesi

Dien olarak 2,3-dimetil-1,3-bütadien (**78**), dienofil olarak dimetilasetilendikarboksilat (**79**) kapalı tüp içerisine alınarak 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı.

3.2.5. Epoksitleme Tepkimeleri İçin Genel Metod

Epoksitlenecek olan madde tek boyunlu balonda, kloroform içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma 2 ekivalent *m*-kloroperbenzoik asit ilave edildi. Tepkime oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldı. Daha sonra karışım bir ayırma hunisine alınarak içerisine bir miktar buz atıldıktan sonra 0.5 M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve organik faz CaCl₂ üzerinden kurutuldu.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. TEZİN AMACI

1,4-Sikloheksadien'e (**64**) keten katılma ve ayrıca 2,3-dimetil-1,3-bütadien (**78**) ile dimetilasetilendikarboksilat'ın (**79**) Diels-Alder katılma tepkimelerinden yola çıkarak sentezlenen çıkış moleküllerinden biyolojik önemi büyük olan siklitol türevlerini sentezlemek ve biyolojik aktivitelerini incelemektir.

4.2. TEZİN ÖNEMİ

Keten katılma ve Diels-Alder siklokatılma tepkimeleri kullanılarak elde edilen çeşitli çıkış maddeleri ile organik kimya açısından çok önemli bir yere sahip

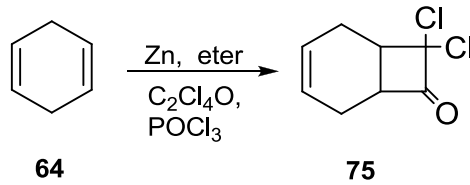
olan ve yüksek derecede biyolojik aktivite özelliği gösterebilen, doğal ürün yapısında olan veya doğal ürünlerin eldesinde anahtar rolü oynayan siklitol türevleri sentezlenebilmektedir.

Bu tezde organik kimyada son derece önemli olan keten katılma ve Diels-Alder tepkimeleri kullanılarak elde edilen çıkış bileşiklerinden, çeşitli tepkime basamaklarıyla biyolojik aktivite gösterebilen siklitol türevleri sentezlenmiştir.

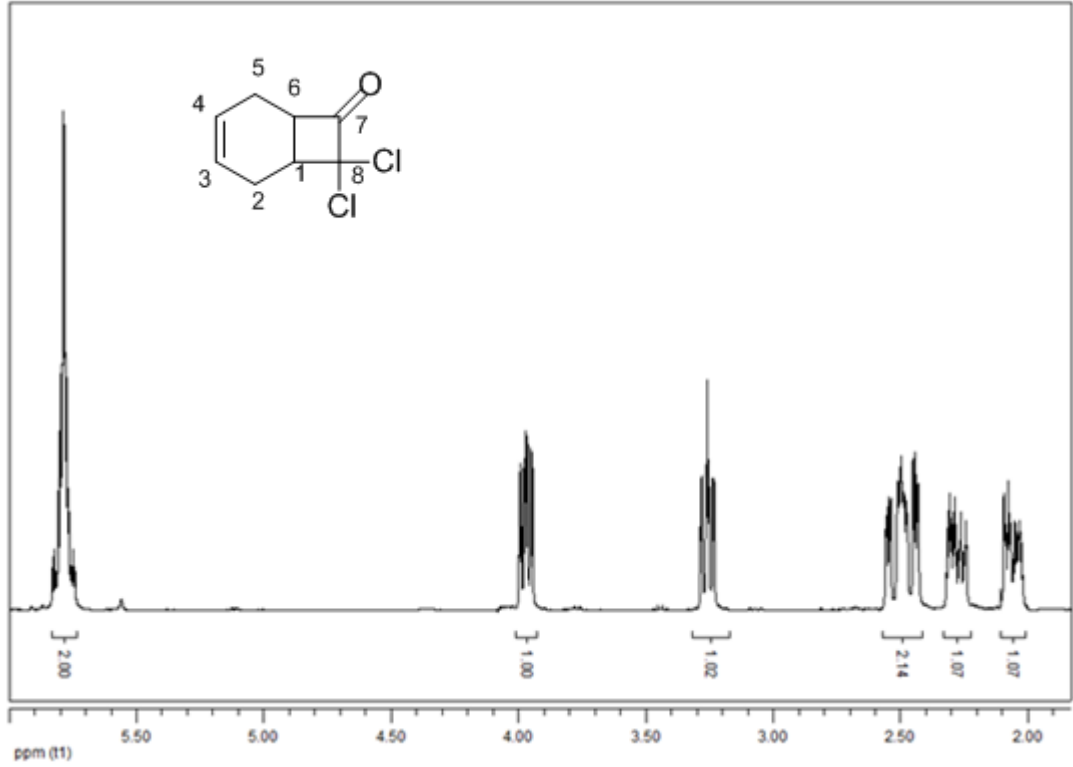
4.3. BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ

4.3.1. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) Sentezi

5 gr (62,5 mmol) 1,4-sikloheksadien (64) geri soğutucu altında, çift boyunlu balonda, azot atmosferinde 150 ml dietileter içerisinde çözüldü. Ardından buz banyosu içerisindeki reaksiyon kabına 8.1 gr (125 mmol) aktif çinko ilave edildi. Tepkime bir müddet karıştıktan sonra, reaksiyon kabına yan boyundan damlatma hunisi ile 11.4 gr (62,5 mmol) trikloroasetil klorür, 9.6 gr (62.5 mmol) fosforil klorür ve 50 ml dietileter karışımı damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon yağ banyosuna alındı ve sıcaklık 30 °C'ye yükseltildi, 1 gün manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Elde edilen ürün ayırma hunisinde kloroform ve NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve CaCl₂ ile kurutuldu. Ham ürün etilasetat:heksan (1:9) karışımı ile kolondan süzülerek saflaştırıldı ve % 81 verimle 9.7 gr (51 mol) 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (75) elde edildi [33] (Şekil 4.1)

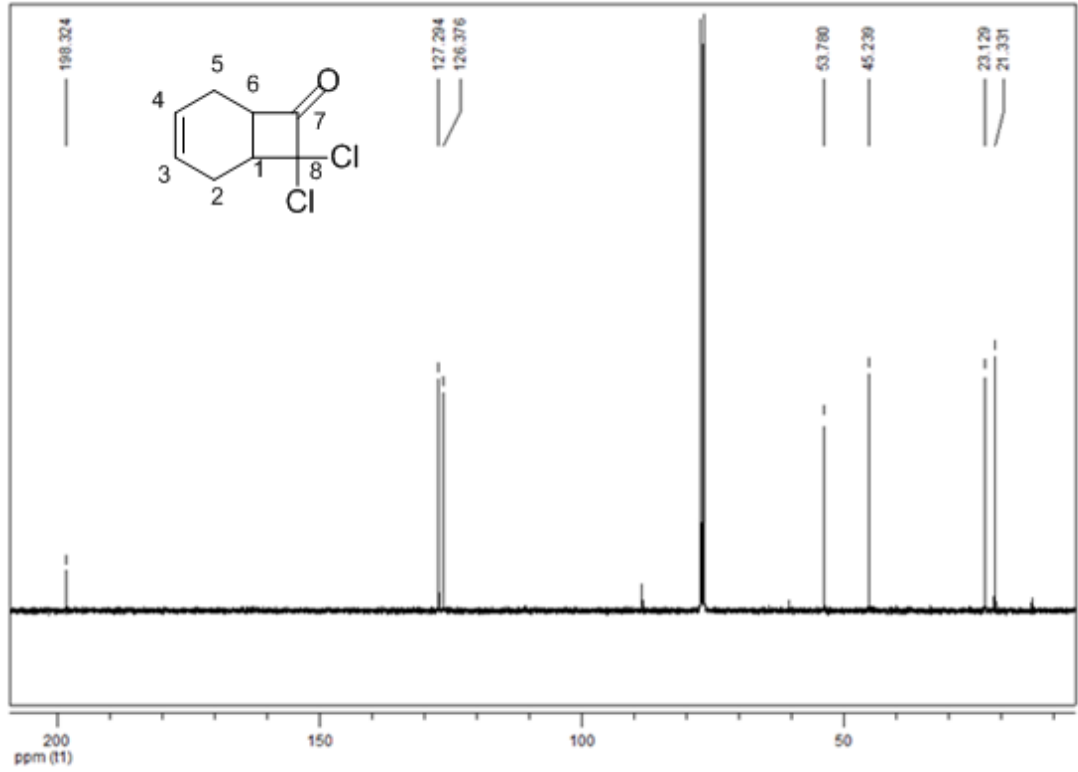


Şekil 4.1. 1,4-Sikloheksadien'in (64) [2+2] Keten Katılma Tepkimesi



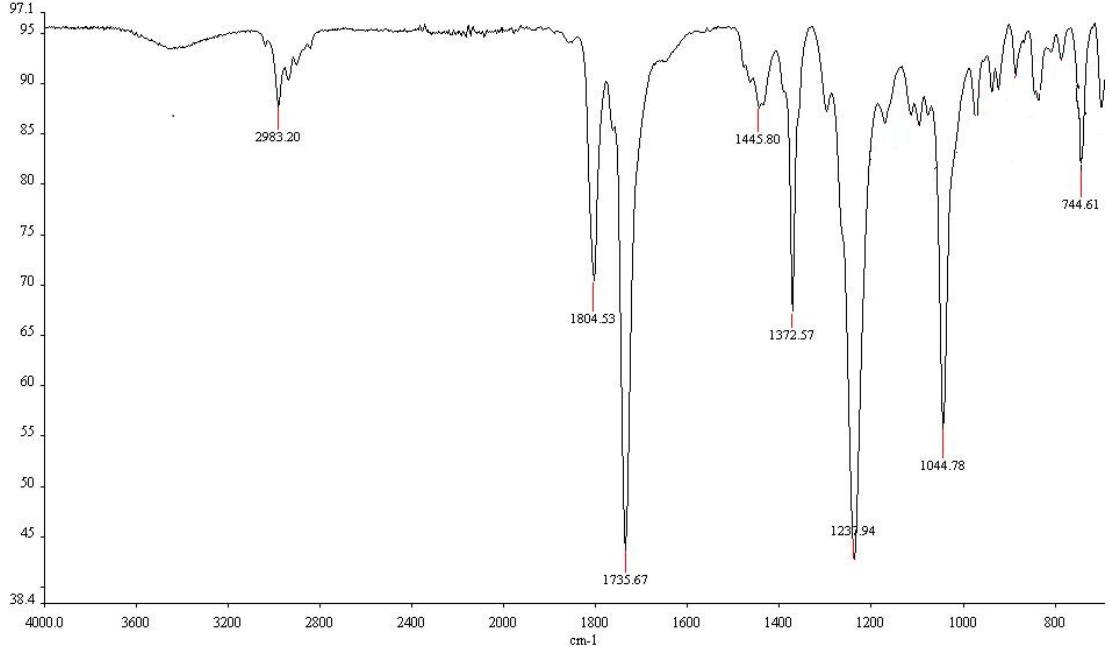
Şekil 4.2. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Keten katılma ürünü (75)'in ¹H-NMR spektrumunda, H₃ ve H₄ protonları 5.8 ppm'de multiyet vermişlerdir. H₆ protonu 3.98 ppm'de dubletin dubletinin dubletini ($J_{H_6H_1}= 10.6$, $J_{H_6H_{5a}}= 6.8$, $J_{H_6H_{5b}}= 2.4$ Hz), H₁ protonu 3.2 ppm'de dubletin dubletinin dubleti ($J_{H_1H_{2a}}=8$ Hz, $J_{H_1H_{2b}}=2$ Hz), H₂ ve H₅ protonları 2.6-2 ppm'de multiyet rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.2)



Şekil 4.3. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (**75**) 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Keten katılma ürünü **75**'in ¹³C-NMR spektrumunda karbonil grubunun karbon atomu C₇ 198.3 ppm'de, çift bağ karbonları C₃ ve C₄ olefinik bölgede, klor atomlarına bağlı C₈ karbonu 86.6 ppm'de, C₂ ve C₅ sp³ karbon atomları ise alkan bölgesinde rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.3)

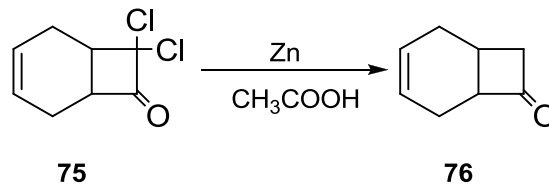


Şekil 4.4. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) FT-IR spektrumu

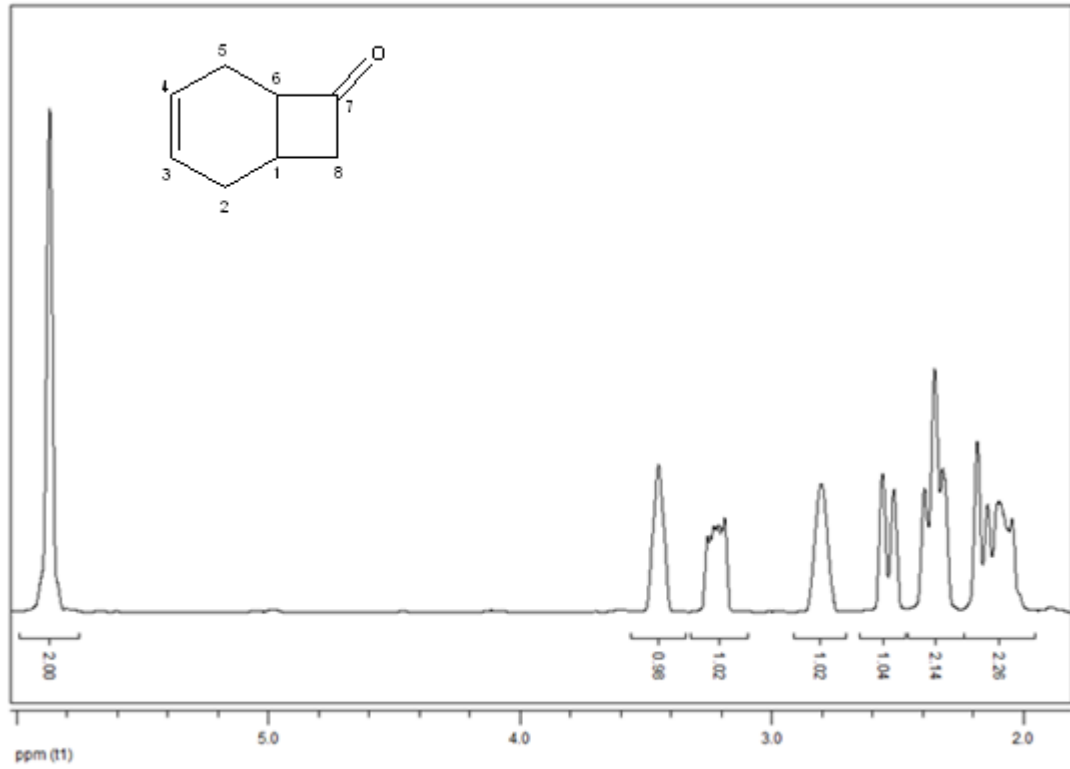
2983 cm^{-1} 'deki pik çift bağa bağlı hidrojen atomlarına, 1735 cm^{-1} 'deki pik karbonil grubuna, 744 cm^{-1} 'deki pik ise karbon-klor bağına ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.4)

4.3.2. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) Sentezi

6.63 gr (102 mmol) aktif çinko çift boyunlu balonda, geri soğutucu altında 100 ml asetik asit içerisinde çözüldü. Ardından buz banyosundaki tepkime ortamına damlatma hunisi ile 9.7 gr (51 mmol) 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (75) ile 50 ml asetik asit karışımı damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon yağ banyosuna alındı ve sıcaklık 70 °C'ye yükseltildi, 20 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Elde edilen karışım evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra etiasetat:heksan (25:75) karışımı ile kolondan süzülerek saflaştırıldı ve % 70 verimle 4.35 gr (35.6 mmol) bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (76) elde edildi [33] (Şekil 4.5).

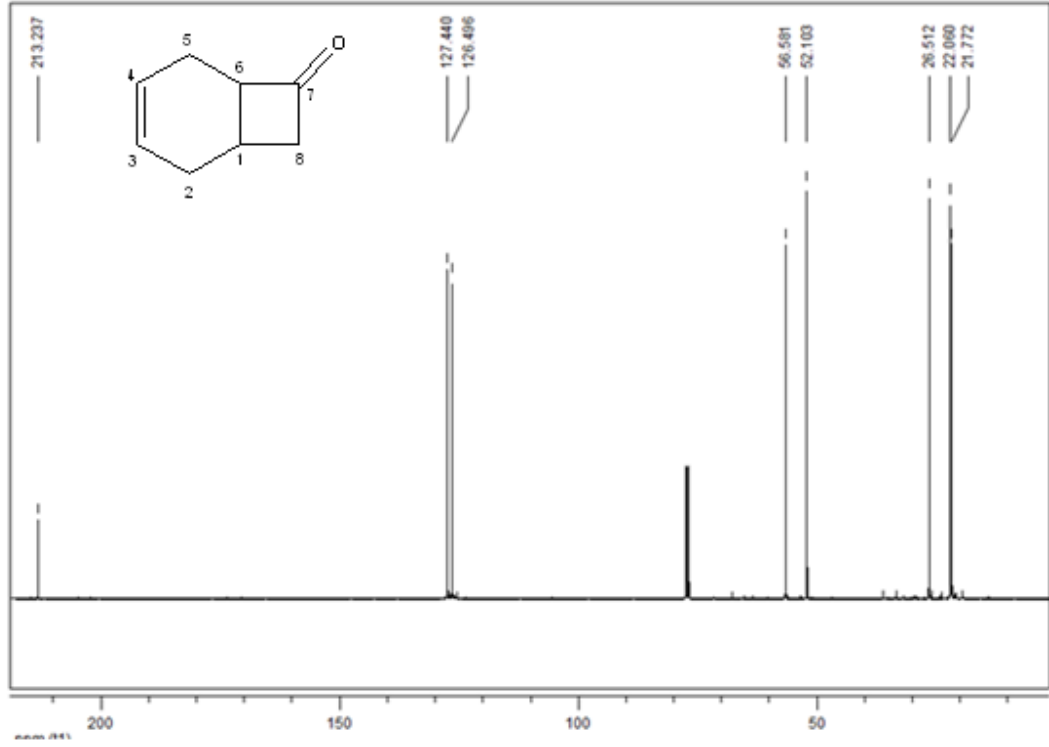


Şekil 4.5. 8,8-diklorobisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (75) dehalojenasyon tepkimesi



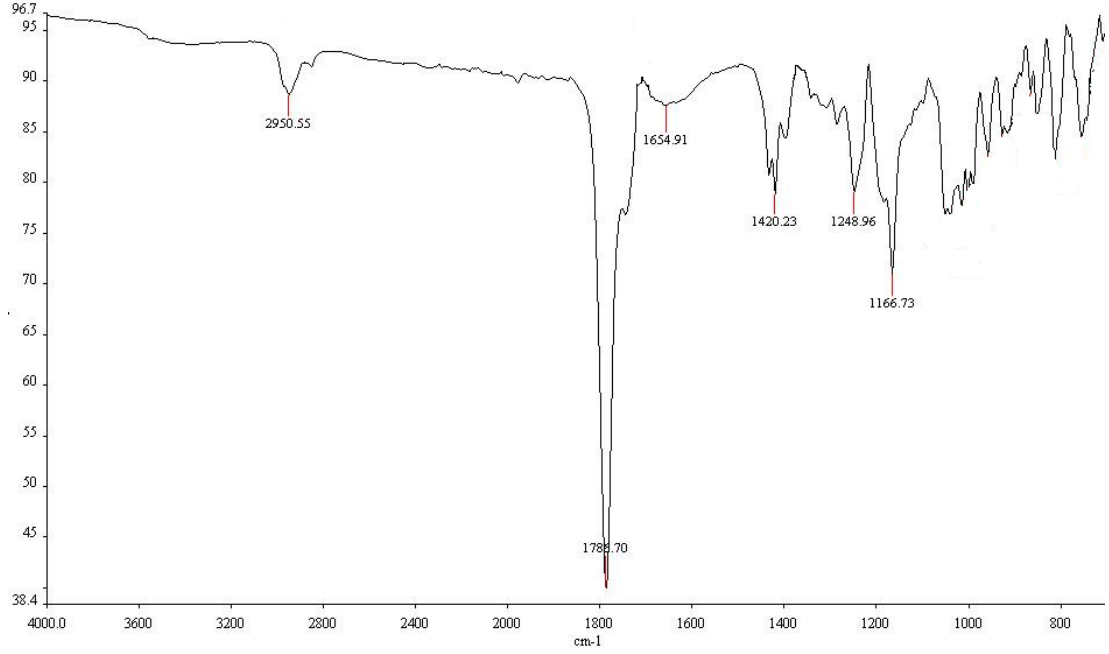
Şekil 4.6. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

76 numaralı dehalojenasyon ürününün ¹H-NMR spektrumunda, H₃ ve H₄ protonları 5.9-5.8 ppm arasında multiyet rezonans olmuşlardır. 3.45 ppm'de H₆ protonu multiyet, H₁ protonu 2.55 ppm'de multiyet, H₂ ve H₅ protonları ise 2.4-2.2 ppm arasında multiyet sinyal vermiştir. (Şekil 4.6)



Şekil 4.7. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

76 numaralı dehalojenasyon ürününün ¹³C-NMR spektrumunda karbonil grubunun karbon atomu C₇ 213.2 ppm'de, çift bağ karbonları C₃ ve C₄ olefinik bölgede rezonans olmuşlardır (Şekil 4.7).

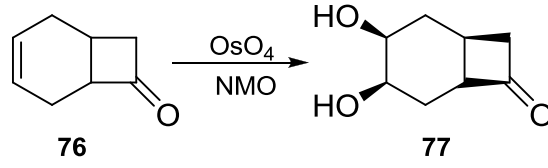


Şekil 4.8. İndirgenme ürünü **76**'nın FT-IR spektrumu

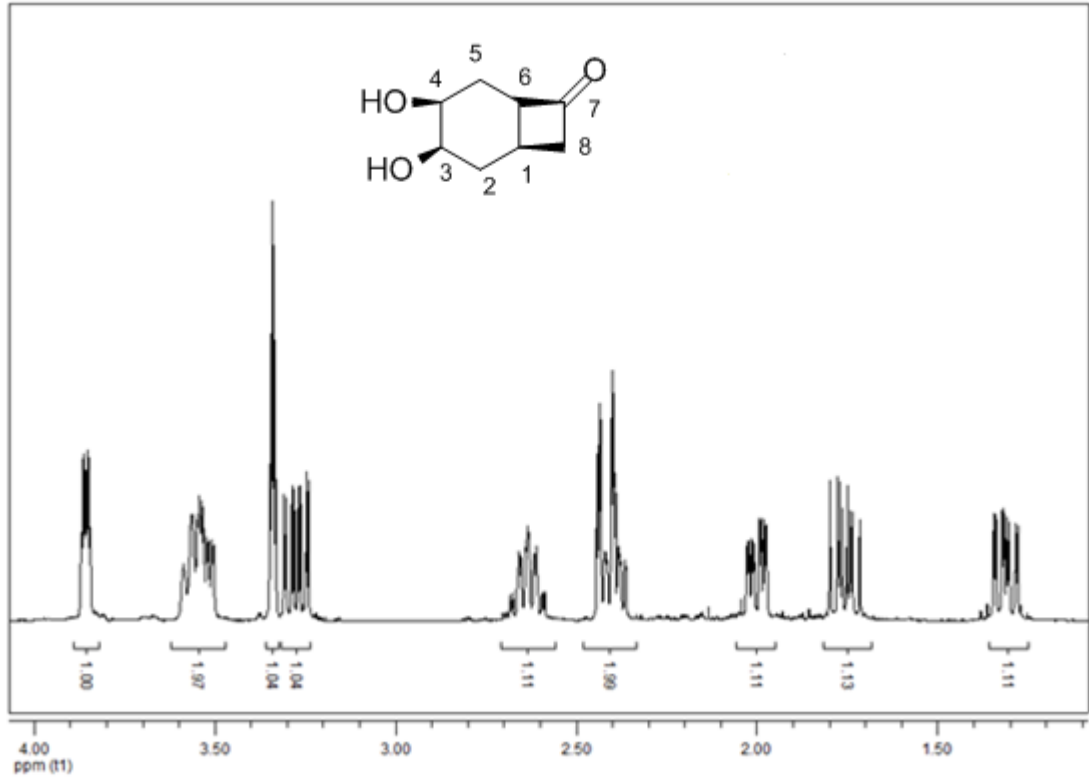
2950 cm^{-1} 'deki pik çift bağa bağlı hidrojen atomlarına, 1785 cm^{-1} 'deki pik karbonil grubuna, 1420 cm^{-1} 'deki pik karbon-karbon tekli bağına ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.8)

4.3.3. 3,4-dihidroksibisiklo[4.2.0]oktan-7-on'un **77** Sentezi

4.35 gr (35,6 mmol) bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on (**76**) azot gazı geçirilen çift boyunlu balonda 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Ardından, ayrı bir kaptaki içerisinden azot gazı geçirilmiş 2 ml suda 4.17 gr (35,6 mmol) NMO çözüldü ve enjektörle çift boyunlu balona ilave edildi. Tepkime bir müddet karıştıktan sonra balon içerisine 2 ml OsO_4 ilave edildi, 1 gün manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Karışımın pH'sı NaHSO_3 çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapıldı ve organik faz CaCl_2 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra etilasetat ile saflaştırıldı, % 85 verimle 4.71 gr (35,6 mmol) (1R,3R,4S,6S)-3,4-dihidroksibisiklo[4.2.0]oktan-7-on (**77**) elde edildi (Şekil 4.9).

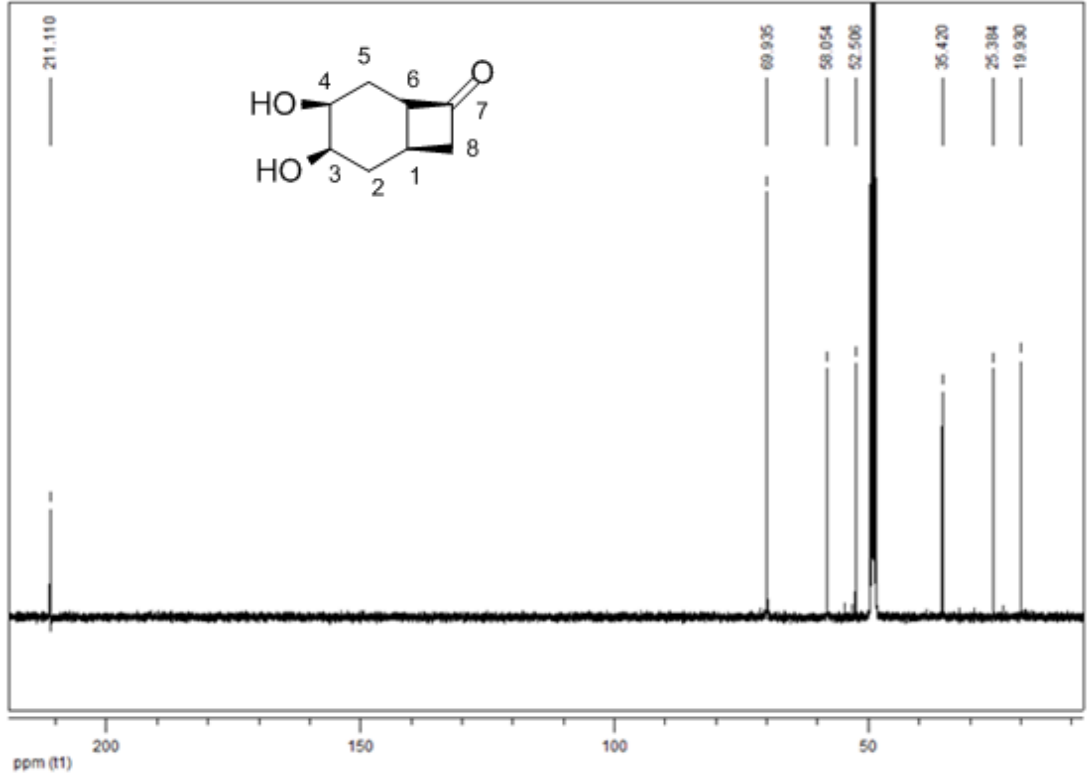


Şekil 4.9. Bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7-on'un (76) diolleme tepkimesi



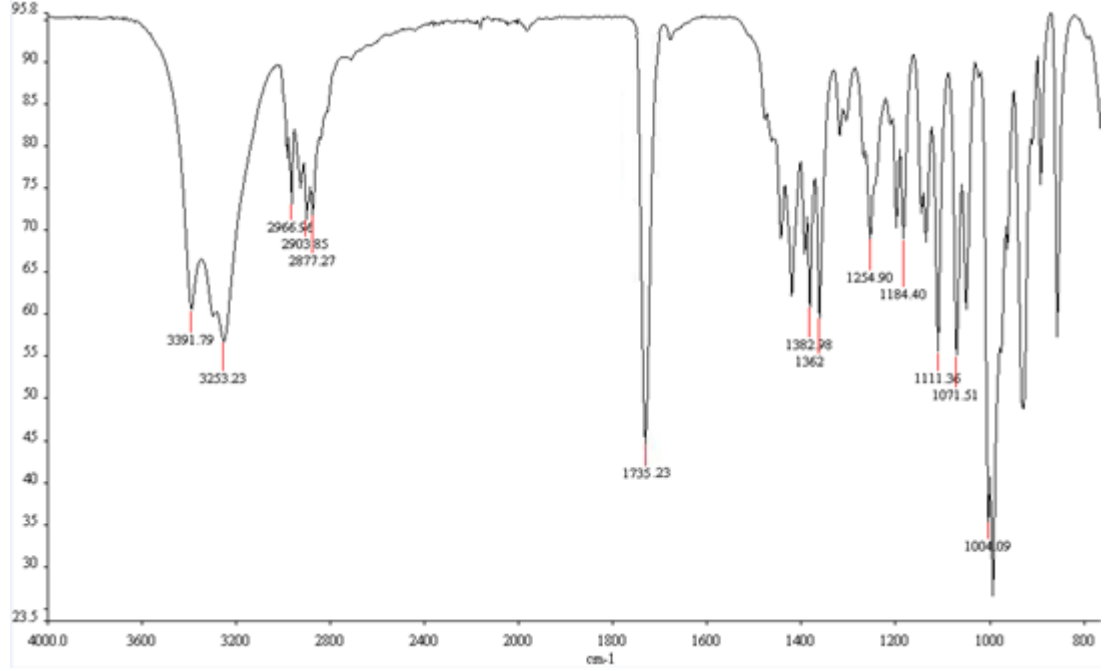
Şekil 4.10. (1R,3R,4S,6S)-3,4-dihidroksibisiklo[4.2.0]oktan-7-on (77) 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD)

(1R,3R,4S,6S)-3,4-dihidroksibisiklo[4.2.0]oktan-7-on'un (77) ¹H-NMR spektrumunda, H₁ ve H₂ protonları 3.50 ppm'de, H₅ protonu 1.3 ppm'de rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.10)



Şekil 4.11. Diolleme ürünü **77**'nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD)

77 numaralı diolleme ürününün ¹³C-NMR spektrumunda karbonil grubunun karbon atomu C₇ δ 211.1 ppm'de, hidroksil grubunun bağlı olduğu C₁ ve C₂ karbon atomları δ 69.9 ppm'de rezonans olmuşlardır. C₆ sp³ karbon atomu δ 35.4 ppm'de ve C₃ sp³ karbon atomu 25.3 ppm'de rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.11)

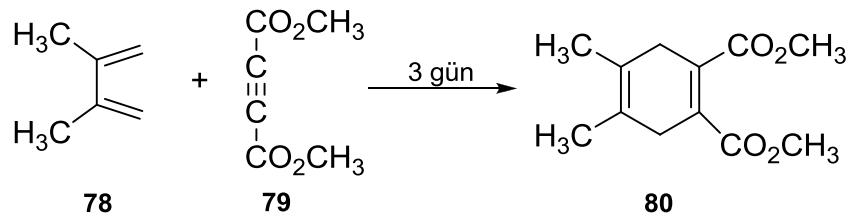


Şekil 4.12. Diolleme ürünü **77**'in FT-IR spektrumu

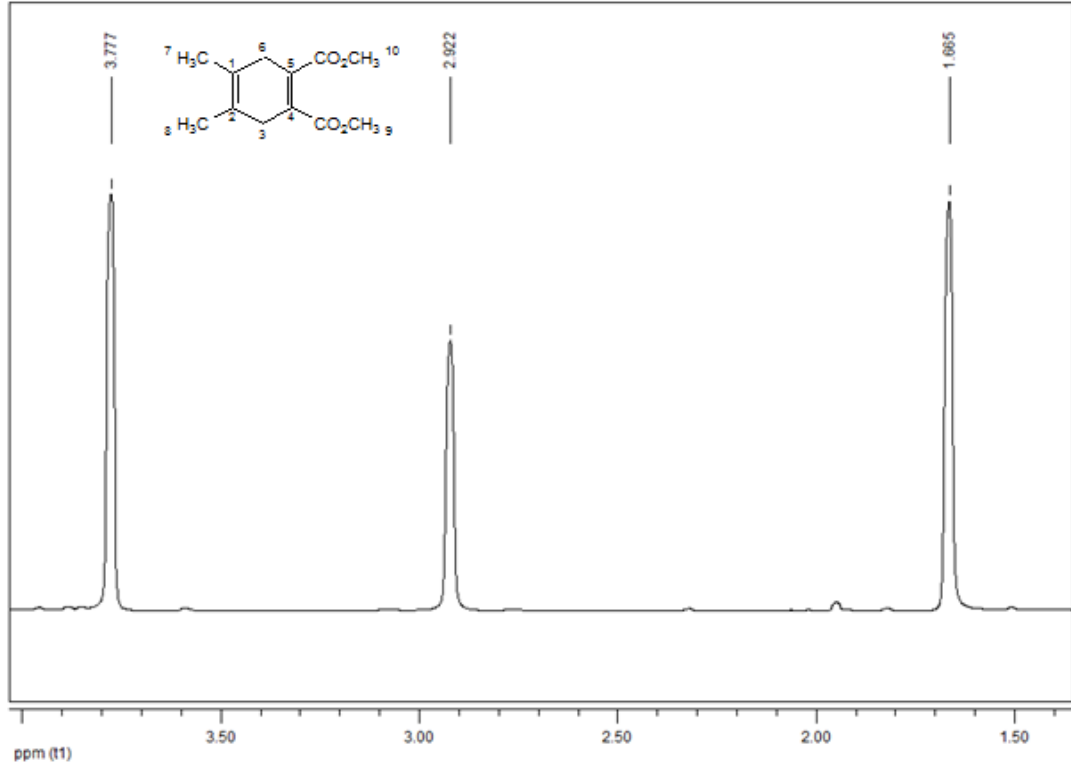
3200 cm^{-1} 'deki piklerin çift bağa bağlı hidrojen atomlarına, 2900 cm^{-1} 'deki pikler karbon-hidrojen atomlarına, 1000 cm^{-1} 'deki pik karbon-oksijen tekli bağına ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.12)

4.3.4. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın **80** Sentezi

3.45 gr (42 mmol) 2,3-dimetil-1,3-bütadien'in (**78**) ve 5 gr (35 mmol) dimetilasetilendikarboksilat (**79**) kapalı tüp içerisine alınarak 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime sonrasında 9 gr madde elde edildi. Elde edilen ham ürün etilasetat:heksan (25:75) karışımında kolondan süzüldü ve %90 verimle 8.46 gr 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat (**80**) sentezlendi. (Şekil 4.13)

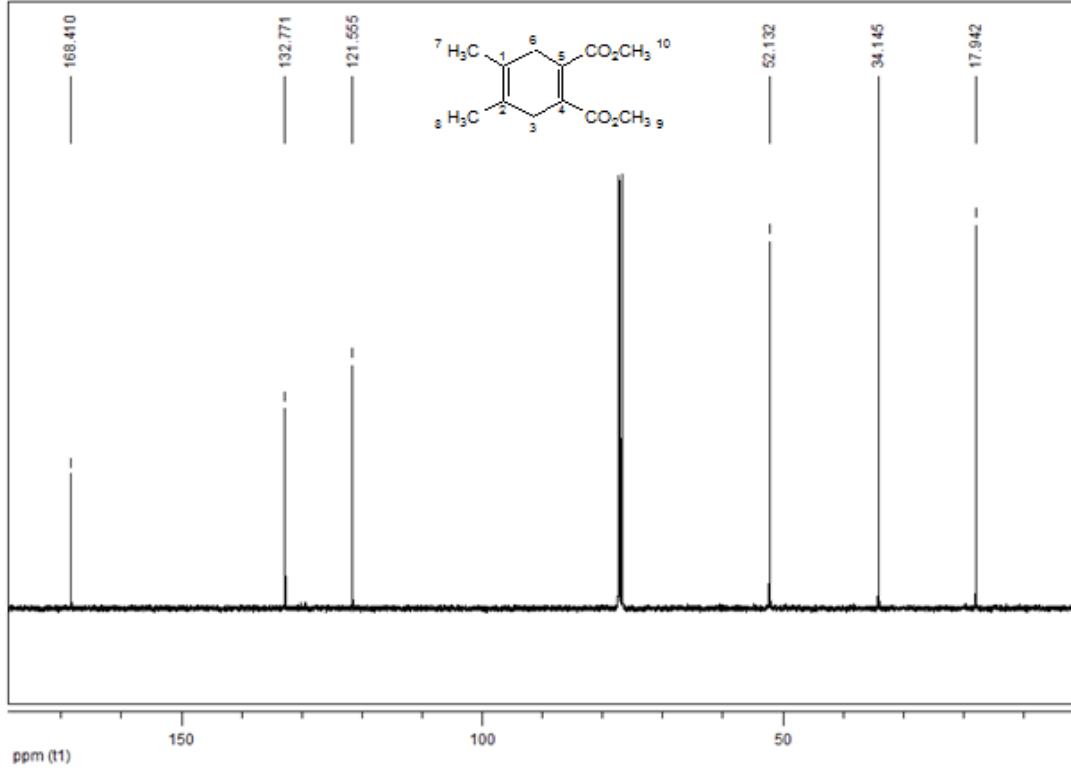


Şekil 4.13. Dimetilasetilendikarboksilat (**78**) ve 2,3-dimetil-1,3-bütadien'in (**79**) Diels-Alder Tepkimesi



Şekil 4.14. Diels-Alder katılma ürünü **80**'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Diels-Alder katılma ürünü **80**'in ¹H-NMR spektrumunda, H₉ ve H₁₀ protonları 3.77 ppm'de, H₃ ve H₆ protonları 2.92 ppm'de ve H₇ ve H₈ protonları 1.66 ppm'de singlet vermektedirler (Şekil 4.14).

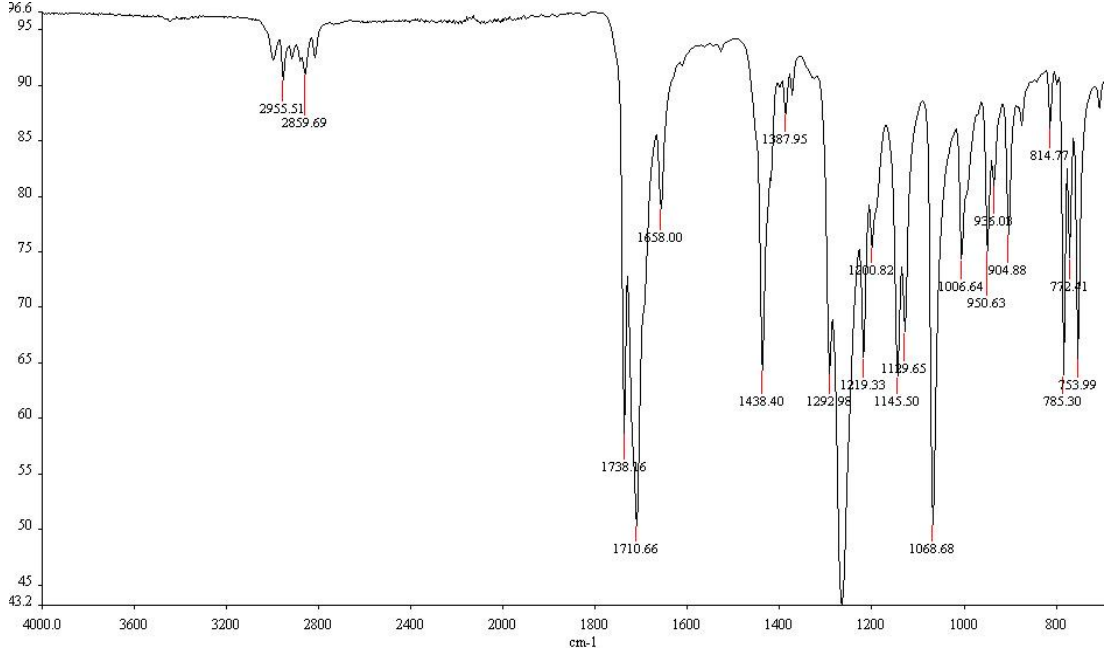


Şekil 4.15. Diels-Alder katılma ürünü **80**'in 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

80 numaralı Diels-Alder katılma ürününün ¹³C-NMR spektrumunda karbonil gruplarının karbon atomları 168.4 ppm'de, çift bağ karbonları C₄ ve C₅ olefinik bölgede rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.15)

Sentezlenen molekülün biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Test edilen suşlar:

1. *Salmonella typhimurium*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *Bacillus spizizenii*
4. *Escherichia coli*
5. *Staphylococcus aureus* olarak seçilmiştir.

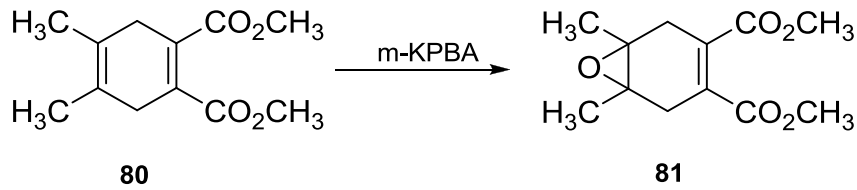


Şekil 4.16. Diels-Alder katılma ürünü **80**'in FT-IR spektrumu

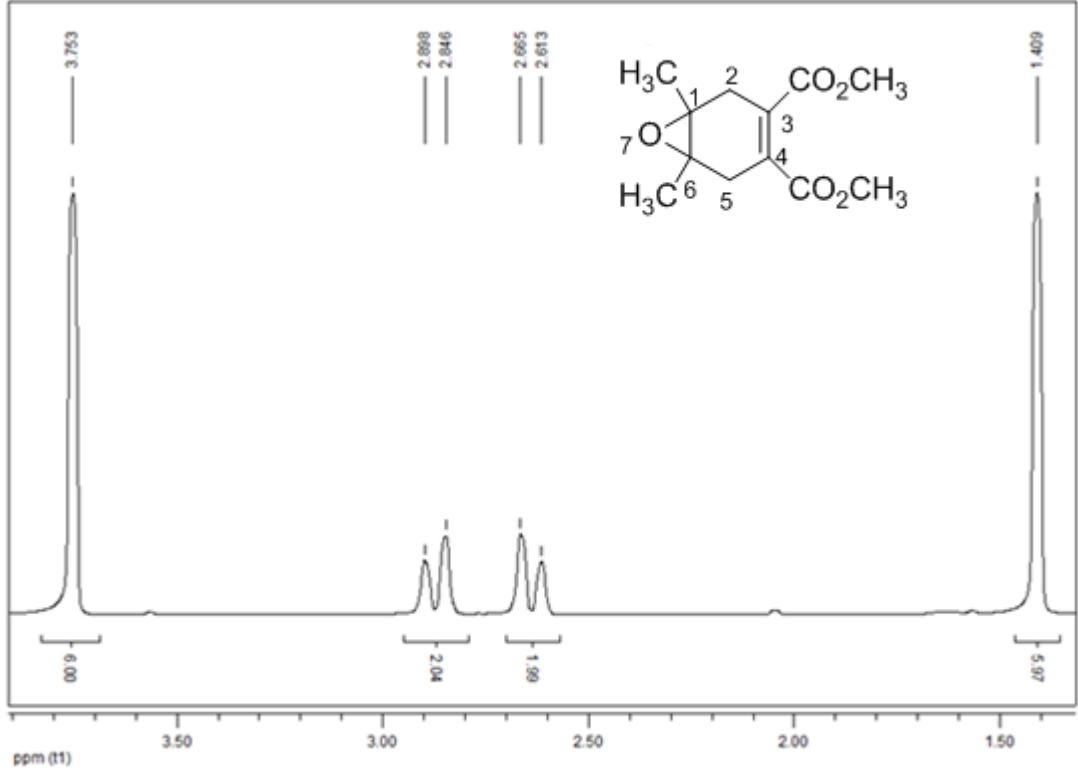
1710 cm^{-1} 'deki pik estere ait karbonil grubuna, 1250 cm^{-1} 'deki pik estere ait karbon-oksijen tekli bağa, 1068 cm^{-1} 'deki pik ise karbon-karbon çift bağına ait hidrojen atomlarının pikleri olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.16)

4.3.5. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın **80** Epoksitleme Tepkimesi

4.2 gr (18,7 mol) 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat (**80**) tek boyunlu balonda kloroform içerisinde çözüldü. Ardından tepkime ortamına 6.47 gr (18,7 mmol) *m*-KPBA ilave edildi. Tepkime oda şartlarında 3 gün manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Tepkime sonrasında elde edilen madde etilasetat ve 0.5 M NaOH çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen ham ürün etilasetat:heksan (25:75) karışımında kolondan süzülde ve %90 verimle 4 gr (18,7 mmol) dimetil 1,6-dimetil-7-oksa-bisiklo[4.1.0]hept-3-en-3,4-dikarboksilat (**81**) elde edildi. (Şekil 4.17)

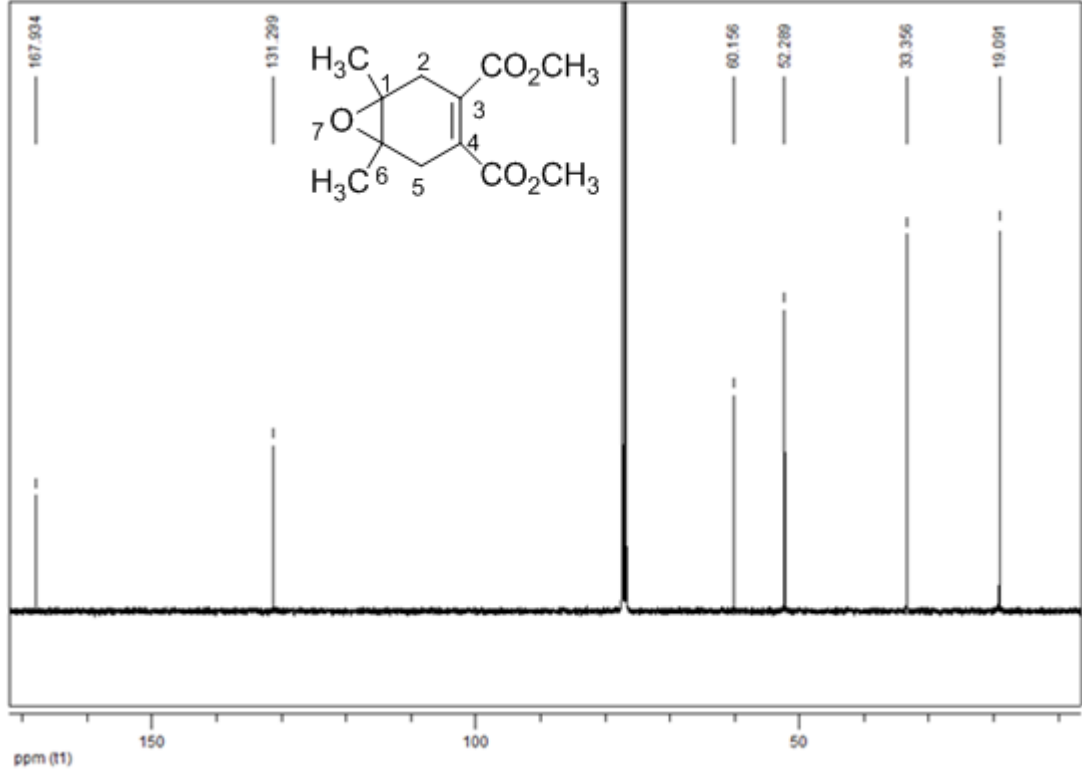


Şekil 4.17. **80** numaralı molekülün epoksidasyon tepkimesi



Şekil 4.18. Epoksidasyon ürünü **81**'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Epoksidasyon ürünü **81**'in ¹H-NMR spektrumunda, 3.75 ppm'deki singlet ester grubuna bağlı metil protonlarını, 1.4 ppm'deki singlet pik ise metil grubunun protonlarını göstermektedir. 2.6-2.8 ppm aralığındaki H₂ ve H₅ protonları AB sistemi vererek dublete ayrılmışlardır. ($J_{gem} = 20.8$ Hz) (Şekil 2.18).

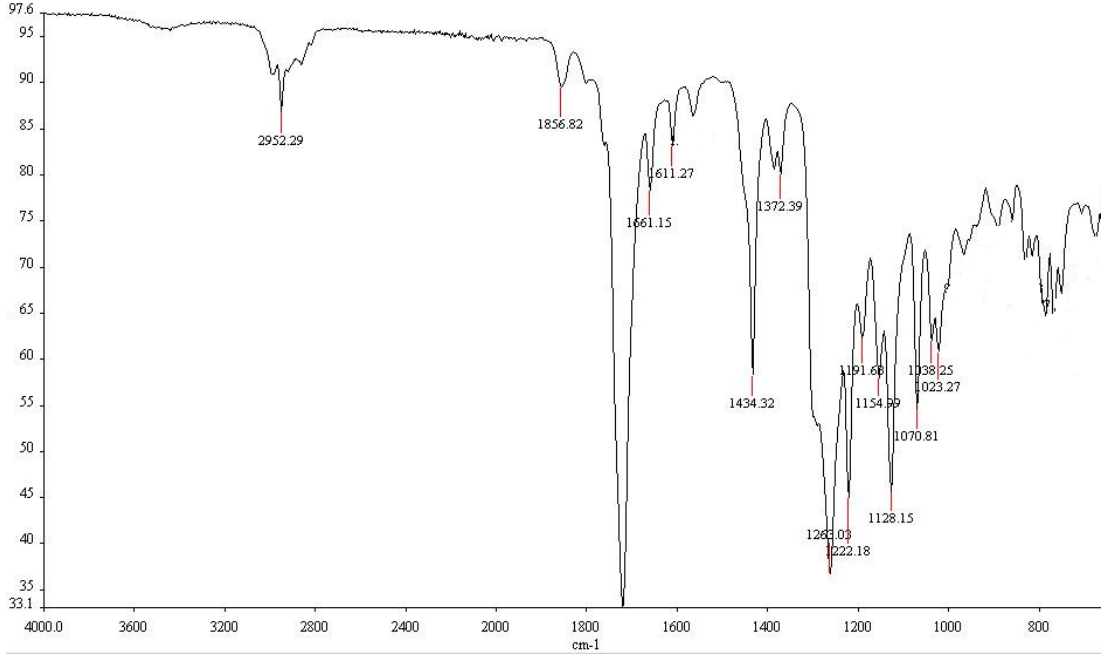


Şekil 4.19. Epoksidasyon ürünü **81**'in 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Epoksidasyon ürünü **81**'in ¹³C-NMR spektrumunda karbonil gruplarının karbon atomları 167.9 ppm'de, çift bağ karbonları olefinik bölgede, C₁ ve C₆ karbonları 60.1 ppm'de, ester gruplarının metil karbon atomları 52.2 ppm'de rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.19)

Sentezlenen molekülün biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Test edilen suşlar:

1. *Salmonella typhimurium*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *Bacillus spizizenii*
4. *Escherichia coli*
5. *Staphylococcus aureus* olarak seçilmiştir.

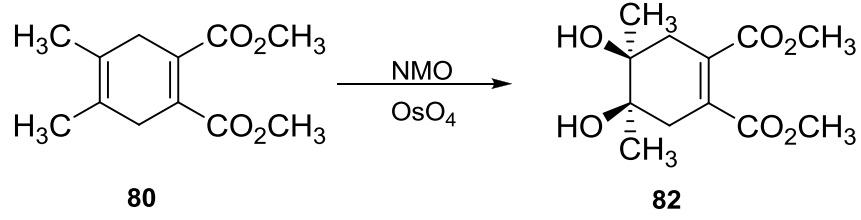


Şekil 4.20. Epoksidasyon ürünü **81**'in FT-IR spektrumu

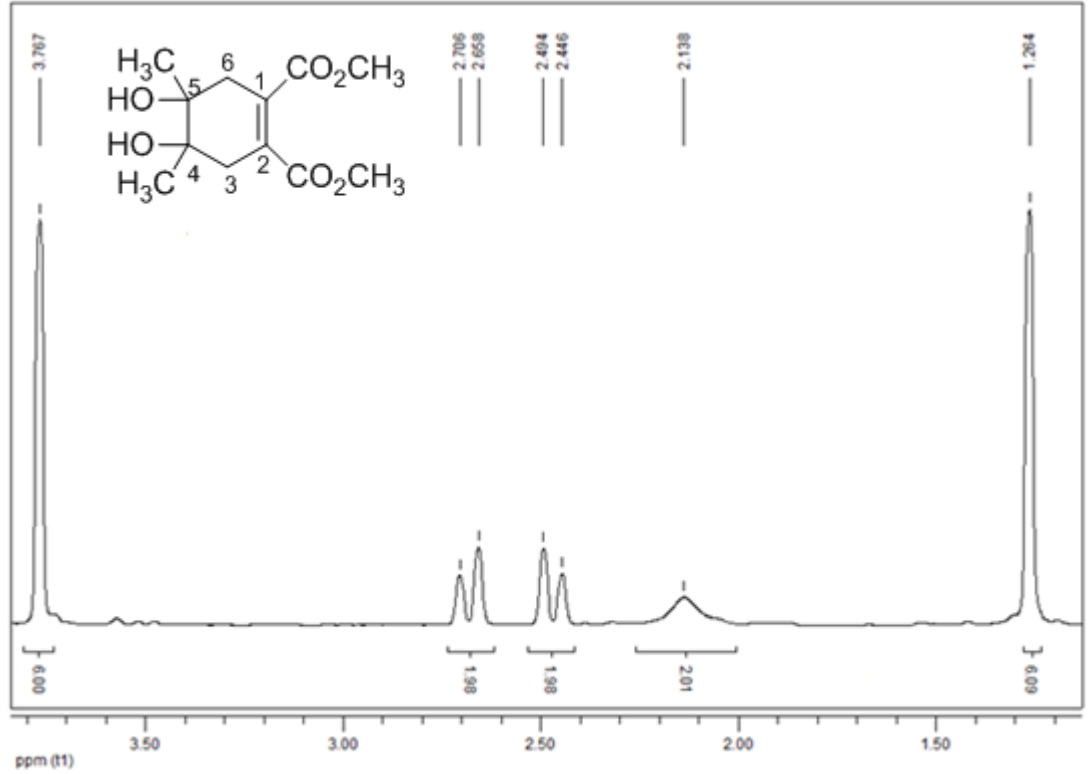
2952 cm^{-1} 'deki pik metil gruplarına ait hidrojenlerin, 1700 cm^{-1} civarlarındaki pik estere ait karbonil grubuna, 1263 cm^{-1} 'deki pik ise estere ait karbon-oksijen tekli bağına ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.20)

4.3.6. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (**80**) Diolleme Tepkimesi

4.2 gr (18,7 mmol) 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat (**80**) 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_4 çözeltisinden enjektörle 2 ml alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında (25 °C) bir gün karıştırıldı. Karışımın pH'sı NaHSO_3 çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl_2 üzerinden kurutuldu. %82 verimle 3.95 gr (18,7 mmol) dimetil 4,5-dihidroksi-4,5-dimetilsiklohek-1-en-1,2-dikarboksilat (**82**) elde edildi. (Şekil 4.21)

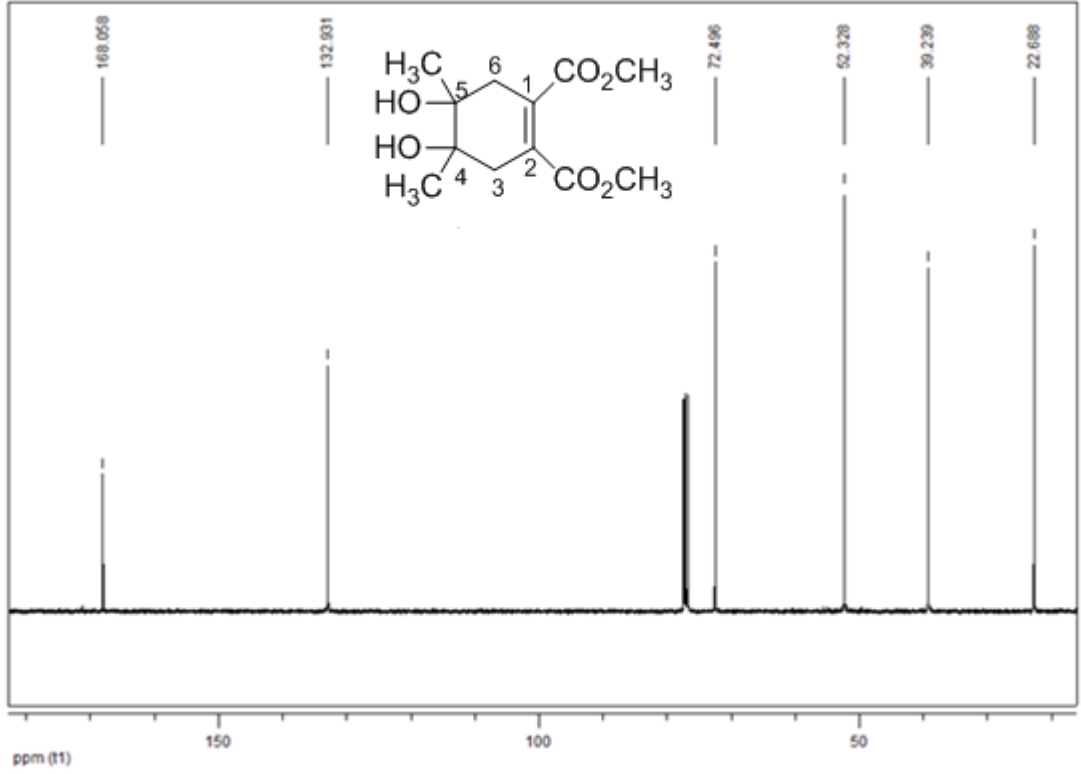


Şekil 4.21. **80** numaralı molekülün diolleme tepkimesi



Şekil 4.22. Oksidasyon ürünü **82**'nin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)

Oksidasyon ürünü **82**'nin ^1H -NMR spektrumunda, 3.76 ppm'deki singlet pik ester grubuna bağlı karbon atomunun protonlarını, 2.8-2.6 ppm aralığındaki pikler ise dublet şeklinde AB sistemi vererek H_3 ve H_6 protonları, 2.1 ppm'deki geniş singlet hidroksil grubundaki protonları ve 1.2 ppm'deki singlet pik ise metil grubuna ait protonları göstermektedir (Şekil 4.22).

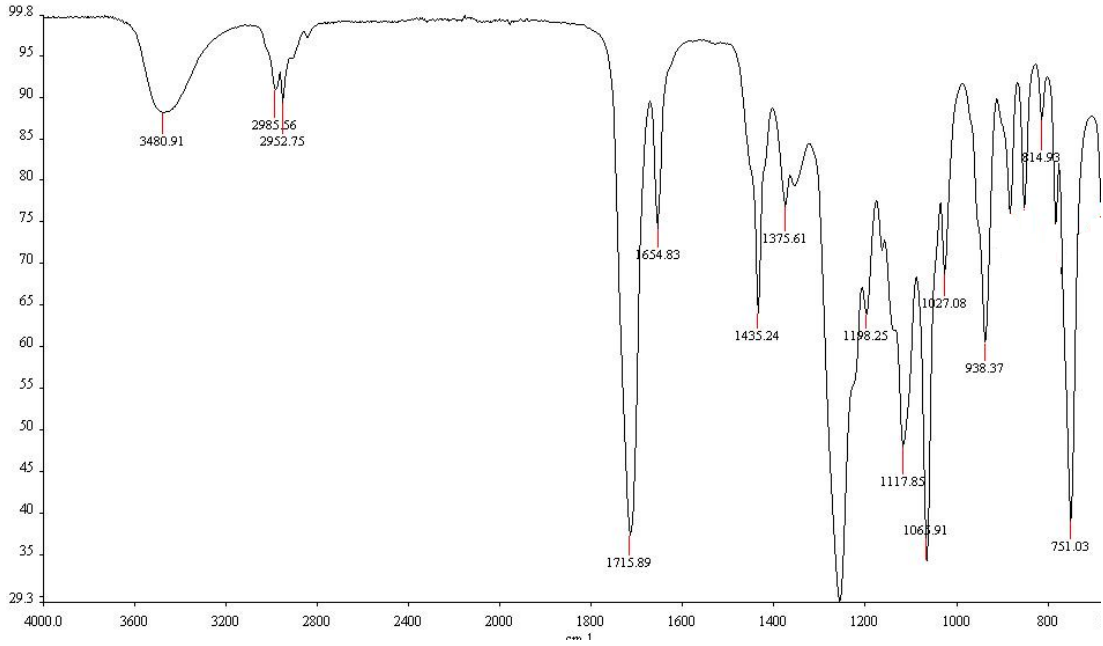


Şekil 4.23. Oksidasyon ürünü **82**'nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD)

Oksidasyon ürünü **82**'nin ¹³C-NMR spektrumunda karbonil gruplarının karbon atomları 168 ppm'de, çift bağ karbonları C₁ ve C₂ olefinik bölgede, C₄ ve C₅ karbonları 72 ppm'de, ester metil karbon atomları 52.3 ppm'de rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.23)

Sentezlenen molekülün biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Test edilen suşlar:

1. *Salmonella typhimurium*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *Bacillus spizizenii*
4. *Escherichia coli*
5. *Staphylococcus aureus* olarak seçilmiştir.

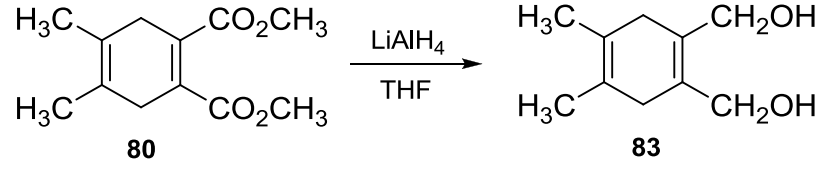


Şekil 4.24. Oksidasyon ürünü **82**'nin FT-IR spektrumu

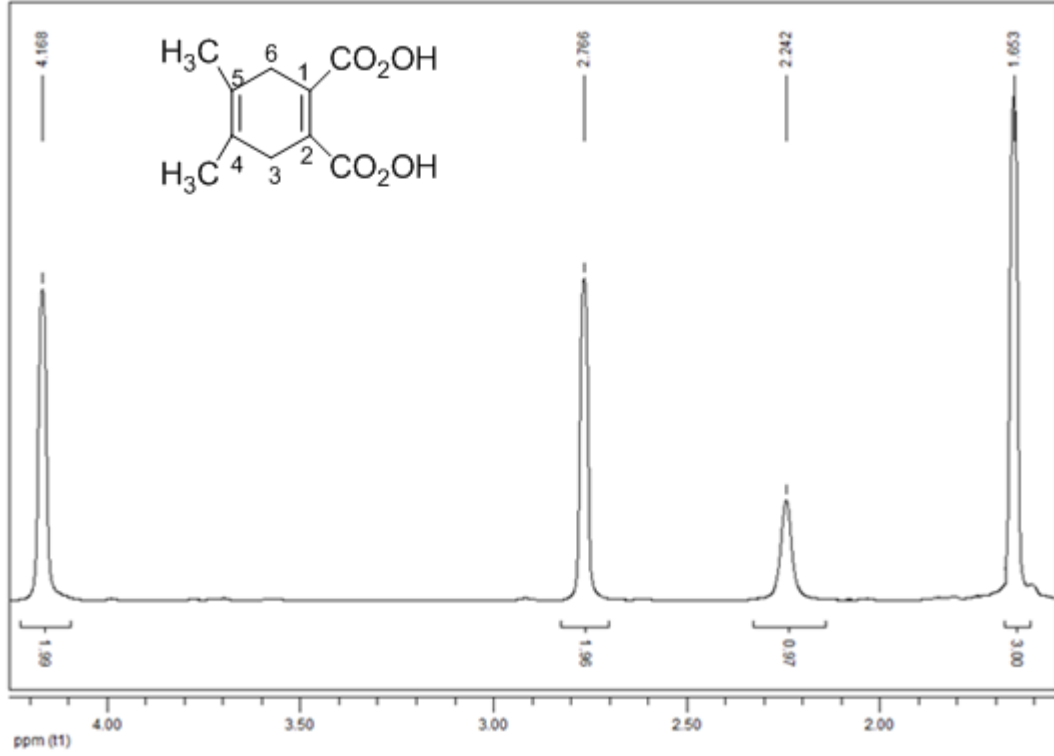
3480 cm^{-1} 'deki pik hidroksil grubuna, 2900 cm^{-1} 'deki pik metil grubuna ait hidrojen atomlarına, 1715 cm^{-1} 'deki pik estere ait karbonil grubuna, 1250 cm^{-1} 'deki pik ise estere ait karbon-oksijen tekli bağına ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.24)

4.3.7. 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın **80** İndirgenme Tepkimesi

5,0 gr (22,3 mmol) (**80**) numaralı molekül destile tetrahidrofuranda çözüldükten sonra balon buz banyosuna konuldu. Tepkime bir müddet karıştıktan sonra balona 1.69 gr (44,6 mmol) LiAlH_4 ilave edildi. Tepkime oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Karışım etilasetat ile yıkama yapılarak CaCl_2 de kurutuldu. Karışım ayırma hunisine alınmadan balon buz banyosuna konuldu ve üzerine damla damla doygun NaSO_4 çözeltisi ilave edildi. Daha sonra ayırma hunisine alınan karışım etilasetat ve su ile yıkandı, organik faz CaCl_2 ile kurutuldu. %70 verimle 2,62 gr (22,3 mmol) 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-bis(karboperoksi asit) (**83**) numaralı bileşik elde edildi. (Şekil 4.25)

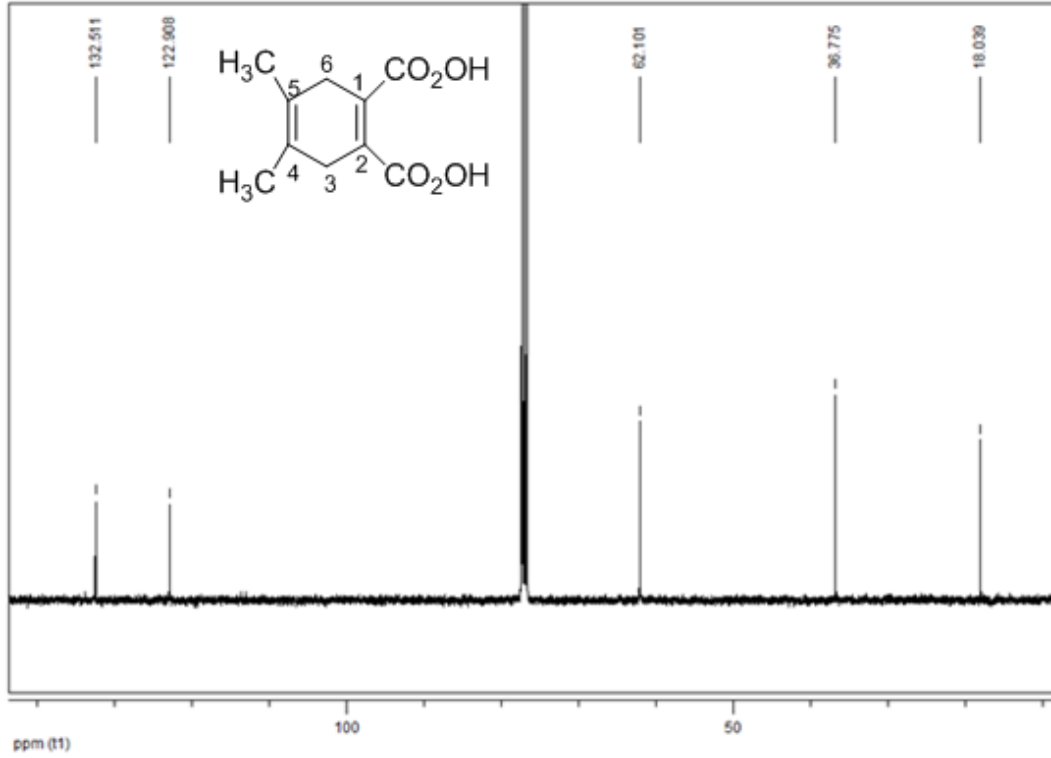


Şekil 4.25. **80** numaralı molekülün indirgenme tepkimesi



Şekil 4.26. İndirgenme ürünü **83**'ün 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

İndirgenme ürünü **83**'ün ¹H-NMR spektrumunda, 4.16 ppm'deki singlet pik hidroksil grubundaki protonlarını, 2.76 ppm'deki singlet pik H₃ ve H₆ protonlarını, 2.24 ppm'deki yayvan pik hidroksil grubundaki protonlarını, 1.65 ppm'deki pikler ester metil protonlarını göstermektedir. (Şekil 4.26)

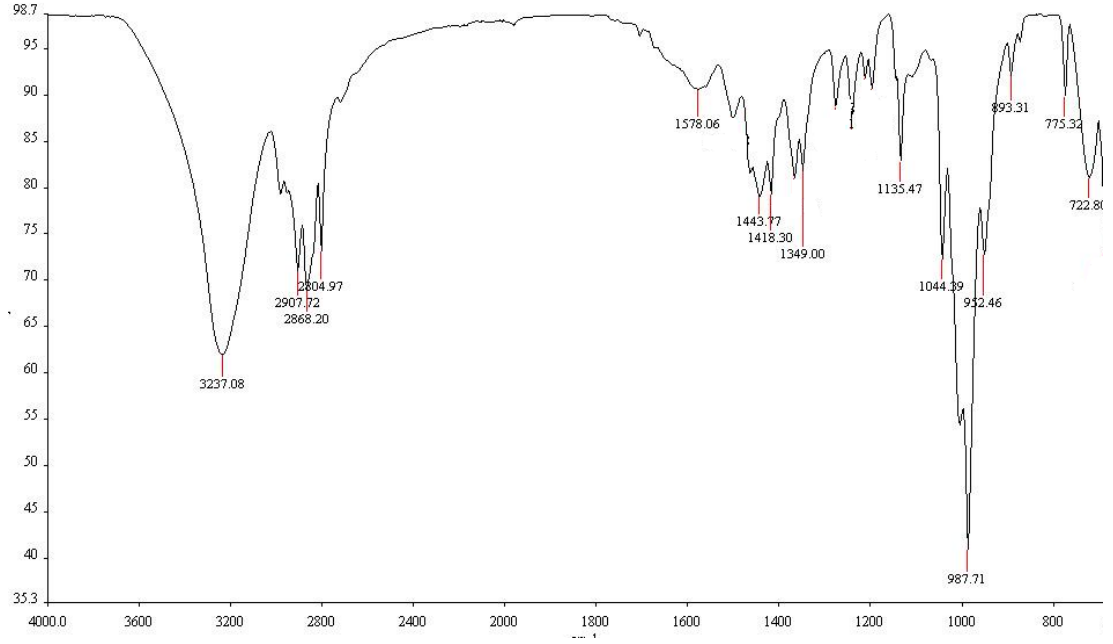


Şekil 4.27. İndirgenme ürünü **83**'ün 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

İndirgenme ürünü **83**'ün ¹³C-NMR spektrumunda C₄ ve C₅ çift bağ karbon atomları 132.5 ppm'de, C₁ ve C₂ çift bağ karbon atomları 122.9 ppm'de, metil karbonları 62.1 ppm'de, C₃ ve C₆ numaralı sp³ karbon atomları 36.7 ppm'de, metil karbon atomları ise 18 ppm'de rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.27)

Sentezlenen molekülün biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Test edilen suşlar:

1. *Salmonella typhimurium*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *Bacillus spizizenii*
4. *Escherichia coli*
5. *Staphylococcus aureus* olarak seçilmiştir.

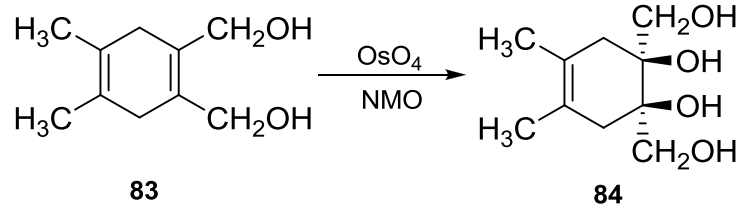


Şekil 4.28. İndirgenme ürünü **83**'ün FT-IR spektrumu

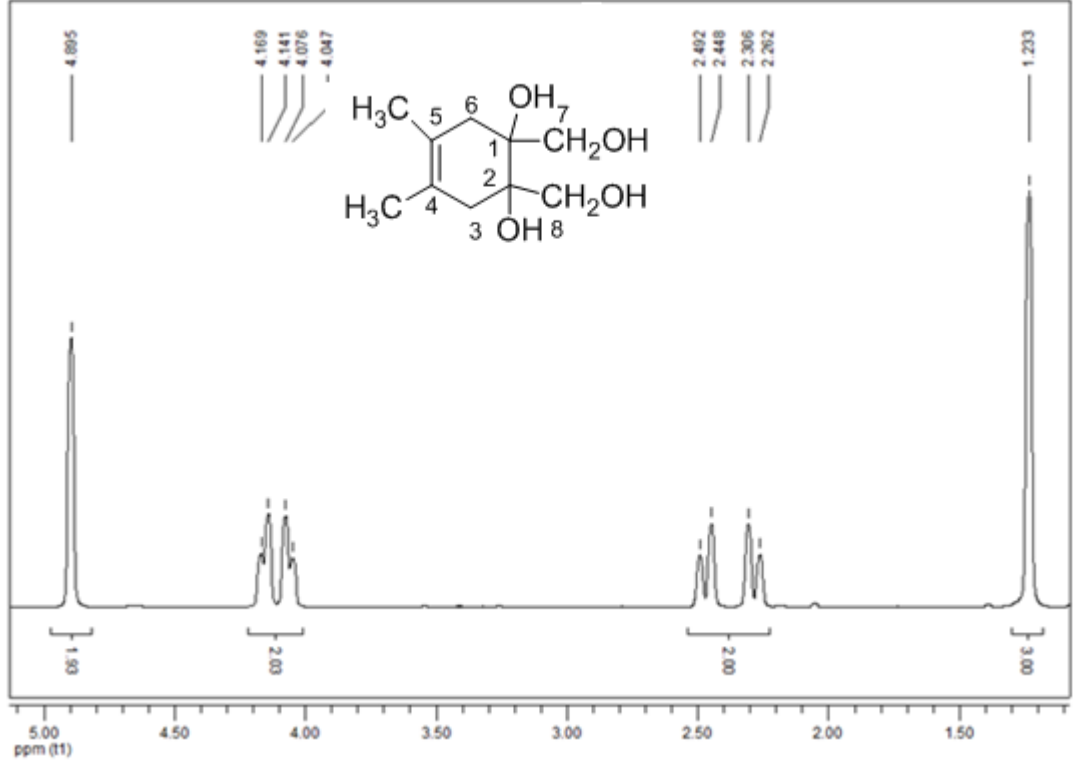
3237 cm^{-1} 'deki pik hidroksil grubuna, 2868 cm^{-1} 'deki pik metil grubuna ait hidrojen atomlarına, 1300 cm^{-1} 'deki pik alkole ait karbon-oksijen tekli bağına, 987 cm^{-1} 'deki pik karbon-karbon çift bağına bağlı hidrojene ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.28)

4.3.8. **83** Numaralı Molekülün Diolleme Tepkimesi

1.3 gr (7,3 mmol) (**83**) numaralı molekül çift boyunlu bir balon içerisine alınarak 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra, 0.906 gr (7,73 mmol) 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_4 çözeltisinden enjektörle 2 ml alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında (25 °C) bir gün karıştırıldı. Karışımın pH'sı NaHSO_3 çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl_2 üzerinden kurutuldu. %85 verimle 1.32 gr (7,73 mmol) 1,2-dihidroksi-4,5-dimetilsikloheksa-4-en-1,2-bis(karboperoksi asit) (**84**) sentezlendi. (Şekil 4.29)

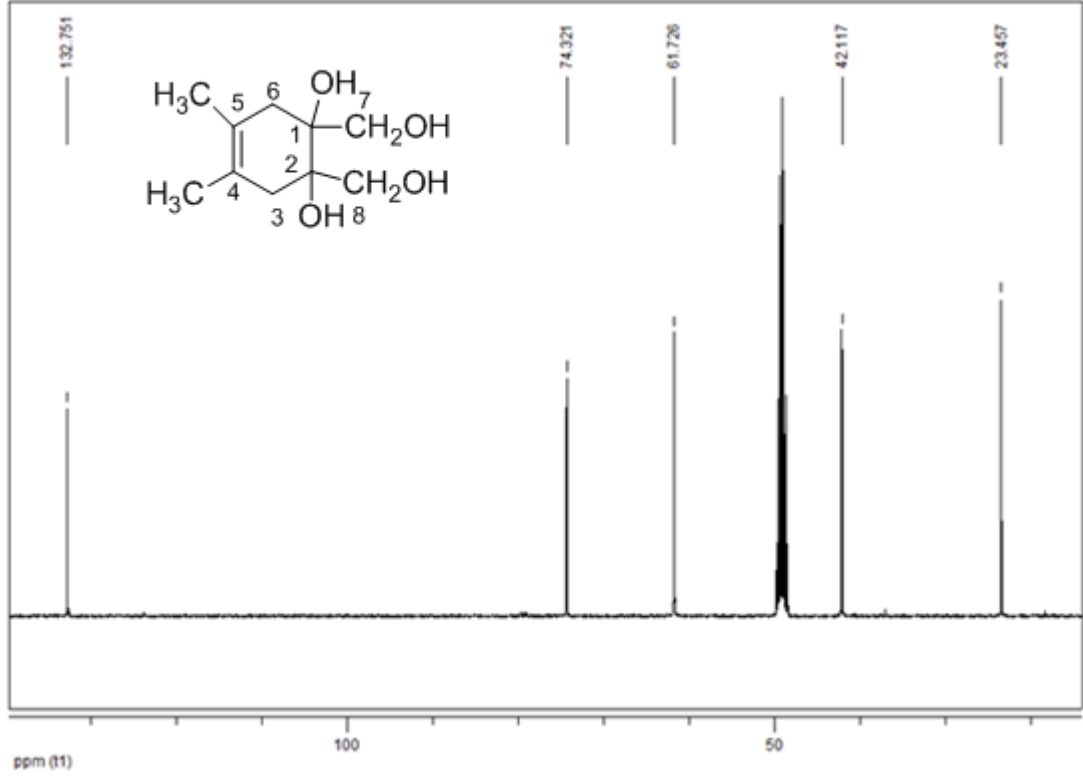


Şekil 4.29. **83** numaralı molekülün diolleme tepkimesi



Şekil 4.30. Oksidasyon ürünü **84**'ün 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD)

Oksidasyon ürünü **84**'ün ¹H-NMR spektrumunda, 4.9 ppm'de hidroksil grupları geniş singlete, 4.10 ppm'de H₇ ve H₈ protonları AB sistemi vererek dublete ($J=11.2$ Hz), 2.49-2.26 ppm'deki H₃ ve H₆ protonları AB sistemi vererek dublete ($J=17.6$ Hz) rezonans olmuşlardır (Şekil 4.30).

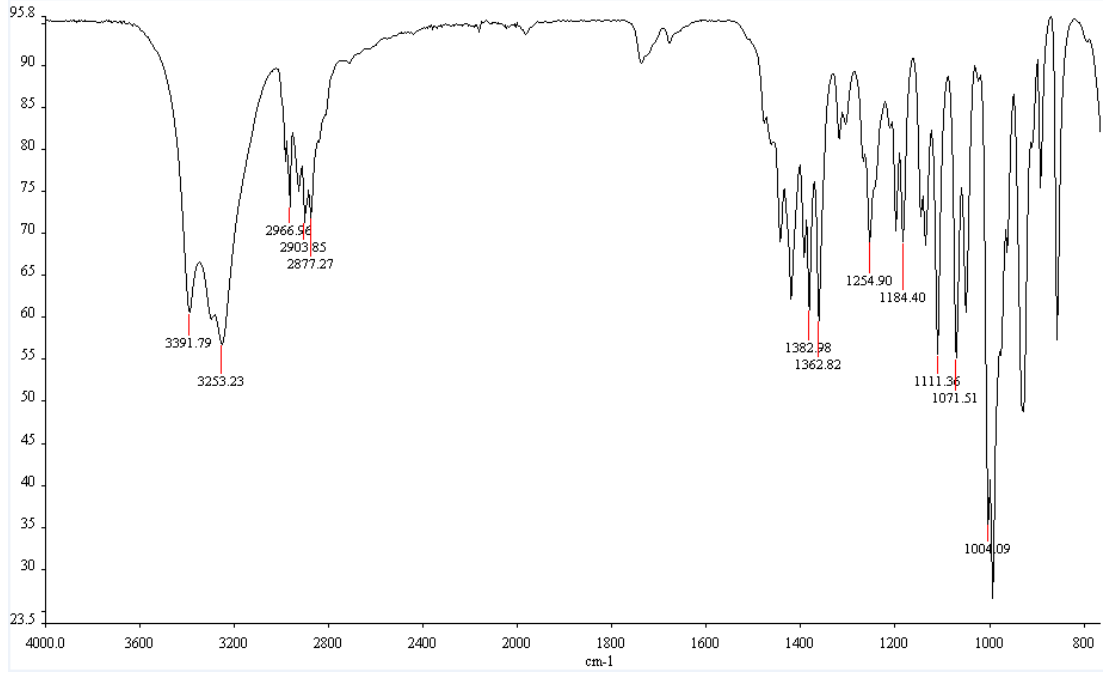


Şekil 4.31. Oksidasyon ürünü **84**'ün 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD)

Oksidasyon ürünü **84**'ün ¹³C-NMR spektrumunda C₅ ve C₆ çift bağ karbon atomları olefinik bölgede, hidroksil grubuna bağlı C₁ ve C₂ karbon atomları 61 ppm'de, hidroksil grubuna bağlı C₇ ve C₈ karbonları 61.7 ppm'de rezonans olmuşlardır. (Şekil 4.31)

Sentezlenen molekülün biyolojik aktivitesi incelenmiştir. Test edilen suşlar:

1. *Salmonella typhimurium*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *Bacillus spizizenii*
4. *Escherichia coli*
5. *Staphylococcus aureus* olarak seçilmiştir.



Şekil 4.32. Oksidasyon ürünü **84**'ün FT-IR spektrumu

3253 cm^{-1} 'deki pik hidroksil grubuna, 2877 cm^{-1} 'deki pik metil grubuna ait hidrojen atomlarına, 1300 cm^{-1} 'deki pik alkole ait karbon-oksijen tekli bağına, 1004 cm^{-1} 'deki pik karbon-karbon çift bağına bağlı hidrojene ait pikler olup NMR spektrumlarına ek olarak yapıyı doğrulamaktadır. (Şekil 4.32)

5) TARTIŞMA

Tezde 2,3-dimetil-1,3-bütadien (**78**) ile dimetilasetilendikarboksilat'ın (**79**) [4+2] Diels-Alder katılma tepkimesi ve 1,4-sikloheksadien'e (**64**) keten katılma tepkimesi gerçekleştirilerek çıkış bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler uygun çözücüler yardımıyla saflaştırılmıştır.

1,4-sikloheksadien'den (**64**) siklobütanon halkası eldesi [2+2] keten katılma tepkimesi sonucu sentezlenmiştir. Reaksiyonda fosforil klorür kullanılmasıyla reaksiyon daha temiz ve verimli gerçekleşmiştir. Tepkime sonunda reaksiyon kabında iki ürün gözlemlenmiştir. Kolon kromatografisi ve ardından alınan NMR verileri yapılardan birinin indirgenme ürünü **76** olduğunu, diğerinin ise yapıda bir tane klor atomunun ayrılmadığını göstermektedir.

4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (**80**) epoksidasyon tepkimesi sonucunda, epoksit metil gruplarının bağlı bulunduğu çift bağdan moleküle katılmıştır. Metil grupları çift bağ karbonlarına elektron sağlayarak bu karbonları aktive etmiş ve bunun sonucunda epoksitleme bu karbonlarda gerçekleşmiştir.

4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (**80**) oksidasyon tepkimesinde hem metil gruplarının çift bağ karbonlarına elektron sağlaması hem de hacimli $-CO_2CH_3$ gruplarının sterik engel yaratması sonucunda hidroksil grupları metil gruplarının bağlı olduğu çift bağ karbonlarına katılmıştır.

4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat'ın (**80**) indirgenmesiyle elde edilen (22,3 mmol) 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-bis(karboperoksi asit) 'ın (**83**) oksidasyon tepkimesinde, metil grupları çift bağ karbonlarına elektron sağlamasına rağmen, molekül içi hidrojen etkileşimlerinin daha kuvvetli olmasından dolayı hidroksil grupları $-CH_2OH$ gruplarının bağlı olduğu çift bağ karbonlarına katılmıştır.

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

Böylece tez çerçevesinde çok sayıda biyolojik aktivite gösterme ihtimali bulunabilecek siklitol türevleri, Diels Alder katılma ve keten katılma tepkimeleri kullanılarak ve çıkış molekülleri çeşitli yöntemlerle hidroksillenerek sentezlenmiştir.

Sentezlenen epoksidasyon ve oksidasyon moleküllerinin 15-30-45-60 mg/mL’lık dilüsyonlarındaki antimikrobiyal aktivitesine Kirby Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile bakılmıştır. Bu yöntemin temel prensibi; kimyasal emdirilmiş disklerin, yayma ekim yapılmış katı besiyerine yerleştirilmesi ve 24 saatlik inkübasyondan sonra disk etrafındaki inhibisyon zonlarının belirlenmesi ve zon çapının ölçülmesine dayanmaktadır. Test edilen suşlar:

1. *Salmonella typhimurium*
2. *Pseudomonas aeruginosa*
3. *Bacillus spizizenii*
4. *Escherichia coli*
5. *Staphylococcus aureus* olarak seçilmiştir.

Bu yöntemde öncelikle kullanılan müeller-hinton agar besiyeri hazırlandı. Besiyeri kalınlığı ve yüzeyinin kuruluşuna dikkat edildi. Steril petrilere yerleştirilmiş disklerle 10 µl kimyasal emdirilip kurutuldu. Bir gecelik luria- bertani buyyonda canlandırılan test suşlarının yayma ekimi yapıp iğne uçlu özeyle diskler petriye yerleştirildi. 30 dk ters şekilde inkübe edilen kültürler 24 saat 37 °C ‘de inkübasyona bırakıldı. Sonrasında disklerde antimikrobiyal aktivitenin varlığı disk etrafındaki inhibisyon zonu açısından değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak Amphisilin, nystatin ve tobramisin antibiyotik maddeleri seçildi.

Yapılan çalışmalarda, sentezlenen moleküllerden **80, 81, 82, 83** ve **84** numaralı moleküllerin yukarıda belirtilen 5 bakteri türü üzerinde antibiyotik etki göstermediği tespit edilmiştir. Diğer moleküller için bu konudaki çalışmalara devam edilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] D. H. Paull, A. Weatherwax, T. Letcka “Catalytic, Asymmetric Reactions of Ketenes and Ketene Enolates”, *Tetrahedron*, 65: 6771-6803, (2009).
- [2] Okay, G.; Y. Yıldırım, (Çeviri Editörleri), “Organik Kimya”, Literatür Yayıncılık, İstanbul, 572s., 604s., 609s., 512s., (2002). [Solomons, G. W. T. and Fryhle, B. C., “Organic Chemistry 7th ed.” John Wiley (2000).]
- [3] Kübler, K. *Arch. Phar*, 346,620, (1908).
- [4] Kılbaş, B.; Balcı, M. “Recent Advances in Inositol Chemistry: Synthesis and Applications”, *Tetrahedron*, 67: 2355-2389, (2011).
- [5] Kübler, K. *Arch. Phar*, 346,620, (1908).
- [6] Kern, W.; Fricke, W. *Pharm, Zentralhalle*, 80, 349, (1939).
- [7] Nakajima, M.; Tomida, I.; Takei, S. *Chem. Ber.*, 90, 246, (1957).
- [8] Casland, G. E.; Horswill, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4020, (1953).
- [9] McCasland, G. E.; Reeves, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1812, (1955).
- [10] Criegee, R.; Becher, P. *Chem. Ber.*, 90, 2516, (1957).
- [11] Maras, A.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Balcı, M. *Turk. J. Chem.*, 20, 341, (1996).
- [12] Ley, S. V.; Redgrave, A. J. *Synlett*, 393, (1990).
- [13] Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H.F.; Anderson, C.; Nugent, T.; Price, J.D., *J.Chem. Soc. Perkin Trans, 1*, 2907, (1991).
- [14] Falshaw, A.; Hart, J. B.; Tyler, P. C. *Carbohydr. Res.*, 329, 301, (2000).
- [15] Beiberisch, E. Et al. *J.; Neurochem*, 72, 1040, (1999).
- [16] McCasland, G.E.; Naumann, M.O.; Durham, L.J. *J. Org. Chem.*, 33, 4220-4227, (1968).
- [17] Pigman, W.; Horton, D. *The Carbohydrates, Vol. IA*, Academic Press, New York and London, (1972).
- [18] Salamcı, E.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Balcı, M. *Synth. Commun.*, 27, 2223-2234, (1997).

- [19] McCasland, G.E.; Horswill, C. J. *Am. Chem. Soc.*, 75, 4020, (1953).
- [20] Seçen, H.; Salamcı, E.; Sütbeyaz, Y.; Balcı, M. *Synlett*, 609, (1993).
- [21] Maraş, A.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Balcı, M. *J. Org. Chem.*, 63, 2039-2041, (1998).
- [22] Potter, B. V. L.; Lampe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 34, 1933-1972, (1995).
- [23] Hipps, P. P.; Sehgal, R. K.; Holland, W. H.; Sherman, W. R. *Biochemistry*, 12, 4705-4712, (1973).
- [24] Billington, D. C. "The Inositol Phosphates. Chemical Synthesis and Biological Significance"; VCH: New York, NY, (1993).
- [25] Hegetschweiler, K., *Chem. Soc. Rev.*, 28, 239-249, (1999).
- [26] Akiyama, T.; Nishimoto, H.; Ozaki, S., *Tetrahedron Lett.*, 32, 1335-1338, (1991).
- [27] Praveen, T.; Samanta, U.; Das, T.; Shashidhar, M. S.; Chakrabarti, P., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 3842-3845, (1998).
- [28] Sureshan, K. M.; Shashidhar, M. S.; Gonnade, R. G.; Puranik, V. G.; Bhabhade, M.M. *Chem. Commun.*, 881-882, (2001).
- [29] Sanfilippo, C.; Patti, A.; Piattelli, M.; Nicolosi, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 2809- 2817, (1998).
- [30] McCasland, G.E.; Horswill, C.J. *Am. Chem. Soc.* , 75, 4020, (1953).
- [31] Seçen, H.; Salamcı, E.; Sütbeyaz, Y.; Balcı, M. *Synlett* , 609, (1993).
- [32] Carless, H. A. J. "Enantiospecific and Stereoselective Synthesis of (-)-conduritol C from Chlorobenzene via Microbial Oxidation and Epoxidation" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 234-235, (1992).
- [33] Kishali N. H., Doğan D., Şahin E., Günel A., Kara Y., Balcı M., "Stereoselective Synthesis of Deoxycarbaheptopyranose Derivatives", *Tetrahedron*, 67, 1193-1200, (2011).

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: Esen Yıldız BEKFELAVİ

Doğum Tarihi: 13/10/1987

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lise	Süper Lise	Cumhuriyet Lisesi	2001-2005
Lisans	Kimya Bölümü	Mersin Üniversitesi	2006-2011
Yüksek Lisans	Kimya Bölümü	Mersin Üniversitesi	2011-

ESERLER (Bildiriler)

1. Esen Yıldız Bekfelavi, Özgür Yılmaz, Nermin Şimşek Kuş, Merih Akkapulu, Burcu Kızmaz, Pınar Küce, Gökhan Coral, “Siklitol Sentezleri: Sentezlenen Siklitol Türevlerinin Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi”, 1. İlaç Kongresi, Antalya, 29/03-31/03 2013.