

**SÜBSTİTÜE BİSİKLIK DİENOFİLLERİN ÇEŞİTLİ
DİEN SİSTEMLERİYLE SİKLOKATILMA
TEPKİMELERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZGÜR YILMAZ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MERSİN
ARALIK – 2011**

**SÜBSTİTÜE BİSİKLIK DIENOFİLLERİN ÇEŞİTLİ
DIEN SİSTEMLERİYLE SİKLOKATILMA
TEPKİMELERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZGÜR YILMAZ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA BÖLÜMÜ
ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

**MERSİN
ARALIK – 2011**

Özgür YILMAZ tarafından Doç Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ danışmanlığında hazırlanan “Süstitüe Bisiklik Dienofillerin Çeşitli Dien Sistemleriyle Siklokatılma Tepkimelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Nevzat KÜLCÜ

.....

Doç. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ

.....

Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

.....

Yukarıdaki Jüri kararı Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 20.../01.../2012... tarih ve 2012...2.../...68... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. A. Murat GİZİR
Enstitü Müdürü



SÜBSTİTÜE BISIKLIK DIENOFİLLERİN ÇEŞİTLİ DIEN SİSTEMLERİYLE SIKLOKATILMA TEPKİMELERİNİN İNCELENMESİ

Özgür YILMAZ

ÖZ

Diels-Alder tepkimeleri ile tek kademede altı karbonlu halkalı yapılar kolaylıkla elde edilebildiğinden dolayı, bu tepkimeler mekanistik ve sentetik olarak son derece önemlidir. Ayrıca, Diels-Alder tepkimeleri kullanılarak elde edilebilen hetero halkalı ve tetrasiklik moleküller, organik kimyada büyük bir öneme sahip olmasının yanı sıra, farmokoloji ve diğer alanlarda kullanılan birçok molekülün çıkış maddesi olabilmektedirler.

Bu çalışma mekanistik olarak son derece önemli bir çalışmadır. Tez çerçevesinde siklik ve bisiklik alkenlerle, çeşitli dien sistemlerinin Diels-Alder tepkimeleri incelendi ve tetrasiklik katılma ürünleri elde edildi. Bunun yanı sıra, Diels-Alder tepkimeleri ile elde edilen bisiklik katılma ürünlerinin, OsO₄, NMO ve *m*-KPBA ile diolleme ve tetrolleme tepkimeleri yapılarak, bisiklosiklitol türevleri sentezlendi ve bu türevlerin biyolojik aktiviteleri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Diels-Alder tepkimeleri, Hetero halkalı ve tetrasiklik moleküller, Siklitol

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

RESEARCHING OF CYCLOADDITION REACTIONS OF THE SUBSTITUED BICYCLIC DIENOPHILES WITH VARIOUS DIEN SYSTEMS

Özgür YILMAZ

ABSTRACT

Because of the feasibility of easily obtaining cyclic composition with six carbon via Diels-Alder reactions they are very significant in the synthetic and mechanistic way. Hetero cyclic and tetracyclic molecules which obtaining via using Diels-Alder reactions are very important in the organic chemistry, nevertheless they are used as raw materials which are process in the pharmacology and other fields.

In this thesis, Diels-Alder reactions of various diene systems were investigated with cyclic and bicyclic alkenes and tetracyclic addition yields were obtained. In addition, diolled and tetrolled reactions of participation yields which obtained by Diels-Alder reactions are performed via using OsO₄, NMO and also *m*-KPBA thus bicyclitols derivatives were synthesized and biological activities of this derivatives were investigated.

Keywords: Diels-Alder Reactions, hetero cyclic and tetracyclic molecules, cyclitols

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,

Yardım ve imkanlarını bizden esirgemeyen ODTÜ öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Metin BALCI ve SYNTHOR grubuna, Atatürk Üniversitesi öğretim üyesi sayın Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN'e,

Katkılarından dolayı Arş. Gör. Özkan GÖRMEZ, Arş. Gör. Erdal YABALAK, Duygu GÜLER ve Esen Yıldız BEKFLAVİ'ye,

Değerli fikir ve düşüncelerini benden esirgemeyen Arş. Gör. Emrah MAMUR, Arş. Gör. Anya BEYTAROĞLU ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

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'ye,

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
ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. SİKLOKATILMA TEPKİMELERİ	3
2.1.1. [4+2] Siklokattılma Tepkimesi	3
2.2. SİKLİTOLLER	8
2.2.1. Konduritoller.....	9
2.2.2. Quersitoller	9
2.2.3. İnositoller.....	10
2.3. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	12
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. MATERYAL	19
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar.....	19
3.1.1.1. Dimetilasetilendikarboksilat	19
3.1.1.2. Furan.....	19
3.1.1.3. 2,3-dimetil-1,3-bütadien	19
3.1.1.4. Sikloheptatrien	19
3.1.1.5. Asetikasit	19
3.1.1.6. Orto-fosforikasit	20
3.1.1.7. Fenol.....	20
3.1.1.8. Brom.....	20
3.1.1.9. Potasyum siyanür	20
3.1.1.10. Metanol.....	20
3.1.1.11. Kloroform	20
3.1.1.12. Alüminyumklorür	20
3.1.1.13. Etilasetat.....	21
3.1.1.14. β-siklodextrin	21
3.1.1.15. Kloroform-D1	21

3.1.1.16. Hekzan	21
3.1.1.17. Osmiyumtetraoksit	21
3.1.1.18. <i>Meta</i> -kloroperbenzoikasit	21
3.1.1.19. 4-metil morfinin <i>N</i> -oksit	21
3.1.1.20. Metanol-D4	22
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	22
3.1.2.1. FT-IR (Kırmızı ötesi spektrometresi)	22
3.1.2.2. NMR (Nükleer manyetik rezonans)	22
3.1.2.3. Erime noktası tayini cihazı	23
3.1.2.4. Diğer yardımcı gereçler	23
3.2. METODLAR	23
3.2.1. Çıkış Bileşiklerinin Diels-Alder Katılması ile Eldesi	23
3.2.2. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat'ın Hazırlanması	23
3.2.3. Diels-Alder Tepkimelerinin Hazırlanması İçin Genel Metod	24
3.2.4. Oksidasyon Tepkimeleri İçin Genel Metod.....	24
3.2.5. Epoksidasyon Tepkimeleri İçin Genel Metod	24
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	25
4.1. TEZİN AMACI.....	25
4.2. TEZİN ÖNEMİ.....	25
4.3. ÇIKIŞ BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ.....	25
4.3.1. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (106) sentezi	25
4.3.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (108) sentezi	27
4.3.3. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat'ın (117) Hazırlanması	29
4.3.3.1. Sikloheptatrien'in (109) brominasyon tepkimesi.....	29
4.3.3.2. (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien'nin (110) eliminasyon tepkimesi.....	30
4.3.3.3. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril' in (112) sentezi.....	30
4.3.3.4. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril' in (112) esterleşme tepkimesi.....	33
4.4. DİELS-ALDER TEPKİMELERİ	35
4.4.1. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (106) 2,3- dimetil-1,3-bütadien (114) ile Diels-Alder Tepkimesi	35
4.4.2. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (106) (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat (113) ile Diels-Alder Tepkimesi.....	38
4.5. OKSİDASYON VE EPOKSİDASYON TEPKİMELERİ.....	42

4.5.1. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (106) <i>cis</i> -Hidroksilasyon Tepkimesi	42
4.5.2. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (106) 2 eki. NMO ile <i>cis</i> -Hidroksilasyon Tepkimesi.....	47
4.5.3. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (106) Epoksidasyon Tepkimesi	49
4.5.4. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (108) Hidroksilasyon Tepkimesi	52
4.5.5. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (108) 2 eki. NMO ile <i>cis</i> -hidroksilasyon Tepkimesi.....	54
4.5.6. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (108) Epoksidasyon Tepkimesi	57
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	61
KAYNAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	68

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. 7-oksonorbornadien 106 'nın 2,3- dimetil-1,3-bütadien 114 ile Diels-Alder Tepkimesinin çeşitli katalizörlerdeki verimleri	36
Çizelge 4.2. 7-oksonorbornadien 106 ile ester 113 'ün Diels-Alder Tepkimesinin çeşitli katalizörlerdeki verimleri	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. [2+2] ve [4+2] Siklokatlma tepkimelerinin genel mekanizmaları.....	3
Şekil 2.2. Otto Diels ve Kurt Alder	3
Şekil 2.3. Dien 6 ve dienofilin 2 siklokatlma tepkimesi	4
Şekil 2.4. Termal koşullarda [4+2] siklokatlma tepkimesi.	4
Şekil 2.5. Fotokimyasal koşullarda [4+2] siklokatlma tepkimesi	4
Şekil 2.6. 1,3-bütadien için <i>s-cis</i> ve <i>s-trans</i> konformasyonu	5
Şekil 2.7. <i>s-trans</i> konformasyonda Diels-Alder tepkimesi	5
Şekil 2.8. Siklopentadien 13 ve maleik anhidrit'in 14 Diels-Alder tepkimesinde <i>endo-ekso</i> yaklaşımı.....	6
Şekil 2.9. π -bağlarının OsO ₄ ve NMO ile <i>cis</i> -hidroksilasyon tepkimesinin mekanizması	7
Şekil 2.10. π -bağlarının epoksidasyon tepkimesi	7
Şekil 2.11. Epoksit halkasının asit katalizli ortamda açılma tepkimesi.....	8
Şekil 2.12. Önemli siklitol türevleri.....	8
Şekil 2.13. Konduritol B'nin 35 Sentezi	9
Şekil 2.14. (-)- <i>proto</i> -quersitol'ün 40 sentezi.....	10
Şekil 2.15. İnositoller'in stereoizomerleri.....	11
Şekil 2.16. Bazı önemli inositol türevleri.....	12
Şekil 2.17. Peptid yapı taşlarının Diels-Alder tepkimeleriyle eldesi.....	13
Şekil 2.18. β -aminoasitlerin Diels-Alder tepkimeleriyle eldesi	13
Şekil 2.19. Diels-Alder tepkimeleriyle siklohekzen oksit türevlerinin sentezi	14
Şekil 2.20. Konduritol C'nin (66) sentezi	14
Şekil 2.21. Konduritol C'nin (66) Diels-Alder tepkimeleri ile sentezi.....	15
Şekil 2.22. <i>Bis</i> -homokonduritol F'nin (76) sentezi	15
Şekil 2.23. <i>Bis</i> -homoinositol'ün (86) sentezi	16
Şekil 2.24. <i>Vibo</i> -quersitol'ün (90) sentezi.....	17
Şekil 2.25. <i>Allo</i> -quersitol'ün (94) sentezi	17
Şekil 2.26. <i>Talo</i> -quersitol 'ün (101) sentezi.....	18
Şekil 2.27. Konduritol-D'nin (104) sentezi.....	18
Şekil 4.1. Furan 67 ile DMAD'ın (105) katılma tepkimesi	25
Şekil 4.2. 7-oksonorbornadien 106 'nın 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	26
Şekil 4.3. 7-oksonorbornadien 106 'nın 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	26
Şekil 4.4. 7-oksonorbornadien 106 'nın FT-IR spektrumu	27
Şekil 4.5. Siklopentadien 107 ile DMAD 105 arasındaki Diels-Alder tepkimesi.....	27
Şekil 4.6. Norbornadien 108 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	28
Şekil 4.7. Norbornadien 108 'in 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	28
Şekil 4.8. Norbornadien 108 'in FT-IR spektrumu.....	29
Şekil 4.9. 1,3,5-Sikloheptatrien 109 'un brominasyon tepkimesi	30
Şekil 4.10. (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien'nin (110) eliminasyon tepkimesi	30
Şekil 4.11 (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril'in (112) sentezi.....	30
Şekil 4.12. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril'in (112) 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	31

Şekil 4.13. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril 112 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	32
Şekil 4.14. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril 112 'nin FT-IR spektrumu.....	32
Şekil 4.15. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat 113 'ün eldesi.....	33
Şekil 4.16. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat'ın (113) 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	33
Şekil 4.17. (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat'ın (113) 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.18. (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat'ın (113) FT-IR spektrumu.....	34
Şekil 4.19. 7-oksonorbornadien 106 'nın 2,3-dimetil-1,3-bütadien 114 ile Diels-Alder tepkimesi.....	36
Şekil 4.20. Diels-Alder katılma ürünü 116 'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	37
Şekil 4.21. Katılma ürünü 116 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	37
Şekil 4.22. Diels-Alder katılma ürünü 116 'nin FT-IR spektrumu.....	38
Şekil 4.23. 7-oksonorbornadien 106 ile ester 113 'ün Diels-Alder katılma tepkimesi.....	39
Şekil 4.24. Diels-Alder katılma ürünü 117 'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	40
Şekil 4.25. Diels-Alder katılma ürünü 117 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	41
Şekil 4.26. Diels-Alder katılma ürünü 117 'nin FT-IR spektrumu.....	41
Şekil 4.27. 7-oksonorbornadien 106 'nin <i>cis</i> -hidroksilasyon tepkimesi.....	42
Şekil 4.28. Diol 118 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	43
Şekil 4.29. Diol 118 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	43
Şekil 4.30. Diol 118 'in FT-IR spektrumu.....	44
Şekil 4.31. 7-oksonorbornadien 106 'nin seyreltik OsO ₄ çözeltisi ile <i>cis</i> -hidroksilasyon tepkimesi.....	44
Şekil 4.32. Diol 119 'un 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	45
Şekil 4.33. Diol 119 'un 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	46
Şekil 4.34. Diol 119 'un FT-IR spektrumu.....	46
Şekil 4.35. 7-oksonorbornadien 106 'nin 2 eki.NMO ile <i>cis</i> -hidroksilasyon tepkimesi.....	47
Şekil 4.36. Tetrol 120 'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD).....	48
Şekil 4.37. Tetrol 120 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD).....	48
Şekil 4.38. Tetrol 120 'nin FT-IR spektrumu.....	49
Şekil 4.39. 7-oksonorbornadien 106 'nin epoksidasyon tepkimesi.....	50
Şekil 4.40. Bisepoksit 121 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	50
Şekil 4.41. Bisepoksit 121 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	51
Şekil 4.42. Bisepoksit 121 'in FT-IR spektrumu.....	51
Şekil 4.43. Norbonadien 108 'in hidroksilasyon tepkimesi.....	52
Şekil 4.44. Diol 122 'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	53
Şekil 4.45. Diol 122 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	53
Şekil 4.46. Diol 122 'nin FT-IR spektrumu.....	54
Şekil 4.47. Norbonadien 108 'den <i>cis</i> -tetrol eldesi.....	55
Şekil 4.48. Tetrol 123 'ün 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD).....	55

Şekil 4.49. Tetrol 123 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD).....	56
Şekil 4.50. Tetrol 123 'ün FT-IR spektrumu.....	57
Şekil 4.51. Norbonadien 108 'in epoksidasyon tepkimesi.....	58
Şekil 4.52. Epoksit 124 'ün 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	58
Şekil 4.53. Epoksit 124 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	59
Şekil 4.54. Epoksit 124 'ün FT-IR spektrumu	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

NMR	: Nükleer magnetik rezonans
OsO ₄	: Osmiyumtetraoksit
<i>m</i> -KPBA	: <i>meta</i> -kloroperbenzoikasit
HOMO	: Highest occupied molecular orbital
LUMO	: Lowest unoccupied molecular orbital
NMO	: <i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oksit
CH ₂ Cl ₂	: Diklorometan (metilen klorür)
THF	: Tetrahidrofuran
LiOH	: Lityum hidroksit
¹ O ₂	: Singlet oksijen
CCl ₄	: Karbontetraklorür
CHCl ₃	: Kloroform
DMSO	: Dimetil sülfoksit
NH ₃	: Amonyak
KMnO ₄	: Potasyum permanganat
MeOH	: Metanol
Zn	: Çinko
TPP	: Tetrafenilporfirin
LiAlH ₄	: Lityum alüminyum hidrür
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en
TsCl	: 4-Toluensulfonil klorit
HBr	: Hidrojen bromür
AcBr	: Asetil bromür
HCl	: Hidroklorik asit

H_2SO_4	: Sülfürik asit
$Ba(OH)_2$: Baryum hidroksit
FT-IR	: Fourier transform infrared spektroskopisi
$AlCl_3$: Alüminyum klorür
$NaHSO_3$: Sodyum bisülfid
DMAD	: Dimetilasetilendikarboksilat
$CDCl_3$: Döterokloroform
CD_3OD	: Döterometanol
KCN	: Potasyum siyanür
Br_2	: Brom
H_3PO_4	: Fosforik asit

1. GİRİŞ

Alken ve polienlerin birbirine katılması sonucu halkalı ürünler oluşmaktadır. Bu tepkimelere siklokattılma tepkimeleri denir. Siklokattılma tepkimeleri temelde iki ana başlık altında incelenebilir.

1- Diels-Alder tepkimeleri

2- 1,3-Dipolar siklokattılma tepkimeleri

Diels-Alder tepkimeleri, hem sentetik hem de mekanistik açıdan çok önemli tepkimeler olduklarından, bu tepkimelerle ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. M. Gates ve grubu tarafından sentezlenen ve birçok cerrahi operasyon sonrasında kullanılan yatıştırıcı olan morfin, R.B Woodward ve grubu tarafından sentezlenen ve klinik olarak kullanılan bir yüksek tansiyon önleyici olan reserpin, horman ailesinin üyelerinden olan kortizon, K.C Nicolaou ve grubu tarafından sentezlenen ve güçlü bir kanser kemoterapi maddesi olarak kullanılan faksol, Diels-Alder tepkimeleri ile direkt ya da dolaylı olarak elde edilen moleküllerden birkaç tanesidir [1].

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-substitüe sikloalkanlar veya sikloalkenler 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 [2]. 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.

Konduritoller 1,2,3,4-sikloheksentetrollerdir ve 6 tane rasemik izomerik formu (iki meso-dört DL çifti) vardır. Konduritoller, doğal ürün olmalarından ve eldesi zor olan diğer siklitollerin sentezi için ara ürün olarak kullanılabilmelerinden dolayı oldukça ilgi çekicidirler. Örneğin konduritol A türevleri insülin salınımını kontrol altında tutar [3]. Glikozidazlara karşı biyolojik aktivite gösteren, proteine

demir bağlayan, hücrelerarası iletişim sağlayan, fosfat depolayan quersitollerin 10 tane diastereomeri vardır ve *proto-*, *allo-*, *epi-*, *vibo-*, *talo-*, *gala-*, *scyllo-*, *neo-*, *cis-* ve *muco-*quersitol olarak adlandırılır. İnositoller ise siklitollerin biyolojik olarak önemli molekülleri arasında oldukça önemli bir yerdedir ve sikloheksanların bu grubunda bilinen beş doğal (*myo-*, *scyllo-*, *D,L-chiro-* ve *neo-*inositol) dört sentetik (*cis-*, *epi-*, *allo-* ve *muco-*inositol) diastereomer vardır ve her bir karbon atomunda yer değiştirme tepkimesi rahatlıkla gerçekleştirilebilir [3].

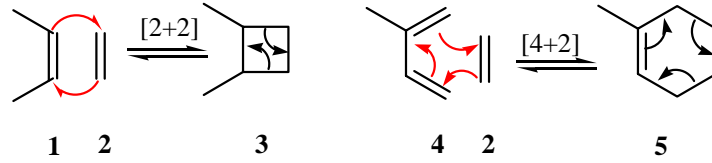
Siklitol türevlerinin biyolojik fonksiyonları geniş kapsamlıdır. Bu türevler, birçok dokuda hücreler arasındaki boşlukla bağlantı kurarlar, fosfat depolama ve transferini, membranlara protein tutunmasını sağlarlar. Siklitol türevlerinin ayrıca anti kanser özellikleri vardır [4,5] ve bazı disülfat siklitolleri anti-HSV aktivitesini baskılayan özelliktedir [6].

Tez çerçevesinde, çeşitli dien ve dienofillerin bazı Bronsted ve Lewis asit katalizörleri eşliğindeki Diels-Alder tepkimeleri incelenerek, bu tepkimeler sonrasında literatürde bilinmeyen tetrasiklik ve pentasiklik moleküller sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküller, biyolojik aktivite gösterebilme ve bazı önemli moleküllerin sentezinde anahtar molekül olma potansiyeline sahiptirler. Örneğin çift bağların hidrosillenmesi ile siklitol türevlerine geçilebilecektir. Bu düşünceden yola çıkarak, büyük bir biyolojik öneme sahip olan siklitoller, yine Diels-Alder tepkimeleri ile elde edilen çıkış bileşikleri kullanılarak sentezlenmiştir. Bu amaçla, literatürde sentezi bulunan ve Diels-Alder tepkimeleri ile kolaylıkla sentezlenebilen çıkış bileşiklerinden hareketle, literatürde mevcut olmayan siklitol türevleri de sentezlenmiş, bu türevlerin biyolojik aktiviteleri çeşitli bakteri kültürleri üzerinde incelenmiştir. Diğer taraftan, türevlerden bazıları ise önemli siklitol türevlerinin sentezi için çıkış maddesi niteliği taşımaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. SİKLOKATILMA TEPKİMELERİ

Siklokattılma tepkimeleri organik sentez tepkimelerinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. En karakteristik özelliği, moleküllerin en az iki bileşeni arasında iki π bağının açılarak iki yeni σ bağının oluşmasıdır [7]. En önemli iki siklokattılma tepkimesi, [2+2] ve [4+2] siklokattılma tepkimeleridir [8] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. [2+2] ve [4+2] Siklokattılma tepkimelerinin genel mekanizmaları

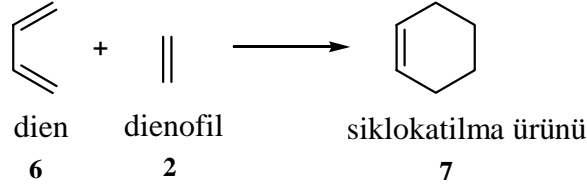
2.1.1. [4+2] Siklokattılma Tepkimesi

En iyi bilinen [4+2] siklokattılma tepkimesi Diels-Alder tepkimesidir. Diels-Alder tepkimesi, adını Otto Diels ve Kurt Alder'den almaktadır [9]. 1928 yılında iki Alman kimyacı Otto Diels ve Kurt Alder kendi adları ile anılan, konjüge dienlerin 1,4-siklokattılma tepkimesini gerçekleştirmiş ve bu çalışmalarından dolayı 1950 yılında Nobel ödülünü almışlardır. [10].



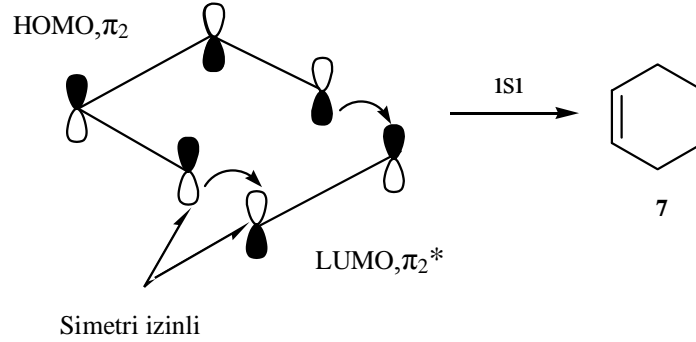
Şekil 2.2. Otto Diels ve Kurt Alder

Bu yöntemle, tek kademede altı karbonlu bir veya iki çift bağa sahip halkalı yapı kolaylıkla elde edilebilmektedir. 4π elektron sistemine sahip elektronca zengin bir dien ile 2π elektron sistemine sahip elektronca fakir bir dienofil arasında siklokattılma tepkimesi sonucu altılı halka sistemine geçilebilmektedir (Şekil 2.3).



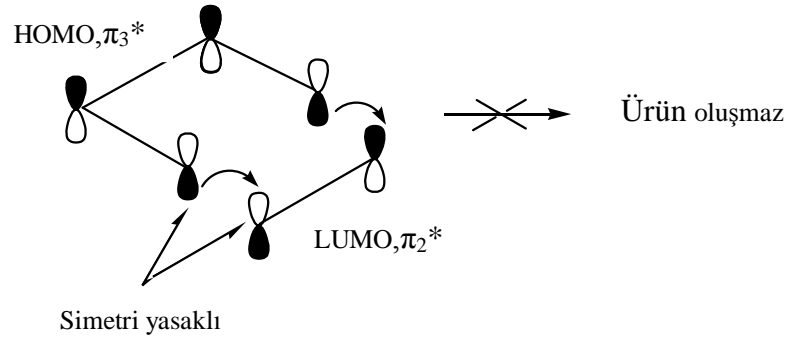
Şekil 2.3. Dien 6 ve dienofilin 2 siklokattılma tepkimesi

1,3-bütadien 6 (dien) ve etilen'in 2 (dienofil) siklokattılma tepkimesi için sınır orbital şemaları incelenirse, dien'in HOMO orbitali ile dienofil'in LUMO orbitallerinin ısısal tepkime için uygun olduğu görülür. Bu tepkime simetri-iznilidir (Şekil 2.4).



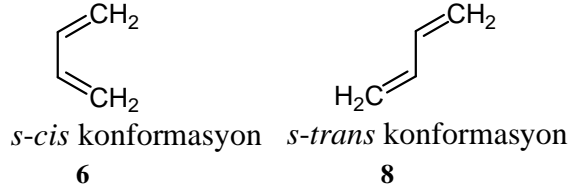
Şekil 2.4. Termal koşullarda [4+2] siklokattılma tepkimesi

Ancak bir dien ışınla uyarılırsa, dienin HOMO'su π_3^* orbitali olacaktır. Bu orbital de dienofilin LUMO'su ile örtüşemez. Bu nedenle fotokimyasal [4+2] halka oluşumu simetri-yasaklıdır (Şekil 2.5) [10].



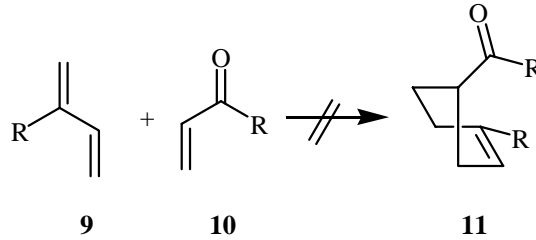
Şekil 2.5. Fotokimyasal koşullarda [4+2] siklokattılma tepkimesi

Diels-Alder tepkimeleri bir *sin* katılma tepkimesi olduğundan ve bu tepkimelerde dienofilin konfigürasyonu korunduğundan dolayı stereoözgüdür ve bu yüzden çok önemli tepkimelerdir [11]. Dienofilin yapısı *cis* ise *cis*-katılma, *trans* ise *trans*-katılma olur. Ayrıca dien zorunlu olarak *s-cis* konformasyonda tepkimeye girer. Çözelti içerisinde, dienleri bağlayan karbon-karbon tek bağı sürekli olarak dönerek hareket eder ve genelde *s-cis* ve *s-trans* konformasyonları bir karışım halinde bulunur. Tepkime sırasında *s-cis* konformasyonunda olan yapı tepkime verirken, *s-trans* konformasyonunda olan yapı tepkime vermez. Diels-Alder tepkimesi için tek sınırlama dien bileşeninin *cis* yapısında bulunma zorunluluğudur (Hersberg E.B., Ruhoff J.R., 1943) [1].



Şekil 2.6. 1,3-bütadien için *s-cis* ve *s-trans* konformasyonu

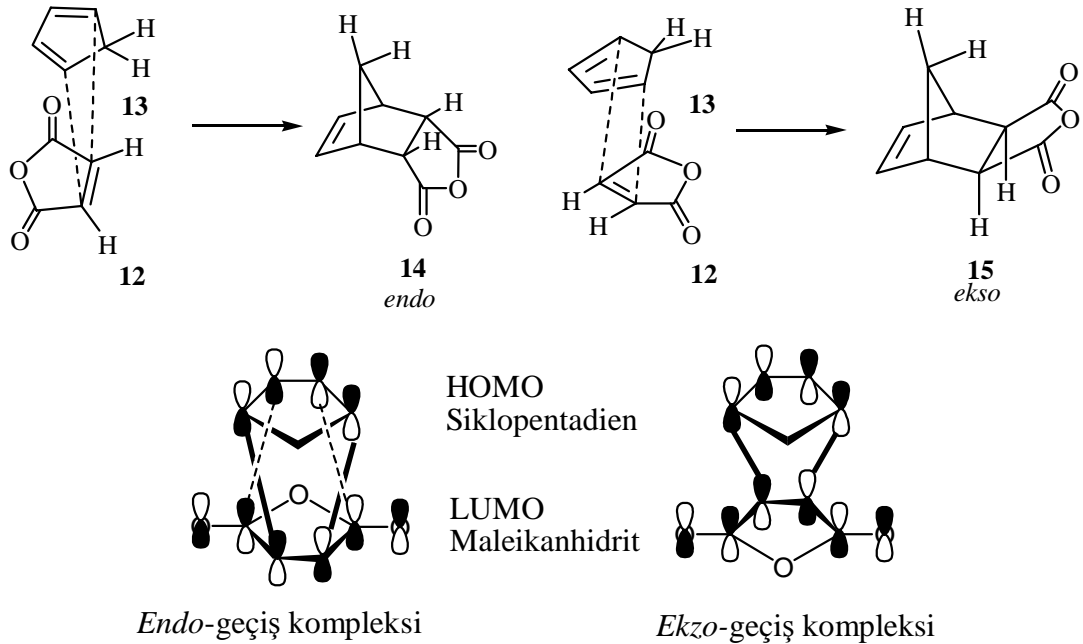
Eğer dien *s-trans* konformasyonda tepkimeye girseydi, çok gergin bir *trans* ikili bağa sahip altı üyeli bir halka oluşurdu. Diels-Alder tepkimelerinde bu durum hiç gözlemlenmemiştir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. *s-trans* konformasyonda Diels-Alder tepkimesi

Diğer yandan, Diels-Alder tepkimeleri kinetik kontrollü olduğundan *ekso* ürününden çok *endo* ürün oluşturacak yönde yürür. Siklopentadien'in **13** maleik anhidrit **12** ile Diels-Alder tepkimesindeki ana üründe, anhidrit bağlantısının *endo* konfigürasyonda olduğu kabul edilir. Şekil 7'de *endo*- ve *ekzo*- ürünün oluşumu için gerekli geçiş kompleksleri verilmiştir. σ -Bağlarını oluşturan uç orbitallerin etkileşimi

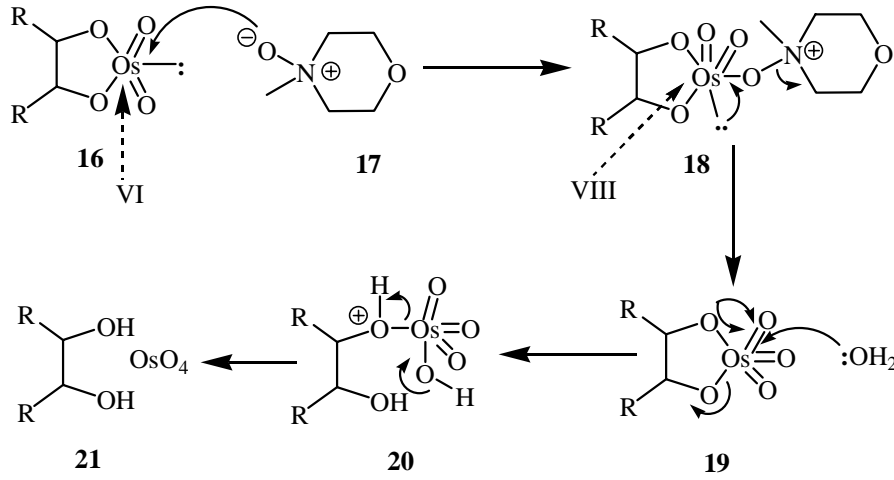
kalın çizgilerle gösterilmiştir. Bu orbitallerin yanı sıra tepkimeye girmeyen, karbonil karbonu üzerinde bulunan orbitaller arasında, aynı fazlarda olmaları nedeniyle, bir etkileşim söz konusudur. Bu etkileşimler de orbital şemasında kesikli çizgilerle gösterilmiştir. Bu etkileşimler geçiş kompleksini kararlı kılarak enerji seviyesini düşürür. Bu etkileşimler tepkimeye doğrudan katılmayan orbitaller arasında meydana geldiğinden ikincil orbital etkileşimi olarak adlandırılırlar. *Ekzo*-katılma ürünü için ilgili atomlar birbirlerinden uzak konumlarda olduğundan ikincil orbital etkileşimleri söz konusu değildir [12]. Bu uygun orbital etkileşimlerinden dolayı *endo* ürün daha düşük enerjilidir ve bu yüzden *endo* şekli, Diels-Alder tepkimelerinde ana ürün olarak karşımıza çıkar (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Siklopentadien 13 ve maleik anhidrit'in 12 Diels-Alder tepkimesinde *endo-ekso* yaklaşımı

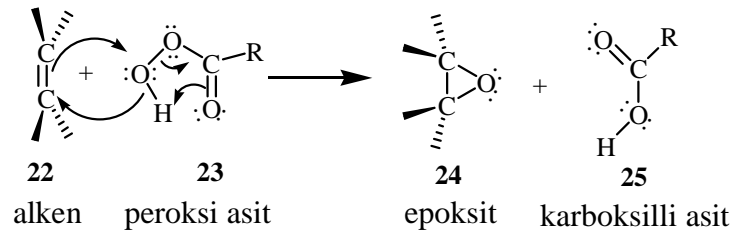
Diels-Alder tepkimelerinin tüm bu spesifik özelliklerinden faydalanarak, çeşitli dien ve dienofiller ile Diels-Alder tepkimeleri gerçekleştirip, aktif çift bağlar içeren katılma ürünleri elde edilebilmekte ve bu çift bağlar daha önceden bilinen yöntemlerle poliol türevlerine dönüştürülebilmektedir. Böylece birçok önemli maddenin sentezinde başlangıç rolü üstlenen Diels-Alder tepkimeleri ile büyük öneme sahip siklitol türevlerine geçilebilmektedir. Örneğin, katılma ürününde

mevcut olabilecek çift bağlar OsO_4 ve NMO ile kolaylıkla yükseltgenebilmektedir. Burada OsO_4 katalizör görevindedir ve tepkime esnasında çift bağa bağlanarak bir halkalı yapı oluşturur. Daha sonra bu halkalı yapı tepkime ortamındaki su ve NMO ile etkileşerek oksijen metal bağı kopar, tepkime sonunda diol ve OsO_4 meydana gelir. Bu mekanizmaya göre alınacak olan NMO miktarı hidroksillenecek olan çift bağları içeren madde ile ekivalent miktarda olmalıdır. Bu tepkime için mekanizma aşağıdaki gibi önerilmiştir [13].



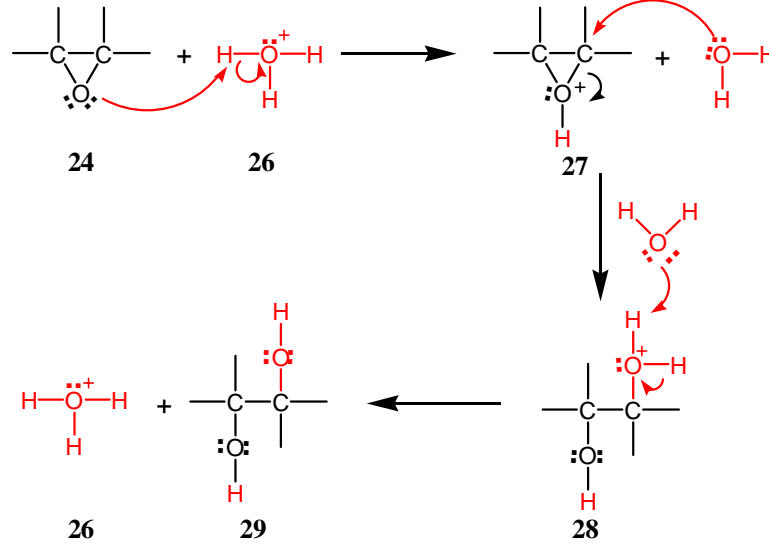
Şekil 2.9. π -bağlarının OsO_4 ve NMO ile *cis*-hidroksilasyon tepkimesinin mekanizması

Bu yöntem ile yapıya bağlanan hidroksiller, mekanizmadan da anlaşılacağı gibi *cis* konumdadırlar. Ancak, *trans* ürünlerde farklı yöntemlerle elde edilebilmektedir. Bunun için, karbon-karbon çift bağını içeren molekülü öncelikle *m*-KPBA ile tepkimeye sokarak bir epoksitleme işlemi yapılır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. π -bağlarının epoksidasyon tepkimesi [1]

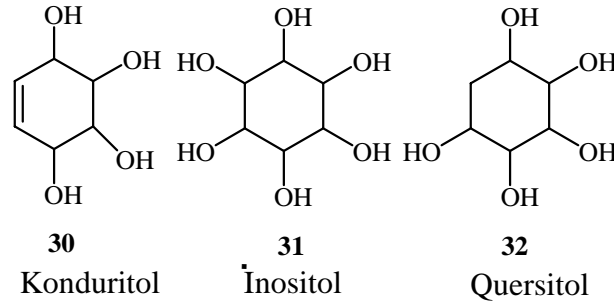
Daha sonra elde edilen bu epoksit asidik ortamda açılarak bir *trans*-diol'e dönüştürülür (Şekil 2.11). Böylece epoksidasyon ve sonrasındaki asidik ortamda halka açılma tepkimeleri ile *trans*-hidroksilleme, OsO₄ ve NMO ile *cis*-hidroksilleme yapılarak değişik konfigürasyonlara sahip birçok siklitol türevi sentezlenebilir.



Şekil 2.11. Epoksit halkasının asit katalizli ortamda açılma tepkimesi [1]

2.2. SIKLİTOLLER

Siklitoller, üç veya daha fazla hidroksil grubu içeren sikloalkan türevleridir. Yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle son yıllarda farmokoloji için çok önemli moleküllerdir. Birçok siklitol türevi olmasına karşın en önemli siklitol türevleri, konduritoller **30**, inositoller **31** ve quersitollerdir **32** (Şekil 2.12).



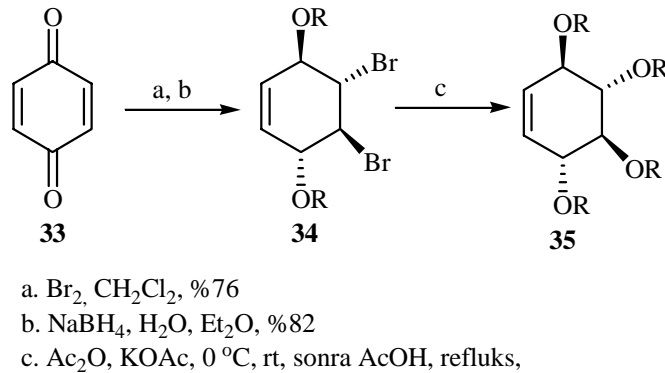
Şekil 2.12. Önemli siklitol türevleri

2.2.1. Konduritoller

Konduritoller ilk defa Kübler tarafından 1908 yılında *Marsdenia Condurango* bitkisinden izole edilmiştir [2,3]. Ancak yıllar sonra Danschat ve Fischer tarafından sentetik uygulamada son derece önemli olan ve biyolojik aktivite gösteren konduritol A'nın konfigürasyonu belirlenebilmiştir [4,5]. Daha sonra konduritol izomerleri, konduritol A, B, C, D, E, ve F olarak sınıflandırılmıştır [6].

Konduritollerin biyolojik aktiviteleri ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır [14,15]. Örneğin konduritol epoksitler ve amino konduritoller, AIDS, kanser ve diyabette etkili olan glikozidaz enziminin inhibitörü olarak; siklofellitoller, HIV ve glikozidazın inhibitörü olarak; konduritol-A türevleri, insulin salınımını düzenleyen madde olarak kullanılmaktadır [16,17]. Ayrıca konduritol türevlerinin antibiyotik ve büyümeyi düzenleyici etkisinde bulunmaktadır.

Literatürde çok sayıda siklitol sentezi mevcuttur [18,19]. Bu konudaki önemli çalışmalardan bir tanesi Rasemik Konduritol B'nin **35** sentezidir. Taylor ve arkadaşları, rasemik Konduritol B'nin **35** sentezini 3 basamakta gerçekleştirmiştir (Şekil 2.13). p-Benzokinon'dan **33** Konduritol B % 82 verimle sentezlenmiştir [20].



Şekil 2.13. Konduritol B'nin **35** Sentezi

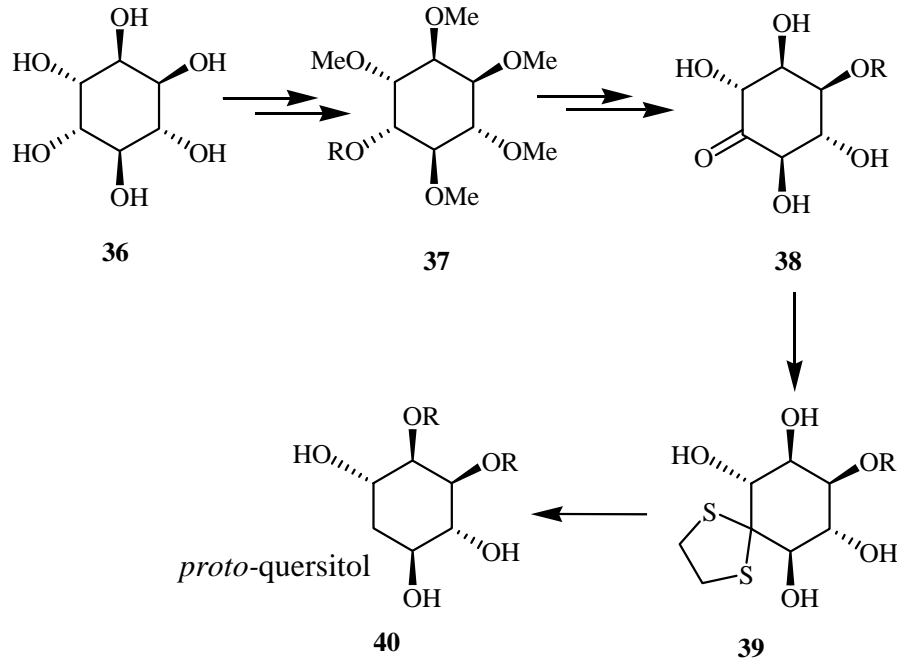
2.2.2. Quersitoller

Braconnot 1849 yılında meşe ağacının meşe palamudundan renksiz, C₆H₁₂O₅ kapalı formülüne sahip kristal bir bileşik elde ederek buna "quersitol" adını vermiştir. Bu bileşik sikloheksapentanol yapısında olmasına rağmen, bu öngörü 1885 yılında onaylanmıştır. Konfigürasyonu ise 1932'de bulunsa da 1960'lara kadar sentez yolu belirlenememiştir [21].

Sikloheksapentanoller açık zincirli heptitollere karşılık, simetri özelliklerine göre on tane diastereomerik forma sahiptirler. Bunlardan dört tanesi meso ve altı tanesi DL-çiftleridir. Bu yapıları karıştırmamak için quersitollerdeki her diastereomer, konfigürasyonlarına göre önekleriyle belirtilmelidir. Bu izomerlerin sadece üç tanesi [(+)-*proto*-quersitol, (-)-*proto*-quersitol ve (-)-*vibo*-quersitol] optikçe aktif olup doğada bulunur ve çiçeklerde mevcuttur. (+) ve (-) quersitoller yalıtım ve diğer bütün izomerlerin sentezlerinin geliştirilmesi için kullanılır [22].

Quersitollerin sentezi, biyolojik aktivitelerinden dolayı büyük önem kazanmıştır. Örneğin; *neo*-, *epi*-, *vibo*- ve *scyllo*-quersitolleri ve bunların azido türevleri, tümöre karşı inhibitör özelliği bulunan önemli moleküllerdir [6].

(-)-*proto*-quersitol'ün **40** sentezi McCasland tarafından gerçekleştirilmiştir. Sentez sırasında birçok basamakta (-)-*chiro*-inositol **36** kullanılmıştır [20] (Şekil 2.14).

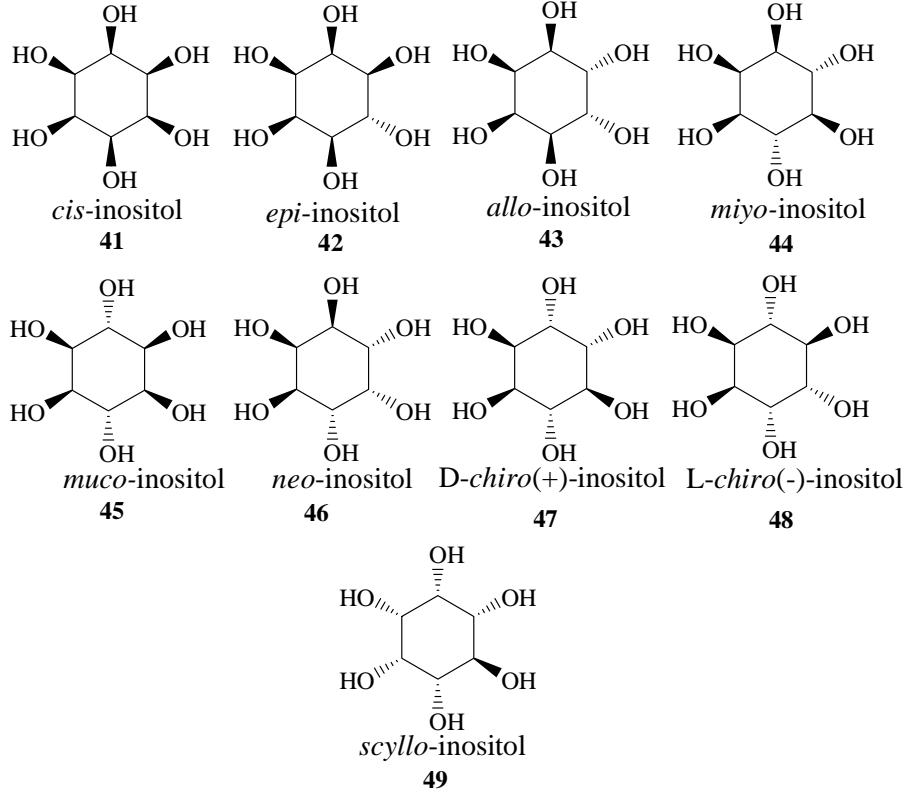


Şekil 2.14. (-)-*proto*-quersitol'ün **40** sentezi

2.2.3. İnositoller

İnositoller, yüzlerce yıl önce Scherer tarafından sikloheksanol'ün ışığa karşı duyarlı olmayan bir izomeri olarak izole edilmiştir. Sikloheksan-1,2,3,4,5,6-hekzol

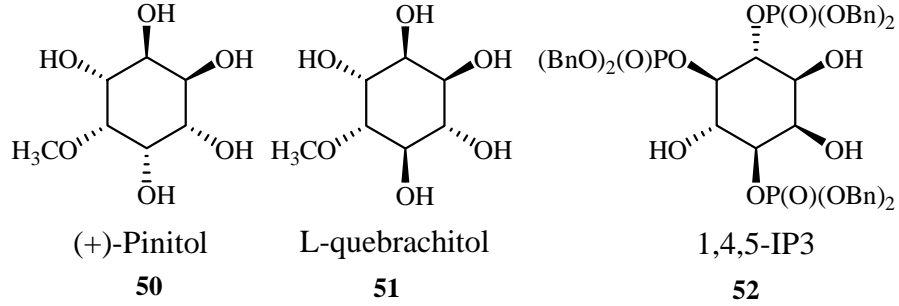
olarak da adlandırılan inositoller, $C_6H_{12}O_6$ kapalı formülüne sahip olup doğal olarak meydana gelirler ve dokuz tane stereoisomeri vardır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. İnositoller'in stereoisomerleri

İnositollerin doğada en çok bulunan stereoisomerleri *miyo*-inositol ve optikçe aktif olan D ve L-*chiro*-inositol izomerleridir. Bu izomerler bitkilerde, metil ester gibi D-pinitol ve L-quebrachitol olarak bulunabilirler [23]. *Scyllo*-inositol; bitkilerden, hayvanlardan, çeşitli böceklerden ve memeli idrarından izole edilebilirken, bir değişime uğramadan kalabilen inositollerden *neo*-inositol ise, gübrelere ve çöplerden elde edilebilir. Doğal olarak elde edilebilen bu inositol türevleri, birçok biyoaktif molekülün sentezi için çıkış maddesi olarak kullanılabilen önemli yapılardır. İnositoller genellikle tatsız olup güzel kristaller veren, yüksek erime sıcaklığına sahip, ısı, asit ve bazlara karşı dayanıklı siklitollerdir. İnositol ya da inositol fosfatları birçok yiyecekte, bazı meyvelerde, özellikle kavun ve portakalda bulunur. Bitkilerde ise, inositollerden hekzafosfat, phytic (IP₆-inositol hekzafosfat) asit ya da onun tuzları bulunur.

İnositollerin önemi, hücre arabulucu ve glikozidaz inhibitörü olan *miyo-inositol*'ün keşfinden kaynaklanmaktadır. Glikozidaz enzim inhibitörlerinin diyabet, kanser ve AIDS gibi çeşitli hastalıkların olası tedavilerine etkisi vardır. *Miyo-inositol* 1,4,5-trifosfat ve bağlantılı moleküller ise, hücrede sinyallerin taşınmasında ikincil haberciler olarak davranırlar.



Şekil 2.16. Bazı önemli inositol türevleri

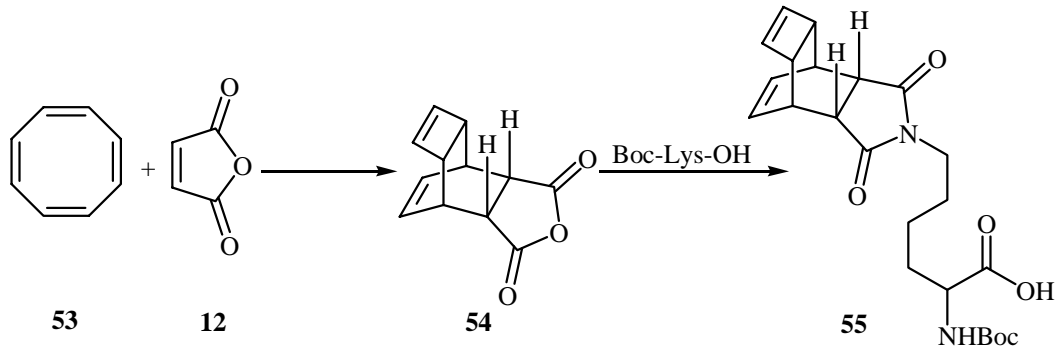
2.3. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Diels-Alder siklokattılma tepkimeleri sentetik ve mekanistik olarak çok önemli tepkimelerdir [24-33]. Bu tepkimeler enantiyoselektif olmalarının yanısıra verimleri yüksek tepkimelerdir. Bu nedenle başta farmokoloji ve teknoloji olmak üzere birçok değişik alanda kullanılan moleküller ve bunların türevleri Diels-Alder tepkimeleriyle direkt ya da dolaylı olarak sentezlenmektedir. Literatürde de Diels-Alder tepkimelerini kullanarak büyük bir öneme sahip birçok maddenin sentezlendiği çalışmalar mevcuttur [34-37].

Daha önce farklı yöntemlerle sentezlenmiş olan siklitol türevlerini, Diels-Alder tepkimeleri ile sentezlenen çıkış bileşiklerinden yola çıkarak elde etmek mümkündür. Siklitoller, biyolojik aktif ve ilaç yapısında moleküller olduklarından dolayı, tıp ve eczacılık için son derece önemlidir. Ayrıca, bitkilerin büyümesinde ve korunmasında kullanılabileceği düşüncesi üzerine biyologlar tarafından çalışmalar sürdürülmektedir. Örneğin, kuraklık sonucunda osmotik strese maruz kalan bitkiler, osmolitler olarak bilinen ve turgorun devamını sağlayan çeşitli çözünebilir maddeleri biriktirerek osmotik ayarlama yaparlar ve hücrelerin kurumasında bu yolla önlerler [38]. Bu çözünebilir maddelerden biride siklitollerdir. Siklitoller karbonhidrat türevi moleküllerdir. Bu moleküllerin sadece osmotik ayarlama yapan uygun çözücüler

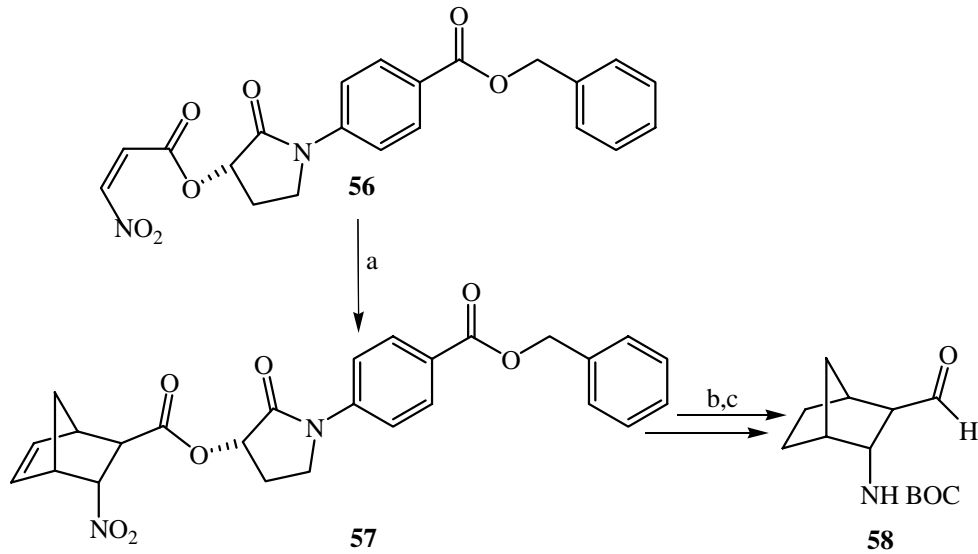
değil, aynı zamanda membran sistemlerine zarar veren reaktif oksijen türlerinin ortadan kalkmasına etki eden bileşikler oldukları da belirlenmiştir. Özellikle inositol türevlerinin fosforillenmiş formu olan inositol fosfat molekülleri, hücre içi sinyal iletiminde görev alarak stresin algılanmasında ve tolerans gelişiminde rol alır [17,39].

Diels-Alder tepkimeleri bazı peptidlerin yapı taşını sentezlerken de kullanılabilir [40] (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Peptid yapı taşlarının Diels-Alder tepkimeleriyle eldesi

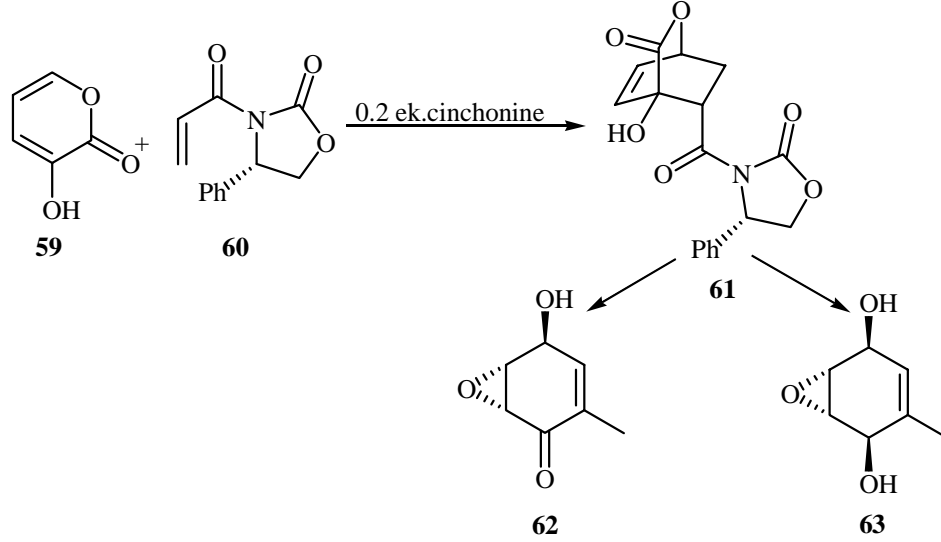
İlaç kimyasında aktiviteleri yoğun bir şekilde araştırılan β -amino asitlerin üretim aşamasında yine siklokattılma tepkimeleri kullanılmaktadır [41] (Şekil 2.18).



a) siklopentadien, 6 ek, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 20h; b) H_2 %10 verim, $Pd-C$, $AcOH$, rt, 15s; c) $LiOH$, H_2O , THF , rt, 5s

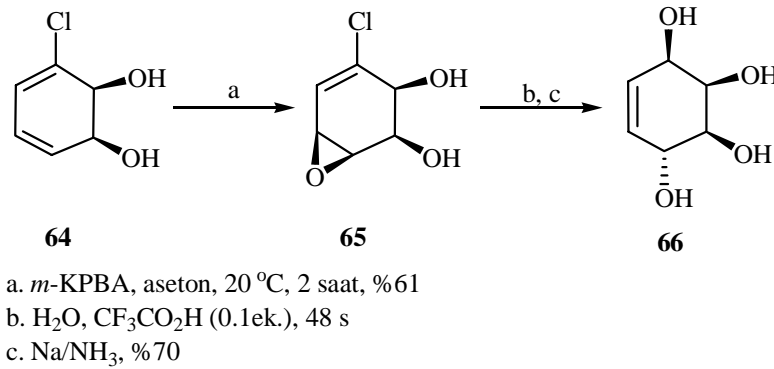
Şekil 2.18. β -aminoasitlerin Diels-Alder tepkimeleriyle eldesi

Sikloheksen oksitler, anti-tümör ve anti-diyabetik gibi biyolojik önemi olan bileşiklerdir. Hideki Shimizu ve arkadaşları, 3-hidroksi-2-piron **59** ve optikçe aktif akrilat'ın **60** baz katalizli asimetrik Diels-Alder tepkimesi ile elde ettikleri üründen yola çıkarak, bir sikloheksen oksit türevi olan (+)-epiepoformin **62** ve (-)-theobraxide **63** moleküllerini sentezlemişlerdir [42] (Şekil 2.19).



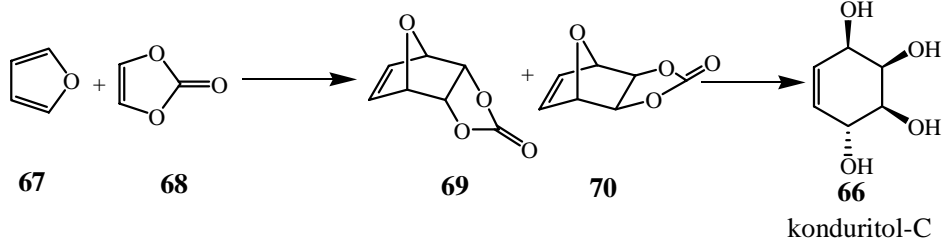
Şekil 2.19. Diels-Alder tepkimeleri ile sikloheksen oksit türevlerinin sentezi

Carless, konduritol C'nin (**66**) sentezini dört basamakta gerçekleştirmiştir. Önce klor benzen *cis*-hidroksilasyon yapmış, sonra elde ettiği **64** molekülünü *m*-KPBA ile epoksitlemiştir. Üçüncü kademedeki, asidik ortamda epoksit halkasının açılmasını sağlamış ve son kademedeki klorun eliminasyon tepkimesini gerçekleştirerek son derece önemli olan konduritol C'yi sentezlemiştir [43] (Şekil 2.20).



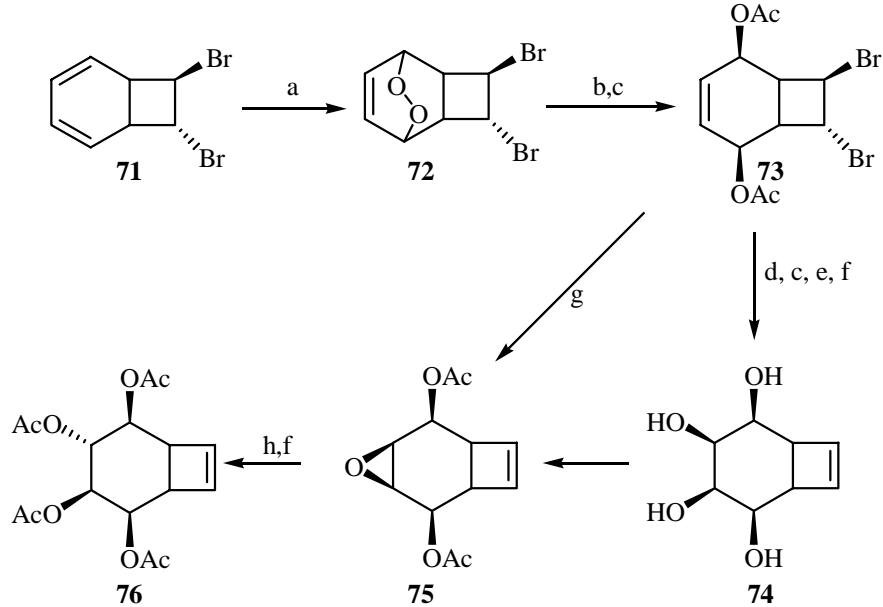
Şekil 2.20. Konduritol C'nin (**66**) sentezi

Bir başka çalışmada Yurev ve Zefirov, furan **67** ve etilen karbonat'ın **68** Diels-Alder tepkimesi ile elde ettikleri üründen yola çıkarak, konduritol C'nin **66** sentezi için yeni ve kolay bir yöntem geliştirmişlerdir [44] (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Konduritol C'nin (**66**) Diels-Alder tepkimeleri ile sentezi

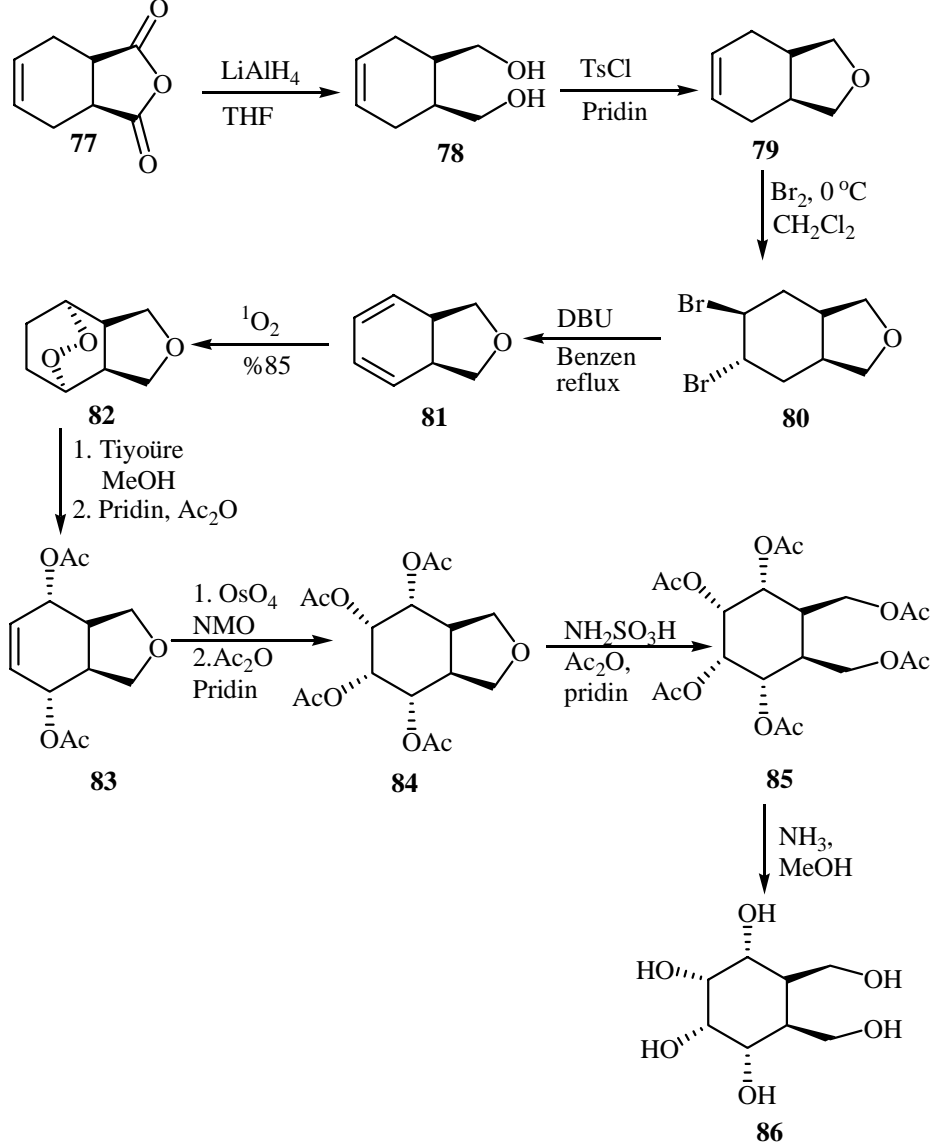
Balcı ve grubu, *bis*-homokonduritol D **74** ve *bis*-homokonduritol F'yi **76** *trans*-7,8-dibromobisiklo[4.2.0]octa-2,4-dien'den **71** yola çıkarak elde etmişlerdir. Tepkimede, önce singlet oksijen, daha sonra tiyoüre ile endoperoksitin açılması yapılmış, sonra KMnO_4 ile *cis*-diolleme tepkimesi gerçekleştirilerek son aşamada dibrom eliminasyonu sonucu *bis*-homokonduritol D **74** ve **73** nolu molekülün epoksidasyonu ve epoksit halkasının açılması ile de *bis*-homotetraasetoksikonduritol F **76** elde edilmiştir. [45] (Şekil 2.22).



- a. $^1\text{O}_2$, TPP, hv, CCl_4 , rt, %70, b. Tiyüüre, MeOH,
c. Ac_2O , pridin, %75, d. KMnO_4 , MeOH/ H_2O , %68, e. Zn, DMSO,
f. NH_3 , MeOH, g. *m*-KPBA, CHCl_3 , h. H^+ , Ac_2O

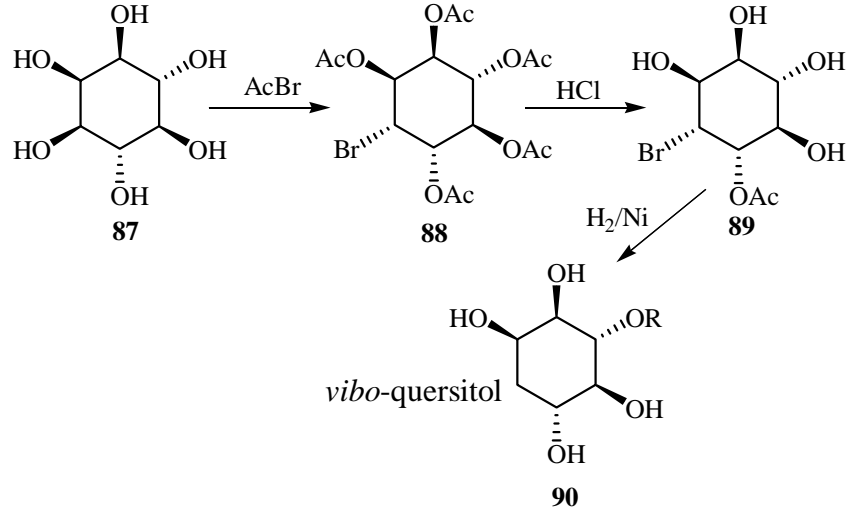
Şekil 2.22. *Bis*-homokonduritol F'nin (**76**) sentezi

Diğer taraftan konduritoller inositollerin sentezinde de kullanılan son derece önemli bileşikleridir. Balcı ve grubu, glikozidaz inhibitörü olan *Bis*-homoinositol'un **86** stereoselektif sentezini yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir [46] (Şekil 2.23).



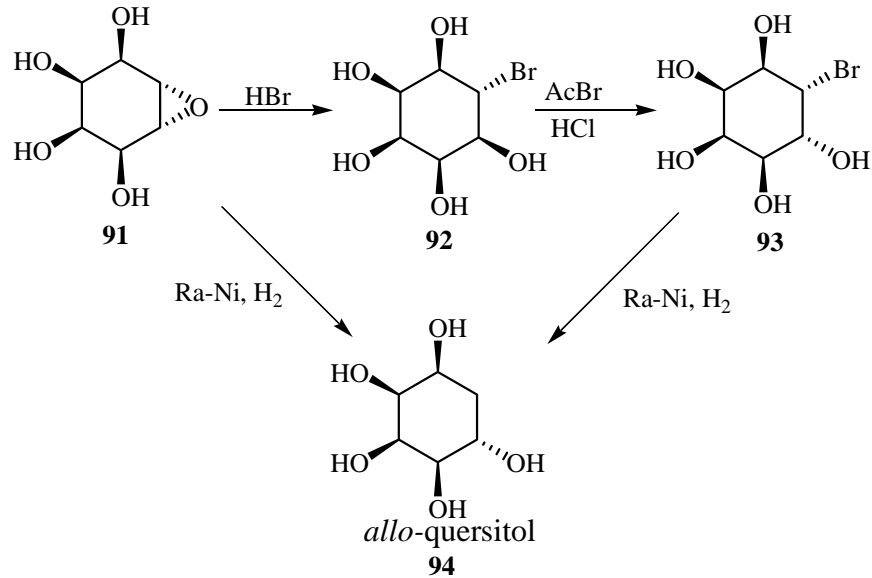
Şekil 2.23. *Bis*-homoinositol'un (**86**) sentezi

Başka bir çalışmada McCasland ve Horswill, çıkış maddesi olarak kullandıkları ve doğal olarak meydana gelen *miyo*-inositol'ü önce asetilbromid ile tepkimeye sokmuş, daha sonra oluşan ürünü hidroliz ederek hidrojenasyon tepkimesini gerçekleştirmiş ve *vibo*-quersitol'ü (**90**) elde etmişlerdir [6] (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. Vibo-quersitol'ün (90) sentezi

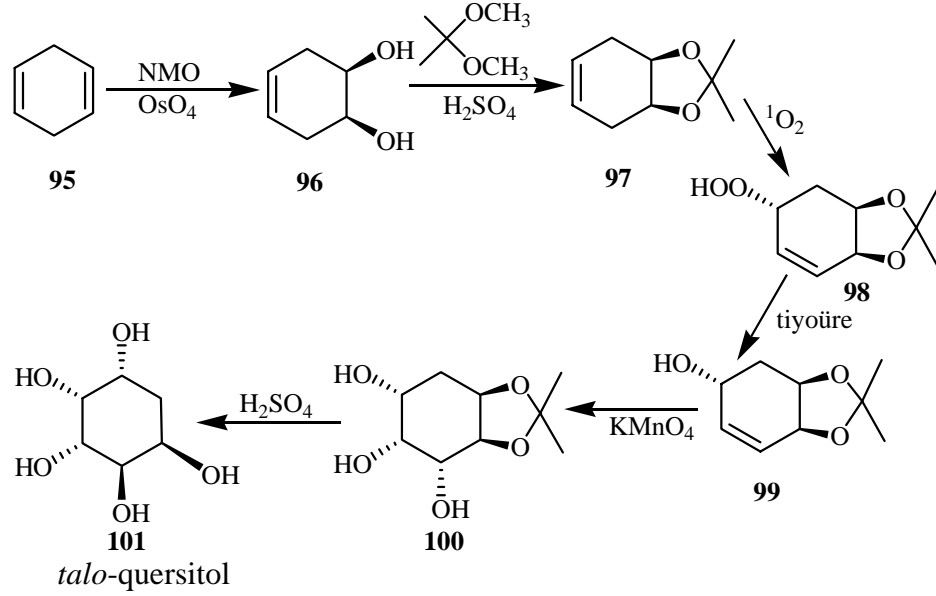
McCasland ve arkadaşları, konduritol D epoksit **91**'i çıkış maddesi olarak kullanarak, *allo*-quersitol **94**'ün sentezi için önemli bir yöntem geliştirmişlerdir. Aynı çalışma içerisinde elde edilen **93** maddesinin hidrojenasyonu sonucunda da *allo*-quersitol **94**'ü elde etmişlerdir [47] (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. *Allo*-quersitol'ün (94) sentezi

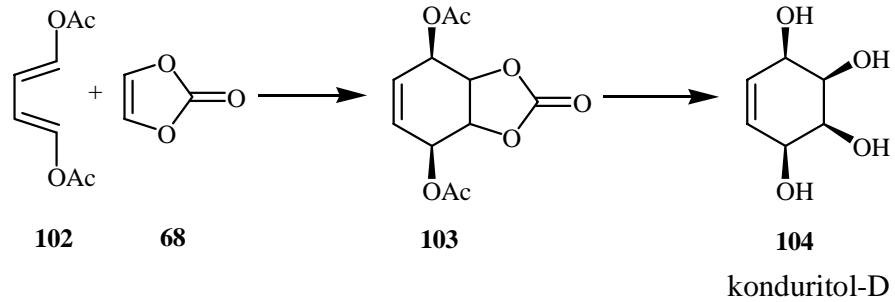
Balcı ve grubu başka bir çalışmada, literatürde düşük verimlerle sentezleri bulunan *talo*-quersitol'ü (**101**), 1,4-sikloheksadien'i (**95**) kullanarak yüksek verimde

sentezlemiş ve stereospesifik olarak elde etmiştir. Bu sentezde, 1,4-sikloheksadien **95** ilk olarak NMO ve OsO₄ ile oksidasyona tabi tutulmuş ve bir *cis*-diol **96** elde edilmiştir. Daha sonra fotooksjenasyon ve ardından indirgeme basamaklarını gerçekleştirerek son kademede KMnO₄ ile mevcut çift bağı diollemiş ve yüksek verimde *talo*-quersitol **101** elde etmişlerdir [48] (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. *Talo*-quersitol'ün (**101**) sentezi

Criegee ve Becher, yüksek sıcaklık ve basınçta, diasetoksi-1,3-bütadien **102** ile etilen karbonat **68** arasında gerçekleştirdikleri Diels-Alder tepkimesi sonrasında elde ettikleri katılma ürünü **103**'ü Ba(OH)₂ ile muamele ederek, konduritol-D'nin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmiş ve elde ettikleri ürünü OsO₄ ile diolleyerek daha önceden bilinen *allo*-inositol **104**'ü elde etmişlerdir [44] (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Konduritol-D'nin (**104**) sentezi

3. MATERYAL VE METOD

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

3.1.1.1. Dimetilasetilendikarboksilat

Kapalı formülü: $C_6H_6O_4$, 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

3.1.1.2. Furan

Kapalı formülü: C_4H_4O , Molekül ağırlığı: 68.08 g/mol, Yoğunluğu: 0.936 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 32 °C, Alevlenme noktası: -36 °C, Katalog numarası: 820594, Marka: Merck

3.1.1.3. 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

3.1.1.4. Sikloheptatrien

Kapalı formülü: C_7H_8 , Molekül ağırlığı: 92.14 g/mol, Yoğunluğu: 0.888 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 116-117 °C, Alevlenme noktası: 3 °C, Katalog numarası: C99205, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.5. 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

3.1.1.6. Orto-fosforikasit

Kapalı formülü: H_3PO_4 , Molekül ağırlığı: 98 g/mol, Yoğunluğu: 1.69 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 158 °C, Erime noktası: 40 °C, Katalog numarası: 100573, Marka: Merck

3.1.1.7. Fenol

Kapalı formülü: C_6H_5OH , Molekül ağırlığı: 94.11 g/mol, Yoğunluğu: 1.071 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 182 °C, Erime noktası: 40-42 °C, Alevlenme noktası: 79 °C, Katalog numarası: P3653, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.8. Brom

Kapalı formülü: Br_2 , Molekül ağırlığı: 159.81 g/mol, Yoğunluğu: 3.119 g/mL (25 °C), Kaynama noktası: 58.8 °C, Erime noktası: -7.2 °C, Katalog numarası: 820171, Marka: Merck

3.1.1.9. Potasyum siyanür

Kapalı formülü: KCN , Molekül ağırlığı: 65.12 g/mol, Erime noktası: 634 °C, Katalog numarası: 60180, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.10. Metanol

Kapalı formülü: CH_3OH , 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

3.1.1.11. 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

3.1.1.12. Alüminyumklorür

Kapalı formülü: $AlCl_3$, Molekül ağırlığı: 133.34 g/mol, Erime noktası: 190 °C, Katalog numarası: 06220, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.13. 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

3.1.1.14. β -siklodextrin

Kapalı formülü: $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}$, Molekül ağırlığı: 1134.98 g/mol, Erime noktası: 290-300 °C

3.1.1.15. 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

3.1.1.16. 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

3.1.1.17. 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

3.1.1.18. *Meta*-kloroperbenzoikasit

Kapalı formülü: $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, Molekül ağırlığı: 172.57 g/mol, Erime noktası: 69-71 °C, Katalog numarası: 273031-25G, Marka: Sigma Aldrich

3.1.1.19. 4-metil morfilin *N*-oksit

Kapalı formülü: $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 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

3.1.1.20. Metanol-D4

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)

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.

Kırmızı ötesi bölgesinde soğurma, moleküllerin titreşme ve dönme düzeylerini uyarır. Kırmızı ötesi ışınmasının enerjisi, moleküldeki bağları bozmaya yetmez, elektronik uyarma da yapamaz; fakat atomların kütlelerine, bağların gücüne ve molekülün geometrisine bağlı olarak bağların titreşme genliklerini arttırır. Kırmızı ötesi soğurma bantları olarak görünen titreşmeler, moleküldeki bağların ve atom gruplarının dipol momentlerinde değişme yapabilen titreşmelerdir [49].

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 ışınmanın belli bir bölgesini soğurmaları olayının gözlenmesine dayanır. Kırmızı ötesi spektrumları, moleküllerin, kırmızı ötesi ışınmalarını soğurarak elektronik ve titreşme düzeylerinin uyarılmasıyla ortaya çıktığı gibi, NMR spektrumları da bazı atom çekirdekleri tarafından elektromagnetik ışınmanın 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 bağıl alanları, her tür çekirdeğin bağıl sayısını belirtir.
- 4) Piklerin yarılma 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. Erime noktası tayini cihazı

Katı maddelerin erime noktası tayini, Mersin Üniversitesi İleri Teknolojiler Ar-Ge Merkez Laboratuvarı'nda mevcut olan "Mettler Toledo" marka ve "MP90" model olan 0,1-20 °C arasında ayarlanabilir ısıtma hızına sahip cihazla yapılmıştır.

3.1.2.4. 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. METODLAR

3.2.1. Çıkış Bileşiklerinin Diels-Alder Katılması ile Eldesi

Siklopentadien **107** ile furan'ın (**67**), dimetilasetilendikarboksilat **105** ile Diels-Alder katılma tepkimeleri, kapalı tüp içerisinde oda sıcaklığında yapılarak yüksek verimlerle 7-oksonorbornadien **106** ve norbornadien **108** elde edildi.

3.2.2. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat'ın Hazırlanması

Sikloheptatrien'in **109** brominasyon tepkimesi ile elde edilen (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien'in **110** eliminasyon tepkimesi gerçekleştirilerek

tropilyum katyonu **111** elde edildi. Tropilyum katyonu potasyum siyanür ile muamele edilerek (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril **112** elde edildi ve elde edilen nitril **112** molekülüne esterleştirme tepkimesi yapılarak (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat **113** sentezlendi.

3.2.3. Diels-Alder Tepkimelerinin Hazırlanması İçin Genel Metod

Dienofil olarak dimetil 7-oxo-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'tan (**106**) (1 mol) kapalı tüpler içerisine alınarak 10 ml metilenklorür'de çözüldü. Her bir tüp içerisine dien olarak 1.2 mol 2,3-dimetil-1,3-bütadien **114** eklenerek, katalizörsüz ve CH₃COOH, H₃PO₄, fenol, AlCl₃, β-siklodextrin katalizörlerinin bulunduğu durumlarda Diels-Alder tepkimeleri incelendi. Aynı tepkimeler dien olarak (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat **113** kullanılarak yapıldı.

3.2.4. 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, ayrı bir balon içerisine ekivalent miktarda NMO alınarak 2 ml suda çözüldü ve içinden azot gazı geçirildikten sonra çıkış bileşiğinin bulunduğu karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkime kısa bir süre karıştıktan sonra, daha önceden hazırlanan OsO₄ çözeltisinden yine enjektörle 2 ml kadar 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 [50,51].

3.2.5. Epoksitleme Tepkimeleri İçin Genel Metod

250 ml'lik bir balon içerisine epoksitlenecek olan maddeden 1 mol alınarak 150 ml CHCl₃ içerisinde çözüldü. Epoksitleme yapılacak olan çift bağ sayısı bir ise karışıma 2 mol *m*-KPBA (*meta*-kloroperbenzoikasit) eklendi. Tepkime oda sıcaklığında (25 °C) 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 [50,51].

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. TEZİN AMACI

Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) çeşitli dien sistemleriyle, katalizörsüz ortamda ve Lewis ve Bronsted asit katalizörlerinin varlığında Diels-Alder tepkimelerini incelemek ve yine Diels-Alder tepkimeleri ile sentezlenen 7-oksonorbornodien **106** ve norbornadien **108**'den yola çıkarak biyolojik önemi büyük olan siklitol türevlerine geçmektir.

4.2. TEZİN ÖNEMİ

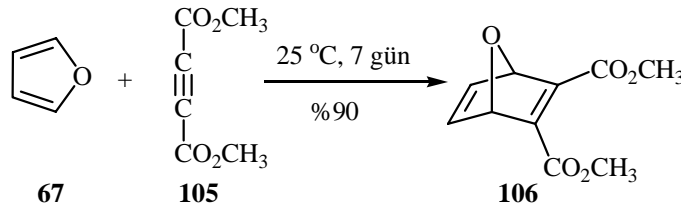
Diels-Alder siklokattılma tepkimeleri regio- ve stereospesifik tepkimeler olduğundan dolayı, katılma sonucunda elde edilen moleküller genellikle doğal ürün yapısında olan veya doğal ürünlerin eldesinde anahtar rolü oynayan moleküllerdir.

Bu projede organik kimyada son derece önemli olan Diels-Alder tepkimeleri ile çeşitli katalizörler kullanılarak birçok doğal ürünün çekirdeği olan tetrasiklik moleküller sentezlenmiş, yine Diels-Alder tepkimeleri kullanılarak elde edilen çıkış bileşiklerinden, biyolojik aktivite gösterebilen siklitol türevleri sentezlenmiştir.

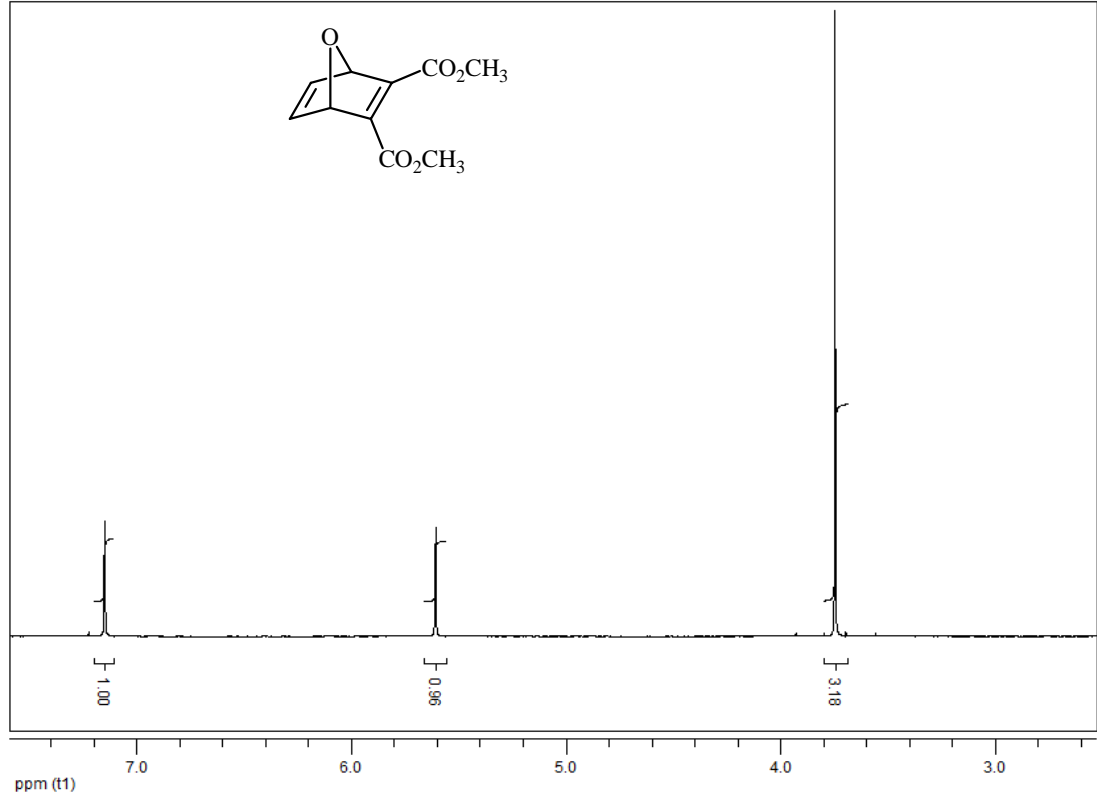
4.3. ÇIKIŞ BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

4.3.1. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) sentezi

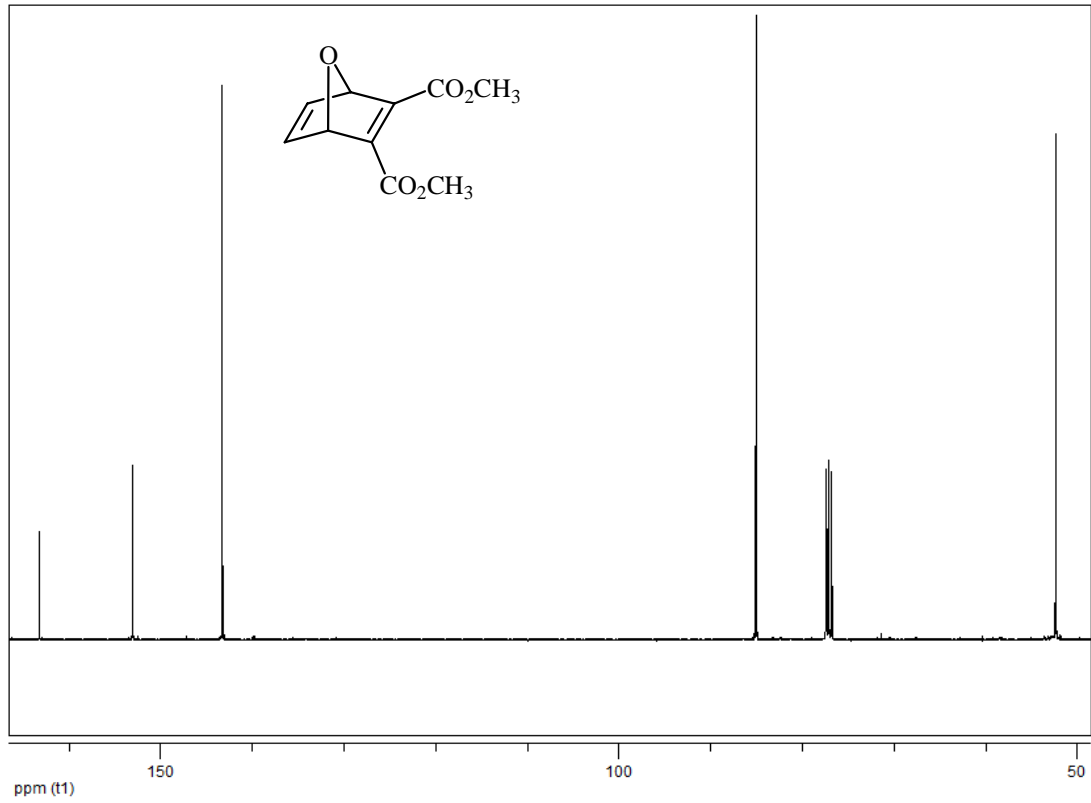
4 gr (28 mmol) dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) **105** ile 2.3 gr (34 mmol) furan (**67**) oda koşullarında bir kapalı tüp içerisinde 3 gün manyetik karıştırıcıda karıştırıldı [52,53] (Şekil 4.1). Ham ürün etilasetat-hekzan (1:4) karışımı ile bir silikajel kolondan süzülerek saflaştırıldı ve % 90 verimle 5.3 gr (25 mmol) 7-oksonorbornodien **106** elde edildi.



Şekil 4.1. Furan **67** ile DMAD'ın (**105**) katılma tepkimesi

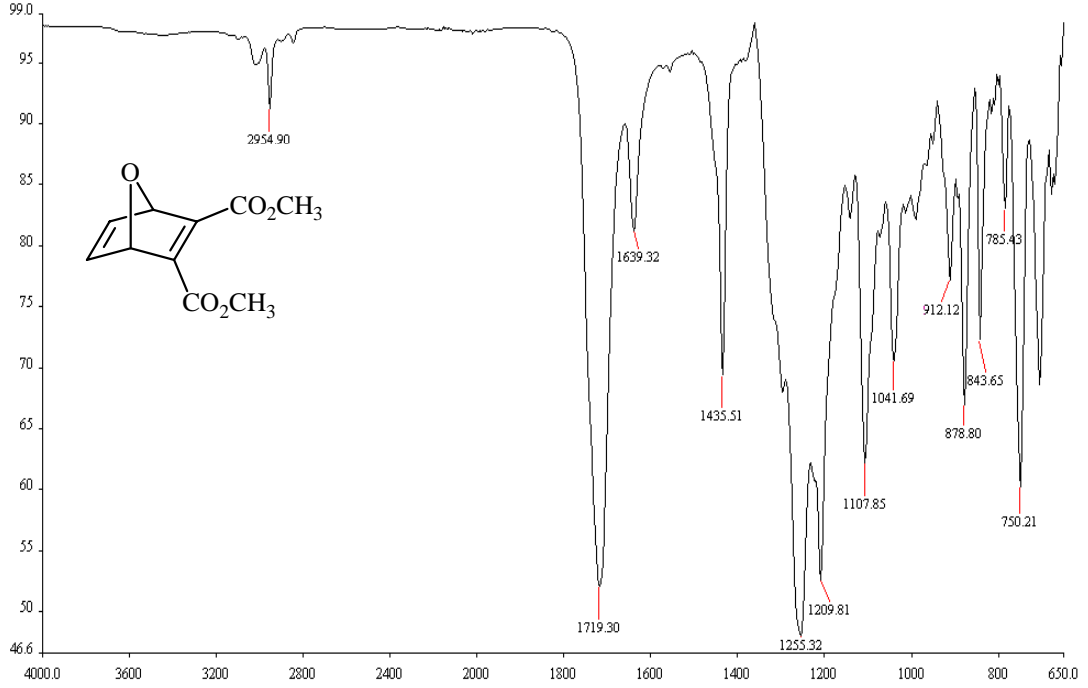


Şekil 4.2. 7-oksonorborene **106**'nın 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.3. 7-oksonorborene **106**'nın 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)

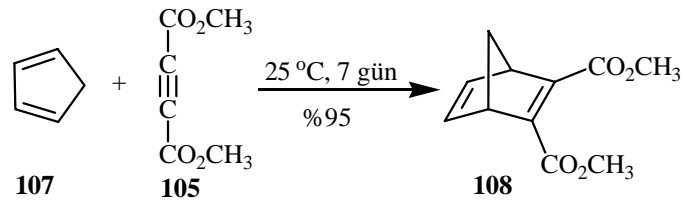
7-oksonorbornadien **106**'nın 400 MHz ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.2) δ 7.2, 5.6 ve 3.80 ppm'de bulunan üç sinyal ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.3) bulunan δ 165.0, 154.9, 142.2, 87.0, 54.1 ppm'deki beş sinyal yapıyı ve yapıda bulunan simetriyi doğrulamaktadır.



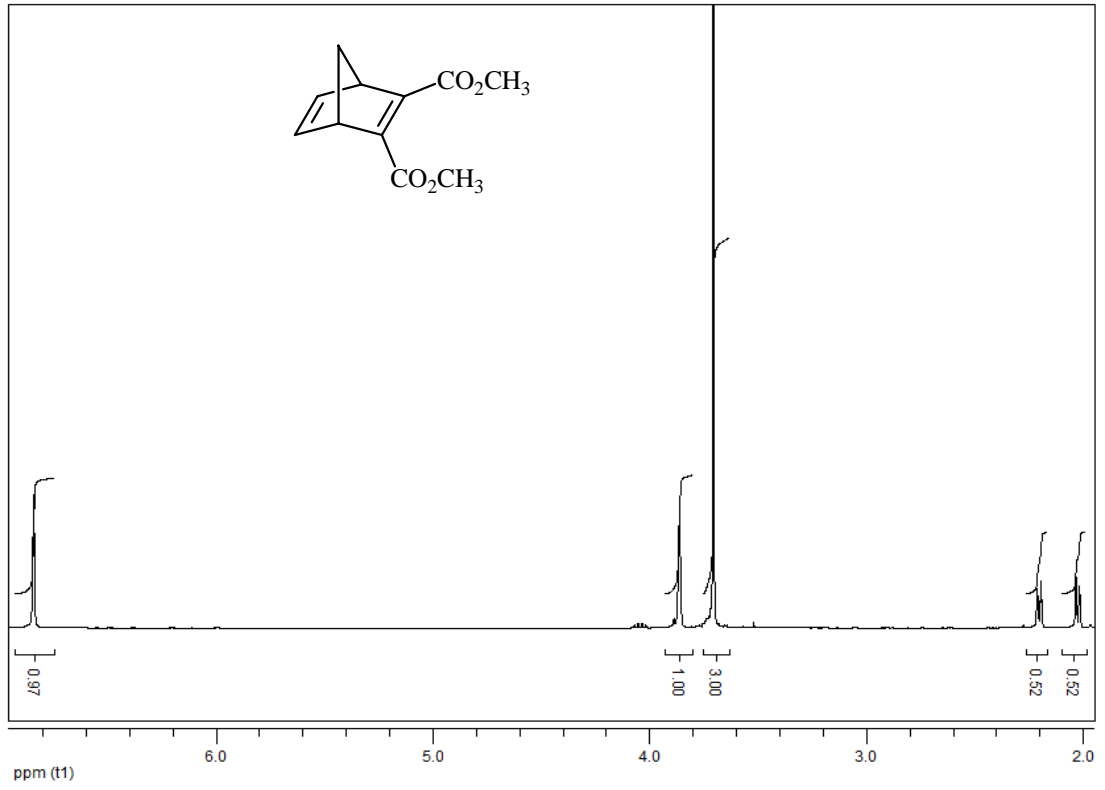
Şekil 4.4. 7-oksonorbornadien **106**'nın FT-IR spektrumu

4.3.2. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (**108**) sentezi

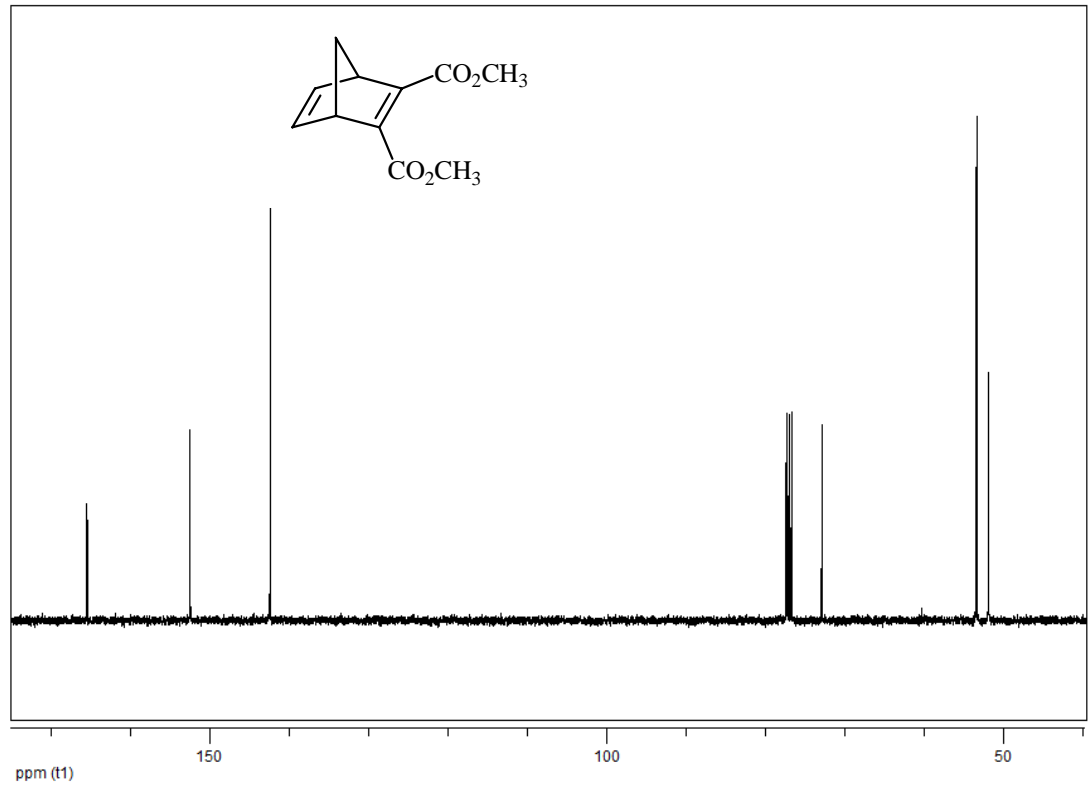
4 gram (28 mmol) dimetilasetilendikarboksilat (**105**), 105 °C'lik bir yağ banyosunda K-borudan vakum pompası ile destillenmiş 2.3 gram (35 mmol) siklopentadien **107** ile oda koşullarında bir kapalı tüp içerisinde 7 gün karıştırıldı. Ürün, etilasetat-hexsan (1:4) karışımı ile bir silikajel kolondan süzülerek saflaştırıldı ve % 95 verimle 5.56 g (27 mmol) norbornadien **108** elde edildi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Siklopentadien **107** ile DMAD **105** arasındaki Diels-Alder tepkimesi

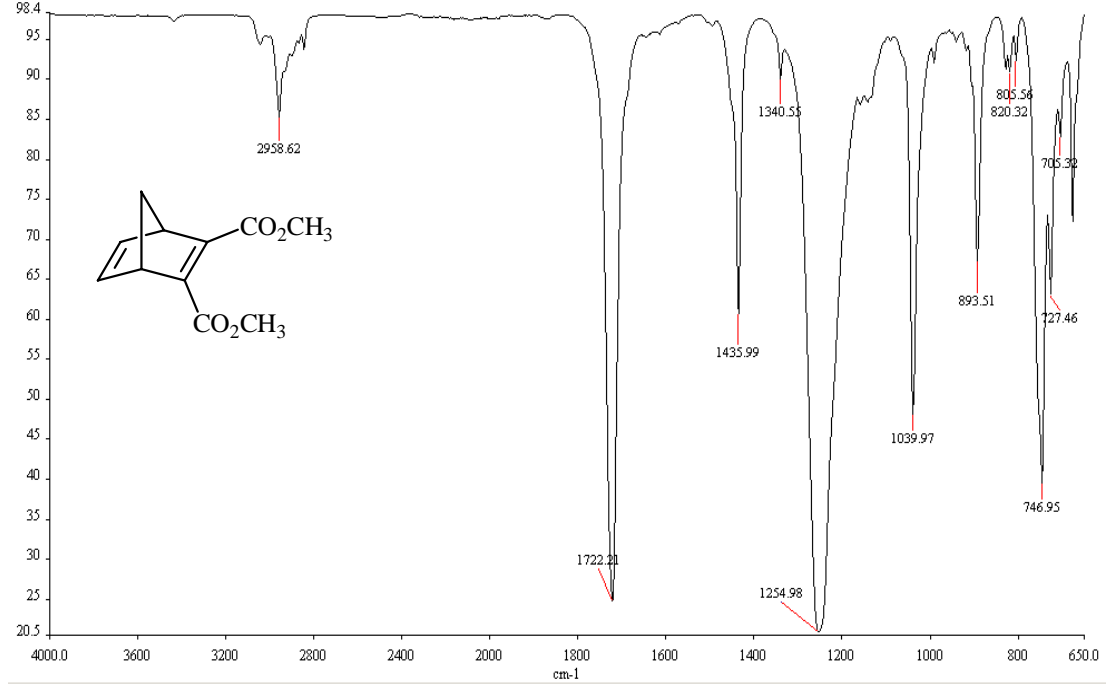


Şekil 4.6. Norbornadien **108**'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.7. Norbornadien **108**'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)

Norbornadien **108**'in 400 MHz ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.6) δ 6.8, 3.9 ve 3.80 ppm'deki piklerin yanısıra δ 2.0 ve 2.1 ppm'de bulunan köprübaşı protonlarına ait pikler ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 4.7) bulunan δ 165.0, 152.9, 142.4, 73.0, 53.4, 51.9 ppm'deki pikler yapıyı ve yapıda bulunan simetriyi doğrulamaktadır.

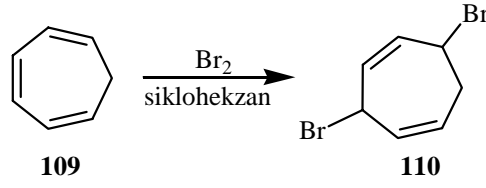


Şekil 4.8. Norbornadien **108**'in FT-IR spektrumu

4.3.3. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat'ın (**117**) Hazırlanması [54]

4.3.3.1. Sikloheptatrien'in (**109**) brominasyon tepkimesi

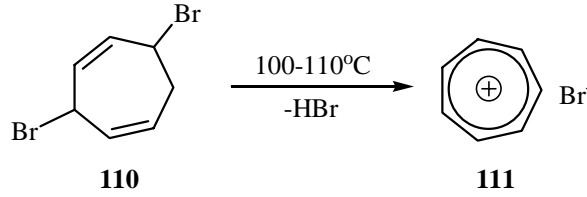
46 gr (500 mmol) sikloheptatrien (**109**) 400 ml sikloheksan'da çözüldü. 0 °C'de dişi yuvarlak çift boyunlu bir balon içerisinde karıştırılarak 25.6 ml (600 mmol) Br_2 'un 150 ml sikloheksan'daki çözeltisi 3 saat süre içerisinde basınç dengeli damlatma hunisi ile tepkime ortamına verildi. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı ve % 90 verimle 112.5 gr (450 mmol) (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien **110** elde edildi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. 1,3,5-Sikloheptatrien **109**'un brominasyon tepkimesi

4.3.3.2. (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien'nin (**110**) eliminasyon tepkimesi

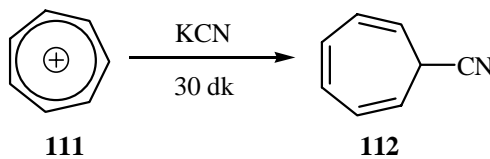
Elde edilen (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien'den (**110**) dibi yuvarlak bir balon içerisine 65 g (260 mmol) alınarak balonun üst kısmı bir vakuma bağlandı. 100-110 °C'de 6 saat bekletildi. Tepkime esnasında HBr çıkışı meydana geldi ve işlem sonunda kalan katı madde bir havan içerisinde iyice ezilerek sikloheksan ile süzüldü ve kına renginde olan tropilyum katyonundan (**111**) % 95 verimle 22.5 g (247 mmol) elde edildi. Elde edilen tropilyum katyonu **111** dikkatlice su fazına alındı (Şekil 4.10).



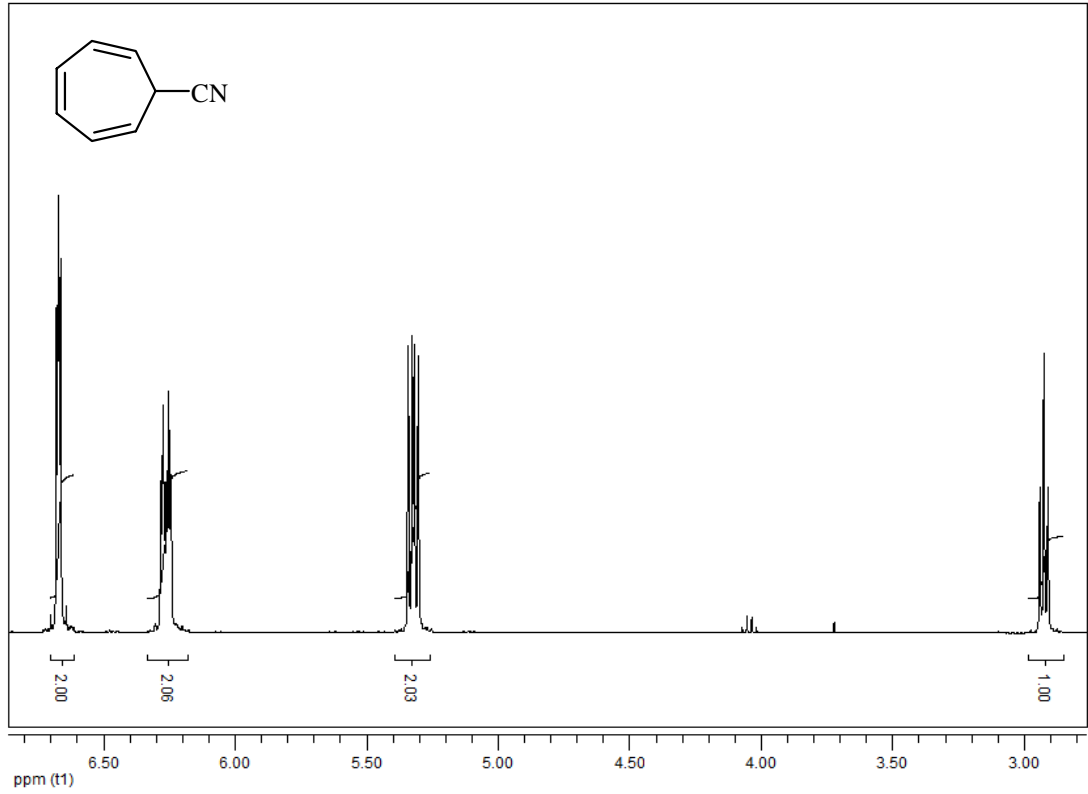
Şekil 4.10. (1Z,4Z)-3,6-dibromosiklohepta-1,4-dien'nin (**110**) eliminasyon tepkimesi

4.3.3.3. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril'in (**112**) Sentezi

Sulu faza alınan 22 g (241 mmol) tropilyum katyonu **111** üzerine 30 dakika içerisinde 30 gr (455 mmol) KCN (45 ml sudaki çözeltisi) ilave edildi. Sulu faz eter ile ekstrakte edilerek eter fazı CaCl₂ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalan sıvı vakum pompası ile 75-80 °C'de destillenerek %90 verimle 25 g (217 mmol) (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril (**112**) elde edildi (Şekil 4.11).



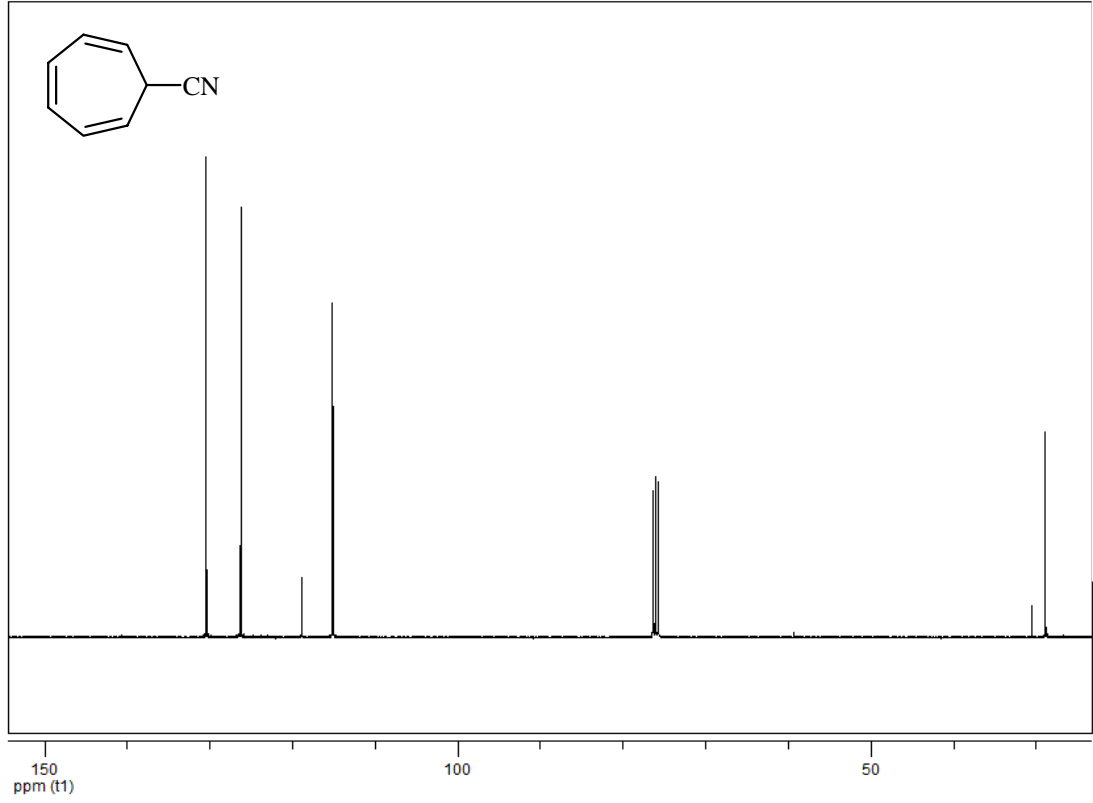
Şekil 4.11. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril'in (**112**) sentezi



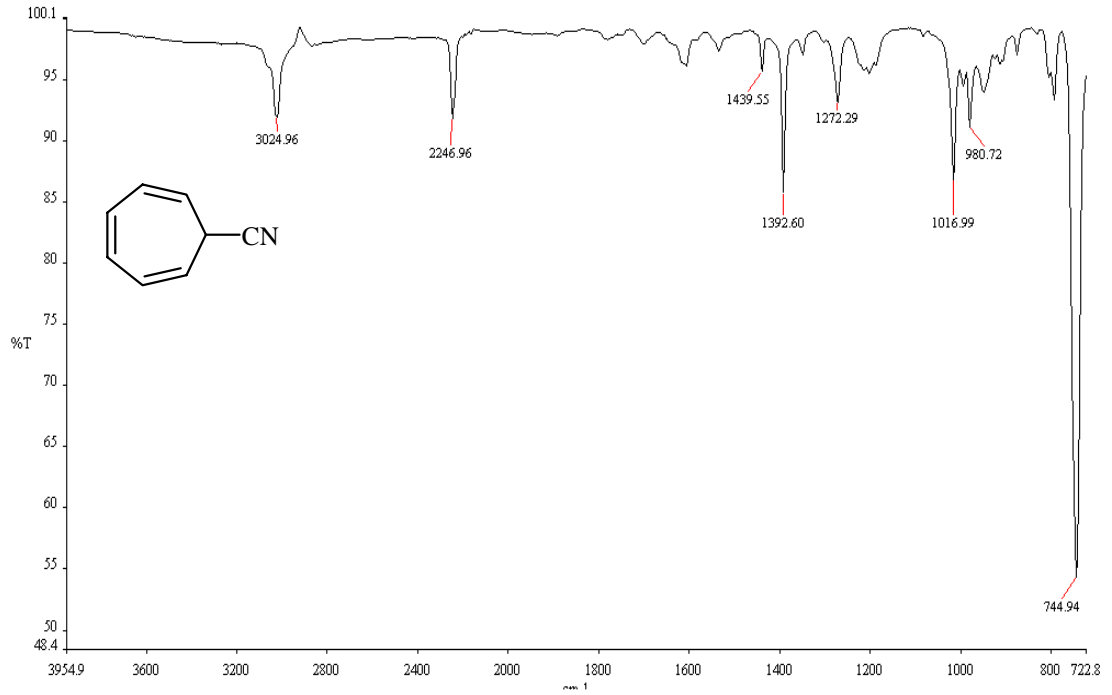
Şekil 4.12. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril'in (**112**) 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Nitril **112**'nin ¹H-NMR spektrumunda, sp² karbonlarının protonlarına ait δ 6.65, 6.25, 5.29 ppm'de bulunan multiplet pikler ile nitril grubunun bağlı olduğu karbona ait tek protonun δ 2.93 ppm'de verdiği multiplet pik yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.12).

Nitril **112**'nin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, üç sp² karbonuna ait sinyaller δ 131.5, 127.3, 116.1 ppm'de görülmektedir. Nitril karbonu δ 119.8 ppm'de kuarterner pik verirken, nitril grubunun bağlı olduğu sp³ karbonu δ 29.8 ppm'de pik vermiştir (Şekil 4.13). Ayrıca yapının FT-IR spektrumunda nitril grubuna ait olan 2246 cm⁻¹'de mevcut olan sinyal yapıyı desteklemektedir (Şekil 4.14).



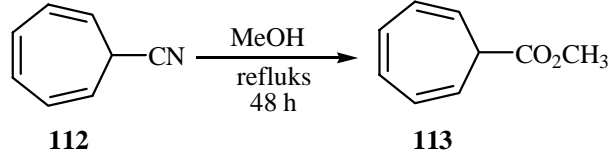
Şekil 4.13. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril **112**'nin 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



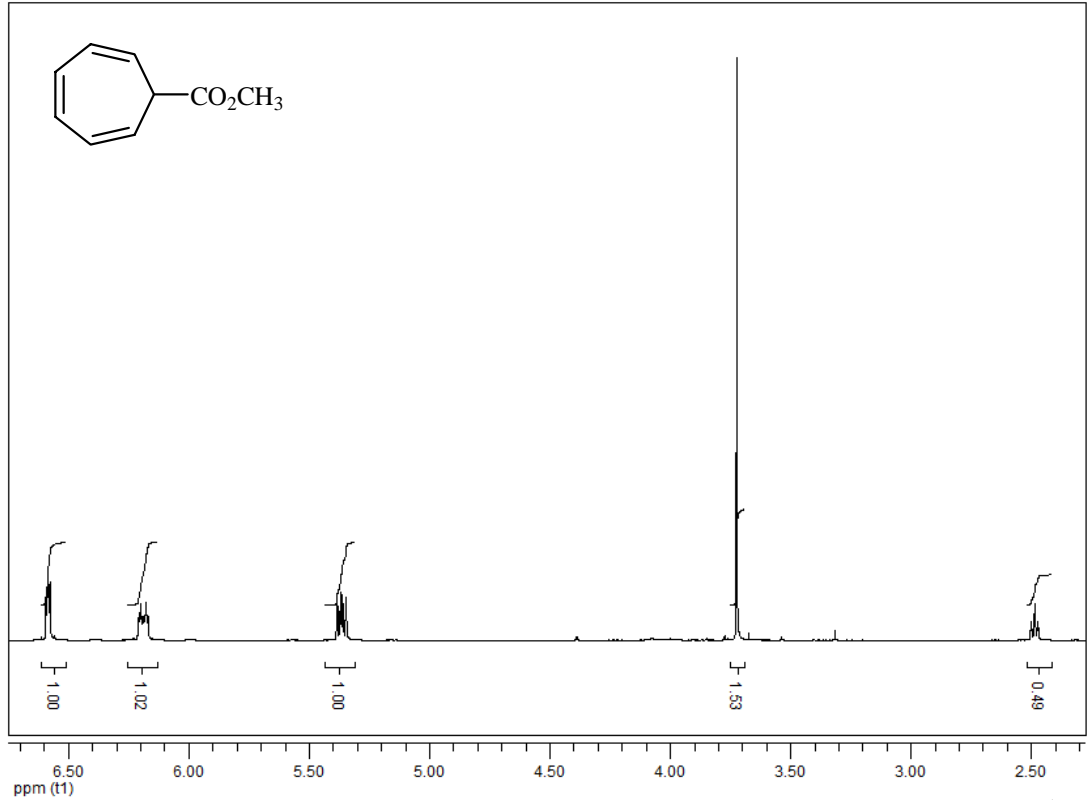
Şekil 4.14. (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril **112**'nin FT-IR spektrumu

4.3.3.4. (2Z,4Z,6Z)-Siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril'in (**112**) esterleşme tepkimesi

23 gr (196 mmol) (2Z,4Z,6Z)-siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril (**112**) 400 ml metanolde çözüldü ve çözeltiliye 23 gr der. H₂SO₄ ilave edilerek 48 saat refluks edildi. Daha sonra metanol uzaklaştırıldı ve kalan kısım 3x20 ml eter ile yıkanarak % 92 verimle 27 g (180 mmol) ester **113** elde edildi (Şekil 4.15).

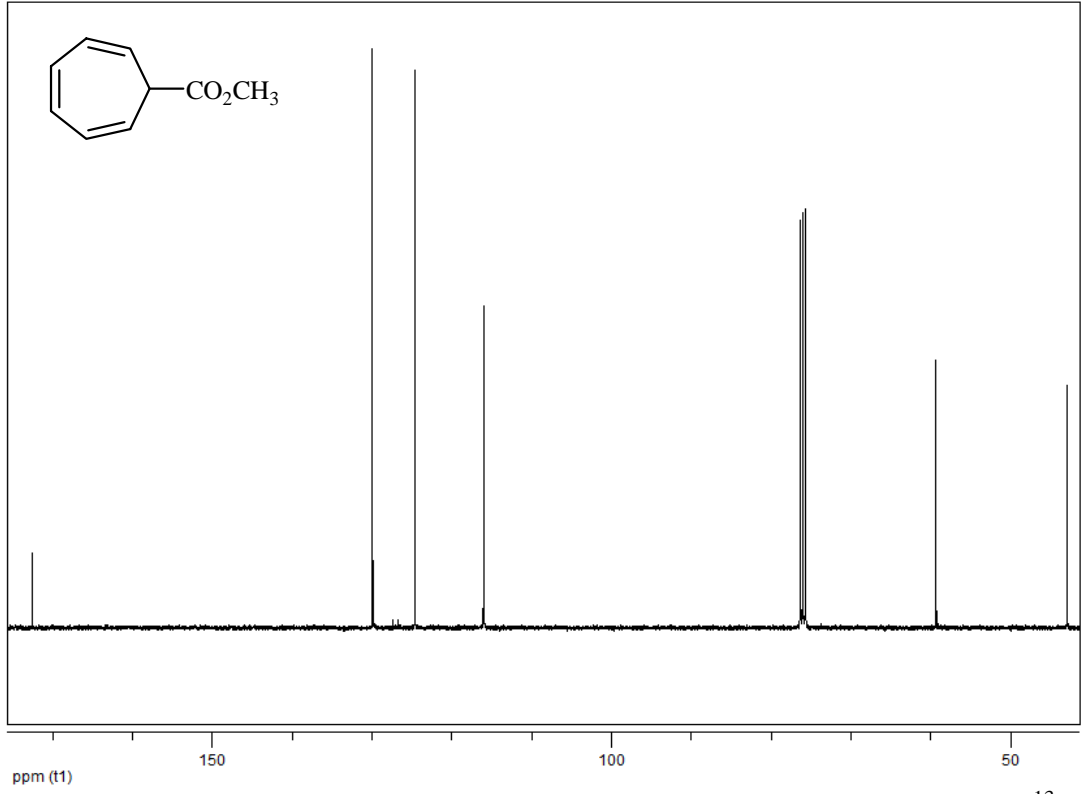


Şekil 4.15. (2Z,4Z,6Z)-Metilsiklohepta-2,4,6-trienkarboksilat **113**'ün eldesi

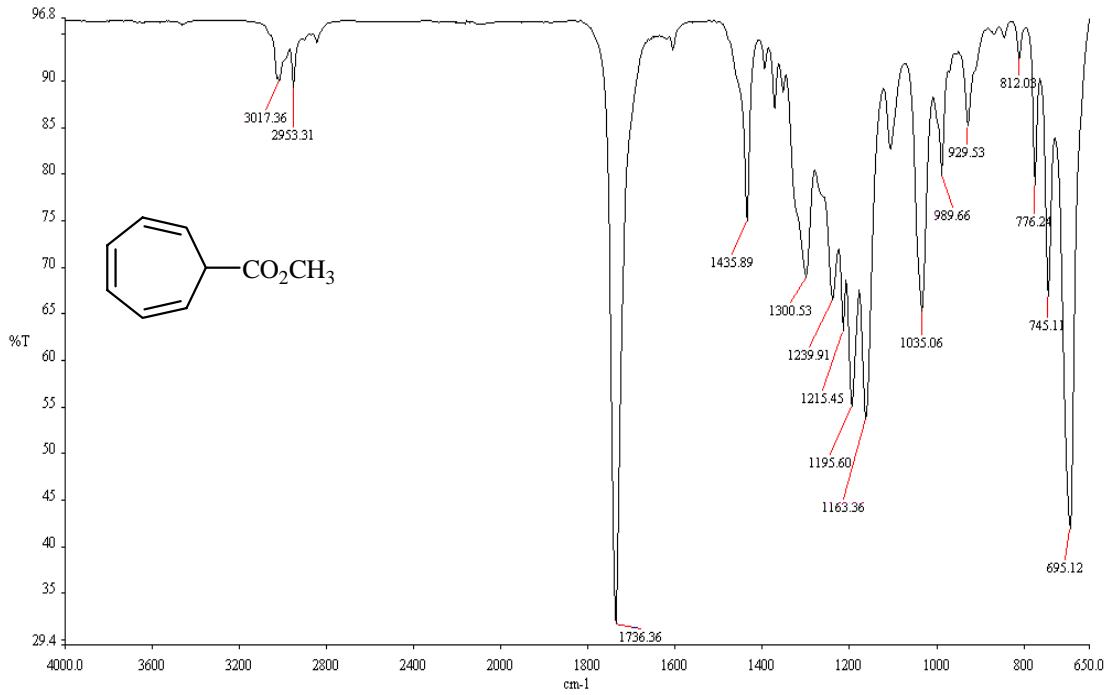


Şekil 4.16. (2Z,4Z,6Z)-Metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat'ın (**113**) 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Ester **113**'ün ¹H-NMR spektrumunda, sp² karbonlarının protonları δ 6.58, 6.20, 5.37 ppm'de, sp³ karbon atomuna bağlı bir proton ise δ 2.49 ppm'de multiplet sinyal verirken, metoksi protonları da δ 3.72 ppm'de singlet vermiştir (Şekil 4.16).



Şekil 4.17. (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat'ın (113) 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 4.18. (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat'ın (113) FT-IR spektrumu

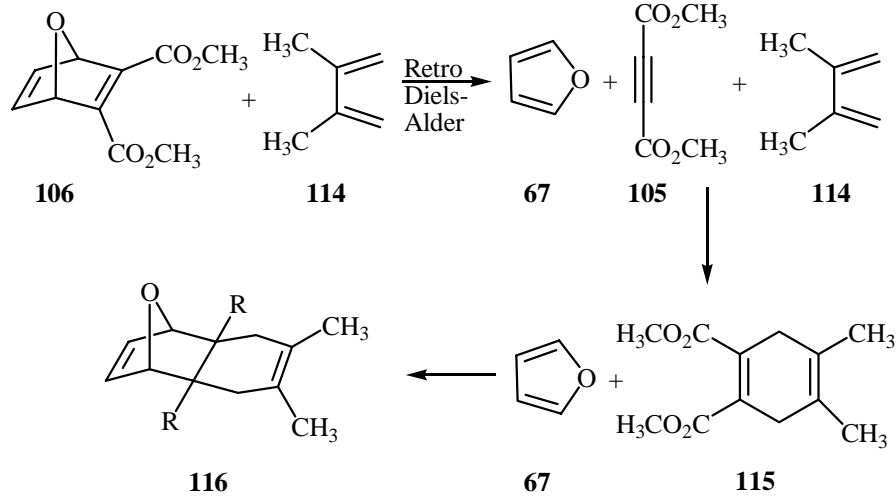
Ester **113**'ün ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonili δ 170.1 ppm'de pik verirken, sp^2 karbonları δ 129.9, 124.6, 116.0 ppm'de sinyal vermişlerdir. δ 59.4 ppm'de mevcut olan sinyal ise ester karboniline bağlı olan metil karbonuna aittir (Şekil 4.17).

Ester **113**'ün FT-IR spektrumunda ise, 2246 cm^{-1} 'deki nitril grubu bandının kaybolması ve 1736 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait gerilme bandının olması yapıyı doğrulamaktadır (Şekil 4.18).

4.4. DİELS-ALDER TEPKİMELERİ

4.4.1. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) 2,3-dimetil-1,3-bütadien (**114**) ile Diels-Alder Tepkimesi

1 gr (4.76 mmol) dimetil-7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat (**106**) ile 0.46 gr (5.71 mmol) 2,3-dimetil-1,3-bütadien (**114**) 8 ml CHCl_3 ile çözülerek, katalizörsüz olarak ve CH_3COOH , H_3PO_4 , fenol, AlCl_3 , β -siklodextrin katalizörlerinin ayrı ayrı bulunduğu kapalı tüpler içerisinde, oda koşullarında 7 gün manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Tepkime TLC ile takip edildiğinde katalizör bulunmayan ve AlCl_3 Lewis asit katalizörünün bulunduğu tüplerde herhangi bir tepkime meydana gelmediği, ancak diğer katalizörlerin bulunduğu tüplerde birinci günün sonunda 7-oksonorbornadien **106**'nın retro-Diels-Alder tepkimesi verdiği ve 2. günün sonunda da retro-Diels-Alder ürünü olan dimetilasetilendikarboksilat **105**'in 2,3-dimetil-1,3-bütadien **113** ile katılma tepkimesi vererek % 85 verimle dimetil 4,5-dimetilsikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat **115**'i oluşturduğu görüldü. 7. günün sonunda CH_3COOH , H_3PO_4 , fenol katalizörlerinin bulunduğu tüplerde başka bir tepkime gerçekleşmezken, β -siklodextrin katalizörünün bulunduğu tüp içerisinde başka katılma ürününün de (**116**) olduğu gözlemlendi. Bu ürün ince tabaka kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı ve yapısı aydınlatıldı. Sonuç olarak, Retro-Diels Alder sonrası oluşan dimetil 4,5-dimetil sikloheksa-1,4-dien-1,2-dikarboksilat **115**'in retro-Diels-Alder tepkimesi sonrası ortamda bulunan furan **67** ile tepkimeye girerek siklokattılma ürünü **116**'yı verdiği gözlemlendi. (Şekil 4.19).

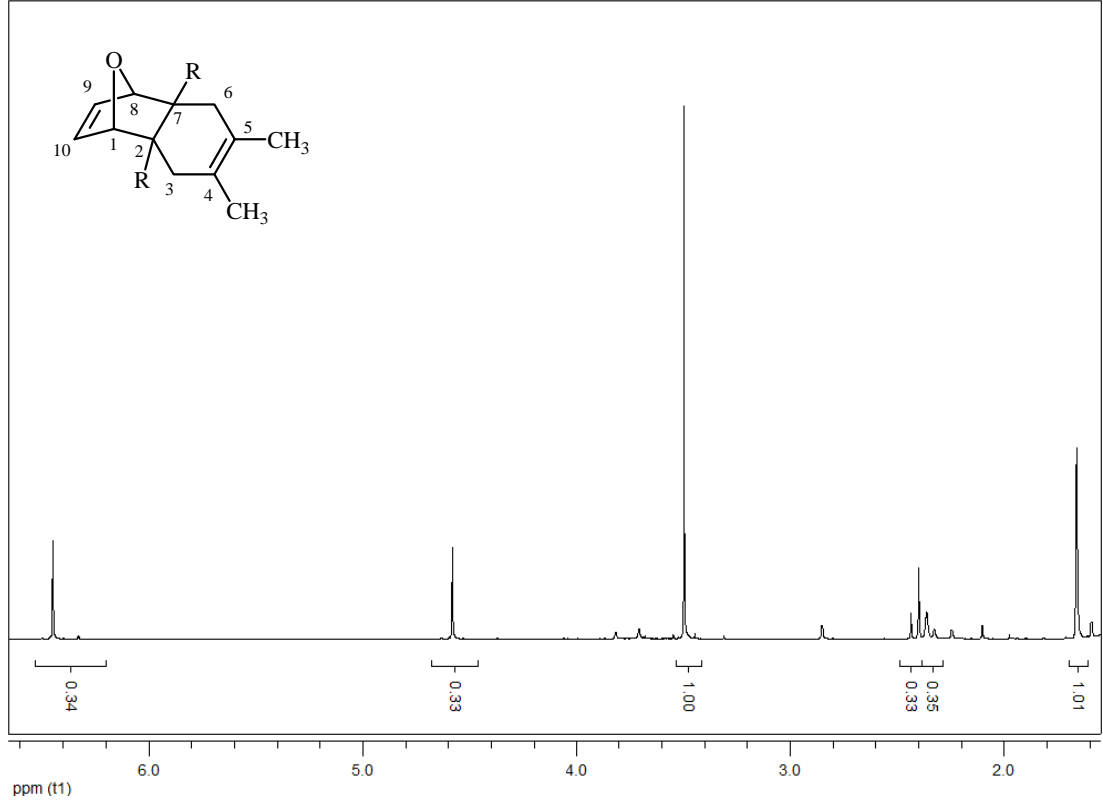


Şekil 4.19. 7-oksonorbornadien **106**'nın 2,3-dimetil-1,3-bütadien **114** ile Diels-Alder tepkimesi

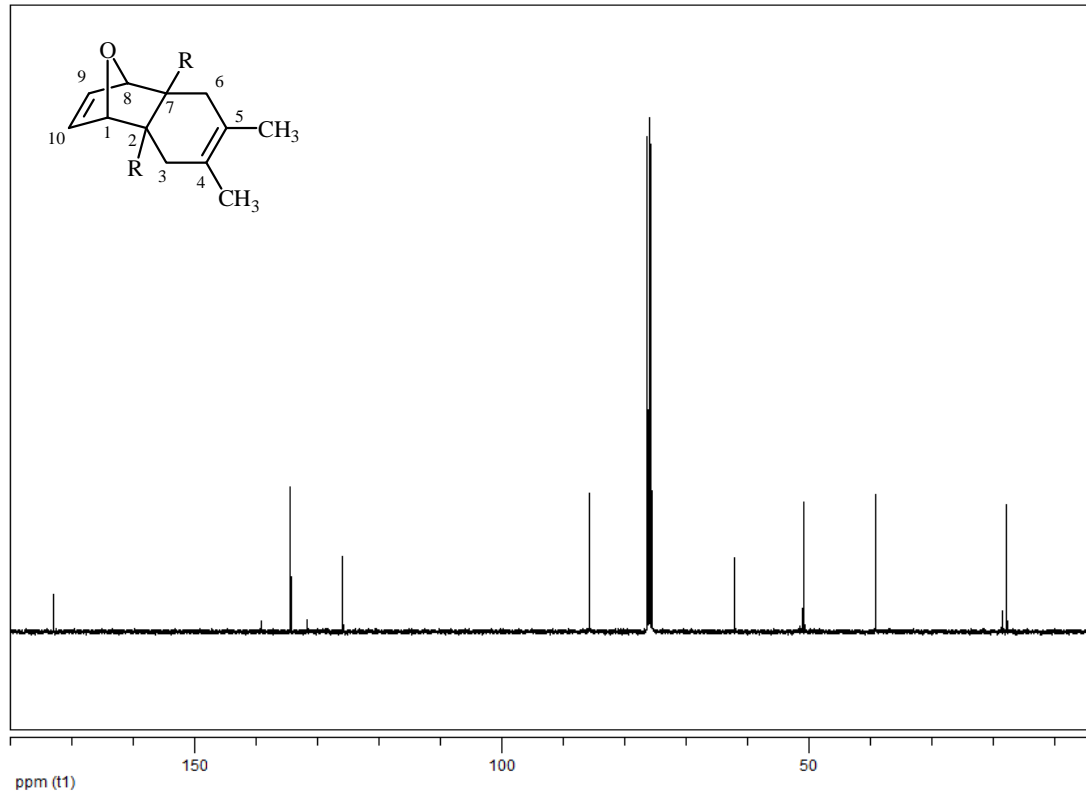
Çizelge 4.1. 7-oksonorbornadien **106**'nın 2,3-dimetil-1,3-bütadien **114** ile Diels-Alder tepkimesinin çeşitli katalizörlerdeki verimleri

Katalizör	Retro Diels-Alder Reaksiyon için Verim	Diels-Alder Reaksiyonu için Verim
---	---	---
H ₃ PO ₄	% 90	---
CH ₃ COOH	% 90	---
fenol	% 95	---
β-siklodextrin	% 95	% 69
AlCl ₃	---	---

Katılma ürünü **116**'nın ¹H-NMR spektrumunda, δ 6.48 ppm'de H₉ ve H₁₀ protonları dublet şeklinde rezonans olarak AB sistemi vermişlerdir ($J_{H_9, H_{10}} = 1$ Hz). Köprübaşı protonları olan H₁ ve H₈ ise δ 4.58 ppm'de tek bir triplet pik vermişlerdir. Ester grubuna bağlı metil protonları δ 3.49 ppm'de tek bir singlet pik verirken, metil protonlarında δ 1.66 ppm'de iki ayrı singlet vermişlerdir. δ 2.43 ve 2.36 ppm'de mevcut olan pikler ise bir AB sistemi olup H₃ ve H₆ protonlarına aittir (Şekil 4.20).

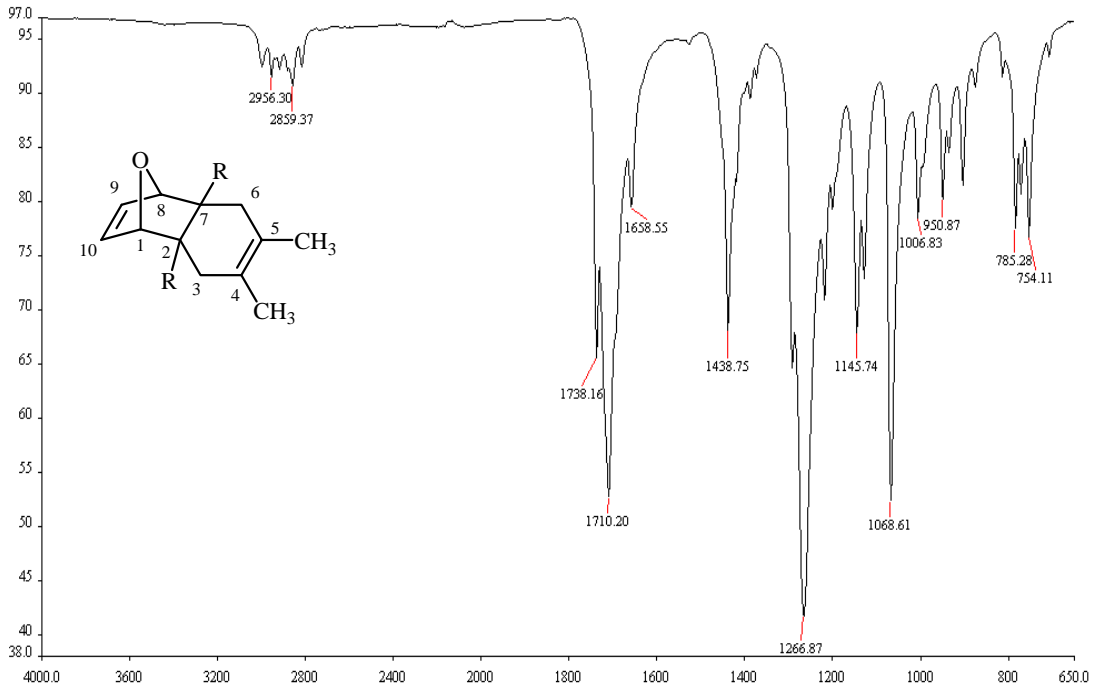


Şekil 4.20. Diels-Alder katılma ürünü **116**'nın 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.21. Katılma ürünü **116**'nın 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Diels-Alder katılma ürünü **116**'nın ^{13}C -NMR spektrumunda ester karboniline ait karbonlar δ 172.0 ppm'de tek bir pik verirken, sp^2 bölgesinde beklenildiği gibi C_9 - C_{10} karbonları δ 134 ppm'de tek bir pik, kuvarterner olan C_4 - C_5 karbonları ise δ 125 ppm'de tek bir pik vermişlerdir. C_1 - C_8 karbonları bağlı oldukları oksijen köprüsü nedeniyle δ 85 ppm'de tek bir pik verirken, C_2 - C_7 karbonlarıda kuvarterner olup δ 62 ppm'de tek bir pik vermişlerdir. Spektrum yapıdaki simetriyi desteklemektedir. (Şekil 4.21).



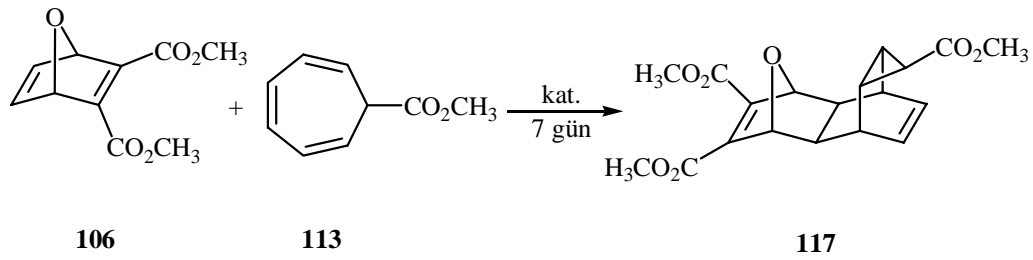
Şekil 4.22. Diels-Alder katılma ürünü **116**'nın FT-IR spektrumu

Katılma ürünü **116**'nın FT-IR spektrumunda, 1266 cm^{-1} 'deki bant yapıdaki C–O gruplarının varlığını desteklerken, 1710 cm^{-1} 'deki bant ester karbonillerine aittir. 1437 cm^{-1} 'deki bant metil gruplarının varlığını gösterirken, 2956 cm^{-1} 'deki bant C-H bağlarının gerilmesine aittir (Şekil 4.30).

4.4.2. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6 trienkarboksilat (**113**) ile Diels-Alder Tepkimesi

6 adet kapaklı deney tüplerinin her birine 1 gr (4.76 mmol) 7-oksonorbornadien (**106**) ile 0.86 gr (5.71 mmol) (2Z,4Z,6Z)-metil siklohepta-2,4,6

trienkarboksilat (**113**) 8 ml CHCl_3 'de çözülerek koyuldu. Bu tüplerden bir tanesine katalizör eklenmezken, diğer tüplere sırasıyla CH_3COOH , H_3PO_4 , fenol, AlCl_3 , β -siklodextrin (0.1 ekiv) katalizör olarak eklendi ve tepkimeler kapalı ortamda oda koşullarında 7 gün manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Tepkime TLC ile takip edildi ve 7. günün sonunda katalizör olarak AlCl_3 'ün bulunduğu deney tüpünde katılma ürünleri olduğu gözlenirken (Şekil 4.23), diğer tüplerde herhangi bir ürüne rastlanmadı. Oluşan ürünler ince tabaka kromatografisi yöntemiyle etilasetat-hekzan (1:4) çözücü karışımı ile ayrıldı ve NMR spektrometresi ile yapıları tayin edildi.



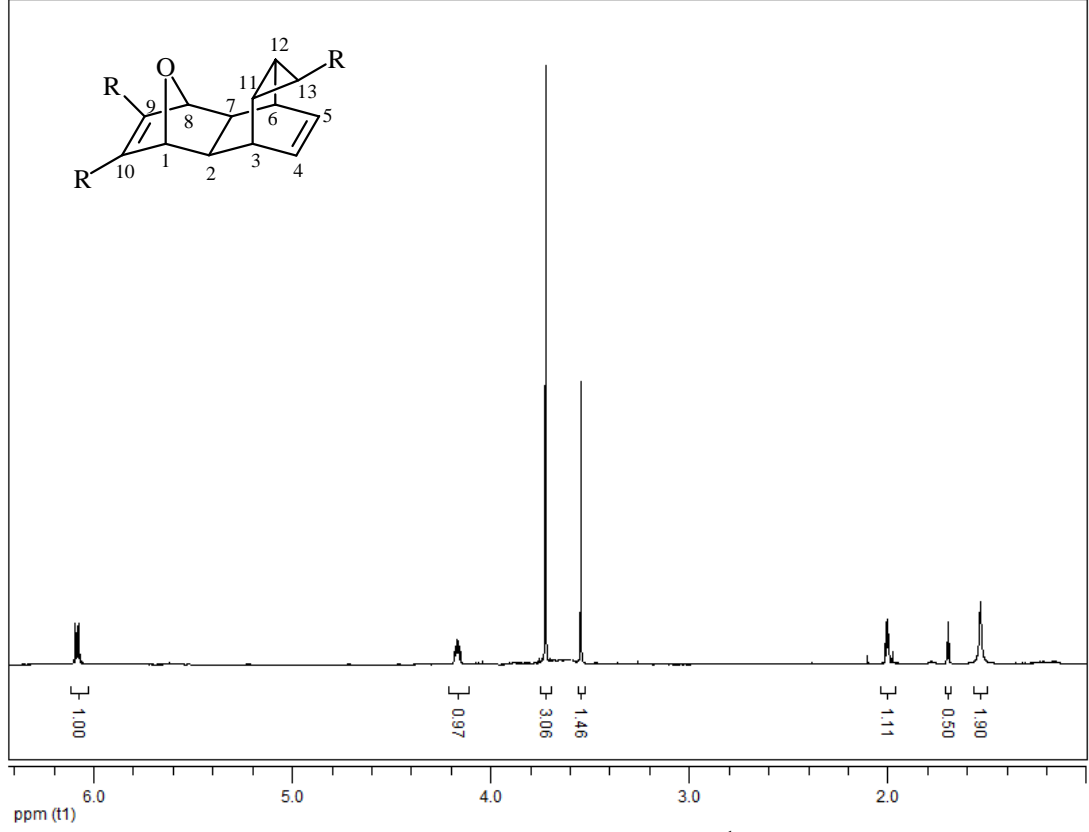
Şekil 4.23. 7-oksonorbornadien **106** ile ester **113**'ün Diels-Alder katılma tepkimesi

Çizelge 4.2. 7-oksonorbornadien **106** ile ester **113**'ün Diels-Alder tepkimesinin çeşitli katalizörlerdeki verimleri

Katalizör	Retro Diels-Alder Reaksiyon için Verim	Diels-Alder Reaksiyonu için Verim
---	---	---
H_3PO_4	---	---
CH_3COOH	---	---
fenol	---	---
β -siklodextrin	---	---
AlCl_3	---	% 41

Katılma ürünü **117**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H_4 ve H_5 protonları δ 6.08 ppm'de, köprübaşı protonları olan H_1 ve H_8 ise δ 4.18 ppm'de tek bir multiplet pik vermişlerdir. H_2 ve H_7 protonları δ 2.00 ppm'de tek bir kvartet pik verirken, H_3 , H_6 ve H_{11} , H_{12} protonları çakışarak δ 1.54 ppm'de tek bir pik vermişlerdir. δ 3.73 ppm'de bulunan pik ester karbonillerine bağlı metil protonlarına ait iken, δ 3.55

ppm'de bulunan pik siklopropan ester karboniline bağılı metil protonlarına aittir. C₁₃ nolu karbona bağılı tek proton, H₁₁ ve H₁₂ protonlarıyla etkileşerek δ 1.69 ppm'de triplet pik vermiştir. NMR spektrumu yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.24).

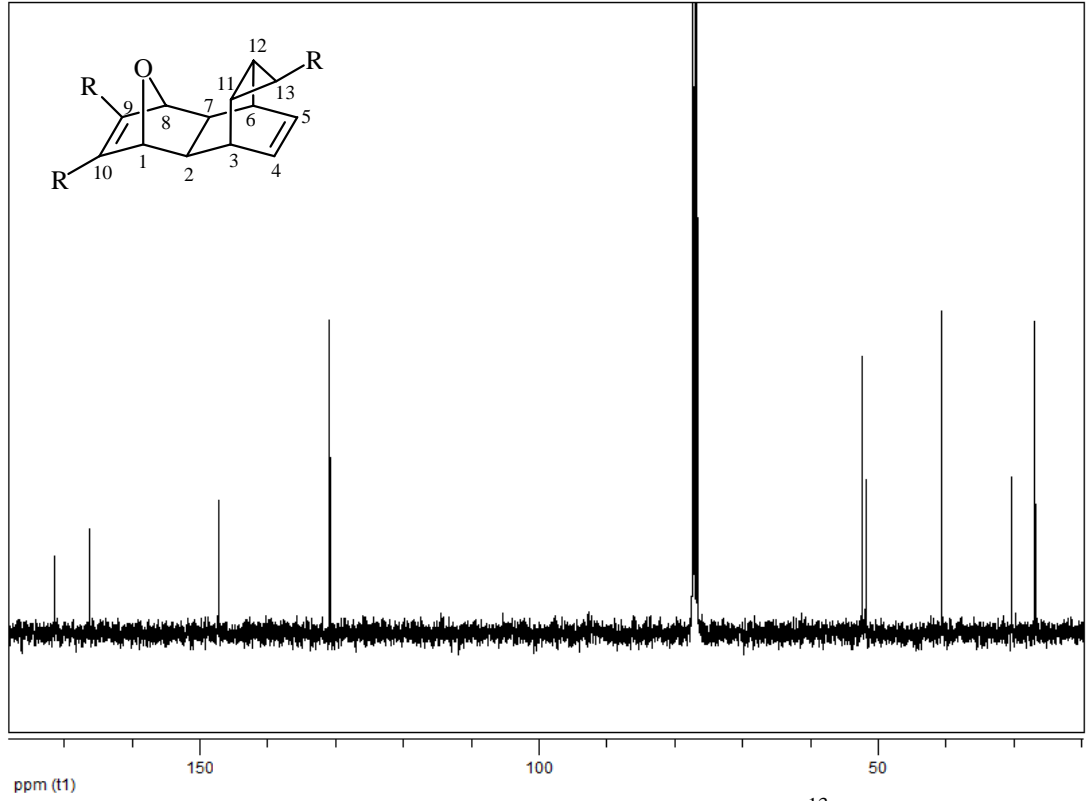


Şekil 4.24. Diels-Alder katılma ürünü **117**'nin 400 MHz ¹H NMR spektrumu(CDCl₃)

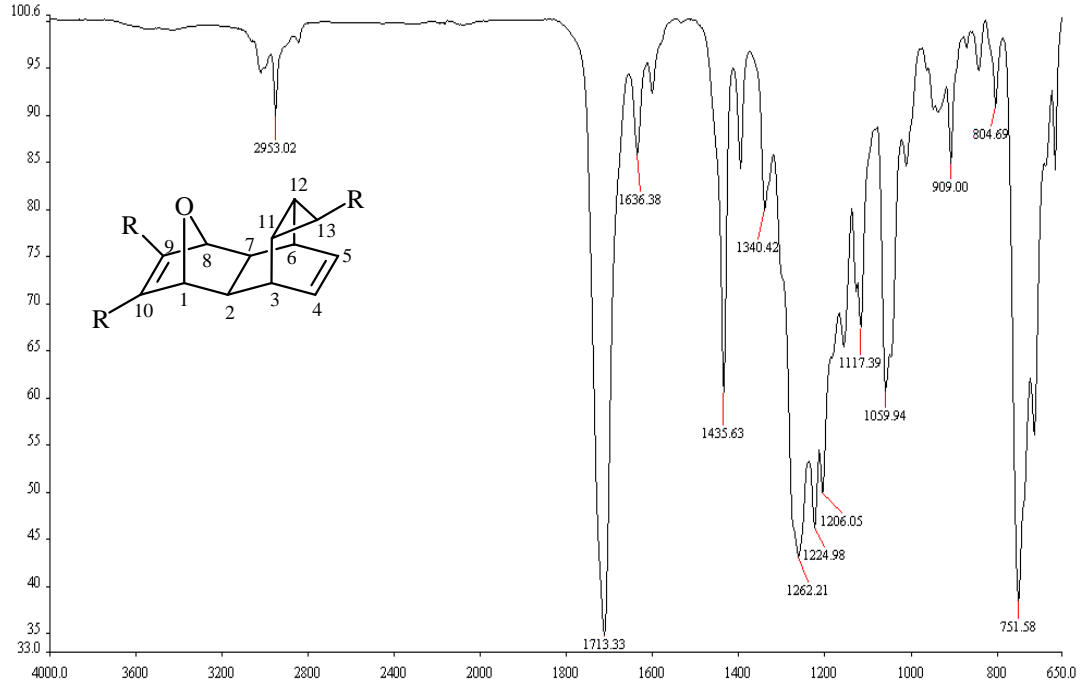
Diels-Alder katılma ürünü **117**'nin ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonilleri δ 171.4 ppm'de tek bir pik verirken, siklopropana bağılı ester karbonili ise δ 166.3 ppm'de pik vermiştir. sp² bölgesinde beklenildiği gibi kuvarterner olan C₉-C₁₀ karbonları δ 147.2 ppm'de tek bir pik, C₄-C₅ karbonları ise δ 130.9 ppm'de tek bir pik vermişlerdir. C₁-C₈ karbonları bağılı oldukları oksijen köprüsü nedeniyle δ 77.2 ppm'de rezonans olmuş ancak bu pik aynı bölgede rezonans olan çözücü pikleri ile çakışmıştır. δ 52.3 ve δ 51.8 ppm'de mevcut olan pikler metoksi karbonlarına aittir (Şekil 4.25).

Diels-Alder katılma ürünü **117**'nin FT-IR spektrumunda, 2953 cm⁻¹'deki bant C-H bağlarının gerilmesine ait iken, 1713 cm⁻¹'deki bant ester karbonillerine aittir. 1437 cm⁻¹'deki bant ise metil gruplarının varlığını gösterirken, 1636 cm⁻¹'deki

bant C-C çift bağlarının gerilmesine aittir. Yapıdaki C-O tekli bağlarının gerilmeleri beklenildiği gibi 1260 cm^{-1} - 1100 cm^{-1} arasında gözlenmektedir (Şekil 4.26).



Şekil 4.25. Diels-Alder katılma ürünü **117**'nin $100\text{ MHz }^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

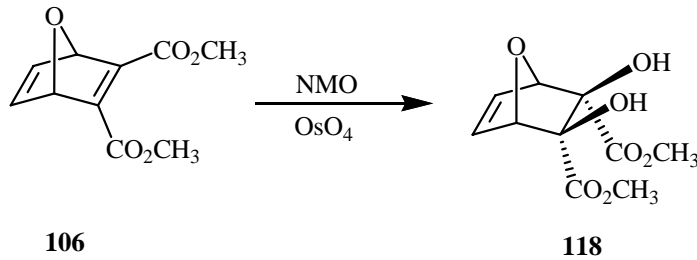


Şekil 4.26. Diels-Alder katılma ürünü **117**'nin FT-IR spektrumu

4.5. OKSİDASYON VE EPOKSİDASYON TEPKİMELERİ

4.5.1. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) *cis*-Hidroksilasyon Tepkimesi

Çift boyunlu bir balon içerisine 1 gr (4.76 mmol) 7-oksonorbornadien **106** alınarak 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra ayrı bir balon içerisine 0.56 gr (4.76 mmol) NMO alınarak 2 ml suda çözüldü ve içinden azot gazı geçirildikten sonra 7-oksonorbornadien **106**'nın bulunduğu karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkime kısa bir süre karıştıktan sonra, daha önceden hazırlanan OsO₄ çözeltisinden yine enjektörle 2 ml (7.87x10⁻³ mmol OsO₄) alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında (25 °C) bir gün karıştırıldı. Birinci günün sonunda tepkimenin tamamlandığı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile belirlendi ve karışımın pH'sı NaHSO₃ çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl₂ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı ve 1.04 g diol **118** % 90 verimle elde edildi (Şekil 4.27).

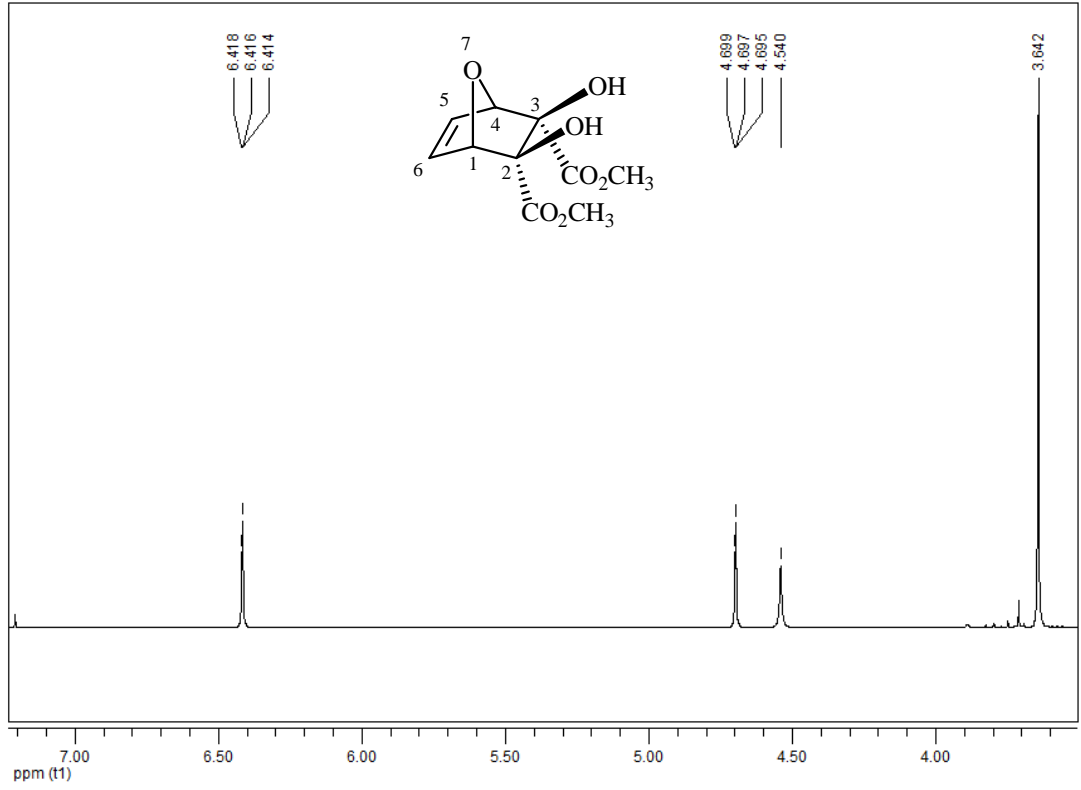


Şekil 4.27. 7-oksonorbornadien **106**'nın *cis*-hidroksilasyon tepkimesi

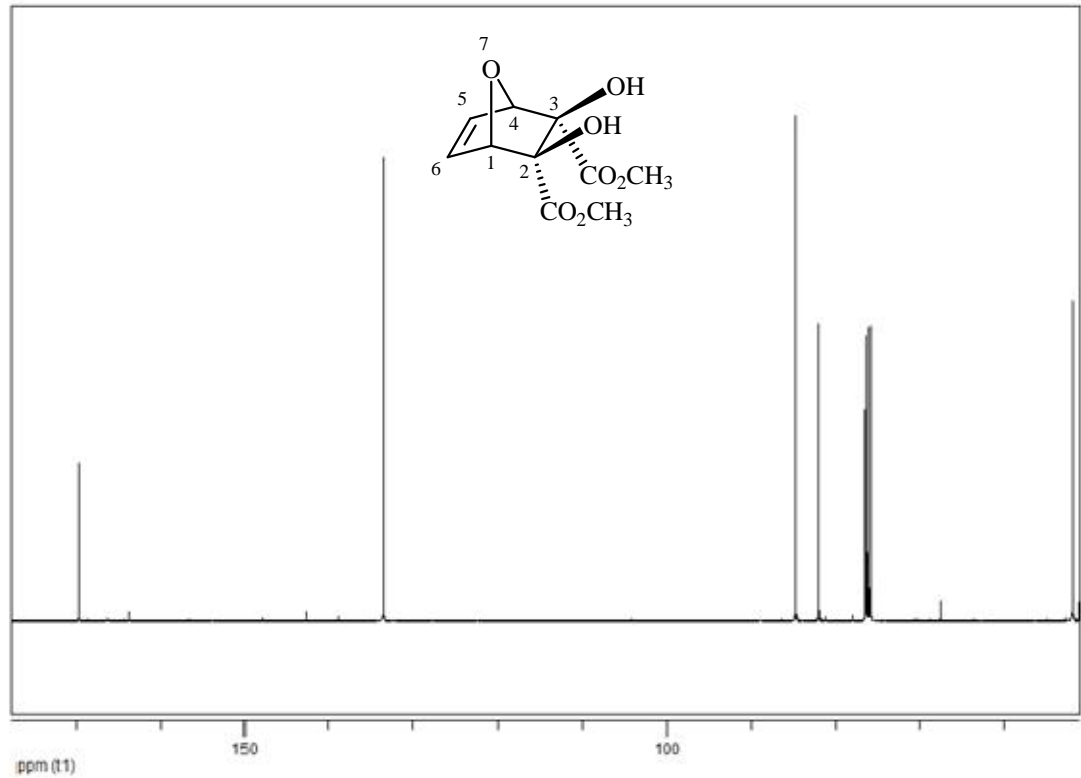
Diol **118**'in ¹H-NMR spektrumunda H₅ ve H₆ protonları δ 6.42 ppm'de geniş singlet vermiştir. Köprübaşı protonları olan H₁ ve H₄ δ 4.69 ppm'de geniş singlet şeklinde rezonans olurken, -OH protonları δ 4.54 ppm'de geniş bir singlet vermişlerdir. δ 3.64 ppm'de mevcut olan singlet ise, ester karboniline bağlı metil gruplarının protonlarına aittir (Şekil 4.28).

Diol **118**'in ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonilleri δ 169.6 ppm'de tek bir sinyal verirken, sp² bölgesindeki C₅ ve C₆ çift bağımlı karbonlarda δ 133.6 ppm'de tek bir sinyal vermişlerdir. δ 84.5, 81.9 ppm'de mevcut olan sinyaller köprü başı karbonları olan C₁-C₄ ve hidroksil gruplarının bağlı olduğu C₂-C₃ karbonlarına

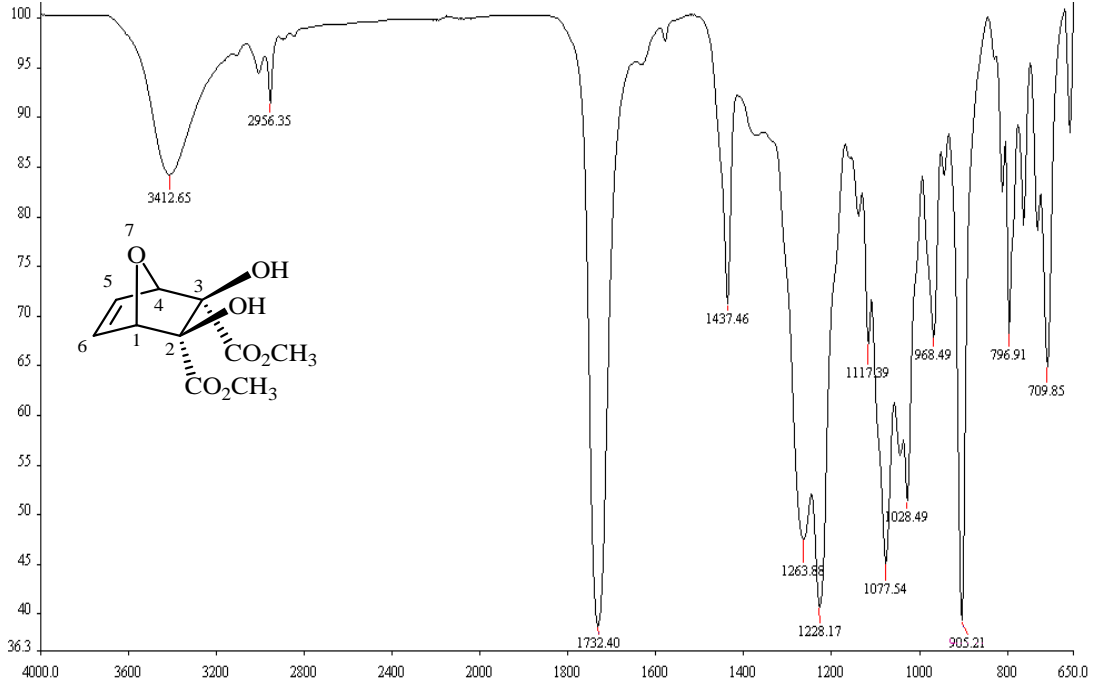
ait iken, δ 51.9 ppm'deki sinyal ise ester karboniline bağlı metil gruplarına aittir. Mevcut pikler yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.29).



Şekil 4.28. Diol **118**'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



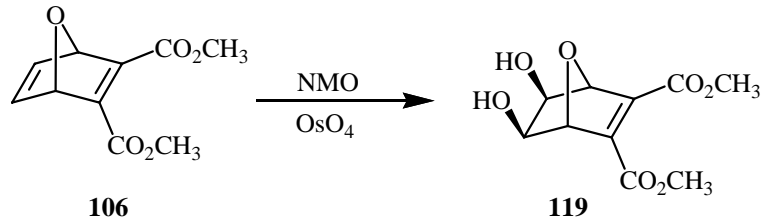
Şekil 4.29. Diol **118**'in 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



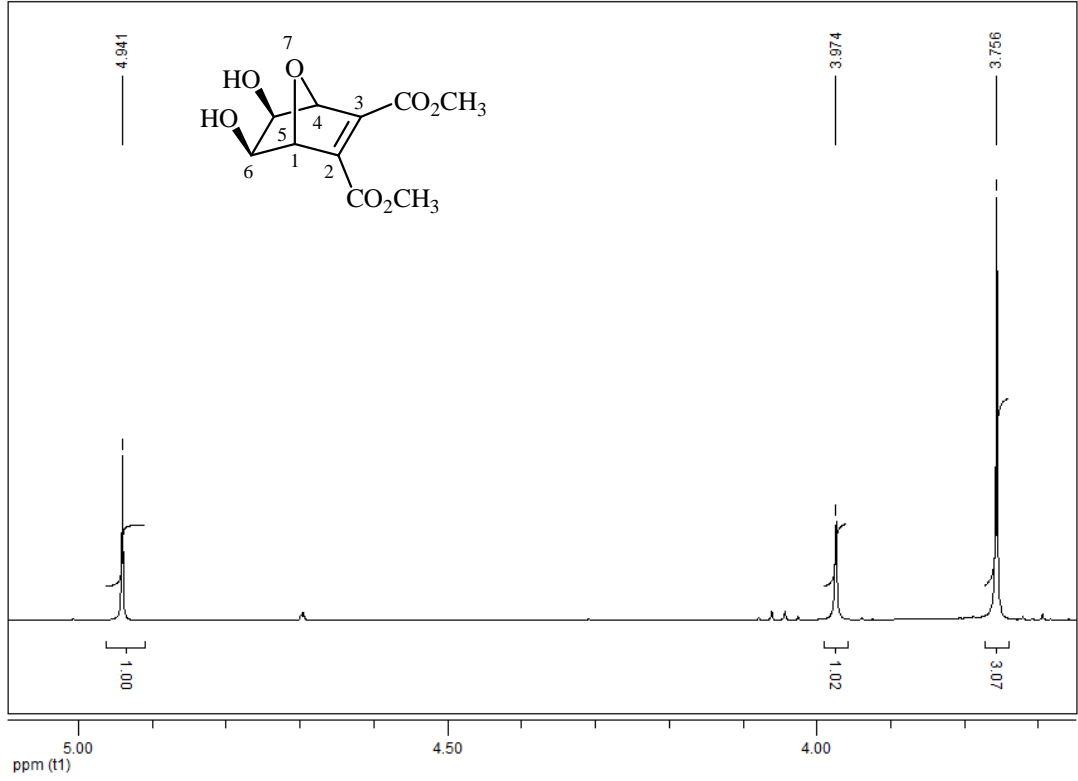
Şekil 4.30. Diol **118**'in FT-IR spektrumu

Diol **118**'in FT-IR spektrumunda 3412 cm^{-1} 'deki bant yapıdaki $-\text{OH}$ gruplarının varlığını desteklerken, 1732 cm^{-1} 'deki bant ester karbonillerine aittir. 1437 cm^{-1} 'deki bant ise metil gruplarının varlığını gösterirken, 2956 cm^{-1} 'deki bant C-H bağlarının gerilmesine aittir (Şekil 4.30).

Aynı tepkime seyreltik OsO_4 çözeltisinden 2 ml (7.87×10^{-4} mmol OsO_4) alınarak yapıldığında, diol oluşumu ester gruplarının olmadığı taraftan yani sterik olarak engel olmayan elektronca zengin çift bağdan olmaktadır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik bölgede sinyal olmamasının yanı sıra, $^{13}\text{C-NMR}$ 'da sp^2 bölgesindeki sinyalin diol **118**'e göre daha aşağı alanda olması, katılmanın elektronca zengin çift bağdan olduğunu ve *cis*-diol **119**'un oluştuğunu göstermektedir (Şekil 4.31).



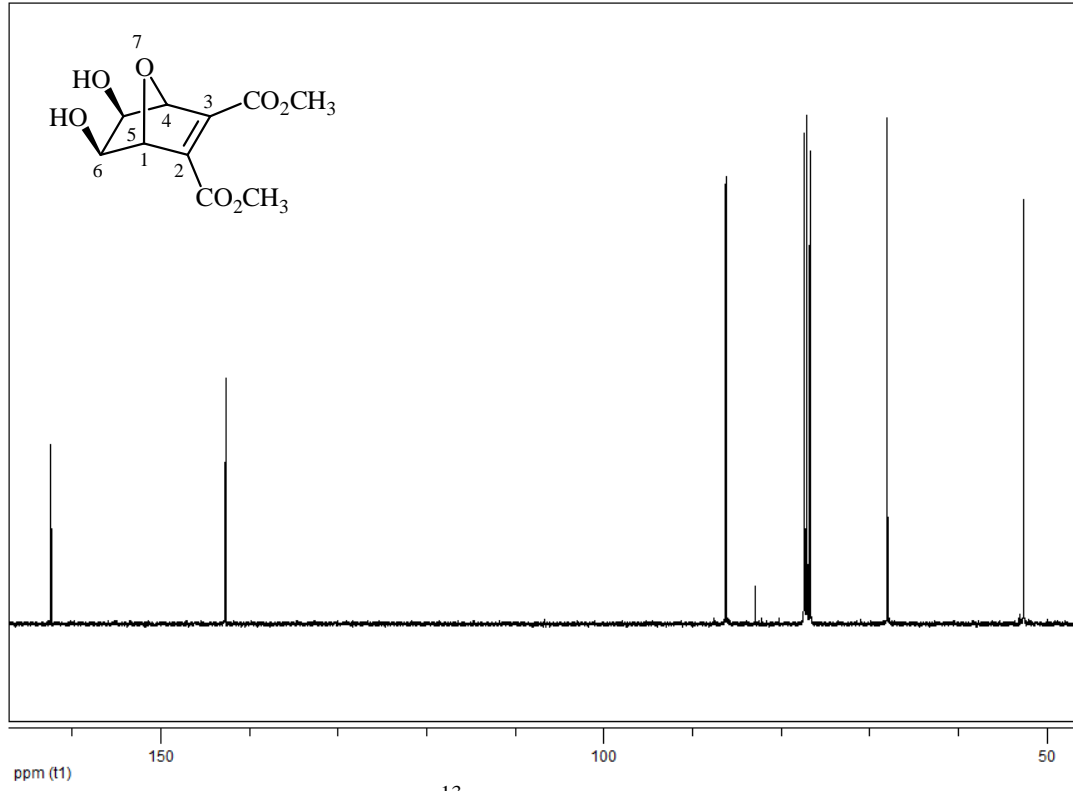
Şekil 4.31. 7-oksonornadien **106**'nın seyreltik OsO_4 çözeltisi ile *cis*-hidroksilasyon tepkimesi



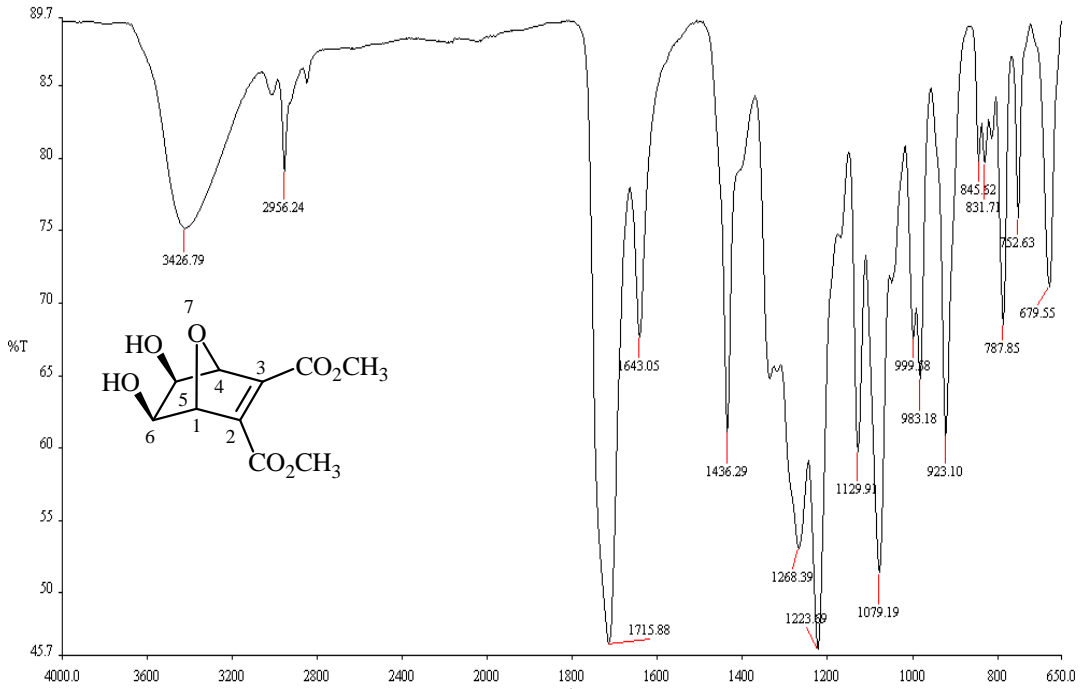
Şekil 4.32. Diol **119**'un 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Diol **119**'un ¹H-NMR spektrumunda köprübaşı hidrojenleri olan H₁ ve H₄ δ 4.94 ppm'de tek bir singlet pik verirken, hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlara ait H₅ ve H₆ protonları δ 3.97 ppm'de tek bir singlet pik vermiştir. δ 3.76 ppm'de mevcut olan singlet pik ise ester karboniline bağlı olan metil protonlarına aittir. –OH protonlarının pikleri ¹H-NMR'da gözlenmezken, ¹³C-NMR'da sp² bölgesinde tek bir sinyalin bulunması, bunun yanısıra maddenin FT-IR spektrumunda 3426 cm⁻¹'de –OH gerilmesi bandının olması hidroksil gruplarının varlığını göstermiştir. Spektrum yapıdaki simetriyi desteklemektedir (Şekil 4.32).

Diol **119**'un ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonilleri δ 162.4 ppm'de tek bir pik verirken, ester karbonillerine bağlı olan metil grubu karbonları δ 52.6 ppm'de tek bir pik vermişlerdir. δ 142.7 ppm'deki sinyal C₃ ve C₄ karbonlarına ait iken, δ 86.2, 67.9 ppm'de mevcut olan sinyallerde C₂-C₆ ve C₁-C₅ karbonlarına aittir (Şekil 4.33).



Şekil 4.33. Diol **119**'un 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



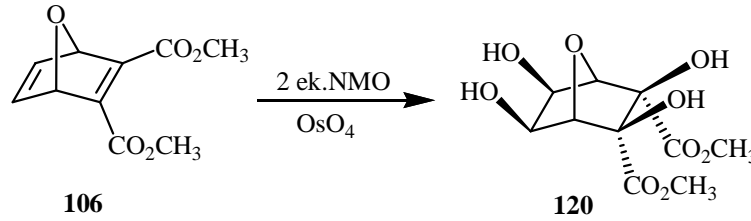
Şekil 4.34. Diol **119**'un FT-IR spektrumu

Diol **119**'un FT-IR spektrumunda 3426 cm⁻¹'deki bant yapıdaki -OH gruplarının gerilmesine ait iken, 1715 cm⁻¹'deki bant ester karbonilerine aittir. 1437

cm^{-1} 'deki bant ise metil gruplarının varlığını gösterirken, 2956 cm^{-1} 'deki bant C-H bağlarının gerilmesine aittir. $1050\text{-}1250 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki şiddetli bantlar ise yapıdaki C-O bağlarının gerilmelerine ait bantlardır (Şekil 4.34).

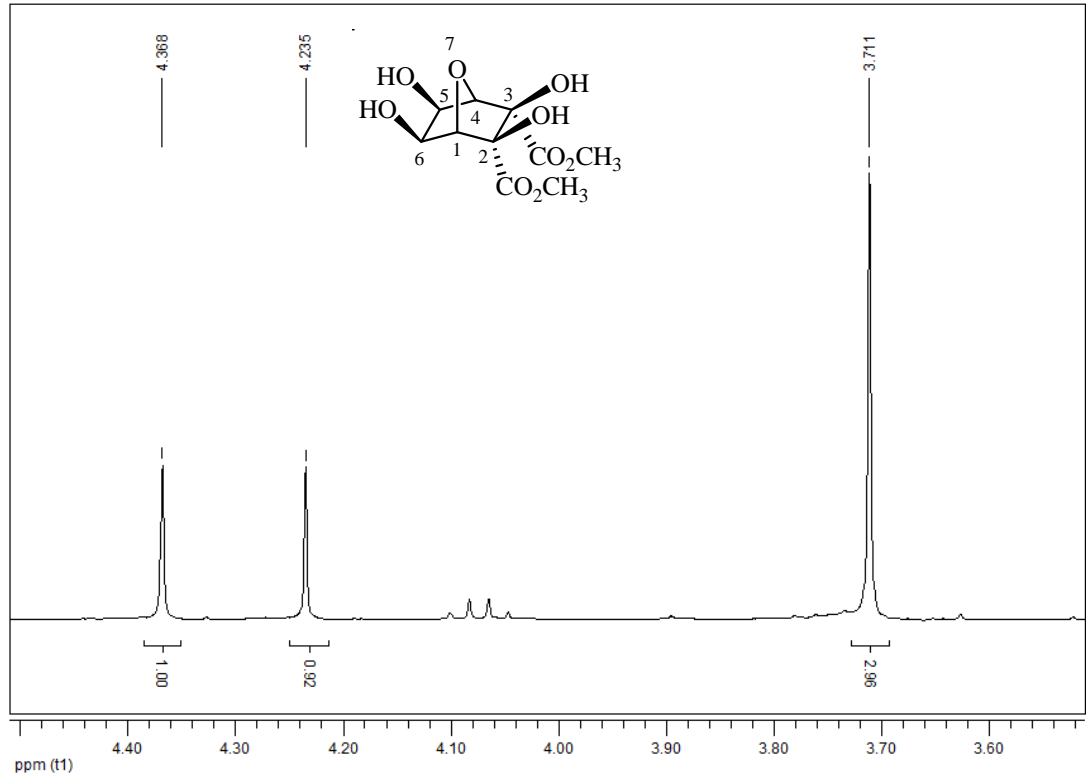
4.5.2. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) 2 eki. NMO ile *cis*-hidroksilasyon Tepkimesi

Çift boyunlu bir balon içerisinde 1 gr (4.76 mmol) 7-oksonorbornadien **106** alınarak 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra ayrı bir balon içerisine 1.12 gr (9.52 mmol) NMO alınarak 4 ml suda çözüldü ve içinden azot gazı geçirildikten sonra 7-oksonorbornadien **106**'nın bulunduğu karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkimenin kısa bir süre karışmasını bekledikten sonra, daha önceden hazırlanan OsO_4 çözeltisinden yine enjektörle 2 ml (7.87×10^{-3} mmol OsO_4) alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) bir gün karıştırıldı. Birinci günün sonunda tepkimenin tamamlandığı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile belirlendi ve karışımın pH'sı NaHSO_3 çözeltisi ile 5'e ayarlandıktan sonra etil asetat ile yıkama yapılarak CaCl_2 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı ve % 80 verimle 1.06 g tetrol **120** elde edildi (Şekil 4.35).

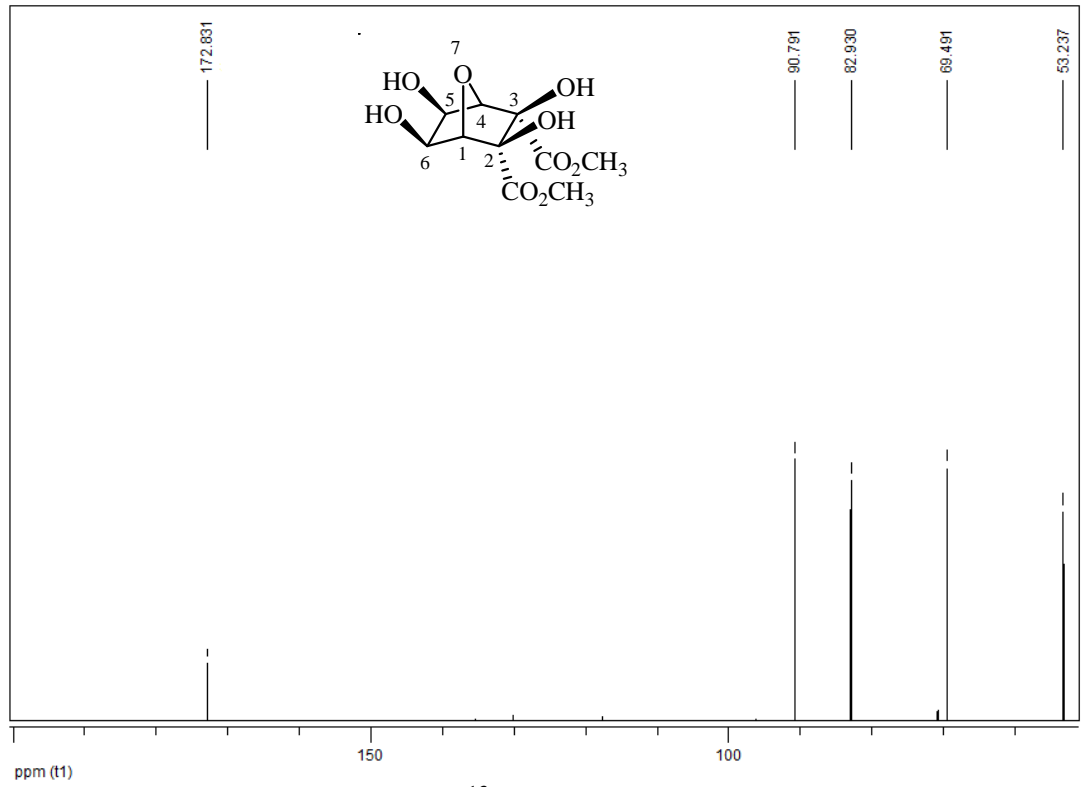


Şekil 4.35. 7-oksonorbornadien **106**'nın 2 eki. NMO ile *cis*-hidroksilasyon tepkimesi

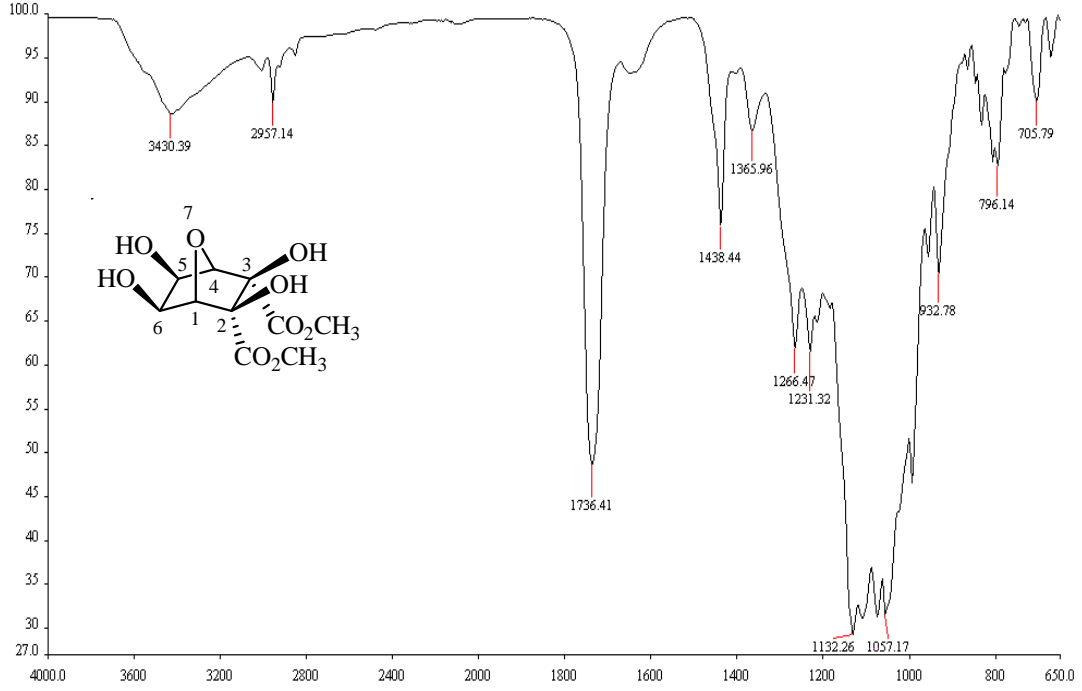
Tetrol **120**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Şekil 4.36) köprübaşı hidrojenleri olan H_1 ve H_4 δ 4.37 ppm'de tek bir singlet pik verirken, hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbona ait H_5 ve H_6 protonları δ 4.23 ppm'de tek bir singlet pik vermiştir. δ 3.71 ppm'de mevcut olan singlet pik ise ester karboniline bağlı olan metil gruplarının protonlarına aittir. $-\text{OH}$ protonlarının pikleri $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda gözlenmezken, maddenin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (Şekil 4.37) sp^2 bölgesinde sinyal bulunmaması, bunun yanısıra maddenin FT-IR spektrumunda $-\text{OH}$ gerilmesi bandının olması hidroksil gruplarının varlığını göstermiştir.



Şekil 4.36. Tetrol 120'nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD)



Şekil 4.37. Tetrol 120'nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD)

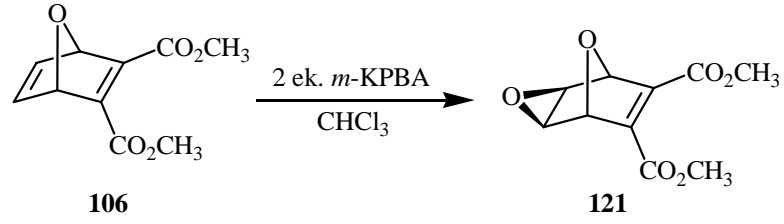


Şekil 4.38. Tetrol **120**'nin FT-IR spektrumu

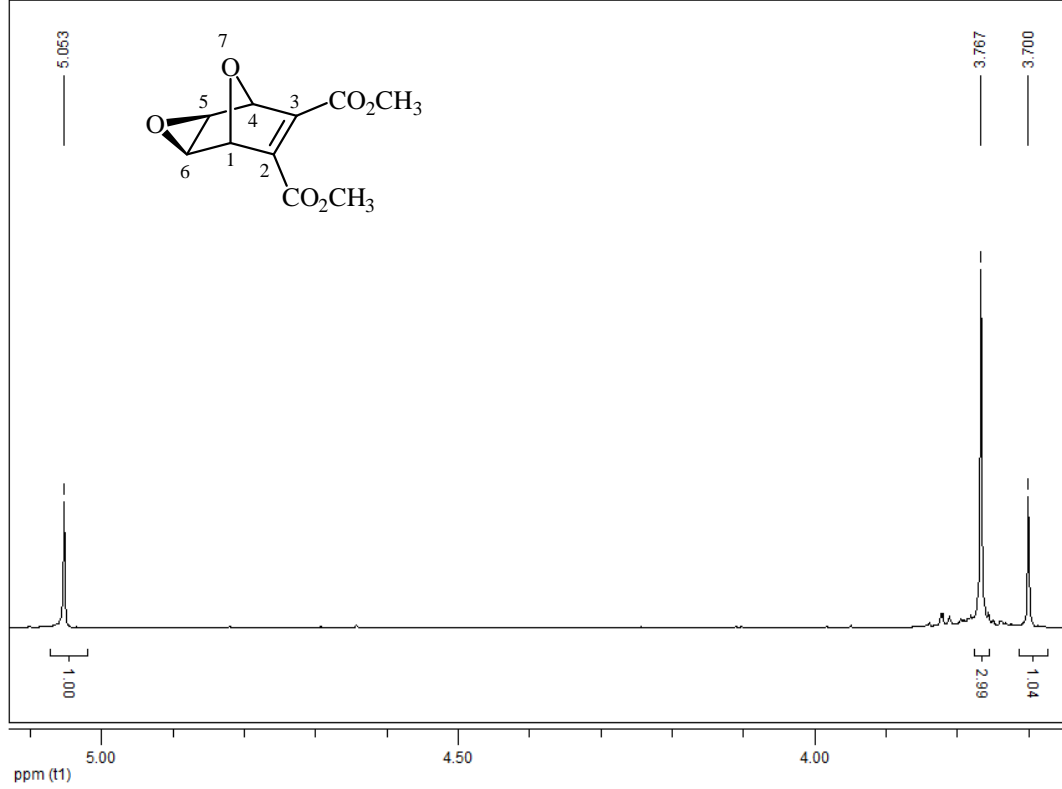
Tetrol **120**'nin FT-IR spektrumunda 3430 cm^{-1} 'deki bant yapıdaki -OH gruplarının gerilmesine ait iken, 1736 cm^{-1} 'deki bant ester karbonillerine aittir. 1438 cm^{-1} 'deki bant ise metil gruplarının varlığını gösterirken, 2956 cm^{-1} 'deki bant C-H bağlarının gerilmesine aittir. $1132\text{-}1057\text{ cm}^{-1}$ arasındaki şiddetli bantlar ise yapıdaki C-O bağlarının gerilmelerine ait bantlardır (Şekil 4.38).

4.5.3. Dimetil 7-okso-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat'ın (**106**) Epoksidasyon Tepkimesi

250 ml'lik bir bolan içerisine 1 gr (4.76 mmol) 7-oksonorbordien **106** alınarak 150 ml CHCl_3 içerisinde çözüldü. Karışıma 1.64 gr (9.52 mmol) *m*-KPBA (*meta*-kloroperbenzoik asit) eklendi. Tepkime oda sıcaklığında ($25\text{ }^\circ\text{C}$) 3 gün karıştırıldı. Tepkimenin tamamlandığı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile belirlendi. Daha sonra karışım bir ayırma hunisine alındı ve içerisine bir miktar buz atıldıktan sonra 0.5 M NaOH çözeltisi ile yıkandı. Organik faz CaCl_2 üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra % 95 verimle 1.02 g bisepoksit **121** elde edildi (Şekil 4.39). E.N= $82\text{-}83\text{ }^\circ\text{C}$



Şekil 4.39. 7-oksonorbadien **106**'nın epoksidasyon tepkimesi

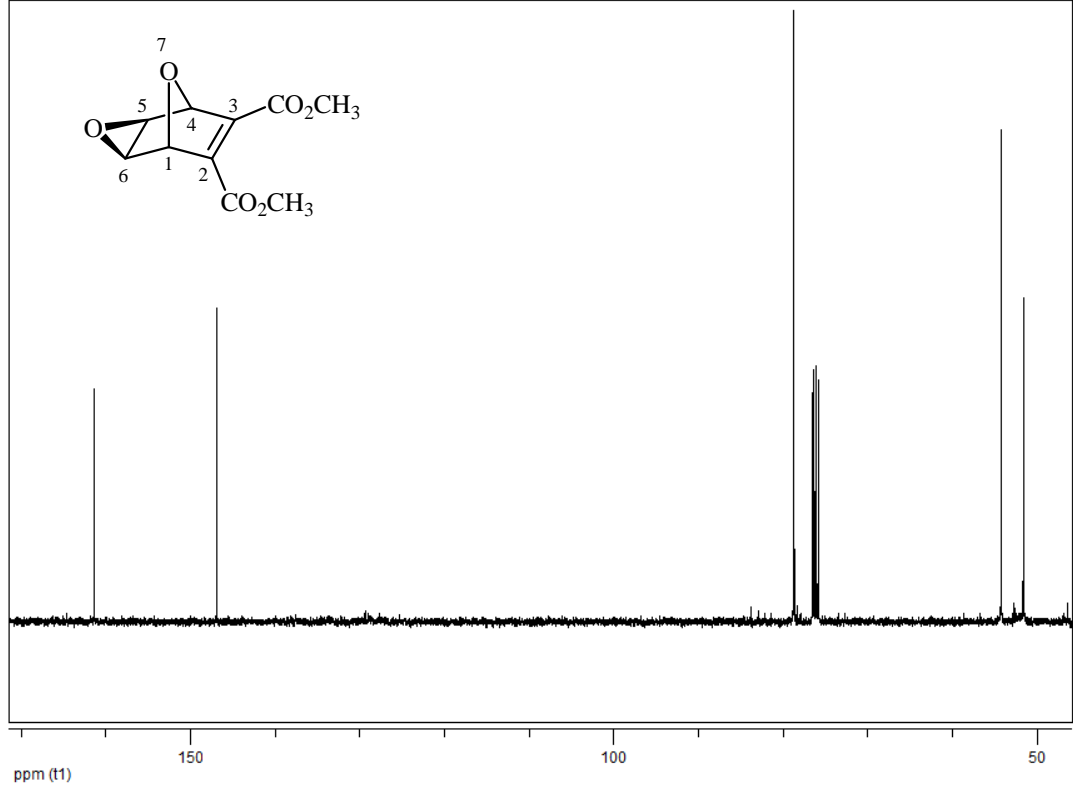


Şekil 4.40. Bisepoksit **121**'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

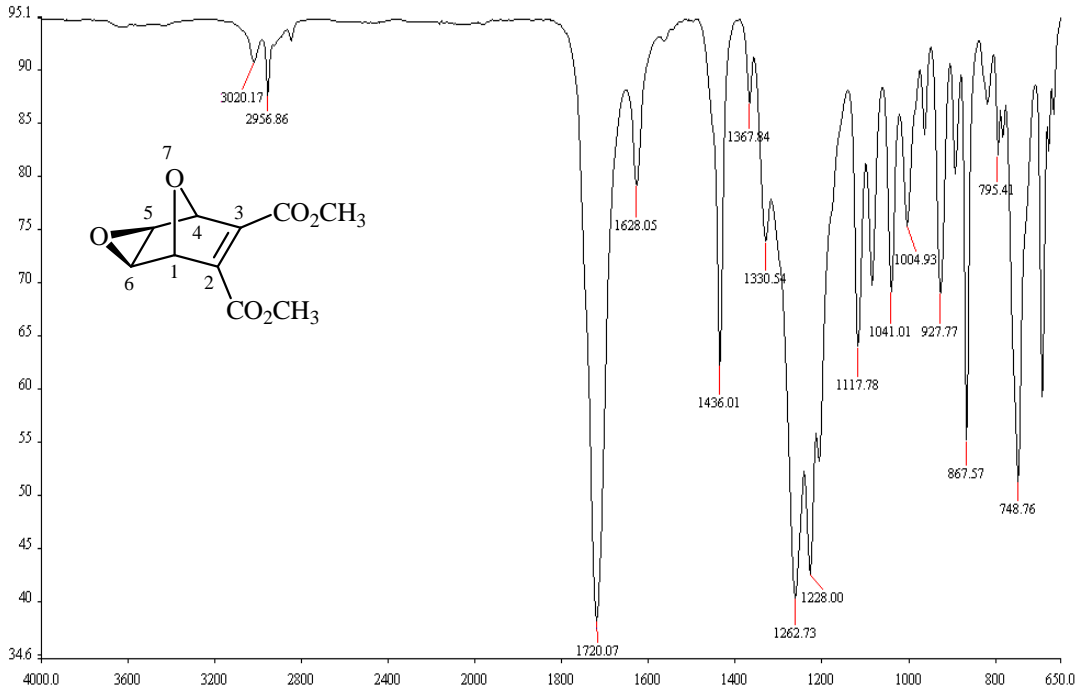
Epoksit **121**'in ¹H-NMR spektrumunda H₁-H₄ köprü başı protonları δ 5.05 ppm'de geniş singlet verirken, H₅-H₆ protonları δ 3.7 ppm'de tek bir singlet pik vermişlerdir ($J_{1,2}=J_{5,6}=0$ Hz). H₁ ve H₆ protonlarının ve yine H₄ ve H₅ protonlarının etkileşmemesi, yani dihedral açının 90° olması katılmanın *exo* yönden olduğunu göstermektedir. δ 3.77 ppm'de mevcut olan sinyal ise ester karboniline bağlı olan metil protonlarına aittir. Spektrum yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.40).

Epoksit **121**'in ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonilleri δ 161.4 ppm'de tek bir sinyal verirken, sp² bölgesindeki C₂ ve C₃ çift bağını içeren karbonlarda δ 146.8 ppm'de tek bir sinyal vermişlerdir. δ 78.8, 54.3 ppm'de mevcut olan sinyaller

köprü başı karbonları olan C₁-C₄ ve epoksit halkasının bağlı olduğu C₅-C₆ karbonlarına ait iken, δ 51.6 ppm'deki sinyal ise ester karboniline bağlı metil gruplarına aittir. Pikler yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.41).



Şekil 4.41. Bisepoksit **121**'in 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

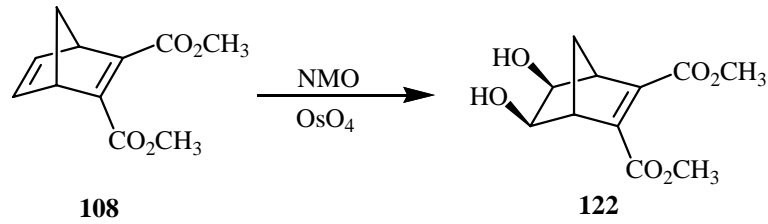


Şekil 4.42. Bisepoksit **121**'in FT-IR spektrumu

Bisepoksit **121**'in FT-IR spektrumunda 1720 cm^{-1} 'de mevcut olan bant ester karboniline ait iken, 1262 cm^{-1} ve 1228 cm^{-1} 'de mevcut olan bantlar ise yapıdaki C-O bağlarının gerilmelerine ait bantlardır. 2956 cm^{-1} 'de mevcut bant ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir (Şekil 4.42).

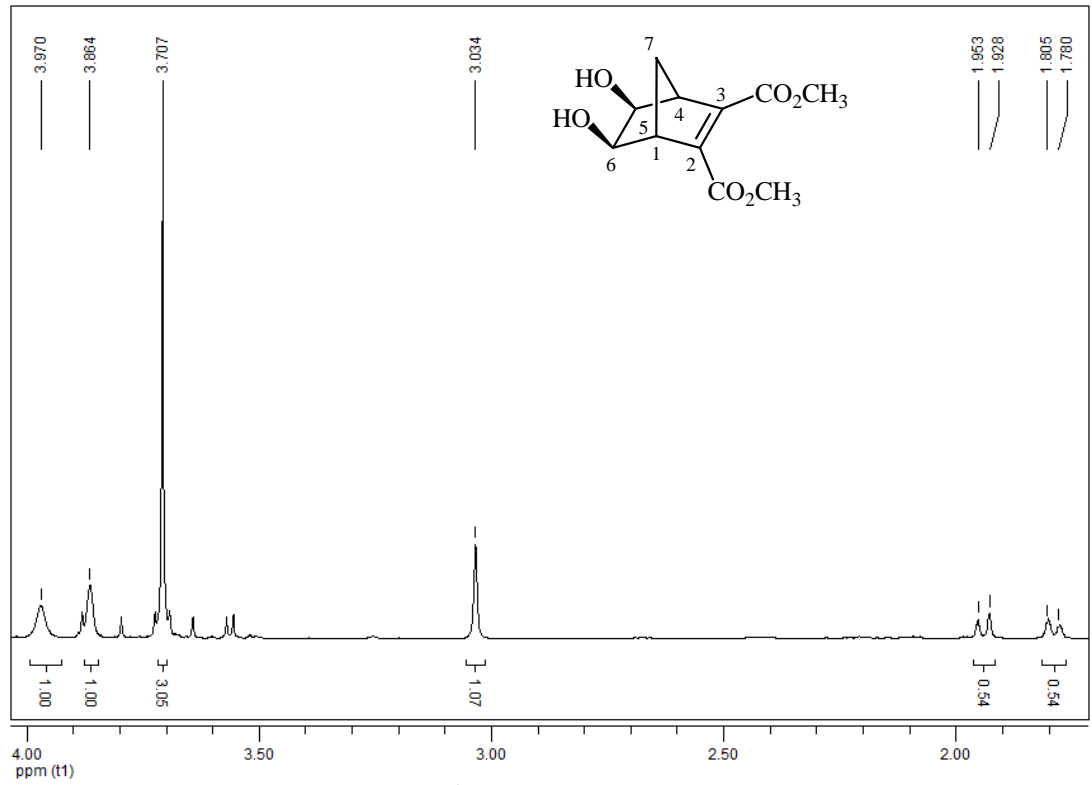
4.5.4. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (**108**) Hidroksilasyon Tepkimesi

Çift boyunlu bir balon içerisine 1 gr (4.81 mmol) norbornadien **108** alınarak 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra ayrı bir balon içerisine 0.57 gr (4.81 mmol) NMO alınarak 2 ml suda çözüldü ve içinden azot gazı geçirildikten sonra norbornadien **108**'in bulunduğu karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkimenin kısa bir süre karışmasını bekledikten sonra, daha önceden hazırlanan OsO_4 çözeltisinden yine enjektörle 2 ml (7.87×10^{-3} mmol OsO_4) alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında ($25\text{ }^\circ\text{C}$) bir gün karıştırıldı. Birinci günün sonunda tepkimenin tamamlandığı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile belirlendi. 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 % 85 verimle 0.99 gr diol **122** elde edildi (Şekil 4.43).

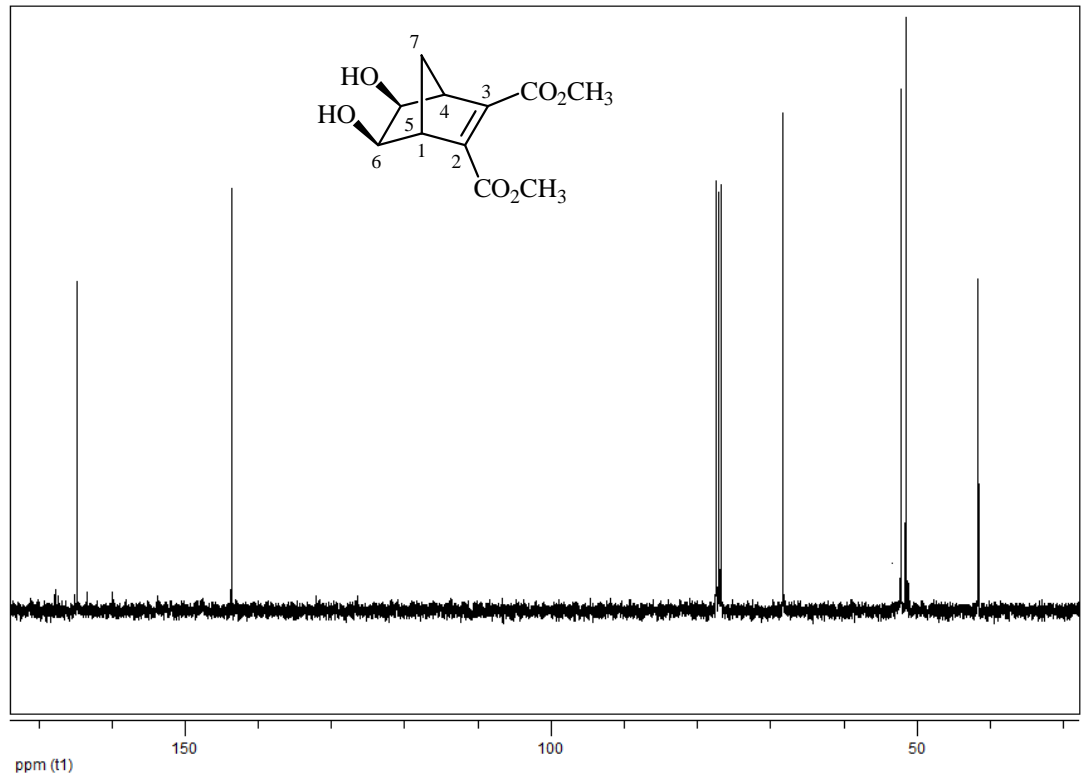


Şekil 4.43. Norbornadien **108**'in hidroksilasyon tepkimesi

Diol **122**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda hidroksil gruplarının bağlı olduğu H_5 ve H_6 protonları $\delta\ 3.86\text{ ppm}$ 'de geniş singlet verirken, köprübaşı protonları olan H_1 ve H_4 $\delta\ 3.03\text{ ppm}$ 'de geniş singlet vermiştir. $\delta\ 1.9-1.7\text{ ppm}$ 'de H_{7a} ve H_{7b} protonları AB sistemi vermiş olup, AB sisteminin A kısmı $\delta\ 1.94\text{ ppm}$ 'de, B kısmı $\delta\ 1.79\text{ ppm}$ 'de dublet vererek rezonans olmuşlardır. Hidroksil grupları $\delta\ 3.95\text{ ppm}$ 'de geniş singlet vermiştir. $\delta\ 3.71\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise ester karboniline bağlı olan metil gruplarına aittir. Spektrum yapıdaki simetriyi desteklemektedir (Şekil 4.44).

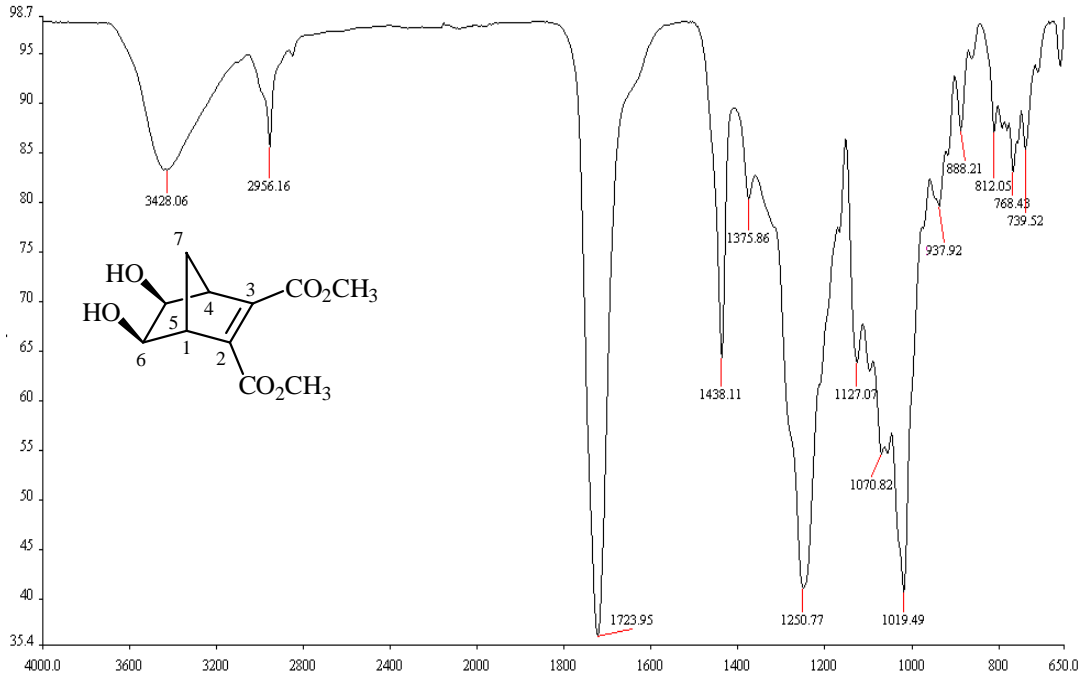


Şekil 4.44. Diol 122'nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.45. Diol 122'nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Diol **122**'nin ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonileri δ 167.7 ppm'de tek bir sinyal verirken, sp^2 bölgesindeki C_2 ve C_3 çift bağına içeren karbonlarda δ 143.6 ppm'de tek bir sinyal vermişlerdir. δ 68.3, 52.4, 52.2 ppm'de mevcut olan sinyaller köprü başı karbonları olan C_1 - C_4 , hidroksil gruplarının bağlı olduğu C_5 - C_6 ve ester karboniline bağlı metil grubu karbonlarına ait iken, δ 41.6 ppm'deki sinyal ise C_7 karbonuna aittir. Mevcut pikler yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.45).



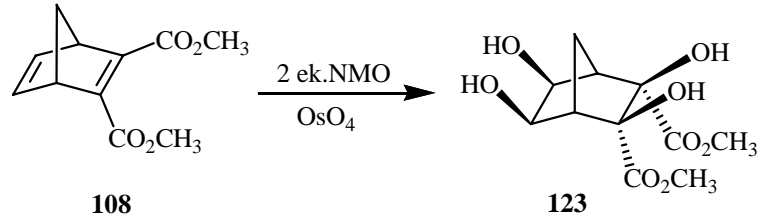
Şekil 4.46. Diol **122**'nin FT-IR spektrumu

Diol **122**'nin FT-IR spektrumunda, 3428 cm^{-1} 'de mevcut bant yapıdaki $-\text{OH}$ gerilmesine, 2956 cm^{-1} 'deki bant ise yapıdaki C-H bağlarının gerilmesine aittir. Yapıda mevcut ester karbonili ise beklenildiği gibi 1723 cm^{-1} 'de keskin bir bant vermiştir (Şekil 4.46).

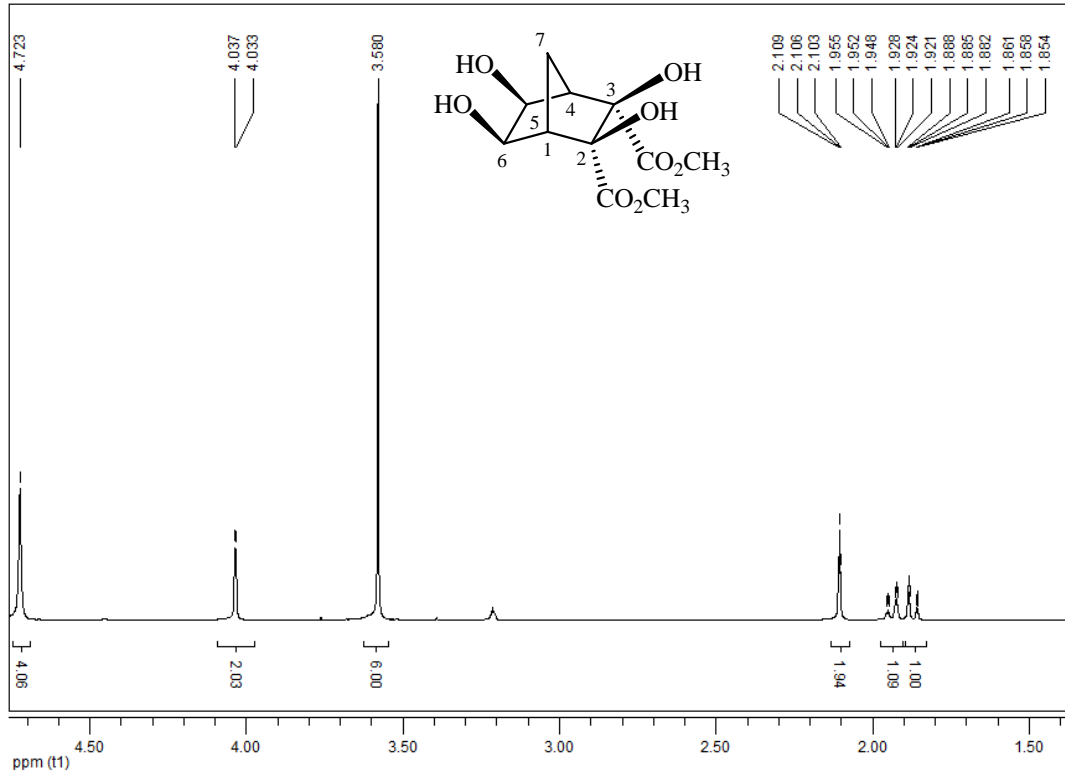
4.5.5. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (**108**) 2 eki. NMO ile *cis*-hidroksilasyon Tepkimesi

Çift boyunlu bir balon içerisine 1 gr (4.81 mmol) norbornadien **108** alınarak 10 ml (1:1) aseton-su karışımında çözüldü. Daha sonra, ayrı bir balon içerisine 1.13 g (9.62 mmol) NMO alınarak 4 ml suda çözüldü ve içinden azot gazı geçirildikten sonra norbornadien **108**'in bulunduğu karışıma enjektörle ilave edildi. Tepkimenin

kısa bir süre karışmasını bekledikten sonra, daha önceden hazırlanan OsO_4 çözeltisinden yine enjektörle 2 ml ($7,87 \times 10^{-3}$ mmol OsO_4) alınarak tepkime ortamına eklendi ve tepkime oda sıcaklığında (25°C) bir gün karıştırıldı. Birinci günün sonunda tepkimenin tamamlandığı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile belirlendi. 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 % 85 verimle 1.13 g tetrol **123** elde edildi (Şekil 4.47).

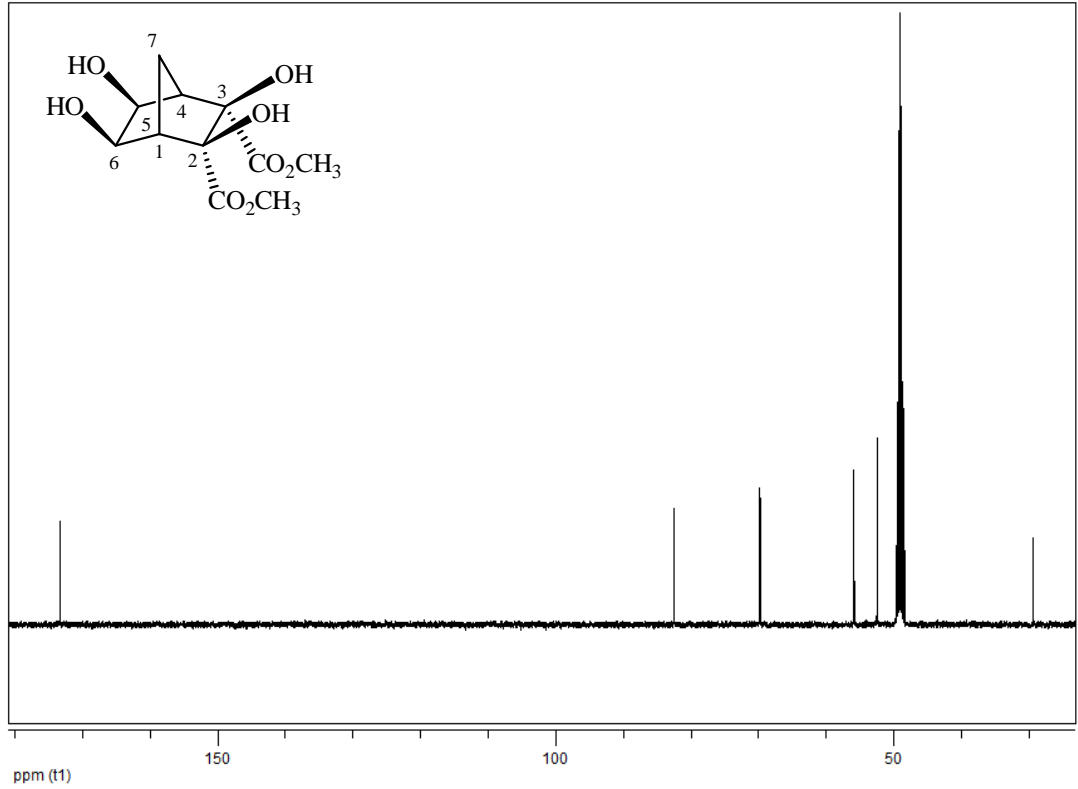


Şekil 4.47. Norbonadien **108**'den *cis*-tetrol eldesi



Şekil 4.48. Tetrol **123**'ün 400 MHz ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)

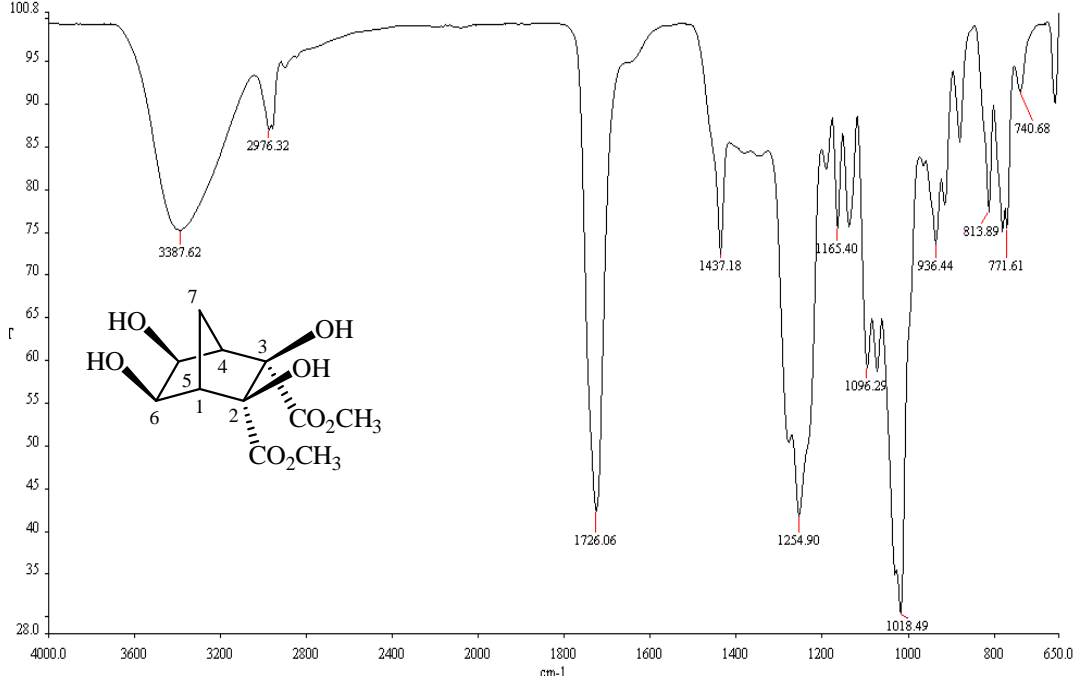
Tetrol **123**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\text{H}_1\text{-H}_5$ protonları δ 4.03 ppm'de tek bir pik verirken, yapıdaki dört $-\text{OH}$ protonu δ 4.72 ppm'de tek bir pik vermiştir. Köprübaşı protonları olan H_1 ve H_4 kendilerine komşu olan iki protonla etkileşerek δ 2.11 ppm'de tek bir triplet pik vermiştir. H_{7a} ve H_{7b} protonları δ 1.94-5-1.86 ppm'de AB sistemi vererek rezonans olmuşlardır. H_{7a} protonu AB sisteminin A kısmını oluşturarak, δ 1.93 ppm'de H_{7b} protonundan etkileşerek dublete ve H_1 , H_4 protonlarıyla da etkileşerek dubletin tripletini vermiştir ($J_{7a,7b} = 10.8$ Hz, $J_{7b, \text{H}1} = J_{7a, \text{H}1} = J_{7b, \text{H}4} = J_{7a, \text{H}4} = 1.46$ Hz) . δ 3.57 ppm'deki sinyal ise ester karboniline bağlı metil protonlarına aittir (Şekil 4.48).



Şekil 4.49. Tetrol **123**'ün 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CD_3OD)

Tetrol **123**'ün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki altı sinyal yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır. Ester karbonilleri δ 173.3 ppm'de tek bir sinyal vermiştir. δ 82.5, 69.8 ppm'de mevcut olan sinyaller $-\text{OH}$ gruplarının bağlı olduğu $\text{C}_2\text{-C}_3$ ve $\text{C}_5\text{-C}_6$ karbonlarına ait iken, δ 55.9, 52.5 ppm'de mevcut sinyaller ester karboniline bağlı metil karbonlarına ve köprü başı karbonları olan $\text{C}_1\text{-C}_4$ karbonlarına aittir. Köprü karbonu olan C_7 ise δ 29.4 ppm'de pik vermiştir (Şekil 4.49).

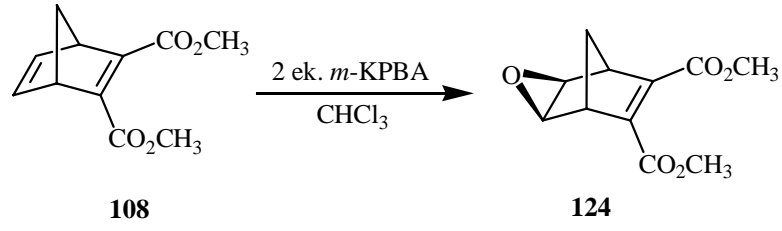
Tetrol **123**'ün FT-IR spektrumunda 3387 cm^{-1} 'de mevcut bant yapıdaki $-\text{OH}$ gerilmesine, 2976 cm^{-1} 'deki bant ise yapıdaki C-H bağlarının gerilmesine aittir. Yapıda mevcut ester karbonili ise beklenildiği gibi 1726 cm^{-1} 'de keskin bir bant vermiştir. 1018 cm^{-1} 'de görünen keskin bant ise yapıdaki C-O gerilmesine aittir (Şekil 4.50).



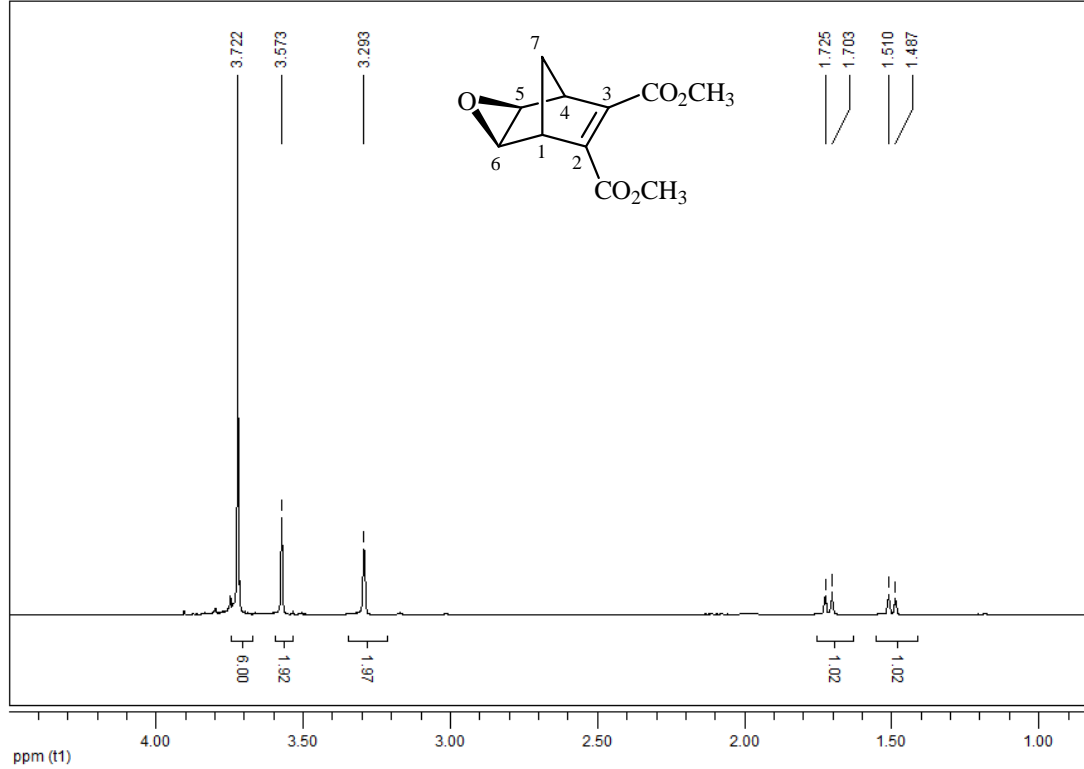
Şekil 4.50. Tetrol **123**'ün FT-IR spektrumu

4.5.6. Bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2,3-dikarboksilat Dimetilester'in (**108**) Epoksidasyon Tepkimesi

250 ml lik bir balon içerisinde 1 g (4.81 mmol) norbornadien **108** alınarak 150 ml CHCl_3 içerisinde çözüldü. Karışıma 1.66 g (9.62 mmol) *m*-KPBA (*meta*-kloroperbenzoik asit) eklendi. Tepkime oda sıcaklığında ($25\text{ }^\circ\text{C}$) 3 gün karıştırıldı. Tepkimenin tamamlandığı ince tabaka kromatografisi yöntemi ile belirlendi. Daha sonra karışım bir ayırma hunisine alındı ve içerisinde bir miktar buz atıldıktan sonra 0.5 M NaOH çözeltisi ile yıkandı ve organik faz CaCl_2 üzerinden kurutuldu. Ürün CHCl_3 içerisinde kristallendirildi ve % 95 verimle 1.02 g epoksit **124** elde edildi (Şekil 4.51). E.N= $182\text{-}183\text{ }^\circ\text{C}$



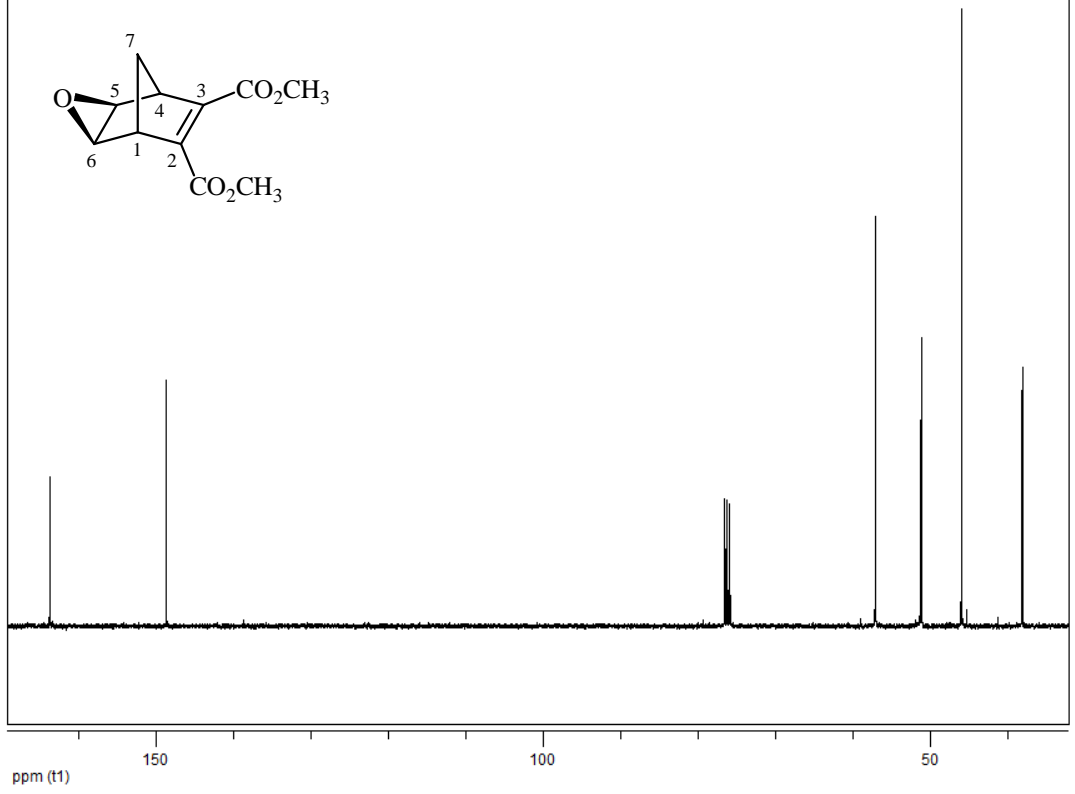
Şekil 4.51. Norbonadien **108**'in epoksidasyon tepkimesi



Şekil 4.52. Epoksit **124**'ün 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

Epoksit **124**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\text{H}_1\text{-H}_4$ köprübaşı protonları δ 3.29 ppm'de triplet olarak rezonans olurken, $\text{H}_5\text{-H}_6$ protonları δ 3.57 ppm'de singlet vermişlerdir ($J_{1,6} = J_{4,5} = 0$ Hz). H_5 ve H_6 protonları ile H_4 ve H_5 protonlarının etkileşmemesi, yani dihedral açının 90° olması katılmanın *exo* yönden olduğunu göstermektedir. δ 3.72 ppm'de mevcut olan sinyal ise, ester karboniline bağlı olan metil protonlarına aittir. H_{7a} ve H_{7b} protonları δ 1.73-1.51 ppm'de bir AB sistemi vermişlerdir. δ 1.73 ppm'de H_{7a} protonu AB sisteminin A kısmını oluşturmuş olup, H_{7b} protonuyla etkileşerek dublete ve H_1 ve H_4 protonlarıyla da etkileşerek dubletin tripletini vermiştir. δ 1.69 ppm'de H_{7b} protonu AB sisteminin B kısmını oluşturmuş

olup, H_{7a} protonuyla etkileşerek dublete ve H₁ ve H₄ protonlarıyla da etkileşerek dubletin tripletini vermiştir ($J_{7a,7b}= 9.13$ Hz, $J_{7b, H1}= J_{7a, H1}= J_{7b, H4}= J_{7a, H4}= 1.43$ Hz) (Şekil 4.52).

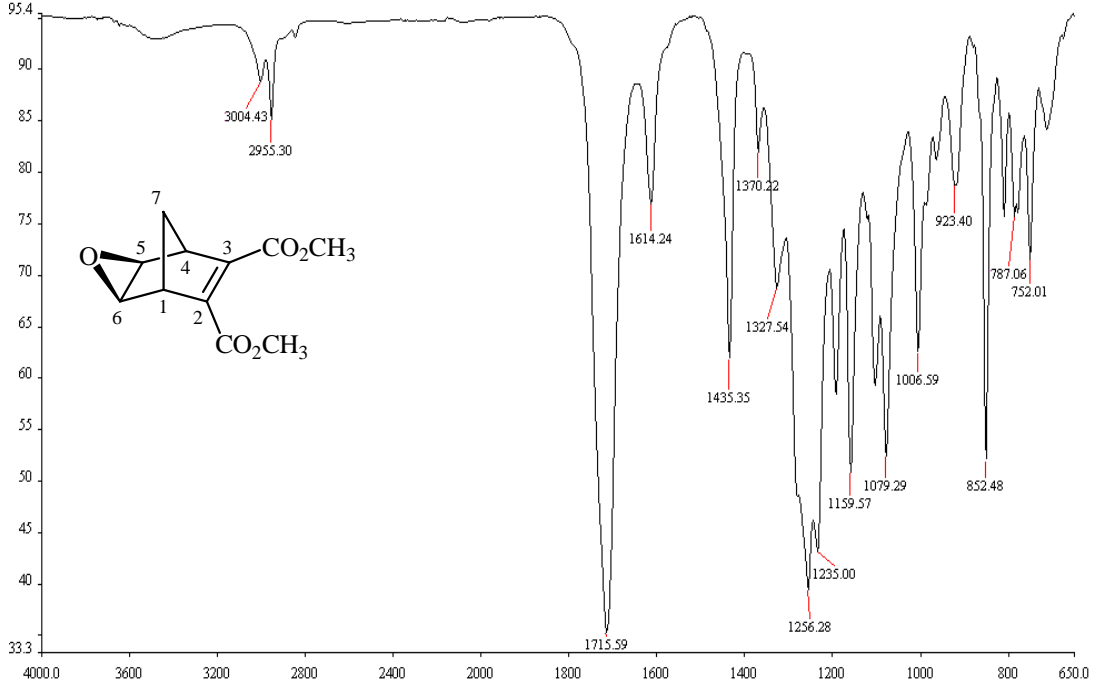


Şekil 4.53. Epoksit **124**'ün 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Epoksidasyon ürünü **124**'ün ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonilleri δ 163.6 ppm'de tek bir sinyal verirken, C₂ ve C₃ çift bağlı karbonlarda δ 148.6 ppm'de tek bir sinyal vermişlerdir. δ 57.1, 51.2 ppm'de mevcut olan sinyaller ester karboniline bağlı metil gruplarının karbonlarına ve epoksit halkasının bağlı olduğu C₅-C₆ karbonlara ait iken, δ 46.0 ppm'deki sinyal ise C₁-C₄ köprü başı karbonlarına aittir. C₇ köprü karbonu δ 38.2 ppm'de sinyal vermiştir. Mevcut pikler yapıdaki simetriyi doğrulamaktadır (Şekil 4.53).

Epoksit **124**'ün FT-IR spektrumunda 1715 cm⁻¹'de mevcut olan bant ester karbonilinin gerilmesine ait iken, 1235 ve 1159 cm⁻¹'de mevcut olan bantlar ise, yapıdaki C-O gerilmelerine ait bantlardır. 2955 cm⁻¹'de mevcut bant ise yapıdaki C-

H bağlarının gerilmelerini göstermektedir. Ayrıca 1614 cm^{-1} 'de bulunan zayıf bant C=C bağının gerilmesine aittir (Şekil 4.54).



Şekil 4.54. Epoksit 124'ün FT-IR spektrumu

5) SONUÇ VE TARTIŞMA

Tezde öncelikle furan ve siklopentadien ile dimetilasetilendikarboksilat'ın (DMAD) [4+2] Diels-Alder tepkimesi, literatürde yapıldığı şekilde yapılmış ve çıkış maddeleri olarak 7-oksonorbornadien **106** ve norbornadien **108** elde edilerek saflaştırılmıştır.

7-oksonorbornadien **106**'nın iki farklı dien ile katalizörsüz ve 5 farklı katalizörün kullanıldığı durumlarda siklokatlma tepkimeleri incelendi. 7-oksonorbornadien **106**'nın, dien **114** ile yapılan Diels-Alder tepkimelerinde yalnızca β -siklodekstrin katalizörünün bulunduğu tüpte siklokatlma ürünü tespit edildi. Elde edilen ürün TLC yöntemiyle saflaştırıldı. Oluşan katılma ürünü **116**'nın NMR spektrometresi ile yapısı belirlenerek, oluşum mekanizması aydınlatıldı. Ayrıca 7-oksonorbornadien **106**'nın aynı yöntemle, dien **113** ile siklokatlma tepkimeleri incelendi ve bu tepkimeler içerisinde de yalnızca $AlCl_3$ lewis asit katalizörünün bulunduğu tüpte siklokatlma ürünü olduğu tespit edildi. Elde edilen ürün TLC yöntemiyle saflaştırıldı. Oluşan katılma ürünü **117**'nin NMR spektrometresi ile yapısı belirlendi.

Diğer yandan, yine Diels-Alder tepkimeleri ile sentezlenen çıkış maddeleri 7-oksonorbornadien **106** ve norbornadien **108**'den yola çıkılarak literatürde bilinmeyen bisiklotetrol ve bisiklodiol türevleri ılıman şartlarda sentezlenmiştir. Yüksek verim elde etmek amacıyla oksidasyon tepkimeleri OsO_4 ve NMO ile gerçekleştirilmiş ve her iki çıkış bileşiğinden *cis*-diol ve *cis*-tetrol molekülleri sentezlenmiştir. Ayrıca çıkış molekülleri *m*-KPBA (*meta*-kloroperbenzoik asit) ile tepkimeye sokularak bisepoksit **122** ve **124** elde edilmiştir. Elde edilen tüm yapıların NMR, FT-IR spektrumları alınmış, katı ürünlerin erime noktası tayinleri yapılmıştır.

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. Staphlococcus aureus, olarak seçilmiştir.

Öncelikle bu yöntem için kullanılan müeller-hinton agar besiyeri hazırlanır. Besiyeri kalınlığı ve yüzeyinin kuruluşuna dikkat edilir. Steril petrilere yerleştirilmiş disklerle 10 µl kimyasal emdirilip kurutulur. Bir gecelik luria- bertani buyyonda canlandırılan test suşlarının yayma ekimi yapıp iğne uçlu özeyle diskler petriye yerleştirilir. 30 dk ters şekilde inkübe edilen kültürler 24 saat 37 °C 'de inkübasyona bırakılır. Sonrasında disklerde antimikrobiyal aktivitenin varlığı disk etrafındaki inhibisyon zonu açısından değerlendirilir. Pozitif kontrol olarak Amphisilin, nystatin ve tobramisin antibiyotik maddeleri seçilmiştir. Zon çapının büyüklüğüne göre test edilen molekülün aktivitesi belirlenir.

Yapılan çalışmalarda, bisepoksit **122**'nin yukarıda belirtilen 5 bakteri türü üzerinde antibiyotik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu maddenin hücre kültürlerinde biyolojik aktiviteleri ve toksik etkili dozunun belirlenebilmesi için trypan blue eksklusiyon yöntemi kullanılarak hücrelerin yaşayabilirliği ölçülecek ve toksik etkili olmayan doz ile insan lenfosit kültürlerinde mitotik aktivite değerlendirilecektir. Bu konudaki çalışmalara halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Okay, G.; Yıldırım, Y. (Çeviri Editörleri), “Organik Kimya”, Literatür Yayıncılık, İstanbul, 572s., 604s., 609s., 512s., (2002). [Solomons, G. W. T. and Fryhle, B. C., “Organic Chemistry 7nd ed.” John Wiley (2000).]
- [2] Kübler, K., “Beiträge zur Chemie der Kondurangorinde”, Arch. Pharm., 346: 620, (1908).
- [3] Kern, W.; Fricke, W., Pharm. Zentralhalle, 80: 349, (1939).
- [4] Dangschat, G.; Fisher, H. O. L., “The constitution of conduritol and certain cyclohexanetetrols”, Naturwissenschaften, 27: 756, (1939).
- [5] Kern, W.; Fricke, W.; Steger, H., Arch. Pharm. 278: 145, (1940).
- [6] McCasland, G. E.; Horswill, E. C., “Debromination of Inositol Dibromohydrins. Syntheses of New Cyclohexanetetrols”, J. Am. Chem. Soc., 75: 4020, (1953).
- [7] Turaç, E., “Furan Bileşiklerinde İntramoleküler Diels-Alder Reaksiyonları ile Halkalaşma”, Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 10 s., (2004).
- [8] Woodward, R. B.; Hoffmann, R., “Stereochemistry of Electrocyclic Reactions”, J. Am. Chem. Soc., 87: 395, (1965).
- [9] Diels, O., Alder, K., “Syntheses in the Hydroaromatic Series”, Liebigs Ann. Chem., 460: 98, (1928).
- [10] Uyar, T. (Çeviri Editörü), “Organik Kimya”, Güneş Kitabevi, Ankara, 852 s., (1992). [Fessenden, R. J.; Fessenden, J. S. “Organic Chemistry, 6nd ed.” Brooks / Cole Publishing Company Pacific Grove, California.
- [11] Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. “The Diels–Alder reaction in total synthesis”, Angew. Chem., Int. Ed., 41, 1668–1698, (2002).
- [12] Balcı, M., “Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları, 1nd ed.”, Ankara, 436 s., (2008).
- [13] Rowlands, G., “Catalytic Dihydroxylation The Upjohn Process”, University of Sussex, Reduction and Oxidation, <http://www.sussex.ac.uk/Users/kafj6>, (2002).
- [14] Bols, M., “1-Aza Sugars, Apparent Transition State Analogues of Equatorial Glycoside Formation/Cleavage”, Acc. Chem. Res., 31: 1, (1998).

- [15] Ganem, B., "Inhibitors of Carbohydrate-Processing Enzymes: Design and Synthesis of Sugar-Shaped Heterocycles", *Acc. Chem. Res.*, 29: 340, (1996).
- [16] Billington, D. C.; Perron-Sierra, F.; Beaubras, S.; Duhault, J.; Espinal, J.; Challal, S., "Total Synthesis of novel conduritol related compounds capable of modulating insulin release", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4: 2307, (1994).
- [17] Billington, D. C.; Perron-Sierra, F.; Picard, I.; Beaubras, S.; Duhault, J.; Espinal, J.; Challal, S. "In Carbohydrate Mimics: Concepts and methods", Chapleur, Y. Ed., Wiley-VCH: Weinheim, 433p., (1998).
- [18] Gültekin, M. S.; Çelik, M.; Balci, M., "Cyclitols: Conduritols and Related Compounds", *Current Organic Chemistry*, 8: 1159-1186(28), (2004).
- [19] Kılbaş, B.; Balci, M., "Recent advances in inositol chemistry: synthesis and applications", *Tetrahedron*, 67: 2355-2389, (2011).
- [20] Guo, Z. X.; Haines, A. H.; Pyke, S. G.; Taylor, R. J. K., "Improved preparation of (\pm)-(1,3/2,4)-5-cyclohexene-1,2,3,4-tetrol [(\pm)-conduritol-B] and its reaction with hydrobromic and hydrochloric acid; synthesis and characterisation of some (\pm)-1-deoxy-1-halo- and (\pm)-1,4-dideoxy-1,4-dihaloconduritols", *Carbohydr. Res.*, 264: 147, (1994).
- [21] McCasland, G. E.; Naumann, M. O.; Durham, L. J., "The synthesis of protoquercitol", *J. Org. Chem.*, 33: 4220-4227, (1968).
- [22] Pigman, W. and Anet, E.F.L.J., "Chemistry and Biochemistry", 1And (Editör: Pigman, W., Horton, D.), *The Carbohydrates*, Academic Press, New York, 165-194, (1992).
- [23] Kiddle, J. J. "Quebrachitol: A Versatile Building Block in the Construction of Naturally Occurring Bioactive Materials", *Chem. Rev.*, 95: 2189-2202, (1995).
- [24] Butz, L. W. and Rytina, A. W., "Organic Reactions 5nd ed.", Adams, R., New York: Wiley, 136-192, (1949).
- [25] Kloetzel, M. C., "Organic Reactions 4nd ed.", Adams, R., New York: Wiley., 4: 1-59, (1948).
- [26] Wasserman, A., "Diels-Alder Reactions: Organic background and physicochemical aspects, 8nd ed.", Elsevier Pub. Co., Amsterdam and New York, 114p., (1965).
- [27] Huisgen, R.; Grashey, R. and Sauer, J., "Chemistry of Alkenes", (Editör: Patai, S.), Interscience, New York, 878 s., (1964).

- [28] Martin, J. G. and Hill, R. K., *Chem. Rev.*, 61:537-562, (1961).
- [29] Hamer, J., "1,4-Cycloaddition Reactions: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Synthesis", Academic Press, New York, (1967).
- [30] Sauer, J. and Sustmann, R. "Mechanistic aspects of the Diels–Alder reaction: A critical review", *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 19: 779-807, (1980).
- [31] Gleiter, R. and Boehm, M. C. "Regio- and Stereoselectivity in Diels-Alder reactions" *Pure Appl. Chem.*, 55: 237-244, (1983).
- [32] Bartlett, P. D.; Blakeney, A. J.; Combs, G. L.; Galloy, J.; Roof, A. A. M.; Subramanyam, R.; Watson, W. H.; Winter, W. J.; Wu, C. "Stereochemistry and Reactivity of Systems Containing σ Electrons ed.", Watson, W. H., Verlag Chemie International: Deerfield Beach, FL, 75 s., (1983).
- [33] Fringuelli, F. and Taticchi, A., "The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods", (Editör: Fringuelli, F. And Taticchi, A.), Wiley, Chichester, 24s., (2002).
- [34] Wang, W. G.; Chen, X. Z.; Murata, Y. and Komotsu, K. "[60] Fullerene adducts with 9-substituted anthracenes: mechanochemical preparation and retro Diels-Alder reaction", *Tetrahedron*, 61: 4851-4856, (2005).
- [35] Alonso, A. M. C.; Neves, S. M. P. G. M.; Tome, C. A.; Silva, S. M. A. and Cavaleiro, S. A. J. "Synthesis and Diels-Alder reactions of 2-(buta-1,3-dien-2-yl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin", *Tetrahedron letters*, 41: 5679-5682, (2000).
- [36] Ishida, H.; Kamori, K.; Itah, K. and Ohno, M. "Diels-Alder reaction of [60]fullerene with cyclooctatetraene and electrophilic addition to the cycloadduct", *Tetrahedron*, 41: 9839-9842, (2000).
- [37] Silva, S. M. A.; Tome, C. A.; Neves, S. M. P. G. M.; Cavaleiro, S. A. J. and Koppe, O. C. "Porphyrins in Diels-Alder reaction. Improvements on the synthesis of barrelene-fused chlorins using microwave irradiation", *Tetrahedron*, 46: 4723-4726, (2005).
- [38] Moghaieb, R. E. A.; Saneoka, H. and Fujita, K., "Effect of salinity on osmotic adjustment, glycinebetaine accumulation and the betain aldehyde dehydrogenase gene expression in two halophytic plants, *salicornia europaea* and *suaeda maritima*", *Plant Sci.*, 166: 1345-1349, (2004).
- [39] Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F., "Microbial oxidation of chloroaromatics in the enantiodivergent synthesis of pyrrolizidine alkaloids: trihydroxyheliotridanes", *J.Org.Chem.*, 55: 4683, (1990).

- [40] Wiessler, M.; Waldeck, W.; Kliem, C.; Pikorn, R.; Braun, K. "The Diels-Alder-Reaction with inverse-Electron-Demand, a very efficient versatile Click-Reaction Concept for proper Ligation of variable molecular Partners" *Int. J. Medical Sciences*, 19-28(7), (2010).
- [41] Calmes, M.; Escale, F.; Didierjean, C.; Cazals, G.; Martines, J., "Asymmetric Diels-Alder reaction using a new chiral β -nitroacrylate for enantiopure trans- β -norbornane amino acid preparation", *Tetrahedron Asymmetry*, 18: 2491–2496, (2007).
- [42] Shimizu, H.; Okamura, H.; Yamashita, N.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. "Synthesis of (+)-epiepoformin using the base-catalyzed Diels–Alder reaction of 3-hydroxy-2-pyrone" *Tetrahedron Letters*, 42: 8649-8651, (2001).
- [43] Carless, H. A. J. "Enantiospecific and stereoselective synthesis of (–)-conduiritol C from chlorobenzene via microbial oxidation and epoxidation" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 234-235, (1992).
- [44] Balcı, M.; Sütbeyaz, Y.; Seçen, H., *Tetrahedron*, 46, 3715-3742, (1990).
- [45] Kara, Y.; Balcı, M. "A new and stereospecific synthesis of an inositol analogue: bis-homoinositol", *Tetrahedron*, 59: 2063, (2003).
- [46] Baran A.; Balcı, M. "Stereoselective Synthesis of Bishomo-inositols as Glycosidase Inhibitors", *J. Org. Chem.*, 74: 88-95, (2009).
- [47] McCasland, G. E.; Furuta, S.; Johnson, F. L.; Shoolery N.J., *J. Am.Chem. Soc.*, 83: 4243-4248, (1961).
- [48] Maraş, A.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Balcı, M. "A Convenient Synthesis of ((\pm)-talo-Quercitol (1-Deoxy-neo-Inositol) and ((\pm)-vibo-Quercitol(1-Deoxy-myo-Inositol) via Ene Reaction of Singlet Oxygen", *J. Org. Chem.*, 63: 2039-2041, (1998).
- [49] Erdik, E., "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, 3nd", Gazi Kitapevi, Ankara, 82s., (2005).
- [50] Kelebekli, L.; Kara, Y.; Balcı, M. "Stereospecific synthesis of a new class of compounds: bis-homoconduiritol-A, -D, and -F", *Carbohydrate Research* 340: 1940-1948, (2005).
- [51] Baran, A.; Günel, A.; Balcı, M. "Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octane-2,3,5,6,7,8 hexols (Bishomoinositols) as Glycosidase Inhibitors" *J.Org.Chem.*, 73: 4370-4375, (2008).
- [52] Eberbach, W.; Argüelles, P.; M.; Achenbach, H.; Druckrey, E. and Prinzbach, H., *Helv. Chim. Acta*, 54: 2579, (1971).

- [53] Slee, J. D.; LeGoff, E., *J. Org. Chem.*, 35(11), (1970).
- [54] Menzek, A. and Balcı, M. “Cycloaddition reaction of substituted cycloheptatrienes with benzyne and quinones: an entry to the substituted benzhomobarrelenes”, *Tetrahedron*, 49(27): 6071-6078, (1993).

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: Özgür YILMAZ

Doğum Tarihi: 28/06/1986

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya Bölümü	Mersin Üniversitesi	2004-2009
Yüksek Lisans	Kimya Bölümü	Mersin Üniversitesi	2009-

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Arş.Gör.	ME.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	2009-

ESERLER (Bildiriler)

1. Özgür Yılmaz, Nermin Şimşek Kuş, M. Serdar Gültekin, Metin Balcı, "Bishomoinositol ve Bisiklosiklitollerin Sentezi İçin Yeni Bir Yöntem", Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi op.305, 27/06-02/07 2011.