



**$\alpha$ ,  $\beta$ -DOYMAMIŞ ÇİFT BAĞ İÇEREN HİDROKSİ  
KETONLARIN CSI İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ  
VE OLEFİNLERİN ALLİLİK OKSİDASYONU İLE METANOL  
VE AMİN TÜREVLİ RASEM SÜLFONAMİT VE  
SÜLFAMATLARIN SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ  
I VE II İZOENZİMLERİ ÜZERİNDE İNHİBİSYON ETKİLERİ**

**Alper YILDIRIM**

**Doktora Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı  
Prof. Dr. Murat ÇELİK  
2018  
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**$\alpha$ ,  $\beta$ -OYMAMIŞ ÇİFT BAĞ İÇEREN HİDROKSİ KETONLARIN  
CSI İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ VE  
OLEFİNLERİN ALLİLİK OKSİDASYONU İLE METANOL VE  
AMİN TÜREVLİ RASEM SÜLFONAMİT VE SÜLFAMATLARIN  
SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ I VE II İZOENZİMLERİ  
ÜZERİNDE İNHİBİSYON ETKİLERİ**

Alper YILDIRIM

KİMYA ANABİLİM DALI  
Organik Kimya Bilim Dalı

**ERZURUM**  
2018

Her Hakkı Saklıdır



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

“ $\alpha,\beta$ -DOYMAMIŞ ÇİFT BAĞ İÇEREN HİDROKSİ KETONLARIN CSI İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ VE OLEFİNLERİN ALLİLİK OKSİDASYONU İLE METANOL VE AMİN TÜREVLİ RASEM SÜLFONAMİT VE SÜLFAMATLARIN SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ I VE II İZOENZİMLERİ ÜZERİNDE İNHİBİSYON ETKİLERİ.”

Prof. Dr. Murat ÇELİK danışmanlığında, Alper YILDIRIM tarafından hazırlanan bu çalışma, 27/08/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Murat ÇELİK

İmza :

Üye : Prof. Dr. Selçuk GÜMÜŞ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Ahmet MARAŞ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **13.09/2018** tarih ve **..36.../..36.....** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK (Tübitak 1001) projesi kapsamında desteklenmiştir.  
Proje No: 113Z700

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

Doktora Tezi

### **$\alpha$ , $\beta$ -DOYMAMIŞ ÇİFT BAĞ İÇEREN HİDROKSİ KETONLARIN CSI İLE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ VE OLEFİNLERİN ALLİLİK OKSİDASYONU İLE METANOL VE AMİN TÜREVLİ RASEM SÜLFONAMİT VE SÜLFAMATLARIN SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ I VE II İZOENZİMLERİ ÜZERİNDE İNHİBİSYON ETKİLERİ**

Alper YILDIRIM

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Murat ÇELİK

Oksazolidinon ve sülfomatların çeşitli biyolojik aktiviteleri ve antibakteriyel, antienflamatuar, antiviral aktivitelerinin keşfinin ardından bazı doğal bileşikler ile ilaçların sentezinde kullanılabilir olmaları nedeniyle sentezleri ve biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda büyük ilgi görmektedir.

Bu tez kapsamında, yeni bazı oksazolidinon türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması ile metanol ve amin türevli rasem sülfonamit ve sülfomatların sentezi gerçekleştirilmiş daha sonra karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri üzerinde inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, bütün allilik alkoller rasemik ve asimetric olarak sentezlenmiş olup bu allilik alkollerin amin ve metanol türevli sülfomatları başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Bununla birlikte TÜBİTAK tarafından desteklenen 113Z700 nolu proje kapsamında, çeşitli dien molekülleri sentezlenerek veya kullanılarak organik kimyada oldukça önemli sentetik faydaları olan singlet oksijen ile reaksiyonundan ilgili endoperoksit bileşikleri sentezlenmiştir. Endoperoksit bileşiklerinin uygun bazlar ile düzenlenmesiyle hidroksiketon türevleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin ilk kez CSI ile reaksiyonlarından çeşitli oksazolidinon bileşikleri (69), (73), (113), (117), (121), (125), (132), (137) sentezlenmiştir. Bu tez kapsamında yürütülen diğer bir çalışmada ise singlet oksijen metoduyla sentezlenen hidroperoksitlerin CSI (Klorosülfonilizosiyanat) ile reaksiyonu sonucu oluşan ara kademe üzerinden de sülfonamit bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş (106), (108), (109), (122), (133), (138), sülfonamit ve oksazolidinon bileşikleri için yeni sentetik yöntemler gerçekleştirilmiştir.

**2018, 223 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Oksazolidinon, Sülfonamit, Klorosülfonilizosiyanat, Karbonik Anhidraz, İnhibitör, Antikanserojen ve Patentli çalışmalar

## ABSTRACT

Ph. D. Thesis

### EXAMINATION OF THE REACTIONS OF HYDROXY KETONES CONTAINING $\alpha$ , $\beta$ -UNSATURATED, DOUBLE BONDS WITH CSI AND ALLYLIC OXYDATION OF OLEFINS AND SYNTHESIS OF METHANOL AND AMINE-DERIVED RACEMIC SULFONAMIDES AND SULPHAMATES AND INHIBITION EFFECTS ON THE CARBONIC ANHYDRASE ISOENZYMES I AND II

Alper YILDIRIM

Atatürk University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry  
Organic Chemistry Division

Supervisor: Prof. Dr. Murat ÇELİK

Since oxazolidinone and sulphamates can be used in the synthesis of certain natural compounds and medicines after the discovery of their various biological activities as well as their antibacterial, antiinflammatory and antiviral activities, there has been a considerable interest in their synthesis and biological activities in recent years.

Within the context of this thesis the synthesis of methanol and amine-derived racemic sulphamates and sulfonamides is implemented through the clarification of the synthesis and structure of some new oxazolidinone derivatives, and later examined the inhibition effects on carbonic anhydrase isoenzymes I and II. In this study, all allylic alcohols have been synthesized racemically and asymmetrically, and also amine and methanol derived sulphamates of these allylic alcohols have been successfully synthesized. Furthermore, within the scope of the project no. 113Z700 funded by TÜBİTAK (Scientific And Technological Research Council Of Turkey), by synthesizing or using various diene molecules, endoperoxide compounds-displaying the features of intermediate transverse compound- have been synthesized through singlet oxygen reactions, which have highly significant synthetic benefits in organic chemistry. Hydroxy ketone compounds have been synthesized through the reaction of endoperoxide compounds with appropriate bases, and various oxazolidinone compounds have been synthesized as a result of CSI reaction for the first time. (69), (73), (113), (117), (121), (125), (132), (137) In this thesis, another study is done by carrying out the synthesis of sulphonamide compounds at the intermediate step resulting from the reaction of hydroperoxides with CSI through singlet oxygen method, and a new synthetic method has been developed for the sulphonamide and oxazolidinone compounds. (106), (108), (109), (122), (133), (138).

**2018, 223 pages**

**Keywords:** Oxazolidinone, Sulphonamide, Chlorosulfonylisocyanate, Carbonic anhydrase, Inhibitor, Anti-carcinogenic and Patented studies

## TEŞEKKÜR

Doktora Tezi olarak sunduğum bu alışma, TÜBİTAK (Proje No: **113Z700**) tarafından desteklenmiş olup, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Sayın Prof. Dr. Murat **ÇELİK** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmayı maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK ve Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmaların her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat **ÇELİK**'e derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında bana gerek bilgi, gerekse maddi-manevi her konuda yardımlarını esirgemeyen bölümümüz ğretim yesi Sayın Prof. Dr. Mehmet Serdar **LTEKİN**'e ve Tez izleme komitemde bulunan, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Anabilim Dalı ğretim yesi Prof. Dr. Yavuz **TAKESENLİĞİL**'e teşekkür ederim.

Bu alışma esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ufuk **ATMACA** olmak üzere Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yakup **NEŐ**, Sayın Doç Dr. Haydar **OKSU**'ya teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Barış **ANIL**'a, IR spektrumlarının alınmasında Sayın Dr. Oğuz **BAYINDIR**'a ve biyolojik aktivite değerlerinin ölçülmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Parham **TASLİMİ**'ye göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Emsal **YILDIRIM**'a, ve bu günlerimi görmeyi çok isteyen rahmetli babama, tez çalışması süresince sabırla her türlü desteği veren eşim Sayın Meryem **YILDIRIM**'a ve bana neşe veren biricik kızım **Zeynep**'e sonsuz teşekkür ederim.

**Alper YILDIRIM**

**Ağustos, 2018**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xix
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Oksazolidinonlar .....	1
1.2. Klorosülfonil izosiyanat .....	7
1.3. Sülfonamidler.....	11
1.3.1. Sülfonamidlerin kimyasal yapıları ve iyonlaşma sabitleri .....	14
1.3.2. Sülfonamid bileşiklerinin biyolojik önemi.....	16
1.3.3. Sülfonamidlerin ve sülfamatların eldesi.....	18
1.4. Karbonik Anhidraz Enzimi .....	19
1.4.1. Karbonik anhidraz enziminin fiziksel kimyasal ve kinetik özellikleri.....	21
1.4.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri .....	22
1.4.3. Karbonik anhidraz inhibitörü olan sülfonamidler .....	24
1.4.4. İnorganik inhibitörler (anyon ve katyonlar) .....	26
1.4.5. Organik inhibitörler .....	27
1.5. Çalışmanın Amacı .....	28
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ.....</b>	<b>32</b>
2.1. Singlet Oksijen .....	32
2.2. Singlet Oksijenin Reaksiyonları .....	33
2.2.1. En (1,3) Katılması .....	33
2.2.2. [4+2] Diels-Alder katılma reaksiyonu (Endoperoksit).....	33
2.3. Bisiklik Endoperoksitlerin Kimyasal Dönüşüm Reaksiyonları.....	34
2.4. Siklooktatetraen Molekülünün Yapısı ve Sahip olduğu Dinamik Prosesler .....	35
2.5. Oksazolidinon Sentezleri.....	38
2.6. Sülfamidler ve Sülfomatların Sentezi .....	49

<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM .....</b>	<b>57</b>
3.1. Sülfamit ve Sülfomatların Sentezi.....	58
3.1.1. 3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (36) Bileşiğinin Sentezi .....	58
3.1.2. Sikloheks-2-enol (21) Bileşiğinin Sentezi .....	59
3.1.3. 4-(Etilamin)bütül sikloheks-2-en-1-il sülfamit (104) Bileşiğinin Sentezi .....	59
3.1.4. 3-Hidroperoksit Sikloheks-1-en (50) Bileşiğinin Sentezi .....	60
3.1.5. Sikloheks-2-enol (9) Bileşiğinin Sentezi .....	60
3.1.6. 4- Aminobütül (Z)-siklo-2-en-1-il sülfamit (106) Bileşiğinin Sentezi.....	61
3.1.7. 4-Aminobütül benzil sülfamit (107) Bileşiğinin Sentezi .....	61
3.1.8. Vinil (N-bütül sülfamoil) karbamat (109) Bileşiğinin Sentezi.....	62
3.1.9. But-3-en-2-il (N-butül sülfamoil) karbamat (110) Bileşiğinin Sentezi.....	62
3.1.10.3- Hidroperoksi siklohept-1-en (45) Bileşiğinin Sentezi .....	63
3.1.11. Siklohept-2-en-1-ol (46) Bileşiğinin Sentezi .....	63
3.1.12. Butilamino siklohept-2-en-1-il sülfamid (105) Bileşiğinin Sentezi .....	64
3.1.13. N-Bütül-1-fenil etan sülfamid (108) Bileşiğinin Sentezi.....	64
3.1.14. Metil siklopent-2-en-1-il Sülfamat (43) Bileşiğinin Sentezi.....	65
3.1.15. Metil siklohept-2-en-1-il sülfamat (48) Bileşiğinin Sentezi .....	66
3.1.16. Metil benzhidrit sülfamat (62) Bileşiğinin Sentezi .....	66
3.1.17.5- Hidroksifuran-2 (5H)-on (40) Bileşiğinin Sentezi.....	67
3.1.18.5- Okso-2,5-dihidrofuran-2-il asetat (41) Bileşiğinin Sentezi .....	67
3.1.19. Metil (5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il) sülfamat (63) Bileşiğinin Sentezi .....	68
3.1.20. Metilalil ((alkoksi)karbonil)sülfamat (81) Bileşiğinin Sentezi.....	69
3.1.21. Metil((büt-3-en-2-il oks)karbonil)sülfamat (84) bileşiğinin sentezi.....	69
3.2. Endoperoksitlerin Baz Katalize Reaksiyonları ve $\alpha,\beta$ -Doymamış Çift Bağ	
İçeren Hidroksi Ketonların CSI ile Reaksiyonlarının İncelenmesi .....	70
3.2.1. 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (112) Bileşiğinin Sentezi .....	71
3.2.2. 4-Hidroksi sikloheks-2-enon (113) Bileşiğinin Sentezi .....	71
3.2.3. 2,5-Dioksaheksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sulfonilklorit (114)	
Bileşiğinin Sentezi .....	72
3.2.4. 5,6-Dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (116) Bileşiğinin Sentezi.....	72
3.2.5. 5,6-Dibromo-4-hidroksisikloheks-2-en-1-on (117) Bileşiğinin	
İndirgenmesi.....	73



3.2.6. 6,7-Dibromo-2,5-dioksoheksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sulfonilklorit (118) Bileşiminin Sentezi.....	73
3.2.7. 6,7-Dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (120) Bileşiminin Sentezi.....	74
3.2.8. 4-Hidroksisiklohept-2-enon (121) Bileşiminin Sentezi .....	74
3.2.9. 2,5-Dioksoheksahidro-2 <i>H</i> -siklohepta[d]oksazol-3(3aH)-sulfonilklorür(122) Bileşiminin Sentezi .....	75
3.2.10. 7,8-Dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (124) Bileşiminin Sentezi .....	76
3.2.11. 4-Hidroksisiklohept-2-en-1-on (125) Bileşiminin Sentezi .....	76
3.2.12. 2,5-Dioksooktahidrosiklohepta[d]oksazol-3(2H)-sulfonilklorür (126) Bileşiminin Sentezi .....	77
3.2.13. Siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril (129) Sentezi .....	78
3.2.14. Metil Siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat (130) Bileşiminin Sentezi .....	78
3.2.15. [1R(S),2S(R),3S(R),5S(R)]-Metil-6,7-dioksatrisiklo[3.2.2.0 <sup>2,4</sup> ]nonan-8-en-3- karboksilat (131) Bileşiminin Sentezi.....	79
3.2.16. Metil-(1S,6R,7S)-2-hidroksi-5-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-7-karboksilat (132) Bileşiminin Sentezi.....	80
3.2.17. Metil-(1S,6R,7S)-hidroksi-5-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-7-karboksilat (133) Bileşiminin Sentezi.....	80
3.2.18. (7S,8S)-7,8-Dibromo bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien (135) Bileşiminin Sentezi.	81
3.2.19. (3S,4S)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0 <sup>2,5</sup> ]dek-9-en (136) Bileşiminin Sentezi .....	81
3.2.20. 7-Bromo-5-hidroksi bisiklo[4.2.0]okta-1(8), 3-dien-2-on (137) Bileşiminin Sentezi.....	82
3.2.21. 7-Bromo-2,5-diokso-3a, 4,5,7,7a, 7b-heksahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2- d]oksazol-3 (2H)-sulfonilklorür (138) Bileşiminin Sentezi.....	83
3.2.22. (4S,5S)- 4,5-Dibromo sikloheks-1-en (65) Bileşiminin Sentezi.....	83
3.2.23. (4S,5S)-4,5-Dibromo sikloheks-1-en (66) Bileşiminin m-Klorperbenzoikasıit İle Epoksiteleme Reaksiyonu.....	84
3.2.24. 7-Oxabicyclo[4.1.0]hepta-2,4-diene (67) Bileşiminin Sentezi .....	84
3.2.25. 3,6,7-Trioksatrisiklo[3.2.2.0 <sup>2,4</sup> ]non-8-en (68) Bileşiminin Sentezi.....	85
3.2.26. 5--Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-2-on (69) Bileşiminin Sentezi .....	85

3.2.27. (7R,8R)-Bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diil diasetat (71) Bileşiminin Sentezi .....	86
3.2.28. (3R,4R)-7,8-Dioksatisiklo[4.2.2.0 <sup>2,5</sup> ]dek-9-en-3,4-diildiasetat (72) Bileşiminin Sentezi .....	87
3.2.29. (7R,8R)-2-Hidroksi-5-okso-bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7,8-diil diasetat (73) Bileşiminin Sentezi .....	87
3.2.30. (6R,7R)-3-(klorosülfonil)-2,5-dikso dekahidro siklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-6,7-diil diasetat (74) Bileşiminin Sentezi .....	88
3.3. Elde Edilen Sülfamatların OsO <sub>4</sub> İle Oksidasyonlarının İncelenmesi .....	88
3.3.1. Metil ((2,3-dihidroksipropoksi)karbonil)sülfamat (90) Bileşiminin Sentezi ..	89
3.3.2. Metil (((3,4-dihidroksibutan-2-il)oksi)karbonil)sülfamat (91) Bileşiminin Sentezi .....	89
3.3.3. Metil (2,3-dihidroksisikloheksil) sülfamat (92) Bileşiminin Sentezi.....	90
3.3.4. Metil (2,3-dihidroksi sikloheptil) sülfamat (93) Bileşiminin Sentezi .....	91
3.3.5. Metil (2,3-dihidroksisiklooktil) sülfamat (46) Bileşiminin Sentezi.....	91
3.4. Kiral Çalışmalar .....	92
3.4.1. Rasemik Siklohekz-2-enol (21)'un CCL ( <i>Candida Cylindrica Lipase</i> ) İle Enzimatik Kinetik Rezülasyonu .....	93
3.4.2. Rasemik Siklohekz-2-enol (21)'un CRL ( <i>Candida Rugosa Lipase</i> ) ile Enzimatik Kinetik Rezülasyonu .....	94
3.4.3. Rasemik siklohept-2-en-1-ol (46)'un CRL ( <i>Candida Cylindrica Lipase</i> ) ile Enzimatik Kinetik Rezülasyonu .....	95
3.4.4. Rasemik Siklooktenol (51)'un CRL ( <i>Candida Rugosa Lipase</i> ) ile Kinetik Enzimatik Rezülasyon .....	95
3.4.5. (R)-(-)-Siklookt-2-en asetat (89) Bileşiminin Metanolizi .....	96
3.4.6. (-) Metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (53a) Bileşiminin Sentezi.....	97
3.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri .....	99
3.5.1. Karbonik anhidraz aktivitesi .....	99
3.6. Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi .....	102
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>104</b>
4.1. Saflaştırma.....	104
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	104

4.2.1. Kolon kromatografisi .....	104
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi .....	104
4.3. Spektrumlar .....	104
4.3.1. <sup>1</sup> H-NMR spektrumları .....	104
4.3.2. <sup>13</sup> C-NMR spektrumları .....	104
4.3.3. IR spektrumu .....	105
4.3.4. Elementel analiz .....	105
4.4. Deneysel .....	105
4.4.1. S-((bütil(etil)amino)oksi)-N-(sikloheks-2-en-1-il) sülfamid (104) bileşiğinin sentezi.....	105
4.4.2. 4-Aminobütil (Z)-sikloheks-2-en-1-il sülfamid (106) bileşiğinin sentezi.....	106
4.4.3. Metil siklohept-2-en-1-il sülfamid (48) bileşiğinin sentezi.....	107
4.4.4. 4-Amino bütil siklohept-2-en-1-ol -1-il sülfamid (27) bileşiğinin sentezi.....	108
4.4.5. 4-Aminobütil benzil sülfamid (107) bileşiğinin sentezi.....	109
4.4.6. Vinil (N-bütilsülfonil) karbamat (109) bileşiğinin sentezi.....	110
4.4.7. But-3-en-2-il (N-bütil sülfonil) karbamat (110) bileşiğinin sentezi.....	111
4.4.8. Metil siklopent-2-en-1-il sülfamid (43) bileşiğinin sentezi.....	112
4.4.9. N-bütil-1-feniletan sülfamid (108) bileşiğinin sentezi .....	113
4.4.10. Metil benzhidrit sülfamid (62) bileşiğinin sentezi.....	114
4.4.11. 5-hidroksifuran-2(5H)-one (40) bileşiğinin sentezi .....	115
4.4.12. 5-Okso-2,5-dihidrofuran-2-il asetat (52) bileşiğinin sentezi.....	115
4.4.13. Metil (5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il) sülfamid (63) bileşiğinin sentezi .....	116
4.4.14. Metilalil ((alkoksi)karbonil) sülfamid (81) bileşiğinin sentezi .....	117
4.4.15. Metil((büt-3-en-2-iloksi)karbonil) sülfamid (84) bileşiğinin sentezi.....	118
4.4.16. 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (112) bileşiğinin sentezi .....	119
4.4.17. 4-Hidroksisikloheks-2-enon (113) bileşiğinin sentezi.....	119
4.4.18. 2,5-Dioksaheksahidrobenzo[d]oksazole-3(2H)-sülfonil klorit (114) bileşiğinin sentezi.....	120
4.4.19. 5,6-dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (116) bileşiğinin sentezi.....	121
4.4.20. 5,6-Dibromo-4-hidroksi sikloheks-2-en-1-on (117) bileşiğinin indirgenmesi.....	122

4.4.21. 6,7-Dibromo-2,5-diokso heksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sülfonilklorür (118) bileşiğinin sentezi .....	122
4.4.22. 6,7-Dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (120) Bileşiğinin Sentezi .....	123
4.4.23. 4-Hidroksisiklohept-2-enon (121) bileşiğinin sentezi.....	124
4.4.24. 2,5-Dioksoheksahidro-2H-siklohepta[d]oksazol-3(3aH)-sülfonilklorür (122) bileşiğinin sentezi .....	124
4.4.25. 7,8-Dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (124) bileşiğinin sentezi.....	125
4.4.26. 4-Hidroksisiklohept-2-en-1-on (125) bileşiğinin sentezi.....	126
4.4.27. 2,5-Dioksooktahidrosiklohepta[d]oksazole-3(2H)-sülfonilklorür (126) bileşiğinin sentezi.....	127
4.4.28. Siklohepta-2,4,6-trienkarbonilnitril'in(129) sentezi .....	128
4.4.29. Metil Siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat (130) bileşiğinin sentezi .....	129
4.4.30. Metil-6,7-dioksatrisiklo[3.2.2.0 <sup>2,4</sup> ]nonan-8-en-3-karboksilat (131) bileşiğinin sentezi.....	129
4.4.31. Metil(1S,6R,7S)-2-hidroksi-5-oksobisiklo[4.1.0]hept-3-ene-7-karboksilat (132) bileşiğinin sentezi .....	130
4.4.32. Metil(1S,6R,7S)-hidroksi-5-oksobisiklo[4.1.0]hept-3-ene-7-karboksilat (133) bileşiğinin sentezi .....	131
4.4.33. (7S,8S)-7,8-dibromobisiklo[4.2.0]octa-2,4-diene (135) bileşiğinin sentezi .	132
4.4.34. (3S,4S)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0 <sup>2,5</sup> ]dec-9-ene (136) bileşiğinin sentezi.....	133
4.4.35. 7-Bromo-5-hidroksibisiklo[4.2.0]octa-1(8),3-dien-2-one (137) bileşiğinin sentezi.....	133
4.4.36. 7-Bromo-2,5-diokso-3a,4,5,7,7a,7b-heksahidro-siklobüta[3,4]benzo[1,2- d]oxazole-3(2H)-sülfonilklorür (138) bileşiğinin sentezi .....	134
4.4.37. (4S,5S)-4,5-Dibromosiklohex-1-ene (65) bileşiğinin sentezi .....	135
4.4.38. (4S,5S)-4,5-Dibromosiklohex-1-ene (66) bileşiğinin m-klorperbenzoik asit ile epoksitleme reaksiyonu.....	136
4.4.39. Oksabisiklo[4.1.0]hepta-2,4-diene (67) bileşiğinin sentezi .....	136
4.4.40. 3,6,7-Trioksatrisiklo[3.2.2.0 <sup>2,4</sup> ]non-8-en (68) bileşiğinin sentezi .....	137
4.4.41. 5-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-2-on (69) bileşiğinin sentezi .....	138

4.4.42. (7R,8R)-bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diil diasetat (71) bileşğinin sentezi.....	139
4.4.43. (3R,4R)-7,8-Dioksatrisiklo[4.2.2.02.5]dec-9-en-3,4-diil diasetat (72) bileşğinin sentezi.....	140
4.4.44. (7R,8R)-2-Hidroksi-5-oksobisiklo[4.2.0]oct-3-ene-7,8-diil-diasetat (73) bileşğinin sentezi.....	141
4.4.45. (6R,7R)-3-(klorosülfonil)-2,5-dioksodekahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-6,7-diil diasetat (74) bileşğinin sentezi .....	142
4.4.46. Metil (2,3-dihidroksipropil)sülfamat (81) bileşğinin indirgenmesi .....	143
4.4.47. Metil (((3,4-dihidroksibutan-2-il)oksi)karbonil)sülfamat (91) bileşğinin sentezi.....	144
4.4.48. Metil (2,3-dihidroksisikloheksil)sülfamat (92) bileşğinin sentezi.....	145
4.4.49. Metil (2,3-dihidroksisikloheptil)sülfamat (93) bileşğinin sentezi .....	146
4.4.50. Metil (2,3-dihidroksisiklooktil) sülfamat (94) bileşğinin sentezi .....	147
<b>5. SONUÇ ve TARTIŞMA .....</b>	<b>148</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>157</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>164</b>
EK 1.....	164
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>224</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

µs	mikro saniye
Å	angström
AAZ	asetazolamit
BRZ	Brinzolamit
bs	geniş singlet
BTI	bis (trifloroasetoksi) iyodobenzen
CA	karbonik anhidraz
CICN	siyonojen klorür
CSI	klorosülfonilzosiyanat
d	dublet
DBMP	2,6-di-terciyer bütül-1,4-metil pridin
DCP	diklorofenamit
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletinin dubleti
dk	dakika
DMSO	dimetilsülfoksit
dt	dubletin tripleti
DZA	dorzolamit
EDCl	2-adamantilamin
ee	enantiyomerik zenginlik
ekv	ekivalent
EZA	etoksizolamit
IND	indisulam
İBX	o-iyodobenzoik ait
İTK	ince tabaka kromotografisi
kat.	katalitik
mCPBA	metakloroperbenzoik Asit
mL	mililitre

MO	molekül orbital
MZA	metazolamit
nm	nanometre
NMO	N-metil Morfolin oksit
PABA	para amino benzoik asit
PIFA	[bis(triflorasetoksi)iyot]benzen
PIDA	diasetoksiiyodobenzen
q	kuartet
rt	oda sıcaklığı
s	saat
SLA	sülfonilamit
sn	saniye
SOT	siklooktateteraen
TBAI	tetra-bütül amonyum klorür
THF	tetrahidrofuran
TPP	tetrafenil porfirin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İmidazolidin-2-on .....	1
Şekil 1.2. N-(((2R)-4-(4-morfolinofenil) -5-oksotetrahidrofuran-2-il) metil) asetamid molekülü .....	2
Şekil 1.3. (S)-N-((3-(4-(3,6-dihidro-2H-1,2-oksazin-2-il) fenil)-2-oksooksazolidin- 5-il) metil) asetamid.....	3
Şekil 1.4. Eperozolid türevi .....	4
Şekil 1.5. (S, E)-4-(((1L3-etil) amino) metil)-1-(3-floro-4-(4-(4-(4-hidroksifenil) büt-2-enoil) piperazin-1 il) fenil) imidazolidin-2-on.....	4
Şekil 1.6. Sutezolid molekülü .....	5
Şekil 1.7. Tedizolid molekülü.....	6
Şekil 1.8. CSI molekülünün geometrik yapısı .....	7
Şekil 1.9. İzosiyanat moleküllerinin rezonans yapısı .....	7
Şekil 1.10. İzosiyanatların bazı bileşikler ile reaksiyonları .....	8
Şekil 1.11. CSI'nın allenler ile reaksiyonları.....	8
Şekil 1.12. Allilik alkollerden sülfamat (23) sentezi .....	9
Şekil 1.13. Primer aminden sülfonamit (27) nolu bileşiğin sentezi.....	9
Şekil 1.14. Alkollerden sülfamat sentezi .....	10
Şekil 1.15. Karbamat bileşiklerinden sülfonamit sentezi.....	10
Şekil 1.16. Primer veya sekonder aminlerden sentezlenmiş disülfonitamit bileşikleri. .	11
Şekil 1.17. Prontosilden sülfonamit oluşum reaksiyonu.....	13
Şekil 1.18. Sülfonamitlerin genel yapısı .....	14
Şekil 1.19. Sülfonamit grubu bileşiklerin iyonlaşma adımları .....	15
Şekil 1.20. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamitlerin genel gösterimleri.....	15
Şekil 1.21. Sülfonamit türevleri .....	16
Şekil 1.22. Pteridin ve PABA'dan çeşitli metabolitlerin oluşması sürecine sülfonamit ve trimethopriumun etkisi (Anonymous 2017).....	17
Şekil 1.23. Asiklik allilik alkollerden CSI ile karbonil sülfonamit sentezi .....	18
Şekil 1.24. Benzilik aminlerden (12) sülfamoil karbamat (13) bileşiğinin sentezi .....	19
Şekil 1.25. Sülfonil üre bileşiğinin (15) sentezi.....	19



<b>Şekil 1.26.</b> Bikarbonatın farklı pH'larda gerçekleşen yavaş gerçekleşen dönüşüm reaksiyonları .....	21
<b>Şekil 1.27.</b> Karbonik anhidrazın katalizlediği CO <sub>2</sub> -hidrataz mekanizmasının şematik olarak gösterilişi .....	22
<b>Şekil 1.28.</b> Karbonik anhidraz inhibitör mekanizmasının şematik gösterimi (A: Tetrahedral Yapı–Yer değiştirme; B: Trigonal-bipramit Yapı–Katılma) ....	23
<b>Şekil 1.29.</b> Kliniklerde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri .....	26
<b>Şekil 1.30.</b> Sülfonamidlerin karbonik anhidraz enzimine bağlanması .....	28
<b>Şekil 1.31.</b> Sentezlenecek oksazolidinon bileşiklerinin sentez planı.....	29
<b>Şekil 1.32.</b> Sentezlenmesi planlanan oksazolidinon bileşikleri .....	30
<b>Şekil 1.33.</b> Sentezlenmesi planlanan sülfamat ve sülfamid bileşikleri.....	31
<b>Şekil 2.1.</b> En-tepkimesi için eş zamanlı ve perepoksit mekanizmaları.....	33
<b>Şekil 2.2.</b> Singlet oksijenin [4+2] katılma reaksiyonu.....	34
<b>Şekil 2.3.</b> Bisiklik endoperoksitlerin ısı/hv veya baz eşliğinde transformasyonları .....	34
<b>Şekil 2.4.</b> SOT'un D <sub>2d</sub> ve D <sub>4h</sub> yoluyla halka inversiyonu ve çift bağı geçişinin şematik çizimleri ile D <sub>8h</sub> geçiş durumları .....	36
<b>Şekil 2.5.</b> Siklooktatetraen molekülün valens izomeri.....	37
<b>Şekil 2.6.</b> β-hidroksipropiyonamidlerden oksazolidinon sentezi.....	38
<b>Şekil 2.7.</b> β-keto esterlerden kiral oksazolidinon sentezi.....	39
<b>Şekil 2.8.</b> β -keto esterlerden kiral oksazolidinon sentezinin mekanizması .....	39
<b>Şekil 2.9.</b> Epoksitlerden oksazolidinon sentezi .....	40
<b>Şekil 2.10.</b> N-aril amidlerden oksazolidinon ( <b>99</b> ) sentezi.....	41
<b>Şekil 2.11.</b> Aril amidin elektrokatalitik hidroamidasyon reaksiyonu .....	41
<b>Şekil 2.12.</b> Sharpless aminohidroksilasyon reaksiyonu.....	42
<b>Şekil 2.13.</b> Karboksi amitlerden PIDA ile oksazolidinon sentezi.....	43
<b>Şekil 2.14.</b> Haloaminlerin karbondioksit ile reaksiyonundan oksazolidinon ( <b>143</b> ) türevlerinin sentezi .....	43
<b>Şekil 2.15.</b> Rodyum katalizli propargil oksazolidinonların ( <b>145</b> ) sentezi .....	44
<b>Şekil 2.16.</b> 4,4-dimetiloksazolidin-2-on ( <b>147</b> ) sentezi.....	44
<b>Şekil 2.17.</b> Alüminyum katalizli oksazolidinon ( <b>152</b> ) sentezi.....	45
<b>Şekil 2.18.</b> Çeşitli epoksitlerden sentezlenmiş oksazolidinon türevlerinin ürün verimliliği ve selektivite durumları .....	45

Şekil 2.19. Selenyum katalizli siklokarbonilizasyon ile oksazolidinon <b>154</b> 'ün sentezi .	45
Şekil 2.20. Siklooktatetraen molekülünden bisiklik oksazolidinon <b>155</b> 'in sentezi .....	46
Şekil 2.21. Alkenlerden oksazolidinon ( <b>161</b> ) sentezi .....	47
Şekil 2.22. Propargil aminlerden oksazolidinon (166) sentezi .....	47
Şekil 2.23. 2-Alkeniloksikarbonil azitlerin Fe(II) katalizörlü kloroaminasyon reaksiyonu .....	48
Şekil 2.24. Fe (II) katalizli molekül içi kloroaminasyon oluşumu için önerilen mekanizma .....	48
Şekil 2.25. Allil alkollerden amin gruplu şekerlerin elde edilmesi.....	49
Şekil 2.26. N-alkil sülfonamitlerin ( <b>174</b> ) hazırlanma .....	49
Şekil 2.27. Halkalı sülfamid türevlerinin sentezi.....	50
Şekil 2.28. Simetrik sülfamidlerin ( <b>180</b> ) sentezi .....	51
Şekil 2.29. Ultrason radyasyonu ışınlaması ile sülfonamid sentezi ve sentezi yapılan bazı sülfamid bileşikleri .....	51
Şekil 2.30. İki adımda halo alkan sülfonamidlerin ( <b>187</b> ) sentezi .....	52
Şekil 2.31. Tepkime koşullarının optimizasyonu ve aromatik sülfonamidlerin sentezi ..	52
Şekil 2.32. Katalizör destekli sülfonamid sentezi.....	53
Şekil 2.33. Sülfonamidlerin, sülfonil Florürlerin ve asimetrik sülfonların ( <b>199 a,b,c</b> ) sentezi.....	54
Şekil 2.34. Sülfonik asitlerden sülfonamidlerin sentezi .....	55
Şekil 2.35. N-Aril sülfonil türevlerinin sentezi.....	56
Şekil 2.36. Disülfürler kullanılarak çeşitli sülfonamid türevlerinin sentezi .....	56
Şekil 3.1. Sülfomat ve sülfamidlerin oluşumu için önerilen mekanizma .....	58
Şekil 3.2. ( <b>36</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	58
Şekil 3.3. ( <b>21</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	59
Şekil 3.4. ( <b>104</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	59
Şekil 3.5. ( <b>50</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	60
Şekil 3.6. ( <b>51</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	60
Şekil 3.7. ( <b>106</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	61
Şekil 3.8. ( <b>107</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	61
Şekil 3.9. ( <b>109</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	62
Şekil 3.10. ( <b>110</b> ) nolu bileşiğin sentezi.....	62

Şekil 3.11. (45) nolu bileşiğin sentezi.....	63
Şekil 3.12. (46) nolu bileşiğin sentezi.....	63
Şekil 3.13. (105) nolu bileşiğin sentezi.....	64
Şekil 3.14. (108) nolu bileşiğin sentezi.....	64
Şekil 3.15. (43) nolu bileşiğin sentezi.....	65
Şekil 3.16. (48) nolu bileşiğin sentezi.....	66
Şekil 3.17. (62) nolu bileşiğin sentezi.....	66
Şekil 3.18. (40) nolu bileşiğin sentezi.....	67
Şekil 3.19. (52) nolu bileşiğin sentezi.....	67
Şekil 3.20. (63) nolu bileşiğin sentezi.....	68
Şekil 3.21. (81) nolu bileşiğin sentezi.....	69
Şekil 3.22. (84) nolu bileşiğin sentezi.....	69
Şekil 3.23. (112) nolu bileşiğin sentezi.....	71
Şekil 3.24. (113) nolu bileşiğin sentezi.....	71
Şekil 3.25. (114) nolu bileşiğin sentezi.....	72
Şekil 3.26. (116) nolu bileşiğin sentezi.....	72
Şekil 3.27. (117) nolu bileşiğin sentezi.....	73
Şekil 3.28. (118) nolu bileşiğin sentezi.....	73
Şekil 3.29. (120) nolu bileşiğin sentezi.....	74
Şekil 3.30. (121) nolu bileşiğin sentezi.....	74
Şekil 3.31. (122) nolu bileşiğin sentezi.....	75
Şekil 3.32. (122) nolu bileşiğin X-Ray spektrumu .....	76
Şekil 3.33. (124) nolu bileşiğin sentezi.....	76
Şekil 3.34. (125) nolu bileşiğin sentezi.....	76
Şekil 3.35. (126) nolu bileşiğin sentezi.....	77
Şekil 3.36. (129) nolu bileşiğin sentezi.....	78
Şekil 3.37. (130) nolu bileşiğin sentezi.....	78
Şekil 3.38. (131) nolu bileşiğin sentezi.....	79
Şekil 3.39. (132) nolu bileşiğin sentezi.....	80
Şekil 3.40. (133) nolu bileşiğin sentezi.....	80
Şekil 3.41. (135) nolu bileşiğin sentezi.....	81
Şekil 3.42. (136) nolu bileşiğin sentezi.....	81

Şekil 3.43. (137) nolu bileşiğin sentezi.....	82
Şekil 3.44. (138) nolu bileşiğin sentezi.....	83
Şekil 3.45. (65) nolu bileşiğin sentezi.....	83
Şekil 3.46. (66) nolu bileşiğin sentezi.....	84
Şekil 3.47. (67) nolu bileşiğin sentezi.....	84
Şekil 3.48. (68) nolu bileşiğin sentezi.....	85
Şekil 3.49. (69) nolu bileşiğinin sentezi.....	85
Şekil 3.50. (71) nolu bileşiğin sentezi.....	86
Şekil 3.51. (72) nolu bileşiğin sentezi.....	87
Şekil 3.52. (73) nolu bileşiğin sentezi.....	87
Şekil 3.53. (74) nolu bileşiğin sentezi.....	88
Şekil 3.54. (90) nolu bileşiğin sentezi.....	89
Şekil 3.55. (91) nolu bileşiğin sentezi.....	89
Şekil 3.56. (92) nolu bileşiğin sentezi.....	90
Şekil 3.57. (93) nolu bileşiğin sentezi.....	91
Şekil 3.58. (46) nolu bileşiğin sentezi.....	92
Şekil 3.59. (R)-(+)-Sikloheks-2-enol (21a) bileşiğinin sentezi .....	93
Şekil 3.60. (S)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (75a) bileşiğinin sentezi.....	94
Şekil 3.61. (46) bileşiğinin CRL ile enzimatik reaksiyonu.....	95
Şekil 3.62. (R)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (89) bileşiğinin sentezi.....	95
Şekil 3.63. (R)-(-)-Sikloheks-2-enol (51b) bileşiğinin sentezi .....	96
Şekil 3.64. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (53a) bileşiğinin sentezi.....	97
Şekil 3.65. Rasem ve kiral sikloheks-2-enol (21) bileşiğinin GC spektrumları.....	98
Şekil 3.66. Kiral (S)-sikloheks-2-en-1-il etil karbonat (75) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	99
Şekil 3.67. <i>p</i> -Nitrofenilasetatın <i>p</i> -nitrofenole dönüşüm mekanizması .....	99
Şekil 3.68. Asetilkolinesteraz aktivitesinin Ellman metoduyla tayini .....	103
Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen hidroksi keton bileşikleri.....	148
Şekil 5.2. Oksazolidinon sentezi için önerilen mekanizma .....	149
Şekil 5.3. Sentezi gerçekleştirilen oksazolidinon molekülleri gösterilmiştir.....	150
Şekil 5.4. SHT-hidroksi keton sülfamoil ara ürünü .....	150
Şekil 5.5. 137 nolu bileşiğin CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil ara ürünü .....	151

<b>Şekil 5.6.</b> 73 nolu bileşiğin CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil ara ürünü .....	151
<b>Şekil 5.7.</b> 116 nolu bileşiğin CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil ara ürünü .....	152
<b>Şekil 5.8.</b> Metil sikloheks-2-en-1-il sülfamat ( <b>38</b> ) bileşiğinin sentezi .....	153
<b>Şekil 5.9.</b> Sülfamid ve sülfamat sentezi için genel sentez mekanizması .....	154
<b>Şekil 5.10.</b> Sentezi gerçekleştirilen sülfamid bileşikleri.....	155
<b>Şekil 5.11.</b> Sentezi gerçekleştirilen bazı sülfamat bileşikleri .....	155
<b>Şekil 5.12.</b> Sentezi gerçekleştirilen <b>81</b> ve <b>84</b> nolu karbamat bileşikleri .....	155

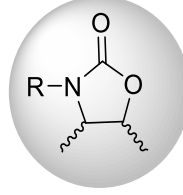


## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1.</b> Sülfonamid sentezinde kullanılan katalizörler ve reaksiyon verimleri .....	53
<b>Çizelge 2.2.</b> Tepkime optimizasyonunun farklı reaksiyon koşullarında verime etkisi...	55
<b>Çizelge 3.1.</b> Sentezlenen Sülfamat ve Karbonilsülfamat Bileşikleri .....	70
<b>Çizelge 3.2.</b> Sentezlenen Sülfamat ve Karbamat Diol Bileşikleri .....	92
<b>Çizelge 3.3.</b> Esteraz aktivitesinde kullanılan maddelerin kullanım sırası ve miktarları.....	100
<b>Çizelge 3.4.</b> Sülfamatlar ( <b>43, 48, 63, ve 61</b> ) karbonil sülfamatlar ( <b>81 ve 84</b> ), sülfonamidler ( <b>104, 105, 106, 107 ve 108</b> ) ve karbonil sülfamidler ( <b>109 ve 110</b> ) inhibisyon sonuçları .....	101
<b>Çizelge 3.5.</b> Sentezlenen diol bileşiklerin inhibisyon sonuçları .....	102
<b>Çizelge 3.6.</b> Asetilkolinesteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği .....	103

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Oksazolidinonlar



Oksazolidinon

#### Şekil 1.1. İmidazolidin-2-on

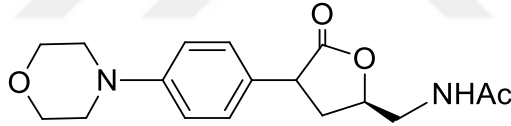
Azot, kükürt ve oksijen içeren 5-6 üyeli heterosiklik bileşikler tıbbi kimya ve ilaç kimyası alanında önemli bir yere sahiptirler. Bu makro moleküller ve türevleri antienflamatuvar (iltihap oluşumunu önleyen) antidepresan, antikanser, antimikrobiyal, antidiyabetik ve antiobezit gibi farklı biyolojik etkilere sahip ilaçların üretiminde rol oynamaları nedeniyle birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir.

Güncel olarak yayınlanmış birçok çalışmada görüldüğü gibi antimikrobiyal maddelere karşı - önemli bakteriyel patojenler de dahil- direnç probleminin giderek artmasına rağmen yeni geliştirilip piyasaya sürülen antibiyotiklerin sayısı geçen yıllar boyunca hızlı bir azalma eğilimine geçmiştir. 2003-2007 yılları arasında ABD de sadece 5 yeni antibakteriyel ilaç klinik kullanım için onay almıştır. Yeni antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesinde bu azalış başta olmakla birlikte antibakteriyel aktivite için belirlenen hedeflerin çoğuna etki eden ilaçların, toksisitesinin ve yan etkilerinin keşfedilmiş olması ve diğer pek çok faktör yer almaktadır (Moellering 2011).

Canlı biyokimyasında çok önemli bir yer tutan protein sentezinin erken dönemini inhibe eden antibakteriyel grubu oksazolidinonlar da hem heterosiklik yapıları açısından hem de biyolojik yönden son zamanlarda bilim dünyasında farklı bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bu alanda antibiyotik grubu olarak çok çeşitli oksazolidinon (Şekil 1.1) bileşik türevi

ihtiva etmemekle birlikte canlı biyokimyasında etki spektrumları çeşitlilik göstermektedir. Bu sentetik antibiyotik grubunun ilk keşfi 1987 yılında gerçekleştirilmiştir.

Hastane enfeksiyonu yapan gram pozitif bakterilerine karşı yapılan çalışmalar sonucu geliştirilmiş semi-sentetik ilaç grubudur. Grubun ilk üyesi linezolid olmakla birlikte, yapısı ve biyolojik etkileri aydınlatılmış üyeleri de mevcuttur. Bunlar Eperezolid, Posizolid, Radezolid, Sutezolid ve Tedizolid antibiyotik molekülleridir. Etki mekanizmaları kendilerine özgü olup protein sentezinin başlangıç aşamasını inhibe ederek bakteriyostatik (bakterilerin üremelerine mani olucu kimyasal, fiziksel, v.s. ajanlar) etki gösterirler. Spesifik olarak bakteride 30S ribozomuna yakın bir yerdeki 50S bölgesine bağlanır. Bağlanma sonucunda translasyonu başlatıcı temel unsur olan fonksiyonel 70S başlatıcı yapının, dolayısıyla da 30S başlatıcı kompleksin oluşmasını önleyerek protein sentezini inhibe eder (Anonim 2017).



Linezolid

**Şekil 1.2.** N-(((2R)-4-(4-morfolinofenil) -5-oksotetrahidrofuran-2-il) metil) asetamid molekülü

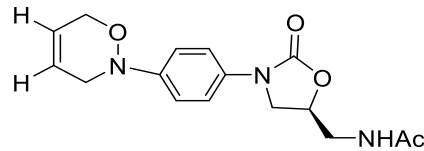
Linezolid; Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından kullanım onayı alan ilk oksazolidinon grubu antibiyotiktir. Sentetik antibiyotik olarak kullanılan bir ilaç 1990'larda keşfedilen ve ilk kez 2000 yılında kullanılmak üzere onaylanmış ilk ticari 1,3-oksazolidon türevi antibiyotiktir. Linezolidin en önemli faydası, diğer maddelere karşı direnç geliştirmiş organizmaların linezolide karşı çapraz direnç (benzer etkili antibiyotiklere karşı birlikte oluşturulan direnç) oluşturamadığı, yeni etki mekanizmasıdır (Lee *et al.* 2001). Bununla birlikte linezolid, özellikle canlılar arasında solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilen gram-pozitif patojenler (*Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*) ve bazı anaeroblara karşı da aktivite göstermektedir (Phillips and Abdel-



Hamid 2008). Ayrıca eperozolit, ranbezolit ve AZD 2563 adında üç yeni oksazolidinon grubu antibiyotik üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

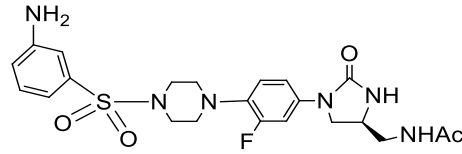
Linezolid protein sentezinin 70S ribozoma N-formilmetiyonil-tRNA'nın (fMet-tRNA) bağlandığı başlangıç basamağında translasyonu (m-RNA'nın okunması) durduran inhibitördür. Diğer antibiyotikler protein sentezinin uzatma basamağını hedef alan makrolitler ve streptograminlerdir (Zurenko 2001).

D'Andrea ve ark (2005), sentezledikleri türevlerin antibakteriyel aktivitelerini linezolid ve eperozolide karşı değerlendirmişlerdir. Linezolid molekülündeki (Şekil 1.2) benzen halkasının 4 konumundaki azot atomunun elektron verici özelliğinin değiştirilmesinin güvenlik profili için faydalı etkisi olduğu düşünülmektedir. Aşağıda Şekil 1.3'te gösterilmiş bileşik bu çalışmada en küçük ve en az süstitüe olmuş bileşiktir. Linezolid ile karşılaştırıldığında bu bileşik yaklaşık eşdeğer aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu bileşiğin florlu analogunun çalışmada kullanılan gram-pozitif bakterilere karşı linezolidten daha aktif olması tahmin edilmektedir. Nedeni çoğu oksazolidinon serisinde floro etkili bir süstitüenttir (D'Andrea *et al.* 2005).



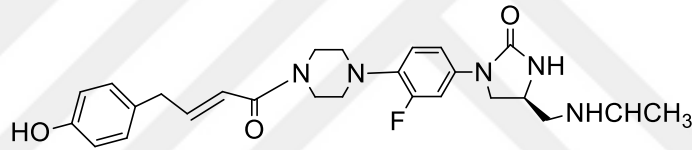
**Şekil 1.3.** (S)-N-((3-(4-(3,6-dihidro-2H-1,2-oksazin-2-il) fenil)-2-oksooksazolidin-5-il) metil) asetamid

Şekil 1.3'teki eperozolid türevi ise Hwang ve ark (2007) tarafından yapıya sülfonil grubu taşıyan anilin molekülü ilave edildiğinde meydana gelen yeni bir oksazolidinon türevinin antibakteriyel aktivitesinde artışa neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu bileşiğin yüksek aktivite göstermesi yapıdaki amin grubunun kuvvetli polaritesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Hwang *et al.* 2007).



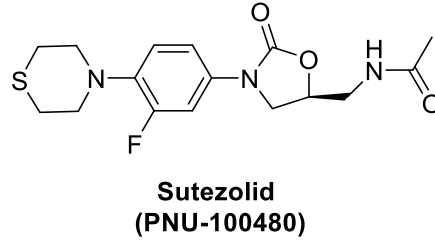
**Şekil 1.4.** Eperozolid türevi

Lohray ve ark (2004) sentezledikleri (Şekil 1.4) oksazolidinon türevlerini gram pozitif ve gram negatif bakterilerine karşı test etmiş ve en yüksek aktiviteyi aşağıdaki bileşikte elde etmiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre sinnamoil grubunun fenil halkası üzerindeki bazı grupları iyi tolere edilebileceğini ancak büyük hacimli grupların ve elektron çekici grupların aktivite kaybına neden olacağını belirtmişlerdir (Lohray *et al.* 2004).



**Şekil 1.5.** (S, E)-4-(((1L3-etil) amino) metil)-1-(3-floro-4-(4-(4-(4-hidroksifenil) büt-2-enoil) piperazin-1 il) fenil) imidazolidin-2-on

AZD-5847 ve AZD-2563 olarak da bilinen Posizolid, AstraZeneca tarafından geliştirilen In- vitro linezolide benzer etkinlik ve Sutezolide (Şekil 1.6) karşı *M. tuberculosis* İzolatlar ve TB fare modelinde etkili olup bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için araştırılan bir oksazolidinon türevli antibiyotiktir. Canlı biyokimyasında 2 mg/L konsantrasyonda, in- vitro (yapay-hücre dışı) olarak test edilen tüm gram-pozitif bakterilerin %98'ini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. AZD5847'nin *M. tuberculosis* karşı iyi in-vitro etkinliği ve çapraz direnç eksikliği, bu ajanı umut verici bir anti-TB ilaç adayı haline getirmektedir. Ayrıca diğer antibiyotik sınıflarına karşı direnci göz önüne alınmaksızın, tüm yaygın gram-pozitif bakterilere karşı mükemmel, hedefe yönelik bakterisidal (öldürücü etki) etkinliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir.

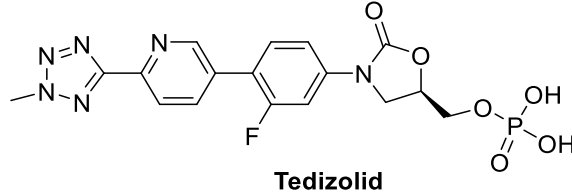


**Şekil 1.6.** Sutezolid molekülü

Sequella (Alene *et al.* 2018) 2000 yılından bu yana bilimsel bilgi birikimini tüberküloz (TB) ve küresel sağlık açısından önem arz eden diğer bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç türevlerini geliştirmek için çalışmalarını devam ettirmektedir. 2013'te Sequella, tüm oksazolidinonlar arasından tıbbın tedavisinde sınıfın en iyisi olarak onu seçen Pfizer'den dünya çapında sütezolid geliştirme haklarını lisansladı. TB halk sağlığı açısından büyük problem oluşturmuş ve bu alandaki problemlerin tedavisi tam olarak karşılanmamış tıbbi gereksinimdir. TB, her yıl yaklaşık 2 milyon insanı öldüren, tek bir etiyolojik ajan (TBC etkeni) ile ilişkilendirilebilen en fazla sayıda insan ölümünün nedenidir. Mevcut antibiyotik on yıllarca kötüye kullanımı ve yetersiz uyumu, dünya çapında TBC kontrol programlarını tehdit eden bir ilaç direnci salgını yaratmıştır. Çoklu ilaç direnci geliştiren TB'ye karşı etkinlik gösteren yeni ilaçlar ve tedavi rejimleri acilen geliştirilmelidir.

Sutezolid (Şekil 1.6) uyuşturucuya duyarlı ve ilaç dirençli TB'ye karşı umut verici bir faaliyet göstermektedir. Sutezolid (daha önce PNU-100480 olarak bilinir), diğer antibiyotiklere dirençli olan gram-pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlar için FDA onaylı olan linezolid ile eşzamanlı olarak tanımlanan bir oksazolidinondur. Bununla birlikte, sutezolid hem in-vitro hem de TB fare modelinde linezolidten daha iyi antimikrobakteriyel etkiye sahiptir. 1,3 Sutezolid, linezolidle kıyasla iyileştirilmiş bir güvenlik profiline sahiptir ve hem uyuşturucuya hassas hem de ilaç dirençli TB'ye karşı etkinliğe sahiptir. Standard TB tedavi rejimine sutezolid ilavesi önemli derecede iyileştirilmiş etkinlik sağladığı gözlemlenmiştir. TB'nin kronik fare modelindeki in-vivo çalışmaları, standart TB tedavisine sutezolid ilavesinin tedaviyi önemli ölçüde kısaltma

potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Akciğerlerdeki bakteri sayısını daha kısa sürede kısaltmakla kalmamış, aynı zamanda kısa süreli tedavi ile bir iyileşme sağlamıştır.

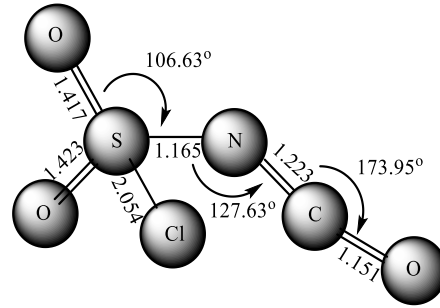


**Şekil 1.7.** Tedizolid molekülü

Tedizolid, Tedizolid, gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir protein sentezi inhibitörüdür. Linezolide benzer şekilde, 50S alt biriminin 23S ribozomal RNA'sına bağlanarak çalışır. Bu mekanizma üzerinden 70S başlatma kompleksinin oluşmasını ve protein sentezini inhibe eder. Tedizolid, bazı linezolide dirençli bakteri çeşitleri dahil, metisiline dirençli, zatürre etkeni ve vankomisine dirençli (yoğun bakım patojeni) ve birçok ilaca dirençli gram pozitif bakterilere karşı güçlü in-vitro etkinlik göstermiştir. Tedizolid (Şekil 1.7) günde bir kez dozlama yani kullanım ve ağızdan dönüşüme kolaylık sağlayan olumlu bir farmakokinetik profile sahiptir. Bugüne kadar yapılan klinik araştırmalarda, tedizolid ile tedaviye bağlı yan etkilerden mide bulantısı, tedizolid kullanımı ile ilişkili en sık bildirilen yan etki olmuştur.

Tedizolid, M. tüberküloz ile enfekte olmuş immortal makrofajlarına karşı test edilmiştir. Bu yeni nesil oksazolidinon hücre içi mikobakterilerin sayısını önemli ölçüde azalttığı yapılan laboratuvar ve klinik denemeleri sonucunda ortaya konulmuştur. Tedizolid, rifampin adı verilen tüberküloz antibiyotiği veya moksifloksasin gibi kinon grubu taşıyan antibiyotikler ile kıyaslanabilir şekilde iyi bir hücre içi öldürme aktivitesine sahiptir (Kisgen *et al.* 2014; Molina-Torres *et al.* 2014).

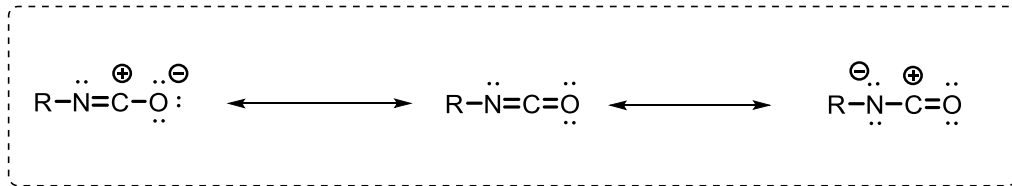
## 1.2. Klorosülfonil izosiyanat



**Şekil 1.8.** CSI molekülünün geometrik yapısı

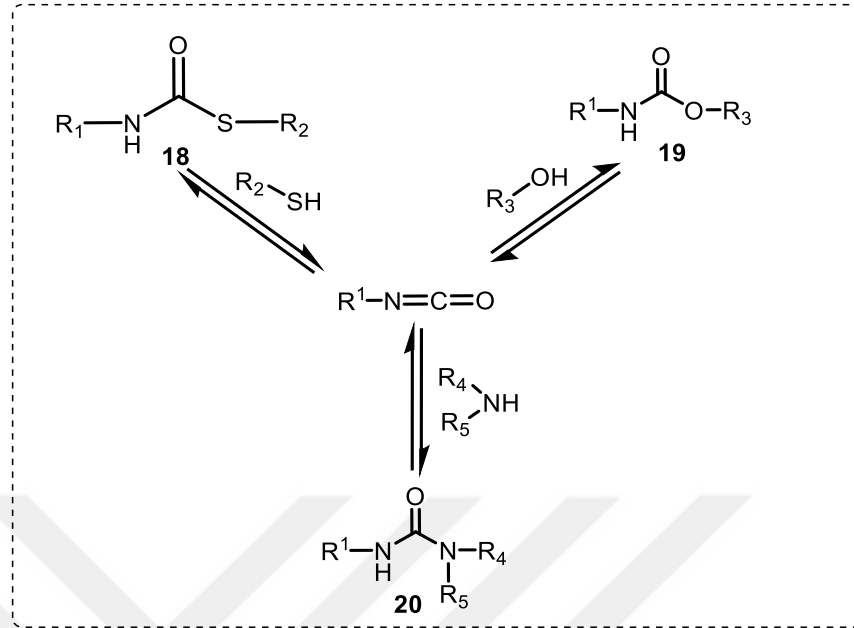
1848 yılında Wurtz tarafından keşfedilen izosiyanatlar, Curtius ve Hofmann gibi kimyagerler tarafından 19.yy esnasında sistematik çalışmalarla kendi kimyalarının önemini ortaya koydular.

Klorosülfonil izosiyanat Şekil 1.8 olarak da bilinen CSI, siyanojen klorürün (ClCN) kükürt trioksit (SO<sub>3</sub>) ile reaksiyonundan elde edilmektedir (Friedrich 1971). İki elektron çekici grup olarak karbon ve kükürt (IV) merkez bulundurmaktadır (Hirai *et al.* 1973). CSI, tıbbi açıdan önemli olan β-laktamların hazırlanması için önemli bir reaktif olmuştur (Hirai *et al.* 1973). SO<sub>2</sub>Cl grubu, bağlı olduğu amit grubundan kolayca hidroliz edilebilmektedir (Furman *et al.* 1999).



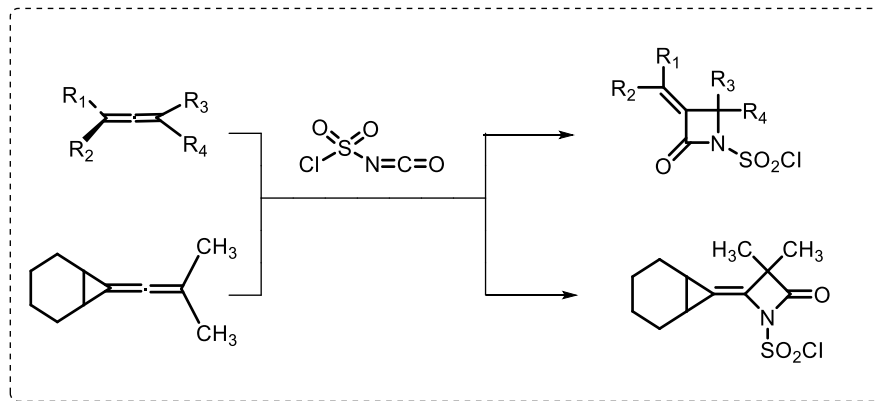
**Şekil 1.9.** İzosiyanat moleküllerinin rezonans yapısı

İzosiyanat bileşikleri tiyollerle reaksiyonu sonucu tiyoüretan (**18**), alkollerle reaksiyonu sonucu karbamat (**19**) ve aminlerle reaksiyonu sonucu üre (**20**) bileşiklerinin sentezlerine literatürde sıkça rastlanmaktadır (Şekil 1.10) (Delebecq *et al.* 2013).



**Şekil 1.10.** İzosiyanatların bazı bileşikler ile reaksiyonları

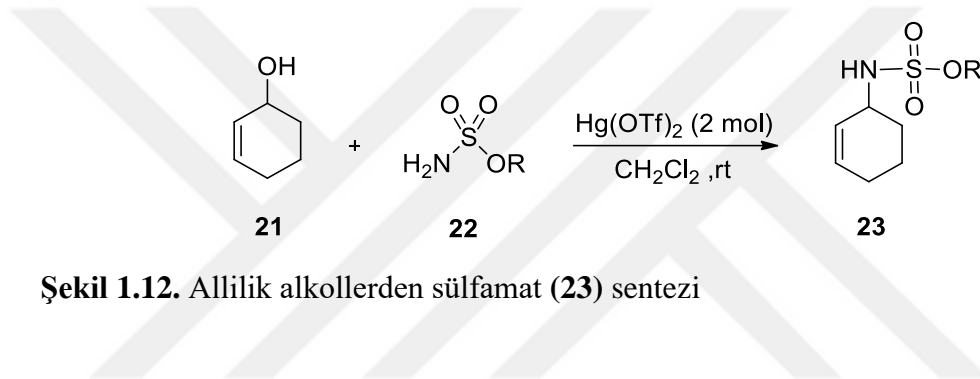
CSI ile yapılan bir başka çalışma ise allen molekülleri ile gerçekleşen katılma tepkimeleridir. Tepkime sonucunda [2+2] katılma ürünleri gözlemlenmiştir (Şekil 1.11) (Rasmussen and Hassner 1976).



**Şekil 1.11.** CSI'nın allenler ile reaksiyonları

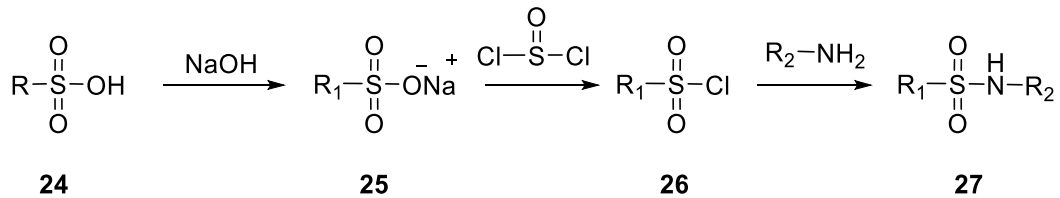
Karbon-azot bağı oluşturulan reaksiyonlar büyük önem taşımaktadır ve bu sebeple sülfamatların sentezine literatürde çok rastlanmaktadır. Sülfamatların sentezi allilik alkollerin (21) alil aminasyonu ile gerçekleşmektedir. Literatüre 2011 yılında

kazandırılan bu çalışmada allilik alkollerin aminasyonunda sülfamat (**22**) nükleofil olarak kullanılmıştır. Allilik alkolün civa(II)triflat katalizörlüğünde sülfamat ile olan reaksiyonu sonucu sülfamat (**23**) nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.12) (Yamamoto *et al.* 2011). Literatüre kazandırılan bu yöntemde sülfamat sentezi Civa katalizörlüğünde gerçekleşmektedir. Reaksiyonda civa tuzlarının kullanılıyor olması, yöntemi anti-çevreci yapmaktadır. Katalizörlerin geliştirilmesi ve kullanımı yeşil kimya alanında büyük önem taşımaktadır. Civa ağır metal olup bazı enzimleri inhibe ettiğinden dolayı toksik etki göstermektedir. Ayrıca civa zehirli ve pahalı bir maddedir.



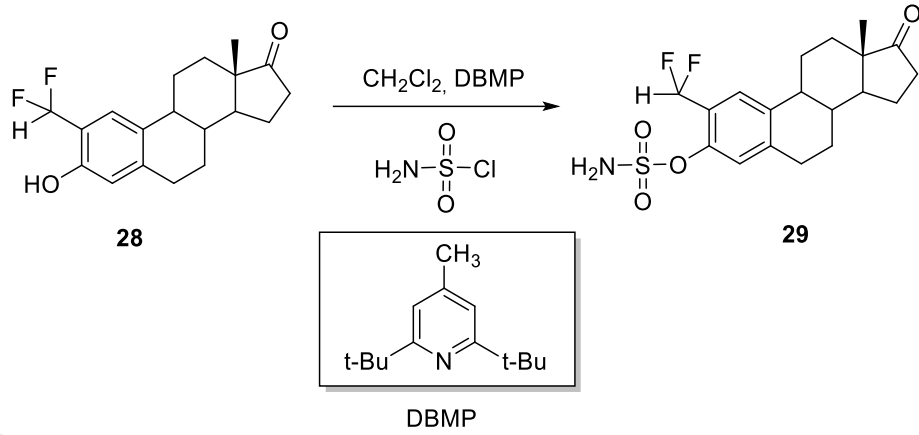
**Şekil 1.12.** Allilik alkollerden sülfamat (**23**) sentezi

Literatüre kazandırılan bu yöntemde ise sülfonik asitlerin (**24**) NaOH ile reaksiyonu sonucu sodyum tuzu (**25**) elde edilmiş ve bu tuzun tiyoniklorür ile reaksiyonu sonucu ilgili sülfoniklorür (**26**) bileşiği sentezlenmiş ve sülfoniklorür (**26**) bileşiğinin primer aminlerle reaksiyonu sonucu sülfonamid (**27**) nolu bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (van Ameijde and Liskamp 2000) (Şekil 1.13).



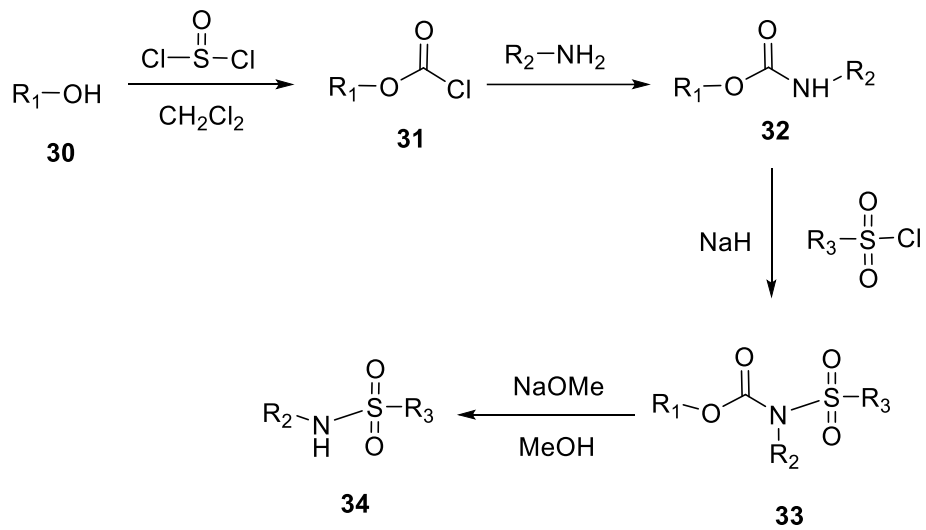
**Şekil 1.13.** Primer amininden sülfonamid (**27**) nolu bileşiğin sentezi

Literatüre 2004 yılında kazandırılan bu çalışmada sülfataz inhibitörü olarak kullanılan 2-diflorometilöstradiol-3-O-sülfamat (**29**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Reed *et al.* 2004) (Şekil 1.14).



**Şekil 1.14.** Alkollerden sülfamat sentezi

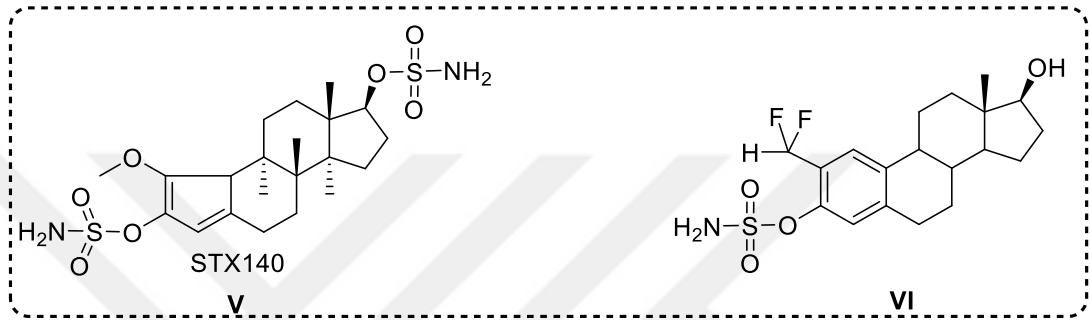
Literatüre 1997 yılında kazandırılan bu çalışmada alkol (**30**) tiyonil klorür ile (**31**) nolu açilklorürüne dönüştürülmüş ve bu açilklorürün primer amin ile etkileştirilmesi sonucu (**32**) nolu karbamat bileşiği sentezlenmiştir. Karbamat bileşiğinin sülfoniklorür ile reaksiyonu ve daha sonra hidrolizi ile sülfonamid bileşiği (**34**) sentezlenmiştir. Sülfonamid bileşiklerinin yapısal türevlerini sentezlemek amacıyla karbamat bileşiklerinin sentezi büyük önem taşımaktadır. Karbamat bileşiklerinde, fonksiyonel grupların artmasıyla çeşitli sülfonamid bileşikleri sentezlenebilmektedir (Raju and Kogan 1997) (Şekil 1.15).



**Şekil 1.15.** Karbamat bileşiklerinden sülfonamid sentezi



Sülfonamidler genel olarak bazik ortamda amonyak, primer aminler ve sekonder aminlerin sülfonil klorür ile tepkimesinden elde edilir (Andersen *et al.* 1979). Ancak, bazik ortamda yan tepkimelerinin fazla oluşu ve sülfonil klorürlerin elde edilme güçlüğü bu tepkimelerin kullanılma sıklığını azaltmaktadır. Örneğin disülfonamid (Şekil 1.16) primer amin ve amonyak tepkimesindeki başlıca yan üründür (Aslan 2008).



**Şekil 1.16.** Primer veya sekonder aminlerden sentezlenmiş disülfonitamid bileşikleri.

### 1.3. Sülfonamidler

Sülfonamidler,  $-SO_2NH_2$  grubu içeren organik sülfür bileşikleri olup, bakterilerin büyümesini önleyen antibakteriyel aktiviteye sahip, antimikrobiyal özellik gösteren bileşiklerdir. Sülfonamidlerin keşfi insan kemoterapitik tarihinin önemli bir dönüm noktasıdır (Cribb *et al.* 1996). Sülfonamidler, çeşitli fonksiyonel grupların amino grubuna eklenmesi, ikame edilmesi veya diğer amino gruplarındaki çeşitli ikamelerin değişen fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve antibakteriyel özelliklere sahip bileşiklerle etkileşimi sonucu meydana gelirler. Amfoterik, sülfonamidler genellikle zayıf organik asitler gibi davranırlar ve alkali sulu çözeltilerde daha fazla çözünürler.

Terapötik (tedavi edici) ilgi çekenler, 4.8-8.6 pKa değerlerine sahiptir. Parenteral (kas içi) uygulama için suda çözünebilir sodyum veya disodyum tuzları kullanılır. Sülfonamidlerin (örn. Sülfapirimidin grubu) bir karışımında, her bir bileşen ilaç kendi çözünürlüğüne sahiptir; Bu nedenle, sülfonamidlerin bir kombinasyonu aynı toplam konsantrasyonda tek bir ilaçtan daha fazla suda çözünebilmektedir. Bu klinik olarak kullanılan üçlü sülfonamid

karışımlarının temelidir. Sülfapirimidin grubu (sülfamirazin, sülfamerazin, sülfadiazin) haricinde N-4 asetillenmiş sülfonamidler, bunların asetile edilmemiş formlarından daha az suda çözünürlüğe sahiptir.

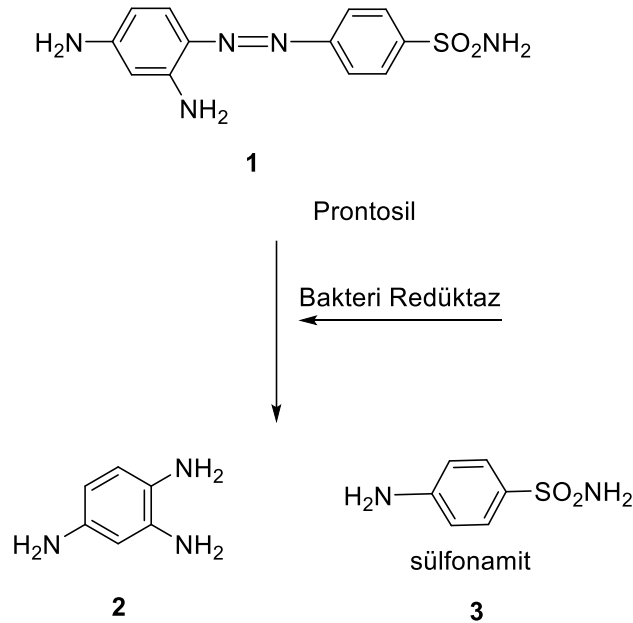
1935 yılında prontosil adlı boyanın in-vivo olarak aktif bir bileşik olan süfanilamide metabolize olduğu ve bu aktif bileşiğin farelerdeki streptokok (sıvı ortamda oluşan patojenik mikrokok) enfeksiyonlarını önlediği bulunmuştur. Bu gelişmeyi, sırasıyla 1939 ve 1941 yılında süfanilamid ve sülfadiazinin tedaviye girmesi izlemiştir. Böylece sülfonamidler insanlarda sistemik bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ilk kemoterapötikler olma ünvanını almışlardır. 1935 yılından bugüne kadar, biyolojik aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak, daha etkili ve daha az toksisite olan çeşitli türevde sülfonamidler sentezlenmiştir.

Daha sonraları, biyolojik etkiye sahip moleküllerin fiziksel yapılarına bağlı olarak kimyasal ve biyolojik proseslerin açıklanmasına çalışılmıştır. Bu süreçte, biyolojik çevrede bazı benzer moleküllerin ilaç ve toksik eğilimlerine bağlı olarak birçok çalışmada molekülün fiziksel özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Hansch ve Fujita'nın (1964) geliştirmiş olduğu bir yöntemle moleküllerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında bir ilişki olduğu ilk defa somut bir şekilde ortaya konulmuştur. Bundan sonra bilim adamları bir takım istatistiksel analiz yöntemleri kullanarak molekülün elektronik, sterik ve hidrofobik özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasında ilişkiye dair çok sayıda çalışmalar yapmaya başlamışlardır. Genel olarak bunlara QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) çalışmaları denilmiş ve Türkçe'de ise bu çalışmalar —Kantitatif Yapı - Etki İlişkileri çalışmaları olarak adlandırılmıştır (Aki-Şener and Yalçın 2003).

Sülfonamidler, geniş spektrumları nedeniyle çok sayıda endikasyonda uzun yıllardan beri tek başlarına kullanılabilen antibakteriyel ilaçlardır. Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı yüksek aktivite gösterirler. Penisilin ve diğer antimikrobiyal ilaçların elde edilmesi ve bakterilerin direnç kazanmasıyla sülfonamidlerin enfeksiyon tedavisindeki kullanımları azalmıştır. 1970'li yıllarda trimetoprim, tetoksoprim ya da

pirimetamin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle sülfometaksazolün kombinasyonu ile sülfonamidler spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler günümüzde özellikle üriner kanal ve solunum yolu enfeksiyonlarında, hayvan hastalıklarının tedavisinde ve ön korunmasında yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Özalp and E.A.D. 2002).

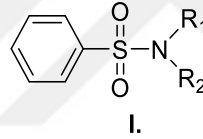
Gerhard Domagk (Domagk 1935) 1935 yılında prontosil (4-(2,4-Diamino-fenilazo)-benzenesülfonamid) adlı kırmızı azo boyasının in-vivo aktivitesi olduğunu belirlemiş ve kan zehirlenmesinde tedavi amacı ile kullanmıştır. Bu çalışmaları ile Domagk, 1939 yılında Nobel bilim ödülünü almıştır. Tedavinin başarılı olmasıyla sülfonamid grubu içeren prontosilinin kemoterapik etkisi üzerine araştırmalar artmıştır. 1936 yılında prontosilinin antibakteriyel etkisinin, redüktif hidrolizi ile oluşan sülfonilamitten kaynaklandığı saptanmıştır. Devam eden çalışmalarda bugüne kadar 5000'den fazla sülfonamid sentezlenmiş fakat günümüzde bunlardan sadece 33 tanesi genel ilaç kullanımına sunulmuştur. Prontosilden sülfonamid oluşumuna ilişkin reaksiyon Şekil 1.17'de verilmiştir.



**Şekil 1.17.** Prontosilden sülfonamid oluşum reaksiyonu

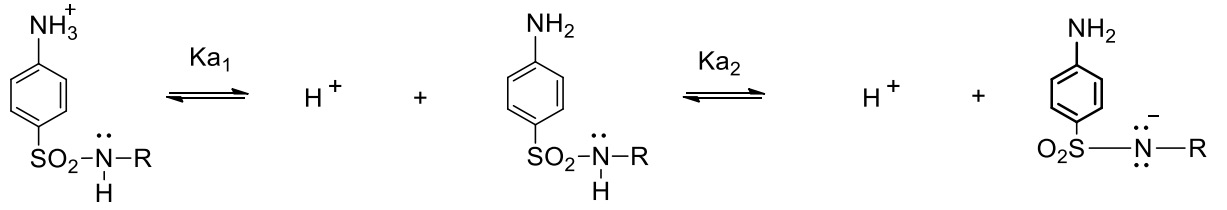
### 1.3.1. Sülfonamitlerin kimyasal yapıları ve iyonlaşma sabitleri

Sülfonamitler genellikle beyaz renkli, acı tatta ve kristalize toz halindedirler. Serbest asit formları suda çözünmez, etanol ve asetonda kısmen çözünürler. Bu bileşiklerin sodyum tuzlarının sudaki çözünürlükleri fazladır. Safrada ve serum gibi biyolojik sıvılarda yüksek çözünürlüğe sahiptirler. Sülfonamitler kimyasal olarak kararlı bileşiklerdir. Sülfonamitlerin asit baz özellikleri pH'ya bağımlı çözünürlüğünü, antibakteriyel aktivitesini ve farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Sülfonamitler (Şekil 1.18) protonlanmış formlarında oldukça aktiftirler sübtitüe sülfonamitler, aromatik amino grubu azotu ve amido grubu azotu üzerinden sübtitüsyonlarla hazırlanırlar. Amido grubu azotunun sübtitüsyonu sonucu oluşan sülfonamit türevleri antibakteriyel aktiviteye sahiptir ve bu bileşikler ilaç olarak kullanılmaktadırlar.



**Şekil 1.18.** Sülfonamitlerin genel yapısı

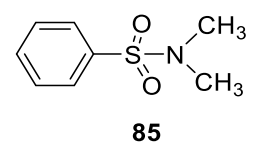
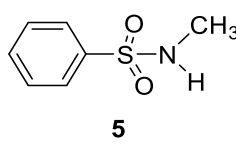
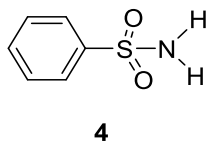
Sülfonamitlerin iyonlaşma sabitleri ile bakteriostatik (Bakterilerin üremelerine mani olucu kimyasal, fiziksel, v.s.) aktiviteleri arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sülfo grubu ilaçların iyonik formu, nötral formundan daha aktiftir. Sülfonamitlerin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde, pKa değeri 7 civarında (fizyolojik pH) olan sülfonamitlerin optimum etki gösterdikleri belirlenmiştir. pKa değerinin azalması, fizyolojik pH'da anyonik formda bulunan ilaç miktarını ve dolayısıyla ilacın etkinliğini artırır. pKa değerleri 5 ile 9 arasında olan sülfo grubu ilaçlar etkin olarak kullanılabilirler. Bu pKa değerleri sülfonamit yapısında amido grubu üzerindeki R-grubunun değişmesiyle sağlanmaktadır. Sülfonamitler, SO<sub>2</sub> grubunun indüktif etkisinden dolayı amfoterik özellik gösterirler ve iyonlaşma adımları Şekil 1.19'da verilen tepkimedeki gibidir.



**Şekil 1.19.** Sülfonamid grubu bileşiklerin iyonlaşma adımları

$K_{a1}$  sülfonamid bileşiklerindeki aromatik amin ( $\text{H}_3\text{N}^+(\text{+})\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$ ) grubunun,  $K_{a2}$  ise sülfonik asit ( $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$ ) grubunun iyonlaşmasına aittir. Sülfonamid grubu bileşiklerinin  $\text{pK}_{a1}$  ve  $\text{pK}_{a2}$  değerleri sırasıyla 2-3 ve 5-8 arasındadır. pH, 3'ten küçük olduğunda bileşik protonlanmış formda ( $\text{H}_3\text{N}^+(\text{+})\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$ ); pH, 3-5 aralığında ( $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-R}$ ) formunda bulunur. Daha yüksek pH'larda ise anyonik ( $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-N}^-\text{-R}$ ) formdadır. Bu grup içinde sadece grubun en basit üyesi olan sülfonilamitin  $\text{pK}_a$  değeri 10 civarındadır.

Sülfonamidler, amido grubu azotuna bağlanan R-gruplarının sayısına göre primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılırlar. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel gösterimleri Şekil 1.20'de verilmiştir. Bu yapılardan tersiyer olanlar, iyonlaşabilen protonlara sahip olmadığı için asidik özellik göstermezler.

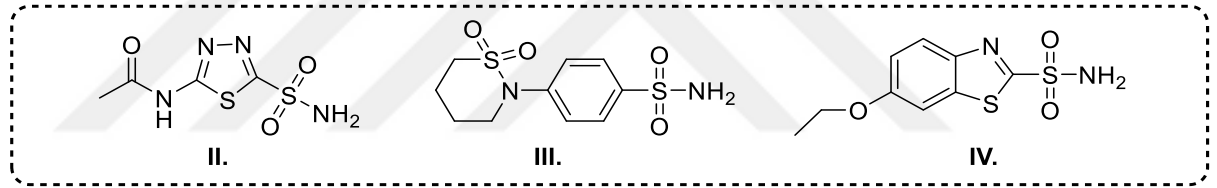


**Şekil 1.20.** Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel gösterimleri

Sülfonamidlerin yapısı amidlere benzemekle beraber; amidlerde ki karbonil (CO) grubu yerine sülfonamidlerde sülfonil ( $\text{SO}_2$ ) grubu bulunmaktadır. Sülfonamidler amidlerden ( $\text{pK}_a > 14$ ) daha kuvvetli, karboksilik asitlerden ( $\text{pK}_a = 3-5$ ) daha zayıf asitliğe sahiptirler. Amidlerden daha asidik davranmasının nedeni sülfonamidlerde oluşan konjuge bazın rezonans kararlılığı göstermesidir. (Şekil 1.19) Azot atomunun oksijene göre elektronegatifliğinin az olması, sülfonamidlerin karboksilli asitlere göre daha zayıf asidik özellik göstermesine neden olmaktadır (Perçin 2008).

### 1.3.2. Sülfonamid bileşiklerinin biyolojik önemi

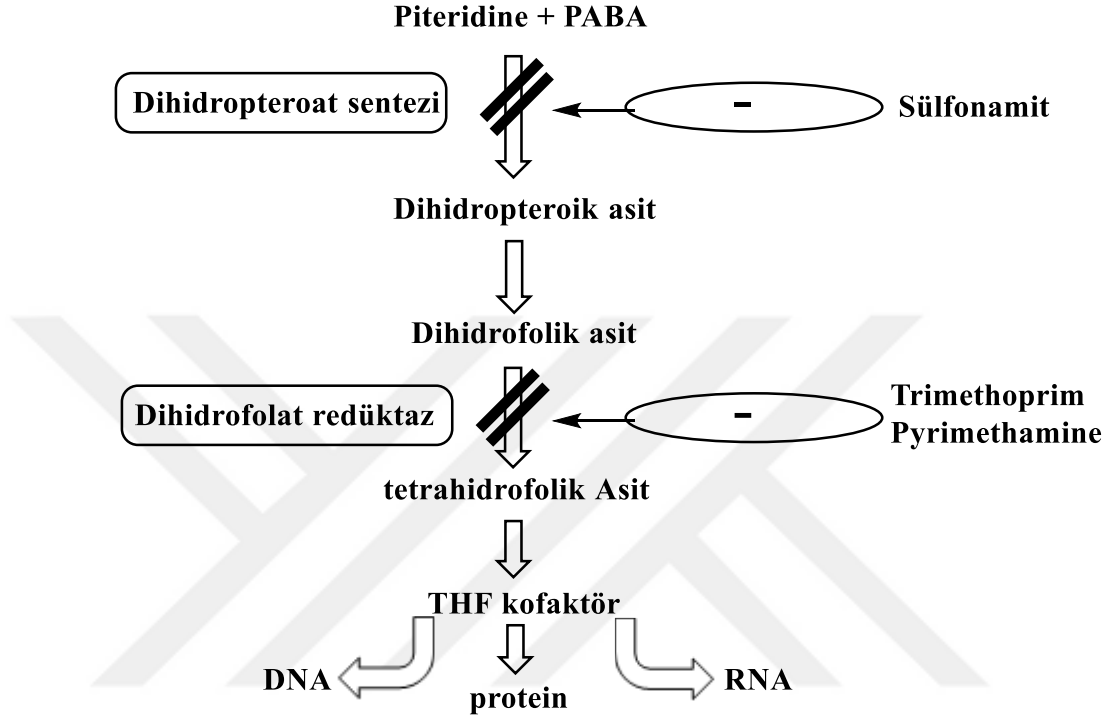
Sülfonamidler de önemli biyolojik aktif bileşiklerdir (Supuran *et al.* 2000). Birçok ilacın yapısı sülfonamid grubu içermektedir. Asetozalamid (diamox 6) karbonikanhidraz enziminin inhibitörü olup glokama (göz içi tansiyon) (Kaur *et al.* 2002), epilepsi (Lombroso and Forxythe 1959), hipertansiyon (Celebisoy *et al.* 2007), hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Sulfam (II) olarak adlandırılan sülfonamid bileşiğinin antikonvulsan yani vücuttaki istek dışı kasılmaları önleyen etkiye sahip olduğu epilepsi ve West sendromu (Debus and Kurlermann 2004) hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Yine karbonikanhidraz enziminin inhibitörü ve diüretik olan etokszolamid (III) glokama ve duodenal (IV) ulser (Puscas and Buzas 1986) tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (Şekil 1.21) (Akbaba 2013).



**Şekil 1.21.** Sülfonamid türevleri

Sülfonamidler, para-aminobenzoik asidin (PABA) yapısal benzerleri olup dihidrofolik asit (folik asit) sentezi için bir substrat olarak PABA'yı kolaylaştıran bir enzim olan dihidropterat sentetazı rekabette inhibe eder. Sülfonamidler PABA'nın yerini alan antimetabolitler (enzimi bloke eden ilaç) olup, pürin bazlarının biyogenezinde ve RNA oluşumu için gerekli olan diğer metabolik reaksiyonlarda blokaja neden olurlar. Yani sülfonamidler DNA ve RNA sentezini engelleyerek bakteriyostatik etki oluştururlar. Protein sentezi, metabolik süreçler ve büyümenin ve çoğalmanın engellenmesi, önceden oluşturulmuş (örn.Diyet) folikasiti kullanamayan organizmalarda oluşur. Etki bakteriyostatiktir, ancak idrarda görülebilecek yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal bir etki görülmektedir. Trimetoprim gibi diaminopirimidinler dihidrofolat redüktazı inhibe eder ve bu da folik asit sentez yoluna girer (Şekil 1.22). Bir sülfonamid ve bir

diaminopirimidin kombinasyonu duyarlı organizmalar üzerinde sinerjik, bakterisidal etkiler yaratır. Bu nedenle bu kombinasyon, bir "potentiatlanmış" sülfonamite denir.



**Şekil 1.22.** Pteridin ve PABA'dan çeşitli metabolitlerin oluşması sürecine sülfonamit ve trimethopriumun etkisi (Anonymous 2017)

Trimetoprim veya trimetoprim(antibiyotik) ve bir sülfonamit kombinasyonu için in-vitro optimal oran, mikroorganizma türüne bağlıdır, ancak genellikle bu oran 1: 20'dir. Bununla birlikte, piyasada bulunan müstahzarlar (kullanıma hazır duruma getirilmiş ilaç) hazırlanmış, muhtemelen enfeksiyon sahasında optimum oranda sonuçlanan farmakokinetik kaygılar nedeniyle 1: 5 oranını kullanmaktadır.

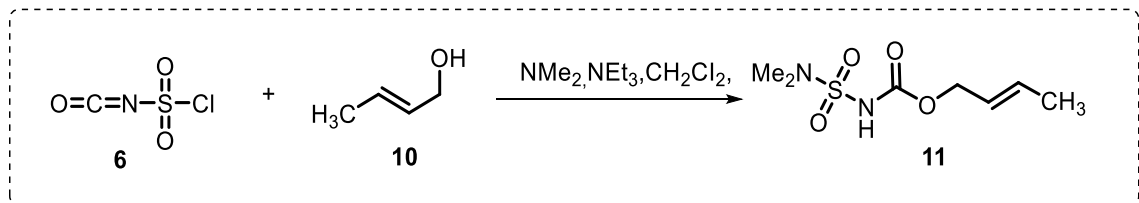
Sülfonamitler, organizmalar hızla çoğaldığı dönemde yani akut enfeksiyonların erken evrelerinde en etkilidir. Çoğalmayan bakterilere karşı aktif değildirler. Tipik olarak, sülfonamit tedavisinin etkileri belirginleşmeden önce gizli bir süre vardır. Bu gecikme süresi, bakterilerin mevcut folik asit, folinik asit, pürinler, timidin ve amino asitler deposunu kullanması nedeniyle oluşur. Bu depolar tükendiğinde bakteriostaz oluşur. Bakteriyel büyüme, PABA konsantrasyonu arttıkça veya sülfonamit seviyesi bir enzim

önleyici konsantrasyonun altına düştüğünde yeniden başlayabilir. Sülfonamitlerin bakteriyostatik yapısı nedeniyle, yeterli hücre ve humoral (vücut sıvısına ait) savunma mekanizmaları, tek ajan olarak kullanıldığında başarılı sülfonamit tedavisi için kritik önem taşır. Bakterisidal olan arttırılmış sülfonamitler bile, antibakteriyel etkinliklerinde zamana bağlıdır. Tüm sülfonamitlerin aynı etki mekanizmasına sahip olmalarına rağmen, etkinlik, farmakokinetik özelliği ve normal konsantrasyonlarda antimikrobiyal spektrum açısından farklılıklar görülmektedir. Farklılıklar, sülfonamitler arasında görülen fizyokimyasal özelliklerin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Sülfonamitlerin etkinliği, aşırı PABA, folik asit, timin, pürin, metiyonin, plazma, kan, albümin, doku otolizatları ve endojen protein bozunma ürünleri ile radikal bir şekilde azaltılabilir.

### 1.3.3. Sülfonamitlerin ve sülfamatların eldesi

Sülfonamitler genel olarak bazik ortamda primer aminlerin amonyak ile veya sekonder aminlerin sülfonil klorür ile tepkimesinden elde edilir (Andersen *et al.* 1979). Ancak bazik ortamda yan tepkimelerinin fazla oluşu ve sülfonil klorürlerin elde edilme güçlüğü bu tepkimelerin kullanımını sınırlamaktadır. Örneğin disülfonamit primer amin ve amonyak tepkimesindeki başlıca yan üründür (Aslan 2008).

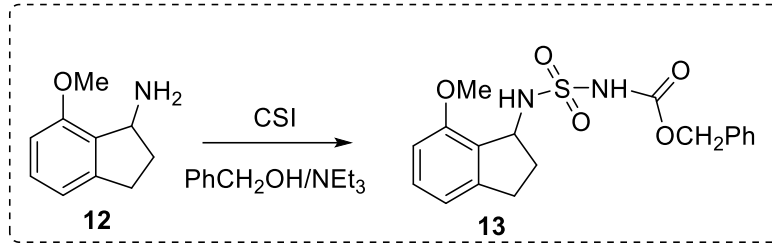
2016 yılında Bauer ve grubu tarafından yapılan bu çalışmada asiklik allil alkol (**10**) bileşiğinin klorosülfonil izosiyanat (CSI) ve NMe<sub>2</sub> ile bazik ortamda ilgili dimetilaminokarbonilsülfamid korunmuş allilik bileşiğin (**11**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Bauer *et al.* 2016). 2016 yılında yapılan bu çalışmaya benzer bir çalışmayı, bu tez kapsamında yaparak çeşitli sülfonamit ve sülfomatların sentezini gerçekleştirmiş olmamız, yöntemin güncelliği açısından önemli olduğu göstermektedir (Şekil 1.23).



**Şekil 1.23.** Asiklik allilik alkollerden CSI ile karbonil sülfonamit sentezi

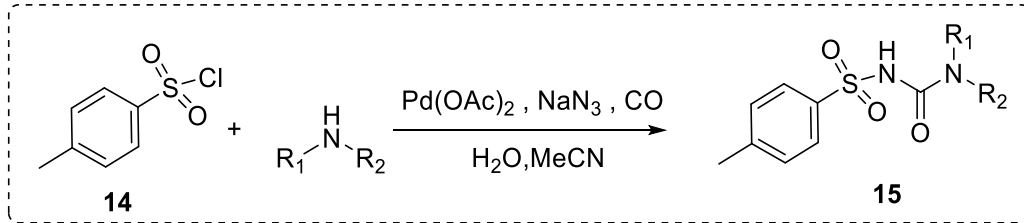


Akbaba ve grubu tarafından 2014 yılında yapılan bu çalışmada ise benzilik amin (**12**) bileşiği benzil alkol varlığında CSI ile reaksiyonu sonucu ilgili sulfamoil karbamat (**13**) bileşiği ve türevlerinin sentezleri literatüre kazandırılmıştır (Şekil 1.24) (Akbaba 2013).



**Şekil 1.24.** Benzilik aminlerden (**12**) sulfamoil karbamat (**13**) bileşiğinin sentezi

Zhao ve grubu tarafından 2016 yılında sülfonil üre sentezinin (**15**) yapıldığı bir başka çalışmada ise palladyum asetat, sekonder amin, Tosil klorür (**14**), karbon monoksit ve sodyum azit bileşiklerinin asetonitril:su karışımında reaksiyonu sonucu sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.25) (Zhao *et al.* 2016).



**Şekil 1.25.** Sülfonil üre bileşiğinin (**15**) sentezi

#### 1.4. Karbonik Anhidraz Enzimi

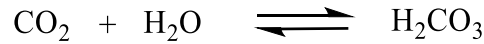
Karbonik anhidraz (Karbonat hidrolizaz, CA, E.C.4.2.1.1), bütün organizmalarda bulunan Zn<sup>2+</sup> iyonu içeren bir metaloenzimdir. İlk olarak, sığır eritrositlerinde keşfedilen karbonik anhidraz, canlılarda CO<sub>2</sub>'in hidratasyonunu ve HCO<sub>3</sub>'ın dehidratasyonunu katalizleyen bir enzimdir. (Supuran and Scozzafava 2001). Karbonik anhidraz (CA) canlılarda karbondioksitin hidratasyonu ve bikarbonatın dehidratasyonu reaksiyonlarının tersinir olarak katalize eden ve çinko içeren enzimlerdir. Karbonik anhidrazlar tüm yaşam

famlyalarında bulunmuştur. Hücre içi boşlukta, biyolojik membranlarda ve hücre dışı alan katmanlarında karbondioksit ve proton taşınmasını kolaylaştırmada önemli rolleri vardır. Ökaryotlarda solunum ve fotosentezden prokaryotlarda siyanat parçalanmasına kadar birçok süreçte rol alırlar (Maren 1967).

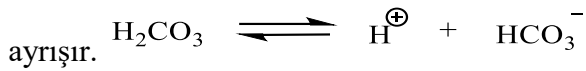
Karbonik anhidraz enzimi, genel olarak metabolik CO<sub>2</sub> transportunu sağlamanın yanı sıra, birçok dokularda H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> birikiminde de rol oynamaktadır. Bu dokular arasında böbrek, gastrik mukoza ve göz lensi sayılabilir. Bunlardan başka daha sonraki yıllarda enzim, insan eritrositleri, balık eritrositleri, sıçan eritrositleri, sıçan tükürüğü, sığır kemiği, sığır lökositleri, histokimyasal metotlarla tükürük bezleri, kaslar, beyin, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat, çeşitli bakteriler ve bitkisel kaynaktan saflaştırılmış ve birçok kaynaktan da karakterize edilmiştir. Enzimin memelilerdeki molekül kütlesi 30 kDa civarında olduğu tespit edilmiştir (Çoban *et al.* 2007).

### Reaksiyon mekanizması

Karbonik anhidraz aşağıdaki tepkimeyi katalize eder:



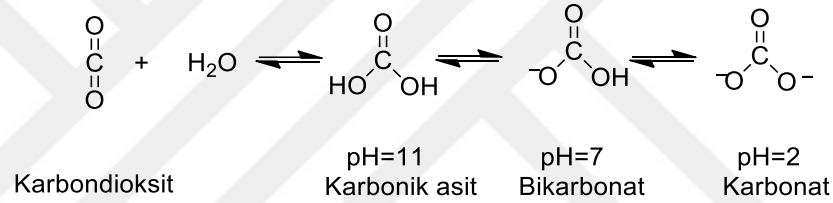
Olmasına rağmen burada oluşan H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kendiliğinden H<sup>+</sup> ve bikarbonat iyonlarına



Bu reaksiyon, geniş bir fizyolojik ve biyokimyasal süreçler için kritik olan gazlı ve iyonik türlerin değişimini içeren, doğadaki her yerde bulunur. Memeli karbonik anhidrazın etki mekanizması derinlemesine incelenmiştir. Enzim, iki aşamalı bir mekanizma kullanır: İlk aşamada, çinkoya bağlı bir hidroksit iyonunun karbon dioksit üzerinde nükleofilik bir saldırısı vardır; İkinci aşamada, aktif bölge, çinkoya bağlı su molekülünün iyonlaşması ve aktif sahadan bir protonun çıkarılmasıyla yenilenir. Aktif bölge iki şekilde olabilir: karbondioksitin hidrasyonunda aktif olan yüksek bir pH formu ve bikarbonatın dehidrasyonunda aktif olan düşük bir pH formunu içerir.

#### 1.4.1. Karbonik anhidraz enziminin fiziksel kimyasal ve kinetik özellikleri

Son birkaç yıldır karbonik anhidraz, enzimatik katalizleme basamaklarının aydınlatılmasında, önemli bir rol oynamaktadır. CA'nın, metabolizmada önemli rol oynamasının yanı sıra, çözelti ortamında kararlı olması ve optimum şartlar altında aktivitesi kaybolmadan uzun süre bekletilebilmesi gibi avantajlara özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Supuran and Scozzafava 2001). Karbonik anhidraz, CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> veya ortamın pH'sına göre HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ve CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> iyonları arasında dönüşümleri katalizleyen bir enzimdir. Düzlemsel bir molekül olan CO<sub>2</sub>'in H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'e kendiliğinden dönüşümü oldukça yavaştır (Şekil 1.26).

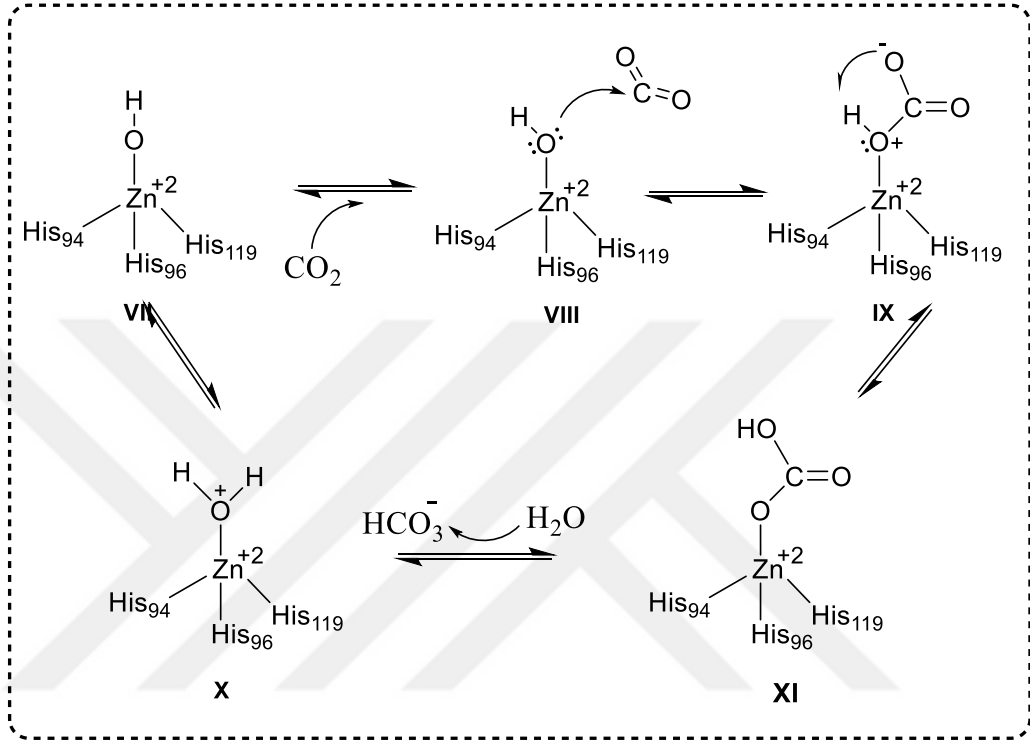


**Şekil 1.26.** Bikarbonatın farklı pH'larda gerçekleşen yavaş gerçekleşen dönüşüm reaksiyonları

Karbonik anhidrazın katalizlediği CO<sub>2</sub> hidrataz mekanizması basitçe Şekil 1.27'de gösterilmiştir. Birinci basamakta Zn<sup>2+</sup> iyonuna bağlı OH<sup>-</sup> grubundaki bağ yapmayan elektron çiftinin, CO<sub>2</sub> molekülüne nükleofilik atak yaparak, karbon-oksijen bağı oluşturması esnasında (VIII) π-bağı açılmaktadır (IX). Daha sonraki basamakta, negatif yüklü oksijen atomunun proton abstraktı (X) ve su girişi ile HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonu ayrılmaktadır.

Son olarak XI nolu bileşik bir H<sup>+</sup> iyonu kaybederek yeniden I nolu bileşiğe dönüşmektedir. CA, bu çok yavaş gerçekleşen dönüşüm reaksiyonlarını hücre içinde ve hücre dışındaki optimum şartlarda son derece hızlı bir şekilde katalizlemektedir. Karbonik anhidrazın yapısal olarak iki önemli özelliği vardır. Birincisi, aktif bölgede Zn<sup>2+</sup> iyonu ve ona bağlı bir OH<sup>-</sup> grubu ihtiva eder. Bu aktif bölge OH grubunun Zn<sup>2+</sup> iyonuna bağlanmasıyla oluşur. İkinci olarak, aktif bölge yakınlarındaki amino asitler, proton verici

ve proton gradienti oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir (Stams *et al.* 1998; Akincioglu *et al.* 2013).

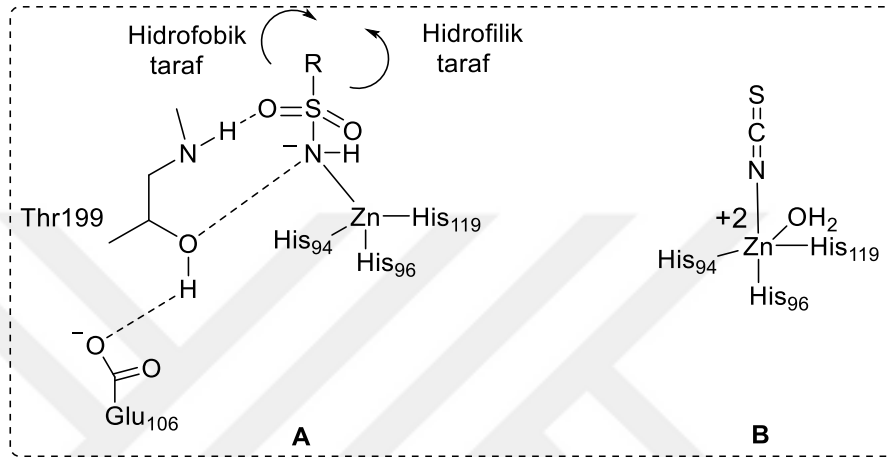


**Şekil 1.27.** Karbonik anhidrazın katalizlediği CO<sub>2</sub>-hidrataz mekanizmasının şematik olarak gösterilişi

#### 1.4.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri

Karbonik anhidraz enzimi, hidrataz aktivitesi yanında esteraz aktivitesine de sahiptir, ancak fizyolojik açıdan hidrataz aktivitesi daha önemlidir. Bu sayede organizmanın asit ve baz dengesinin düzenlenmesinde bu enzimin rolü büyüktür. Asit-baz dengesinin bozulduğu durumlarda, örneğin göz içi tansiyonunda, tümör oluşumu ve ilerlemesinde, CA enzim aktivitesine inhibitörler ile müdahale edilerek CA aktivitesini azaltmak sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu açıdan karbonik anhidraz inhibitörleri klinik olarak önemli bileşiklerdir (Puscas and Buzas 1986; Lindskog 1997; Supuran and Scozzafava 2001) Karbonik anhidraz inhibitörleri iki sınıfta incelenmektedir. Bunlardan birincisi, trigonal bipiramit yapısıyla enzimin metal kısmıyla kompleks yapmış anyonlar ve ikincisi,

tetrahedral yapıdaki çinko ligandı tarafından süstitüe edilmesiyle enzimin Zn(II) iyonuna bağlanan dallanmamış sülfonamidlerdir (Şekil 1.28). Sülfonamid grubundan ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) bir proton ayrılarak oluşan iyonik yapı hali ( $\text{SO}_2\text{NH}^-$ ), azot atomu üzerinden karbonik anhidraz izoenziminin Zn(II) iyonuna tetrahedral yapı ile bağlanmaktadır.



**Şekil 1.28.** Karbonik anhidraz inhibitör mekanizmasının şematik gösterimi (A: Tetrahedral Yapı-Yer değiştirme; B: Trigonal-bipramit Yapı-Katılma)

Karbonik anhidraz inhibitörleri, kimyasal olarak sülfonamid bileşiklerinin türevlerini oluşturan ilaçlardır. Glokom hastalığında, inhibitörler, doğrudan karbonik anhidraz enzimine etki etmek suretiyle, bu enzimi inhibe ederek ve daha düşük bir oranda asidoz oluşturarak hümor aköz salgılanmasını azaltarak göz içi basıncını düşürürler. Karbonik anhidraz inhibitörleri, sistematik olarak hastalara verildiklerinde akut glokomların kısa süreli tedavisinde fayda sağlarlar da, uzun süreli kullanımlarda genellikle yüksek görme kaybı riski taşıyan hastalar için kullanımı uygundur (Orağlı 2001).

Karbonik anhidraz enziminin en güçlü organik inhibitörleri,  $\text{R-SO}_2\text{NH}_2$  yapısına sahip aromatik veya heterosiklik sülfonamid bileşikleridir. Sülfonamidler açıklanan ilk CAİ'lerdi. O zamandan beri, benzer aktiviteye sahip olan diğer kimyasal maddeler, anti-konvulsantlar, anti-glokom ajanları, vazodilatörler ve diüretikler olarak önleme veya terapötik kullanım için değerlendirmeye başlamıştır. Güncel çalışmalar CAİ'lerin anti-kanser, anti-obezite ve anti-ağrı ajanları olarak kullanılabileceğini önermektedir (Supuran 2010; Supuran 2011).

### 1.4.3. Karbonik anhidraz inhibitörü olan sülfonamidler

Sülfonamidlerin, kolaylıkla iyonik yapı kazanmaları enzim üzerine inhibisyon etkisi için son derece önemlidir. Sülfonamidlerin enzimle etkileşmesi, öncelikle R-SO<sub>2</sub>NH- bileşiğindeki N atomunun karbonik anhidraz enziminin aktif bölgesinde bulunan Zn(II) ile iyonik bir etkileşimle bağlanması ile olurken, ikinci olarak da hidrofobik etkileşmelerle inhibitörün enzimin diğer kısımlarına bağlanması ile bu etkileşme tamamlanmış olur (Şekil 1.28) Sülfonamid grubu içeren bileşiklerin, karbonik anhidraz enzimine güçlü bir şekilde bağlanması ve enzimin aktivitesini düşürmesi (inhibitör özellik göstermesi), bu iki etkinin toplamının bir sonucudur. (Maren 1967; Lindskog 1997; Supuran and Scozzafava 2001).

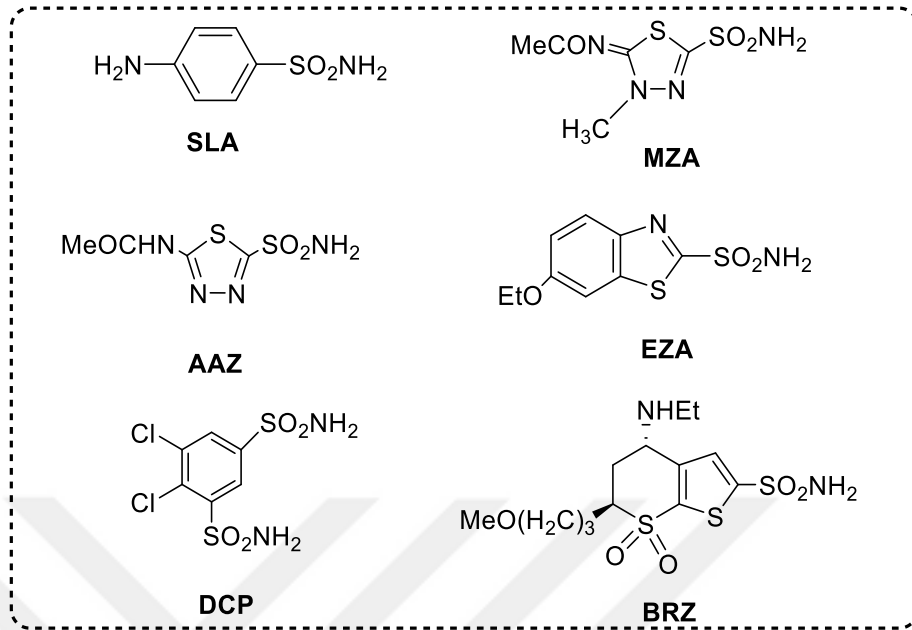
Karbonik anhidraz inhibitörü olan sülfonilamid (**SLA**), Mann ve Keilin (1940) tarafından keşfedildikten sonra ilaç olarak kullanılabilen yeni bileşiklerin sentezi için bilimsel anlamda bir dönüm noktası olmuştur. Örneğin, glokom tedavisinde enzim inhibitörü olarak kullanılan, sülfonamid bileşikleri, anti hipertansiyon ve diüretik tipi ilaçlar, antitiroit ilaçları, hipoglisemik sülfonamidler ve yeni tip antikanser ilaçlarıdır (Supuran and Scozzafava 2001; Supuran *et al.* 2003). Aromatik veya heterosiklik halkalı -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> yapısındaki sülfonamid bileşiklerinin yıllar önceki keşfinden bu yana karbonik anhidraz enzimine karşı güçlü inhibe etkisi olduğu görülmüştür.

Dört sistematik sülfonamid bileşiği karbonik anhidraz inhibitörü olarak uzun zamandır kliniklerde antiglokom ilaçları olarak kullanılmaktadır. Bunlar; asetazolamid (**AAZ**), metazolamid (**MZA**), ethokszolamide (**EZA**) ve diklorofenamide (**DCP**)'dir. Daha sonra, tümörlerin tedavisi için antikanser ilaç olarak, indisulam da (**IND**) (N-(3-kloro-7-indolil)-1,4-benzendisülfonamid, E7070) bu gruba katılmıştır (Şekil 1.29) (Supuran and Scozzafava 2000; Supuran *et al.* 2003).

Karbonik anhidraz inhibitörleri enzimi etkileyerek yüksek göz içi basıncını düşürürken, diğer dokulardaki hCA izoenzimlerinin inhibe olmaması için, göze lokal uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Bu sebepten dolayı, karbonik anhidraz enzimi

inhibitörlerinin lokal kullanımını 1989 yılında ortaya atılmış ve bu inhibitörlerin iyi tolere edildiği, göz içi basıncını düşürmede etkili olduğu görülmüştür. 1954 yılından beri sistemik yolla kullanılan asetazolamit, metazolamit, etoksozolamit ve diklorfenamit lokal bir etkiye sahip değildir (Supuran *et al.* 2000). İlk topikal karbonik anhidraz inhibitör olan Dorzolamit (**DZA**) 1995 Yılında Maren tarafından sentezlenmiştir (Maren 1995). 1998'de Aicon firması tarafından %'lik konsantrasyonda Azopt ticari adıyla tedaviye sunulmuş olan Brinzolamit (**BRZ**) ise diğer topikal karbonik anhidraz inhibitörlerindedir. Brinzolamit de, dorzolamit gibi hCAII izoenzimini bloke ederek hümeör aköz yapımını azaltan bir diğer topikal (deri uygulama) olarak kullanılan sülfonamit türevi bir ilaçtır (Mincione *et al.* 2011).

Karbonik anhidrazlar (CA'lar) hemen hemen tüm canlı organizmada bulunan çinko ( $Zn^{+2}$ ) metaloenzimleri olup, genetik olarak birbirinden farklı beş CA ailesi  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - ve  $\zeta$ -CA'lardır. İnsan CA'ları (hCAs),  $\alpha$ -ailesine aittir ve moleküler özellikler, oligomerik düzenleme, hücrenel lokalizasyon, organlarda ve dokularda dağılım, ekspresyon seviyeleri ve kinetik özelliklere göre on beş izoformda bulunur. Karbondioksit ve bikarbonat arasındaki karşılıklı dönüşümü katalize eden ve  $CO_2$  veya bikarbonat iyonunun solunumu ve taşınması,  $CO_2$  homeostazı, pek çok dokuda elektrolit salgılaması, biyosentetik reaksiyonlar, kalsifikasyon vb. ile bağlantılı diğer fizyolojik proseslerde yer alan CA'dır. Birçok çalışma, hCAs'ın çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermiştir ve bu enzimlerin anormal düzeyleri veya faaliyetlerinin genellikle farklı insan hastalıklarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Son yıllarda birkaç CA izoenzimi, tasarım için ilginç hedefler haline gelmiştir.



**Şekil 1.29.** Kliniklerde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri

Sülfonamidlerin metabolizmada birçok etkilerinin yanında, düşük maliyet, düşük toksisite ve mükemmel aktiviteye sahip olmaları da önemlidir. Sülfonamidler insanlarda glom kom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte bazı türevlerinin birçok tümör hücrelerinin büyümesini engelleyen güçlü inhibitörler olduğu da belirlenmiştir (Sugrue 2000; Supuran *et al.* 2000).

#### 1.4.4. İnorganik inhibitörler (anyon ve katyonlar)

Yapılan çalışmalarda birçok tek değerlikli anyonun CA enzimi üzerinde inhibisyon etkisi gösterdiği bulunmuştur. Sığır CA ile yapılan esteraz aktivitesi denemelerde artan etkinliğe göre,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_3^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{CNO}^-$ ,  $\text{HS}^-$ ,  $\text{CN}^-$  anyonlarının p-nitrofenilasetat hidrolizini inhibe ettikleri görülmüştür. Bu inhibitörlerin karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri, düşük pH'larda artmakta ve aynı pH'da ise CAII izoenzimine karşı daha fazla inhibisyon etkisi göstermektedir. Tek değerlikli anyonların bu özelliğinden yararlanarak, afinite kromatografisi ile izoenzimleri ayırmak için elüsyon çözeltisi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca insan eritrosit karbonik anhidraz izoenzimlerinin,  $\text{CO}_2$  hidratasyon



reaksiyonlarında  $Pb^{2+}$ ,  $Ag^+$  >  $Zn^{2+}$   $Cd^{2+}$  ve  $Cu^{2+}$  ağır metal iyonları tarafından inhibe edilirken  $Hg^{2+}$ ,  $Se^{4+}$  ve  $Co^{2+}$  iyonları tarafından da aktive edildiği bulunmuştur.

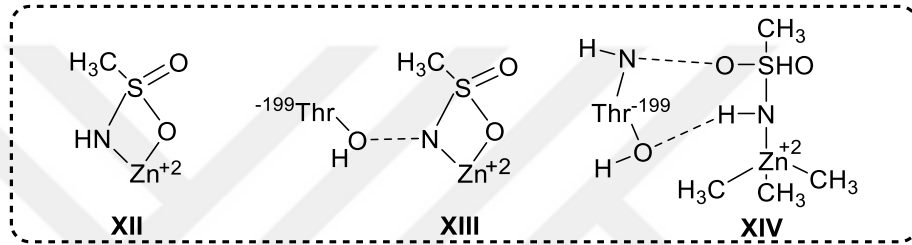
#### 1.4.5. Organik inhibitörler

Karbonik anhidrazın en güçlü organik inhibitörleri aromatik ve hetero aromatik sülfonamidlerdir. Sülfonamidler,  $R-SO_2NH_2$  kimyasal yapısına sahiptir. Burada R, genellikle aromatik ve hetero aromatik halka sistemidir. Sülfonamidlerin en çarpıcı özelliklerinden birisi;



denklemine göre kolaylıkla iyonik yapı kazanmalarındır. Bu özelliği, CA enzimi üzerine inhibisyon etkisi için son derece önemlidir. Sülfonamidler, hidrofilik bölgelere ilaveten, aromatik ve heteroaromatik hidrofobik bölgelere sahiptir. Sülfonamidler,  $RSO_2NH^-$  deki N atomu ilk olarak, CA enziminin aktif bölgesinde bulunan  $Zn^{2+}$  ile iyonik bir bağlanma gerçekleşir, ikinci olarak da hidrofobik etkileşmelerle inhibitörün enzime bağlanması tamamlanmış olacaktır. Sülfonamidlerin karbonik anhidraz enzimine güçlü bir şekilde bağlanması bu iki etkinin toplamının bir sonucudur. Sübstitüe ya da alkil sülfonamidlerin enzime bağlanması sırasında yalnızca hidrofobik etkileşimler olduğu için, aromatik ve heteroaromatik yan grubu taşıyan sülfonamidlere göre daha zayıf inhibitörlerdir. İnorganik anyonlarda ise yalnızca hidrofilik bağlanma sonucu olduğundan, CA için sülfonamidler kadar güçlü bir inhibitör değillerdir. Sülfonamidlerin CA'ya bağlanması konusundaki teorik bir çalışmada, ilk olarak,  $Zn^{2+}$  tek başına düşünüldüğü zaman, metal iyonuna azot ve oksijen atomlarından koordine olduğu belirlenmiştir. İkinci olarak, bu bağlanmaya aktif bölgede bulunan tirozin (thr 199)'de düşünüldüğünde sülfonamid molekülündeki  $-NH$  grubu ile thr-199 arasında bir hidrojen bağı oluşarak daha kararlı bir yapı meydana gelmektedir (Şekil 1.28). Son olarak, CA'nın aktif bölgesindeki bağlanmada rol alan thr-199'un yanında üç histidin grubu da düşünülerek yapılan çalışmalarda, Zn-O bağı kararsız hale gelerek, dörtlü koordinasyon metal kompleksi oluşur. Bunun sonucu olarak sülfonamid oksijeni, thr-199'un NH grubu ile bir hidrojen

bağı yaparak, en kararlı konformasyonu meydana getirmektedir Şekil 1.30. (XIV). Bu teorik hesaplamalar, enzim-inhibitör kompleksinin (HCAII-asetazolamit) X-ray yapı analizi ile uyum halindedir. Sülfonamitler arasındaki inhibitör aktivitesi farkını ortaya koymak için, Roughton ve arkadaşları, yapı aktivite ilişkileri ve enzim-inhibitör bağlanma serbest enerjilerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar, sülfonamit türevlerinin enzim ile farklı şekilde Vander-Waals etkileşmelerinden dolayı Ki değerlerinde önemli fark olduğunu göstermiştir.



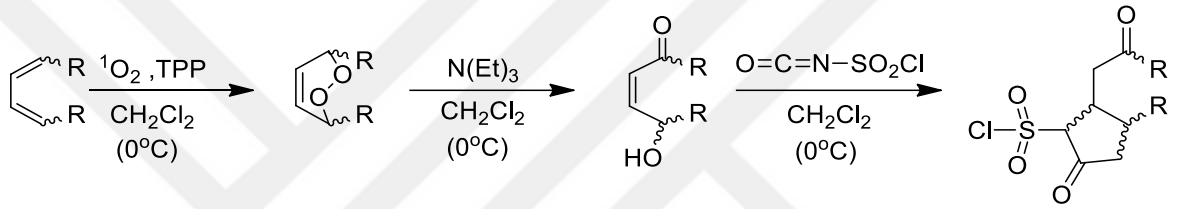
**Şekil 1.30.** Sülfonamitlerin karbonik anhidraz enzimine bağlanması

### 1.5. Çalışmanın Amacı

Canlı biyokimyasında çok önemli bir yeri olan protein sentezi inhibitörü olarak reaksiyon gösteren oksazolidinonlar; Linezolid, Eperezolid, Posizolid, Radezolid, Ranbezolid, Sutezolid, Tedizolid gibi türleri mevcut olup bu bileşiklerin yapısal özellikleri ve biyolojik fonksiyonları açıklığa kavuşturulmuştur. Linezolid bu grubun ilk üyesi olup Türkiye’de 2006 yılında ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca oksazolidinonlar, antibiyotik ve antibakteriyel olarak bilinen birçok ilacın iskelet yapılarında yer almaktadır. Literatürde çok farklı metotlarla oksazolidinon sentezi mümkün olmakla birlikte, bilinen yöntemler genellikle kullanım alanı sınırlı ve çok spesifik fonksiyonel gruplar içeren oksazolidinon türevlerinin oluşumuyla sonuçlanmaktadır.

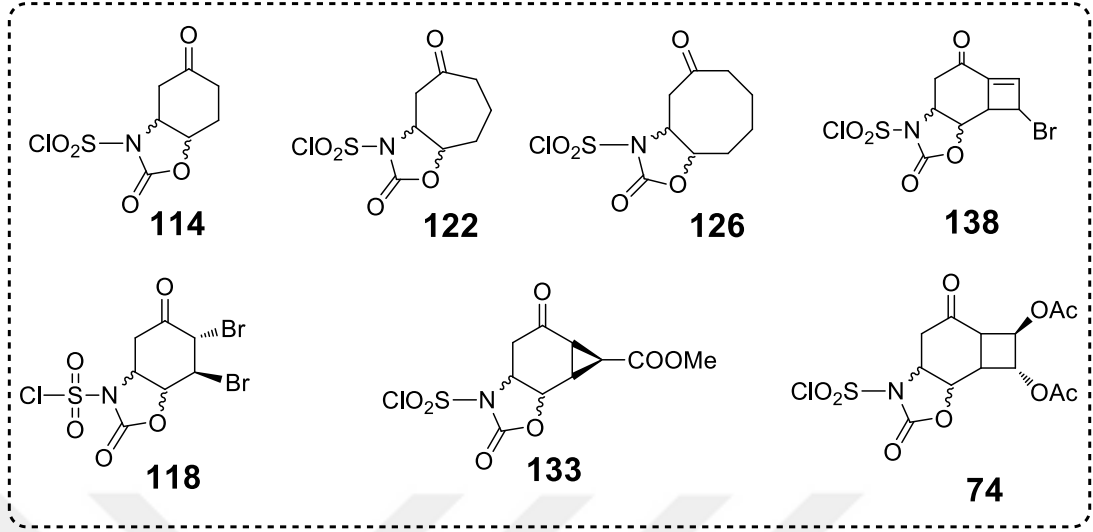
Bu tez çalışmasında; çok amaçlı kullanılabilir ve başka türevlere kolaylıkla dönüştürülebilir anahtar konumundaki oksazolidinon türevlerinin sentezi için yeni bir metot geliştirilmiştir. Bu metod, literatürde bilinmemekle birlikte, metodun ürün verimliliğinin yüksek oluşu ve sentezi gerçekleştirilen moleküllerin kararlılığı açısından

ayrı bir önem taşımaktadır. Oksazolidinon türevlerinin sentezi için öncelikle çeşitli dien molekülleri sentezlenerek ya da satın alınarak, ilgili dienler fotooksjenasyon reaksiyonu ile endoperoksit ara ürünlerine dönüştürülecektir. Ardından endoperoksit molekülü uygun bazlarla açılarak hidroksiketonlarına dönüştürülecektir. Bu kademedeki kiral bazlar da kullanılarak endoperoksit molekülünün enantiyo saf olarak açılması hedeflenmektedir ve saf oksazolidinon türevlerinin sentezi için bu kademe kullanılacaktır. Son kademedeki ise hidroksi ketonların klorosülfonil izosiyanat molekülü ile tepkimesinden ilgili oksazolidinonların sentezi gerçekleştirilecektir.



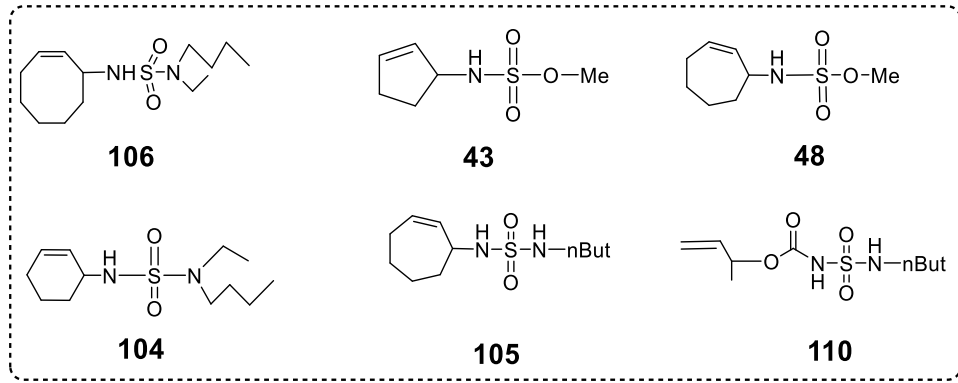
**Şekil 1.31.** Sentezlenecek oksazolidinon bileşiklerinin sentez planı

Şekil 1.31’de çalışmamızdaki oksazolidinonların genel sentez yöntemi verilmektedir. Bu yöntem literatürde bilinmemekle birlikte farklı oksazolidinon türevlerinin sentezine olanak sağlaması açısından ve hedef molekülün türevlendirilmeye elverişli yapısından dolayı önem arz etmektedir. Çalışmamızda öncelikle rasem oksazolidinon türevleri sentezlenecektir. Optikçe saf moleküllerin sentezi ise endoperoksit oluşum basamağından sonra ilgili peroksit uygun kiral bazlarla açılarak enantiyo saf ya da rasem oksazolidinon moleküllerin sentezi hedeflenmektedir (Şekil 1.32).



**Şekil 1.32.** Sentezlenmesi planlanan oksazolidinon bileşikleri

Sülfonamidler ve sülfomatların azot ve sülfonat grubu, bu bileşiklerin türevlendirilmesinde önemli fonksiyonel gruplardır. Literatürde son yıllarda bu bileşik gruplarının çeşitli sentezleri gerçekleştirilmiştir. Yine bu tez çalışmasında grubumuz tarafından ilgili allilik alkoller sentezlenmiş ya da hazır alınarak literatür tarafından bilinmeyen bir yöntemle çeşitli sülfomat ve sülfonamidlerin sentezi gerçekleştirilecektir. İlgili yöntemde allilik alkollerin sentezi yapıldıktan sonra, moleküle bağlı olarak oda şartlarında veya tuz/buz banyosunda CSI ile reaksiyonundan sonra reaksiyon karışımına sülfomat için metanol sülfonamid için çeşitli amin türevleri ilave edilerek, hedeflenen bileşiklerin sentezi sağlanacaktır (Şekil 1.33). Sentez çalışmasından sonraki kademede, oksazolidinon ile sülfomat ve sülfonamid türevlerinin karbonik anhidraz I ve II izo enzimine karşı inhibisyon aktivite analizleri yapılacaktır.



**Şekil 1.33.** Sentezlenmesi planlanan sülfamat ve sülfamit bileşikleri

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

### 2.1. Singlet Oksijen

Aktif oksijenin önemi ilk olarak Heidelberg Üniversitesi'nden bir (asistan profesör) olan Hans Kautsky tarafından 1931'de gösterilmiştir ve özellikleri 25 yıl boyunca araştırılmaya devam edilmiştir. Kautsky'nin orijinal deneylerindeki fotosensitizer, silika jel üzerine adsorbe edilen boya trypaflavine molekülüydü. Kautsky, oksijenin varlığının trypaflavinin floresansını söndürdüğünü veya sekteye uğrattığını tespit etti ve aynı sistemde silika jel üzerine adsorbe edilen renksiz trypaflavinin yeşilini (löko boyası) normal parlak yeşil forma dönüştürdüğünü gözlemledi. Kautsky, enerjinin optik olarak uyarılan trypaflavine molekülünden moleküler oksijene aktarıldığını ve sonuçta elde edilen aktif oksijenin trypaflavinin oksidasyonundan sorumlu olduğunu doğru bir şekilde kanıtlamış oldu. Kautsky tarafından belirlenen kararsız, enerji bakımından zengin aktif oksijen, tekli moleküler oksijen ya da singlet oksijen ( $^1O_2$ ) 'dir. Bir reaktif ara ürün olan singlet oksijen yüksek enerjili oksijen molekülü olup gerek kimyasal reaksiyonları gerekse biyokimyasal transformasyonları açısından son derece önemlidir (Kautsky 1933).

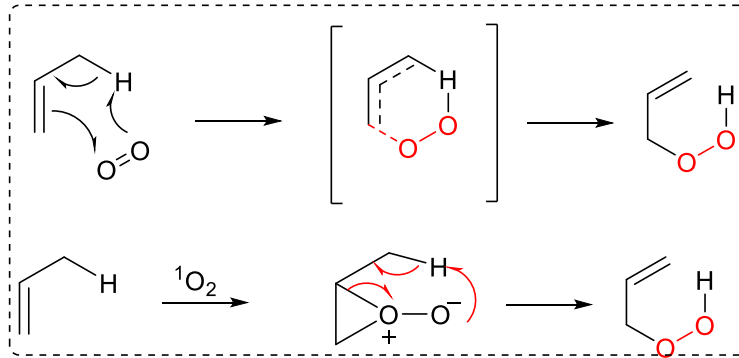
Singlet oksijen yapısında eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte dönme yönlerinin farklılığından dolayı oksijenin yüksek reaktif formudur ve oksijenden daha hızlı bir biyolojik moleküldür. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip oksijene geri dönebilir. Bu özelliği sayesinde 1,3 dienler ve alfa pozisyonu konum ve enerji açısından uygun olan çift bağların oksidasyonu üzerinde yüksek verimle reaksiyon göstermektedir. Bizler de bu tez çalışmamızda allilik alkoller ve 1,3-dienleri singlet oksijen metoduyla yüksek verimlerle ilgili hidroperoksit ve endoperoksitlerine dönüştürmeyi başardık. Özellikle 1,3-dienlerin bazlar ile reaksiyonu sonucu, düzenlenmesiyle literatürde bulunmayan bazı hidroksi ketonların (117), (132), (137), (69), (73) sentezine imkân sağlaması açısından metodun avantajını bir kez daha ortaya koymaktadır.

## 2.2. Singlet Oksijenin Reaksiyonları

$^1\Delta$  singlet oksijenin kimyasal reaksiyonları triplet oksijeninkinden oldukça farklılık gösterir. Triplet oksijende elektronlar eşleşmemiş halde ve farklı orbitallerde aynı spinli konumda bulunurken singlet oksijende ise elektronlar aynı orbitalde ve zıt spinli olarak yönlendirilmişlerdir. Dolayısıyla singlet oksijen kimyasal reaksiyonlarda çoğunlukla çift bağ gibi davranmakta ve çok kolay katılma tepkimesi verebilmektedir.

### 2.2.1. En (1,3) Katılması

Bu reaksiyon singlet oksijenin  $\alpha$ -konumunda hidrojen içeren ikili bağlara katılarak farklı doymamış C-C bağlarını ve hidroperoksitleri oluşturmasıyla sonuçlanır. En katılması ilk olarak Schenk tarafından 1953 yılında keşfedilmiştir. En-tepkimesi için birden fazla mekanizma önerilmesine rağmen en çok karşılaşılan eş zamanlı mekanizma ile perepoksit mekanizmasıdır (Şekil 2.1).

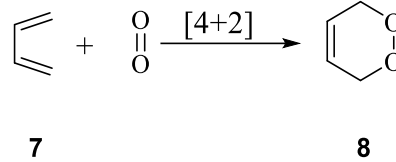


Şekil 2.1. En-tepkimesi için eş zamanlı ve perepoksit mekanizmaları

### 2.2.2. [4+2] Diels-Alder katılma reaksiyonu (Endoperoksit)

[4+2] katılması reaksiyonu singlet oksijenin cis 1,3-dien sistemine ya da aromatik hidrokarbon gibi elektronca zengin türlere diels-alder türü atak yapması sonucu 1,4 siklik endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır (Şekil 2.2). Bu reaksiyon tek kademedede

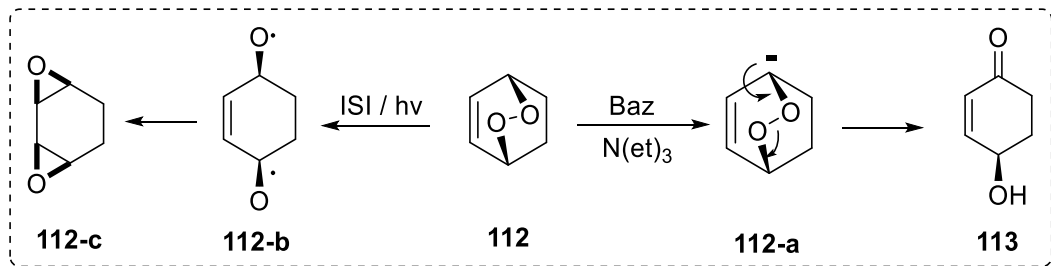
gerçekleşmekte ve her iki oksijen atomu dien sistemine aynı taraftan bağlandığından dolayı oksijen atomlarının konfigürasyonları da cis olarak yönlendirilmiştir.



**Şekil 2.2.** Singlet oksijenin [4+2] katılma reaksiyonu

### 2.3. Bisiklik Endoperoksitlerin Kimyasal Dönüşüm Reaksiyonları

Doymamış bisiklik endoperoksitler sentetik uygulamaları bakımından önem arz eden moleküllerdir. Peroksit grubunun ısı, ışık veya uygun bazlar eşliğinde transformasyonu ile organik kimya ve biyokimya açısından önem arz eden birçok molekülün sentezini kolaylaştırması singlet oksijen yönteminin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Endoperoksitlerin önemli reaksiyonlarından birisi de uygun bazlar eşliğinde oksijen-oksijen bağının açılarak hidroksi ketonlara dönüşmesidir. Bizler de bu çalışmamızda, singlet oksijen yardımı ile sentezlenen birçok farklı endoperoksit ara ürününü trietilamin ve DBU gibi bazlar ile açarak ilgili hidroksiketonların sentezini gerçekleştireceğiz. Bu reaksiyonun oluşum mekanizması hakkında netlik olmasa da bir kaç sistem için önerilen mekanizma aşağıdaki şekilde (Şekil 2.3) gösterilmiştir. Bu mekanizmaya göre dönüşüm sonucu oluşan epoksit (**112-c**) ve -OH grubunun (**113**) konfigürasyonunun yönü endoperoksit molekülüyle (**112**) aynı yöne doğrudur (Balcı 2009).



**Şekil 2.3.** Bisiklik endoperoksitlerin ısı/hv veya baz eşliğinde transformasyonları

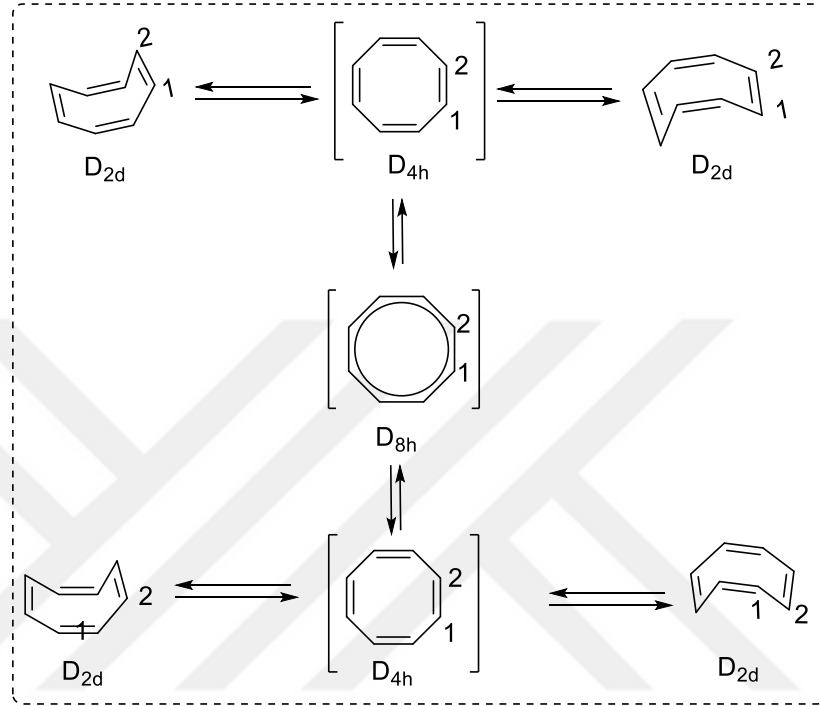


#### 2.4. Siklooktetraen Molekülünün Yapısı ve Sahip olduğu Dinamik Prosesler

Siklooktetraen (SOT) ilk olarak 1911'de Willstätter tarafından hazırlanmıştır (Willstätter and Waser 1911). O zamanlarda benzen molekülünün yüksek kararlılığından dolayı üzerinde kimyasal bir takım denemelere imkan vermemesinden dolayı benzenle çalışmaları zora sokuyordu. Bununla birlikte SOT'nin çift bağlarda olduğu gibi elektrofillere karşı oldukça reaktif olduğu gözlemlendikten sonra SOT üzerine yapılan çalışmalar önemli dercede artmıştır. SOT'nin elektrofillere karşı reaktif oluşunun temel nedeni yapısının düzlemsel olmayan küvet şeklinde olmasından kaynaklanmaktadır. Konjuge sistemdeki komşu "p orbitalleri" arasında tam örtüşmenin meydana gelmemesi nedeniyle, yakın çift bağlar arasındaki dihedral açı, kristal yapıda  $56^\circ$ 'dir. Bundan dolayı  $\pi$  bağları birbirleriyle tam örtüşmeyi sağlayamadığı için SOT'nin konjuge çift bağları ikili karakteri taşımaktadır (Bordner *et al.* 1972).

SOT'nin tarihsel sentezinden yirmi yıl sonra Hückel moleküler orbital teorisini  $\pi$ -elektron yaklaşım yöntemini kullanarak monosiklik konjuge sisteme uyguladı ve  $(4n + 2)$   $\pi$ -elektron sistemlerinin periyodik olarak delokalizasyonunun olağandışı stabiliteye neden olduğu açıkladı (Hückel 1931) Bu durum şimdi nonaromatiklik olarak tanımlanmaktadır. Teori, aynı zamanda,  $4n\pi$ -elektronlu siklik  $\pi$ -konjuge sistemlerin en yüksek dolu MO'sının bir çift yarı dolmuş ve dejenere olan bağlanmamış orbitallerden oluşması gerektiğini öngörüyordu. Buna göre,  $4n\pi$  elektronların siklik konjügasyonuna göre enerji açısından olumsuz olduğu düşünülmektedir. Aslında, siklobütadien ve siklopropenil anyon gibi bazı  $4n\pi$  elektron sistemleri, aromatik bileşiklerin stabilizasyon karakteristiklerine kıyasla bileşiğin güçlü bir oranda dengesizleşmesine neden olmuştur. Breslow, bu tür sistemleri tanımlamak için anti-aromatiklik terimini önermiştir (Breslow 1968; Breslow 1973). Hückel MO kuramına dayandırılarak, düzlemsel ve delokalize  $D_{8h}$  yapısına sahip SOT'nin  $8\pi$  elektron sisteminin üçlü taban durumuna sahip olduğu tahmin edilmektedir. Öte yandan, düzlemsel ve konjuge bağlı  $D_{4h}$  yapısı,  $D_{8h}$  yapısının sınır orbitallerinin bozulduğu bir Jahn- Teller bozulması ile ortadan kaldırıldığı kapalı bir kabuk halindeki singlet durumuna sahip olmalıdır. Bu tekli  $D_{8h}$  ve  $D_{4h}$  yapıları, SOT'nin çift bağ kayması ve halka inversiyonunun muhtemel geçiş halleridir (Şekil 2.4). Buna

göre, hem çift bağ kayması hem de halka inversiyonu için engeller SOT'nin antiaromatik olmasının enerjik yönüyle ilişkilendirilmelidir.



**Şekil 2.4.** SOT'un  $D_{2d}$  ve  $D_{4h}$  yoluyla halka inversiyonu ve çift bağı geçişinin şematik çizimleri ile  $D_{8h}$  geçiş durumları

Aromatiklik ve antiaromatiklik çalışması için diğer önemli kriterler bileşiklerin manyetik özellikleriyle ilgilidir. Aromatik bileşikler, diatropik halka akımlarını bağ uzunluğu eşitlemesi ile sürdürürken, antiaromatik bileşikler, lokalize yapılara rağmen paratropik halka akımlarını sürdürürler. Sonuç olarak, diatropik halka akımları, asiklik referans bileşiklerin toplamından diamanyetik duyarlılığın yükselmesine neden olur (Dauben *et al.* 1968; Gomes and Mallion 2001; Nishinaga *et al.* 2010). SOT Şekil 2.4'te gösterildiği gibi üç ana yapısal değişmeye uğrar.

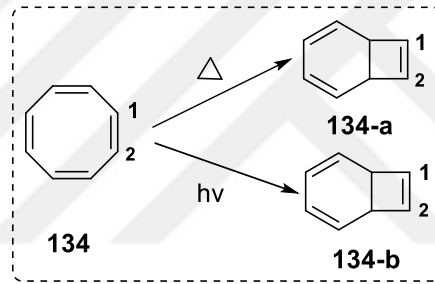
Halka inversiyonu

II- bağ kayması

Sigma tropik kayma

Bu üç dinamik prosese sahip olmasından dolayı dien ve dienofillerle değişik reaksiyonlar vermesi olasıdır. Halkada  $\pi$ -bağ kayması ve halka inversiyonundan dolayı küvet konumunda olan geçiş olarak düzlemsel siklooktatetraen ( $D_{8h}$ ) oluşturur. SOT'nin valens izomeri bisiklo[4.2.0<sup>1,6</sup>]okta-2,4,7 trien (BİSOT) ile dengede olduğu deneysel olarak belirlenmiştir. 100°C'de BİSOT'un SOT molekülü yanında yaklaşık olarak %0.01 olduğuda tespit edilmiştir.

SOT perisiklik reaksiyonları sonucu disrotatorik ve konrotatorik olarak kapanma meydana gelir. Termal olarak  $6\pi$ -disrotatorik kapanma, ışık eşliğinde ise  $4\pi$ -disrotatorik kapanma gerçekleşmektedir (Şekil 2.5).

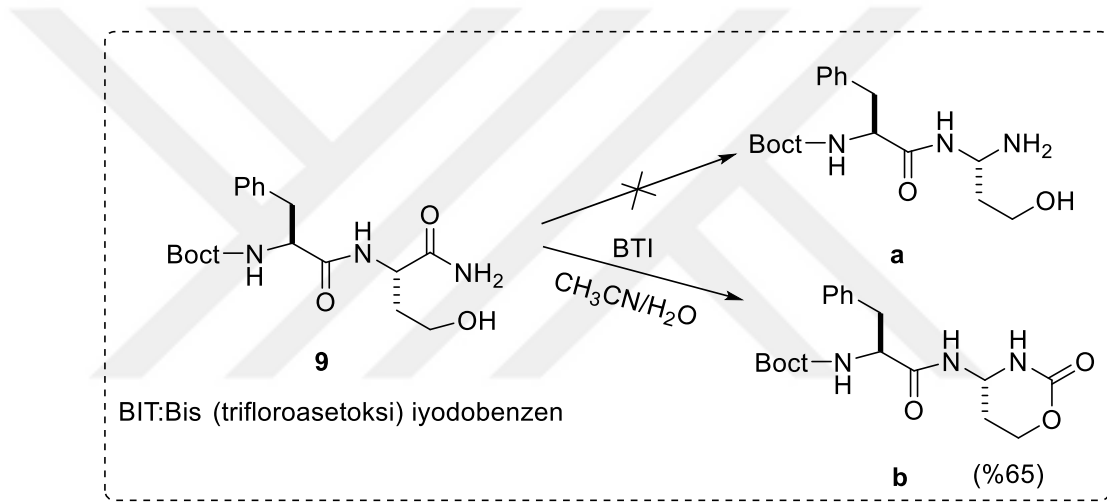


**Şekil 2.5.** Siklooktatetraen molekölün valens izomeri

BİSOT yapısının oluşturulmasının önemi [2+4] diels-alder katılma reaksiyonu için gerekli düzlem-dien sistemi SOT ile sağlanamadığı halde valans izomer olan BİSOT yapısı ile sağlanmaktadır (Kara 1993). Bizler de SOT ile yaptığımız çalışmamızda planar-dien türevlerini  $Hg(OAc)_2$  ve moleköl brom gibi farklı reaktiflerle elde etmeyi başardık. SOT temelli elde edilen okszolidinon moleküllerinin türevlendirilmeye müsait oluşu sentezi daha da önemli kılmaktadır. (Gollinick and Schenck 1967). Sentezini gerçekleştirdiğimiz bisiklik dien sistemlerinin kararlı olması ve verim açısından kantitatif olarak elde edilmeleri yöntemin etkililiği açısından önem arz etmektedir.

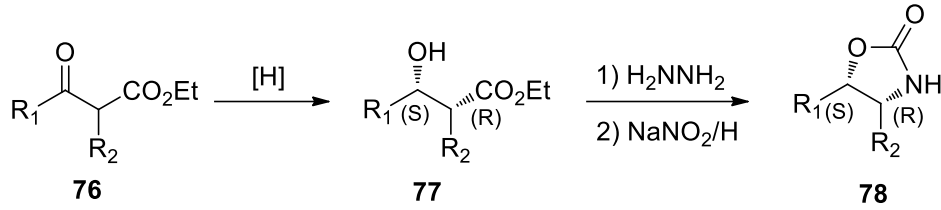
## 2.5. Oksazolidinon Sentezleri

Yu ve arkadaşları tarafından (Şekil 2.6) 2000 yılında yapılan çalışmada  $\beta$ -hidroksipropiyon- amidlerden Hofmann düzenlenmesiyle 2-oksazolidinonların sentezi kantitatifte yakın verimlerle (%96) gerçekleştirilmiştir. Sentez çalışması asetonitril içinde ılıman şartlarda bis (trifloroasetoksi) iyodobenzen (BTI) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yu'nun yaptığı çalışmada hem çözelti ortamında hem de katı fazda 2-oksazolidinonların sentezinin gerçekleştirilmesi yöntemin önemini ortaya koymaktadır.



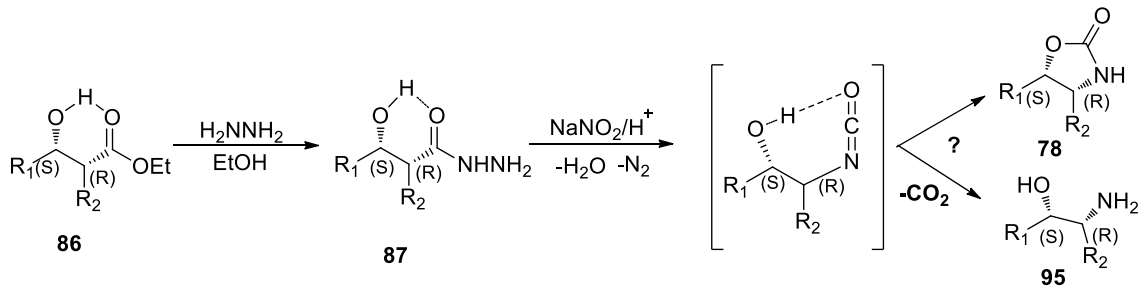
**Şekil 2.6.**  $\beta$ -hidroksipropiyonamidlerden oksazolidinon sentezi

Bu çalışmada, Yu ve ekibi bir Hofmann düzenlenmesi (Şekil 2.7) yoluyla  $\gamma$ -hidroksibutiramid 9'u  $\gamma$ -aminoalkol (a) 'ya dönüştürmeyi amaçlamışlardır. Çalışma grubu daha sonra asetonitril ve sudan oluşan karışık bir çözücü içerisinde Hofmann düzenlemesini gerçekleştirmek için bis (trifluoroasetoxy) iyodobenzen (BTI) reaktifini kullanmaya karar vermişlerdir. Sonuç olarak, bu koşullar altında  $\gamma$ -hidroksibutiramid 9'dan hedefledikleri (a) ürününün değil %65 verimle (b) oksazolidinon ürününün oluştuğu gözlemlenmiştir. Yu ve ekibi bu koşullar altında baskın reaksiyonun çözücü su molekülü tarafından beklenen nükleofilik ataktan ziyade, komşu hidroksi grubunun intramoleküler saldırısı ile sonuçlanan bir oksazolidinon türevinin oluştuğunu gözlemlenmiştir (Yu *et al.* 2001).



**Şekil 2.7.** β-keto esterlerden kiral oksazolidinon sentezi

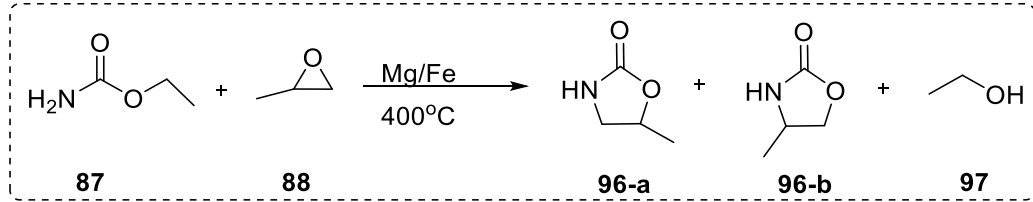
Bertau ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada, β-keto esterlerden başlayarak kiral mono ve bisiklik 4- ve 4,5-sübstitüe (78) 2-oksazolidinonların yüksek stereoseçici sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen homokiral β-hidroksi esterler, *Saccharomyces Cerevisiae* (tomurcuklanan bir maya türü) ile biyolojik olarak indirgendikten sonra hidrazinlerine dönüştürülmüştür. Daha sonra NaNO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup> ile muamele edilince 2-oksazolidinonlar (%99) ve (>%99) ee oranlarında elde edilmişlerdir. Halka oluşumu esnasında stereomerkezlerdeki konfigürasyon tamamen korunarak, düşük enerjili altılı geçiş kompleksi üzerinden ilerlediği ifade edilmiştir (Bertau *et al.* 2001) (Şekil 2.8).



**Şekil 2.8.** β -keto esterlerden kiral oksazolidinon sentezinin mekanizması

Shang ve arkadaşları (Şekil 2.9) 2012 de yaptığı çalışmada epoksitler ve karbamatlardan 2-oksazolidinonların sentezinde kullanılmak üzere manyetik özellik gösteren Mg/Fe oksit ikilisini karakterize ederek, birlikte çöktürme yöntemi ile hazırlamışlardır. Katalitik sonuçlar 1 molar Mg/Fe'nin 400°C'de kalsine edilmiş katalizörün üstün katalitik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Shang ve ekibine göre katalizör manyetik olarak ayrıştırılabilir olması, geri dönüştürülebilmesi ve bir devreden çıkarmadan beş kez tekrar kullanılabilirliği bu yöntemin avantajlarından. Optimize edilmiş koşullar altında,

çeşitli 2-oksazolidinon türevleri (**96**) izole edilmiş ve yüksek verimler ile sentezler gerçekleştirilmiştir (Shang *et al.* 2012).

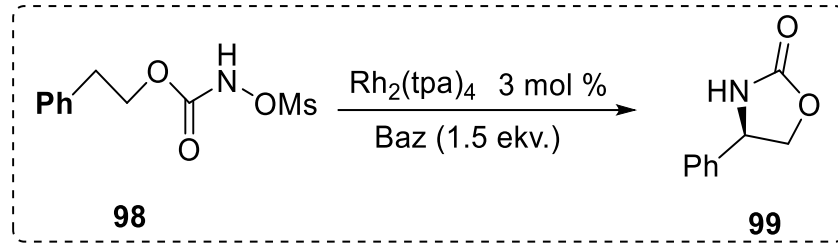


**Şekil 2.9.** Epoksitlerden oksazolidinon sentezi

N-mesiloksikarbamatlar, rodyum(II) karboksilat katalizörlerinin varlığında yüksek verimlerle oksazolidinonları oluşturmak üzere intramoleküler C-H aminasyon reaksiyonlarına girmektedirler. Tepkimede potasyum karbonat kullanılır ve tepkime çevreci koşullar altında gerçekleştirilir. Böylece biyolojik açıdan yan ürün olarak bozunabilir potasyum mesilatlar meydana gelir. Bu yöntem elektron fazlalığı ve eksikliği olan, aromatik ve heteroaromatik oksazolidinonların yüksek verimle oluşmasını sağlamaktadır.

Lebel ve çalışma grubunun (2017) yaptığı çalışmada ilk olarak 2-feniletanol'den türetilen N-mesiloksikarbamat (**98**) hazırlanmış ve rodyum katalizli moleküller arası C-H aminasyon reaksiyonu incelenmiştir. Bu çalışmada daha önceden uygun reaksiyon koşulları altında hazırlanmış, 6 mol % rodyum (II) trifenilasetat dimer kompleksi Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub> ile 3 ekivalent katı K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve metilen klorür çözücüsü kullanılarak, arzu edilen oksazolidinon (**99**) %90 oranda yüksek bir verimle elde edilmiştir. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ün sulu doymuş çözeltisi kullanıldığı zaman ise %3 Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub> kullanılmış istenen ürün ise %86 verim ile elde edilmiştir.

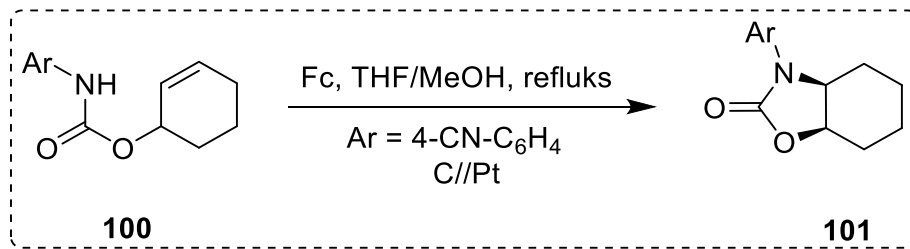
Çözücü olarak izopropil asetatın ve diğer bazların kullanılması, ürünün daha düşük verimlerde oluşmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, asetonitril varlığında NOBF<sub>4</sub>'ün (3 mol %) bir katalizör katkı maddesi olarak kullanıldığı zaman %93 verimle oksazolidinon-2'yi oluşturması açısından C-H aminasyonu için faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.10) (Lebel *et al.* 2017).



**Şekil 2.10.** N-aril amidlerden oksazolidinon (**99**) sentezi

N-H amidlerden sentetik olarak önemli amidil radikallerinin oksidatif üretimi, ilgi çekici ve tartışmalı bir konudur. Önceki yöntemler, stokiyometrik bir miktarda kuvvetli bir oksidant veya pahalı bir asal metal katalizörü gerektirmektedir.

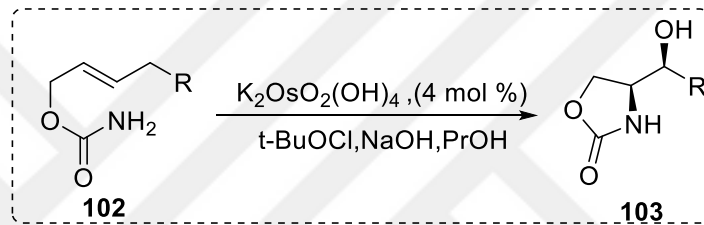
Zhu ve arkadaşları 2015 yılında N-aril amidlerden amidil radikalleri üretmek üzere redoks katalizörü olarak, ucuz bir organometalik reaktif olan ferroseni (Fc) kullanarak ilk elektrokatalitik yöntemi geliştirmişlerdir. Bu radikal üretme yöntemine dayanarak etkili bir intramoleküler olefin hidroamidasyon reaksiyonu geliştirilmiştir. Bu yöntemde, aril amidin (**100**) bir pilot elektrokatalitik hidroamidasyon reaksiyonu, ilgili literatürde belirtilen reflüks koşulları altında THF/MeOH (5:1) karışık çözeltisi kullanılarak %10 mol ferrosen (Fc) içeren bölünmemiş bir hücrede en yüksek %92 verim ile hidroamidasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.11) (Zhu *et al.* 2016).



**Şekil 2.11.** Aril amidin elektrokatalitik hidroamidasyon reaksiyonu

Donohoe ve çalışma arkadaşlarının 2002'de yaptığı çalışmada (Şekil 2.12) Sharpless aminohidroksilasyon yöntemi kullanılarak osmiyum katalizörü eşliğinde alkenlerden vicinal amino alkoller hazırlanmış, yani oksazolidinon türevlerinin (**103**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Oksitleyici olarak (bazık) tert-bütül hipoklorit, azot kaynağı olarak

karbamat (**102**) ve katalitik miktarlarda potasyum ozmat ( $K_2OsO_2(OH)_4$ ) kullanılarak amino alkol ürünlerini yüksek verimle elde etmişlerdir. Donohoe'ye göre bu yöntem ile ilgili problemlerden birisi, bazı simetrik olmayan alkenlerin oksitlenmesi durumunda regioselektivitenin tam meydana gelmemesidir. Bu problemi çözmek için, azot kaynağını (karbamat) bir akiral alilik alkole süstitüe etmiş ve ürünün regiokimyasını tamamen kontrol eden bir yöntem keşfetmişlerdir. Bu çalışmada, sadece bölgesel seçicilik değil aynı zamanda hidroksiaminasyon reaksiyonlarının stereoselektifliğini kontrol edebilme özelliği sentezin önemini artırmaktadır (Donohoe *et al.* 2002).

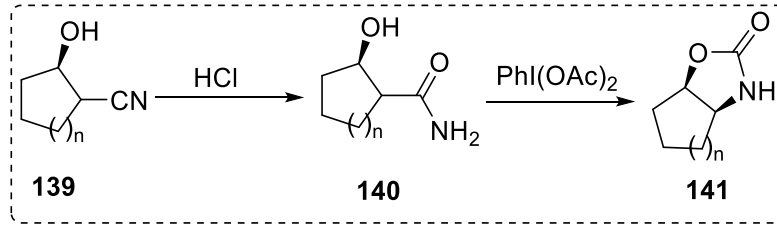


**Şekil 2.12.** Sharpless aminohidroksilasyon reaksiyonu

Dehli ve arkadaşlarının 2002 yılında optikçe saf  $\alpha$ -amino alkollerin sentezini gerçekleştirirken yaptığı çalışmada, öncelikle uygun mikroorganizmalar kullanıp biyolojik olarak indirgeme yöntemini denemişlerdir. Bunun için ilgili karbonitril türevlerini (*Saccharomyces montanus* CBS 6772) maya mikroorganizmaları ile biyolojik reaksiyona tabi tutmuş ve  $> \%90$  ee oranında cis-hidroksi nitril türevlerini elde etmeyi başarmışlardır.

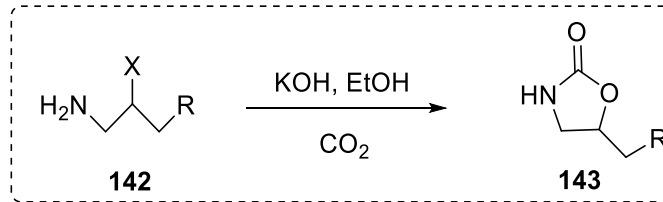
Çalışmanın ikinci aşamasında optimize edilen cis hidroksinitril (**139**) bileşiği yükseltgenerek ilgili hidroksi karboksiamid (**140**) elde edilmiş daha sonra ilgili karboksiamid PIDA (Feniliyot Bis-(Asetat)) ile reaksiyona tabi tutulup oksazolidinon (**141**) türevleri yüksek verimlerle  $\%93$  elde edilmiştir (Dehli and Gotor) (Şekil 2.13).





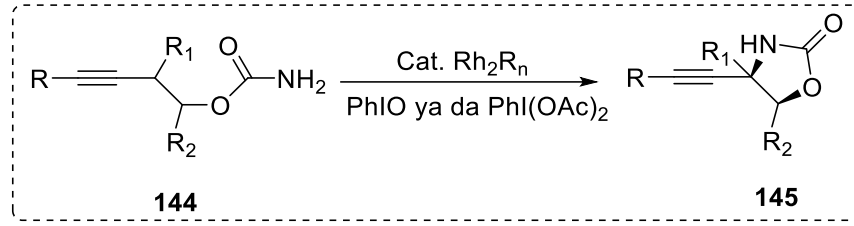
**Şekil 2.13.** Karboksi amitlerden PIDA ile oksazolidinon sentezi

Niemi ve çalışma grubu 2014 yılında karbondioksit ile uygun bir baz eşliğinde katalizörsüz 2- oksazolidinon (**143**) ve 1,3-oksazin-2-on türevlerini elde etmek için ilgili çalışmayı gerçekleştirmişlerdir. (Şekil 2.14). Bu çalışmada etanol çözücüsü içerisinde 2 ekivalent haloaminleri (**142**) 1,2 ekivalent KOH ve 35 barlık basınç altında CO<sub>2</sub> gazı kullanılarak %99 oranında yüksek verimle hedef molekülleri sentezlemeyi başarmışlardır. Reaksiyonda KOH ve EtOH'nın kullanılmasının nedeni hem yüksek verimlerin bu reaktantlar altında gözlenmiş olması hem de çevreci olmasındandır. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve trietilamin bazlarının reaksiyon şartlarında verimi %88 ve %97 oranında gözlenmiştir (Niemi *et al.* 2014).



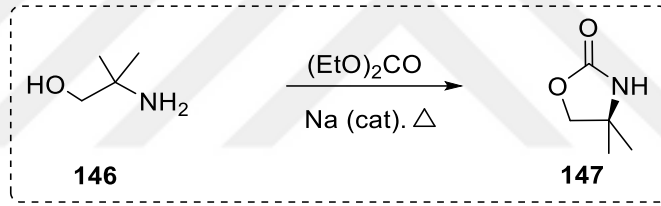
**Şekil 2.14.** Haloaminlerin karbondioksit ile reaksiyonundan oksazolidinon (**143**) türevlerinin sentezi

Grigg ve arkadaşları 2012 yılında yaptığı bir çalışmada propargil karbamatların (**144**) rodyum katalizörü eşliğinde ve oksitleyici olarak iyodozilbenzen ve diasetoksiyodobenzen (PIDA) kullanarak propargil oksazolidinonların (**145**) sentezini yüksek verimlerde gerçekleştirmişlerdir. Grigg çalışmasında 1 ekivalent karbamatı susuz metilenklorür içerisinde çözmüş, karışıma 0,03 ekivalent rodyum katalizörü ve 2,00 ekv. PIDA ilave ederek karışım bir gece reflüks edilmiş ve hedef moleküllerini yüksek verimlerde elde etmişlerdir (Grigg *et al.* 2012) (Şekil 2.15).



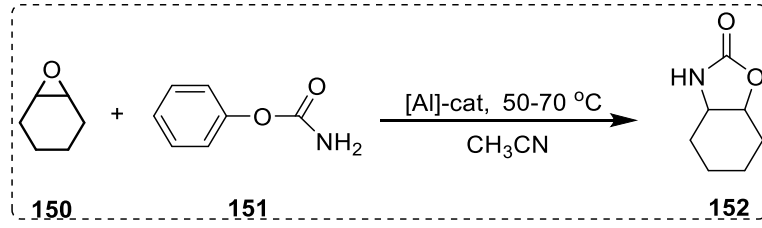
**Şekil 2.15.** Rodyum katalizli propargil oksazolidinonların (**145**) sentezi

Antonsen ve arkadaşları havadaki serbest karbonu yakalamak ve yaşanılabilir bir çevre oluşturma adına etkin fonksiyonlar gösteren alkilhidroksi ve alkilaminnitrat türevlerinin sentezini gerçekleştirirken, 2-amino,2-metil, propoan,1-ol (**146**) molekülünden çıkarak yeni bir metotla oksazolidinon (**147**) türevini yüksek verimle sentezlemeyi başarmışlardır (Antonsen *et al.* 2016) (Şekil 2.16).

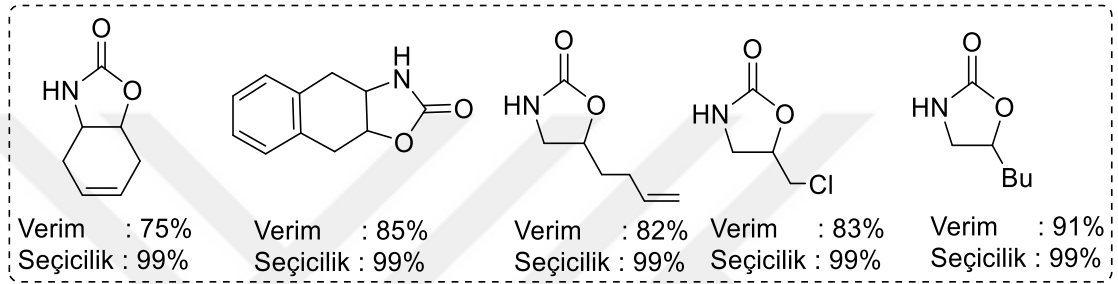


**Şekil 2.16.** 4,4-dimetiloksazolidin-2-on (**147**) sentezi

Laserna ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada bir epoksit birimine (**150**) amiti transfer etmiş, yüksek verimlerde oksazolidinon türevlerini (**152**) elde etmişlerdir (Şekil 2.17) Amitin kullanılmasının nedeni ucuz ve kolaylıkla temin edilebilir olmasından kaynaklanmaktadır. Victor ve ekibine göre bu yöntem sınırlı sayıda epoksitlerin ötesine geçemediği için yine bu genel metod üzerinden farklı bir katalizör eşliğinde farklı çeşitlilikteki oksazolidinonların sentezi için alternatif bir metot ileri sürmüşlerdir. Bu metotta katalizör olarak bir Lewis asiti olan Al metali kullanılmış ve hem ürün çeşitliliği hem de yüksek verim elde edilmiştir (Şekil 2.18) (Laserna *et al.* 2015).

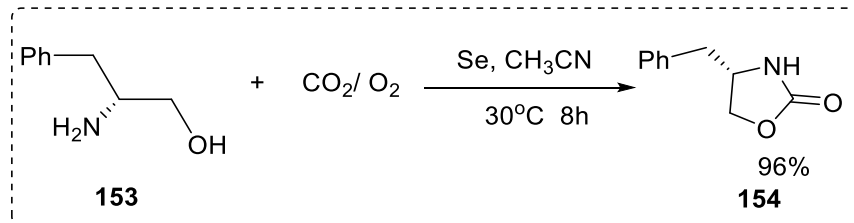


**Şekil 2.17.** Alüminyum katalizli oksazolidinon (**152**) sentezi



**Şekil 2.18.** Çeşitli epoksitlerden sentezlenmiş oksazolidinon türevlerinin ürün verimliliği ve selektivite durumları

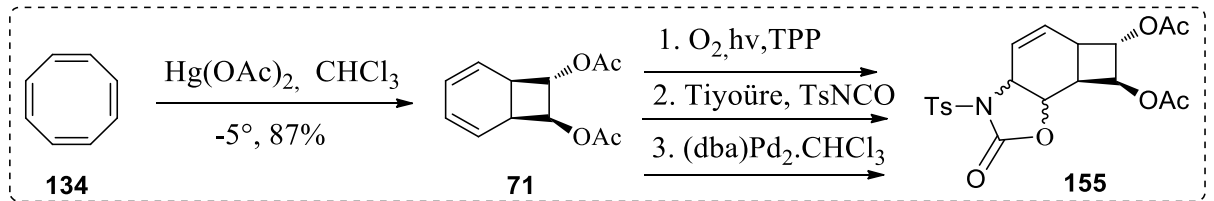
2007 yılında Li ve arkadaşları tarafından optikçe saf  $\beta$ -aminoalkollerin (**153**) selenyum katalizörü varlığında siklokarbonilizasyonu çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada asetonitril çözücüsü içerisinde, 30°C’de karbonmonoksit ve oksijenin (10:1) oranındaki karışımı ilave edilmiş ve reaksiyon 8 saat devam ettirilerek hedeflenen optikçe saf (**154**) nolu oksazolidinon bileşiği %96 verimle sentezlenmiştir.  $\beta$ -aminoalkollerin selenyum katalizli reaksiyonun ucuz ve kolay temin edilmesinin yanı sıra ılıman reaksiyon koşullarının sağlanması ve reaksiyon ortamında faz transfer özelliğinden dolayı mükemmel bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca reaksiyonun oksijensiz ortamda gerçekleşmediği gözlenmiştir (Li *et al.* 2007) (Şekil 2.19).



**Şekil 2.19.** Selenyum katalizli siklokarbonilizasyon ile oksazolidinon **154**’ün sentezi

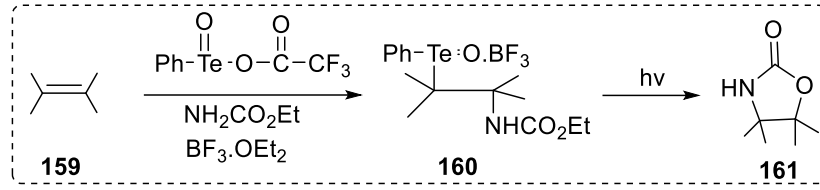
M. Çelik ve Y. Kara tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada bisiklo[4.2.0]oktan iskeletine sahip oksazolidinon grubunu taşıyan yeni bir aminosiklitol türevinin sentezi siklootatetraenden başlayarak başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Trans-7,8-diasetoksi- ve cis-7,8-diklorobisiklo[4.2.0]okta-2,4-dienin fotooksijenasyonu sonucu bisiklik endoperoksitler elde edilmiş, bu kademedен sonra tiyoüre ile endoperoksitler indirgenmiş ve takiben bir Pd(0) katalizli iyonlaşma-çevrim reaksiyonu ile ilgili oksazolidinon (**155**) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.20) (Kelebekli *et al.* 2010).

Bu tez kapsamında ilk iki kademesinin sentezinin gerçekleştirildiği bu çalışmada siklootatetraen (**134**) molekülü alınarak Hg(OAc)<sub>2</sub> ve moleküler brom ile halkanın perisiklik reaksiyonlar eşliğinde kapanması sonucu trans-bisiklo[4.2.0]okta-diasetoksi-2,4-dien ve trans-bisiklo[4.2.0]okta-dibromo-2,4-dien (**135**) bileşiklerinin fotooksijenasyonu sonucu bisiklik endoperoksitler sentezlenmiştir. Akabinde hedeflenen yeni oksazolidinonların sentezi kendi metodumuzda anlatıldığı şekliyle gerçekleştirilmiştir.



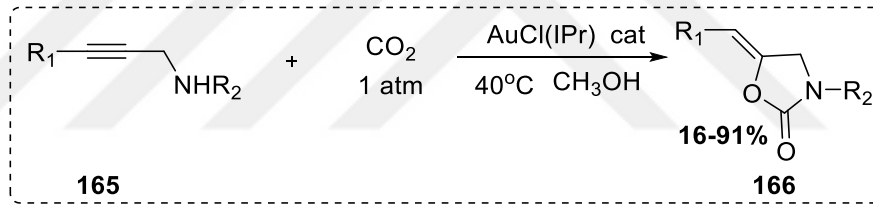
**Şekil 2.20.** Siklootatetraen molekülünden bisiklik oksazolidinon **155**'in sentezi

Hu *et al.* (1987)'de yaptığı çalışmada etkili bir metotla oksazolidinon sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada feniltellurinin trifloroasetoasetat ile etilkarbammat ve triflorit dietilelerin alkenlerle metilen klorür içerisinde 83°C'de termoliz edilerek hedef oksazolidinon molekülleri yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 2.21).



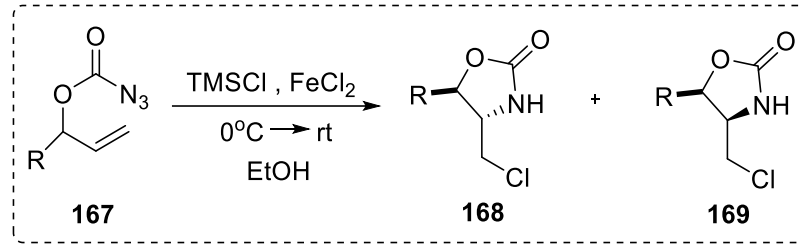
**Şekil 2.21.** Alkenlerden oksazolidinon (**161**) sentezi

Propargil aminlerle yapılan diğer bir çalışmada ise Hase ve çalışma grubunun Au-Cl katalizörünü kullanarak 1 atm basınç altında genellikle yüksek verimlerde Propargilaminlerin (**165**) karbondioksit ile siklizasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.22). Propargil grubu altın metali ile aktifleştirildikten sonra karbondioksit yapıya süstitüe olmuş ve molekül içi atakla halkalaşma sonucu ilgili oksazolidinon (**166**) bileşiği meydana gelmektedir (Hase *et al.* 2013).



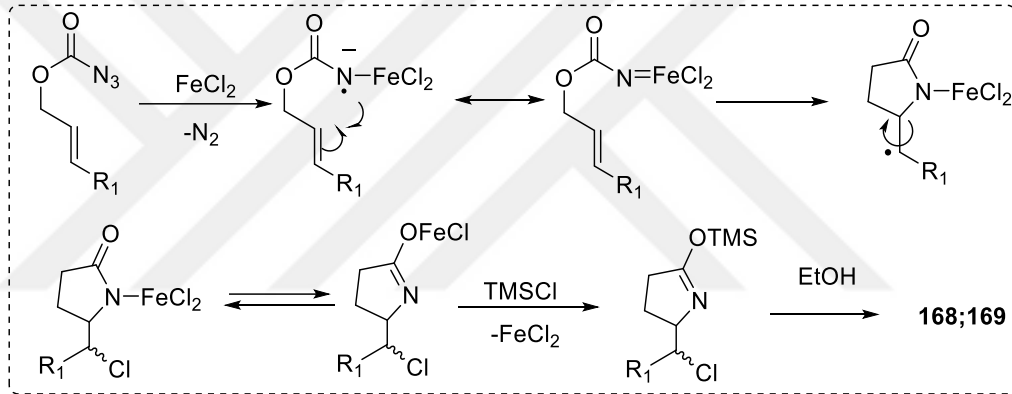
**Şekil 2.22.** Propargil aminlerden oksazolidinon (166) sentezi

Bach ve çalışma grubunun 2001'de yaptığı çalışmada yeni ve stereoseçici bir yöntemle süstitüe olmuş oksazolidinonları (**169**) doymamış alkoksi karbonil azitlerin (**167**) molekül içi ve demir katalizli azot transferi reaksiyonuyla sentezlemişlerdir (Şekil 2.23) Bach'ın yaptığı çalışmada öncelikle çıkış molekülü bilinen literatürlerle azitlerine çevrilmiş, daha sonra çözücü olarak EtOH ortamında TMSCl varlığında, FeCl<sub>2</sub> katalizörü eşliğinde hedef moleküller başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bazı moleküllerde yüksek oranda stereoseçicilik gözlenmiştir (Bach *et al.* 2001).



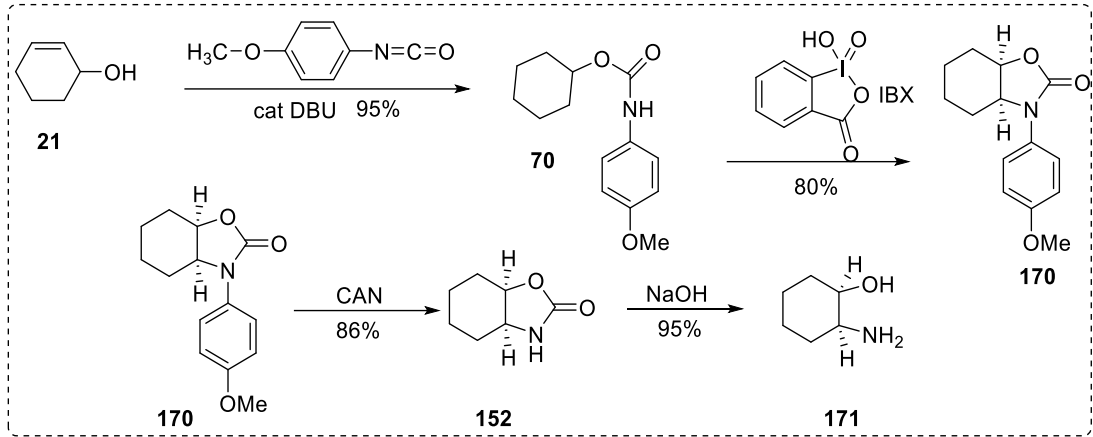
**Şekil 2.23.** 2-Alkeniloksikarbonil azitlerin Fe(II) katalizörlü kloroaminasyon reaksiyonu

İyi bir Lewis asiti olan  $\text{FeCl}_2$ 'ün  $\pi$  elektron akseptör özelliği sayesinde azit grubunun reaktivitesini artırarak reaksiyonu katalizlemektedir.



**Şekil 2.24.** Fe (II) katalizli molekül içi kloroaminasyon oluşumu için önerilen mekanizma

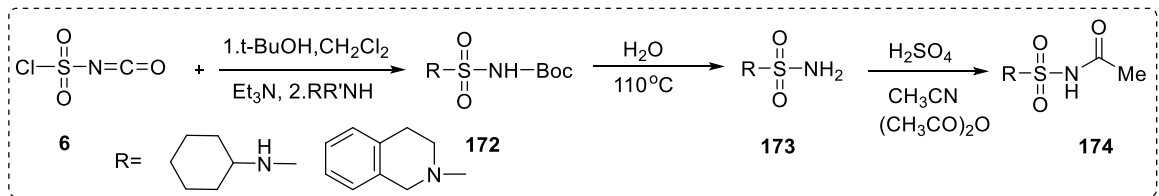
2000 yılında Nicolau ve çalışma arkadaşları amin gruplu şeker (**171**) eldesi için yapmış oldukları çalışmada IBX (o-iyodoksi benzoik asit) kullanarak allil alkollere N-fenil amino işlevselliğini kazandırmak için yeni bir yöntemle ucuz izosiyanatlar kullanarak ilgili molekülleri yüksek verimlerde elde etmişlerdir (Şekil 2.25). İlk olarak allil alkol (**21**) THF içerisinde çözülüp reaksiyon ortamına p-metoksi izosiyanat ve katalitik miktarda DBU bazı ilave edildikten sonra izosiyanat alkole süstitüe edilmiş ve 6 saat sonra IBX ilavesi ile halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma kapsamında sonraki kademedede ise seryum amonyum ilavesi ile tolüen grubu uzaklaştırılıp NaOH ilavesi ile de oksazolidinon halkası açılarak amino şekerler elde edilmiştir (Nicolai *et al.* 2011). Bu tez kapsamında yaptığımız çalışmada benzer yöntemle süstitüe olmamış izosiyanatlar kullanılarak tek kademedede oksazolidinonların sentezi gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 2.25.** Allil alkollerden amin grüplü şekerlerin elde edilmesi

## 2.6. Sülfamitler ve Sülfomatların Sentezi

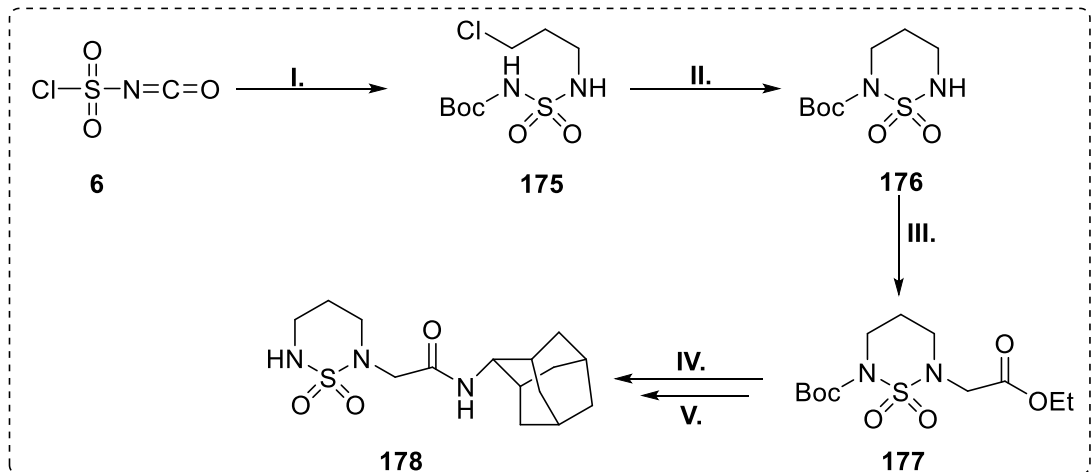
Yeni N-alkil sülfonamitlerin sentezi için, Berredjem ve çalışma arkadaşları piyasa değeri ucuz süstitüe olmamış klorosülfonil izosiyanatları kullanmışlardır. N-arilsülfonamitler, klorosülfonil izosiyanattan başlayarak dört kademede (karbamoilasyon, sülfamoilasyon, korumanın kaldırılması ve asilasyon) sentezi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonda 1 ekivalent CSI (**6**) alınarak susuz metilen klorürde çözülmüş, içerisinde 1 ekivalent t-BuOH ilavesi yapılmış, 30 dk sonra reaksiyon kabına trietil amin eşliğinde primer ya da sekonder amin ilavesi yapılmış ve 2 saat sonra hedef molekülün (**174**) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.26). Bu bileşikler, in-vitro olarak gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve gram-negatif (*Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pnömonisi* ve *Pseudomonas aeruginosa*) bakterileri temsil eden suşlara karşı antimikrobiyal olarak reaktivite gösterdiği belirlenmiştir (Berredjem *et al.* 2017).



**Şekil 2.26.** N-alkil sülfonamitlerin (**174**) hazırlanma

Endoplazmik retikulum organeli ile ilgili bir enzim olan Hidroksisteroid Dehidrojenaz tip 1 enzimi (HSD1) hücre içerisinde NADPH-bağımlı redüktaz enzimi olarak reaktivite göstermektedir ve inaktif kortizonu aktif glukokortikoid kortizole dönüştürmektedir. HSD1 inhibitörleri sınıfları arasında adamantil grubu en popüler iskeletlerden birisi olmakla birlikte buna alternatif oluşturacak yeni halkalı sülfamid türevleri 2012 yılında Kim ve çalışma grubu tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.27) Bu çalışmada da klorosülfonil izosiyanat (CSI) (**6**) çıkış reaktifi olarak kullanılmış hedef moleküller beş kademe sentezlenmiştir. Birinci kademe  $0^{\circ}\text{C}$ 'de metilen klorür içerisinde tert-Bütil alkol ve trietil amin ilavesi yapılarak reaksiyon iki saat devam ettirilmiştir.

İkinci kademe  $0^{\circ}\text{C}$  ile oda sıcaklığı şartlarında  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ilavesi DMSO içerisinde 4 saat, üçüncü kademe oda sıcaklığında etilbromoasetat,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ilavesi DMF çözücüsünde 4 saat, dördüncü kademe yine oda sıcaklığında LiOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, THF içerisinde 3 saat, son kademe ise oda sıcaklığında 2-adamantilamin, EDCl ilavesi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içerisinde 5 saat reaksiyon devam ettirilerek (-boc) grubu uzaklaştırılarak halkalı sülfamatlar (**178**) sentezlenmiştir. (Kim *et al.* 2012).

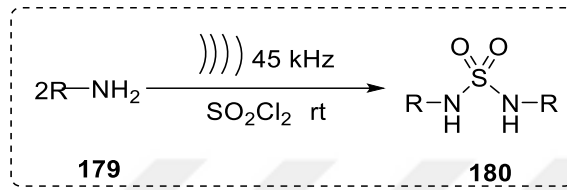


**Şekil 2.27.** Halkalı sülfamid türevlerinin sentezi

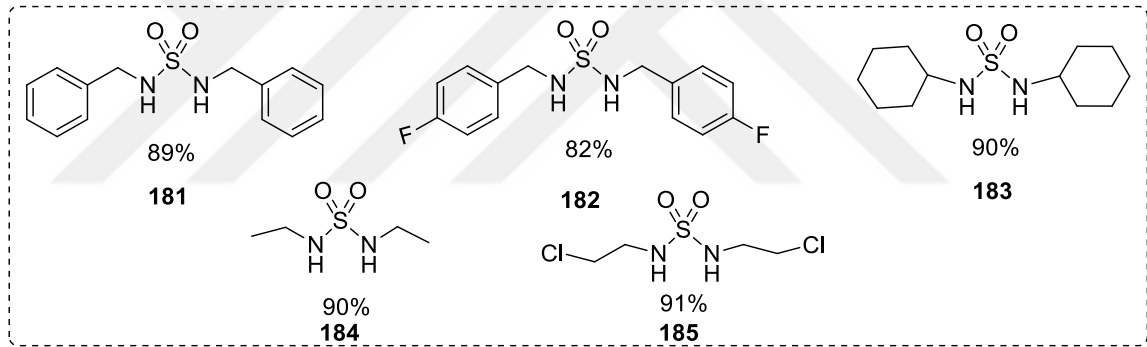
Sülfonamidlerin sentezi için oldukça pratik, basit ve ucuz bir yöntemi literatüre kazandıran Grib ve çalışma arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada primer aminler ya da amino esterlerini kullanarak ultrason ışınlaması altında yüksek verimler ile



sülfonamitlerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Grib bu çalışmada katalizör, çözücü ve baz kullanmadan bir ekivalent tiyonil klorür ile 2 ekivalent ilgili amini (**179**) ultrason radyasyonu altında 40 dk gibi kısa bir zaman dilimi içerisinde sentez reaksiyonunu gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada simetrik sülfonamitler (**180**) meydana gelmiştir (Grib *et al.* 2017) (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. Simetrik sülfamitlerin (**180**) sentezi

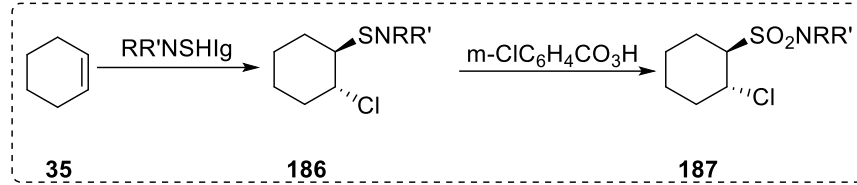


Şekil 2.29. Ultrason radyasyonu ışınlanması ile sülfonamit sentezi ve sentezi yapılan bazı sülfamit bileşikleri

Sülfonamitler tıpta antibakteriyel, diüretik ve hipoglisemik ilaçlar olarak uzun zamandan beri başarıyla kullanılmıştır. Sülfonamitlerin de antimikrobiyal aktivite göstermeleri nedeniyle Zyk ve çalışma arkadaşları 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada alkenlerden iki kademede bir sülfonamit türevi olan  $\beta$ -Haloalkansülfonamitlerin (**187**) sentezini yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.29).

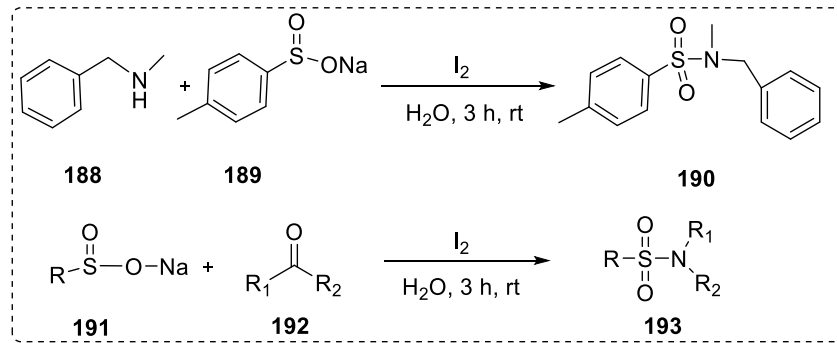
Zyk ve çalışma grubu öncelikle N,N-dietyl sülfamoil klorürü Lewis asitleri eşliğinde reaksiyona tabi tutmuşlardır. Bu reaksiyon gerçekleşmediği için N-halosülfamoil aminler kullanılarak iki kademede hedef ürünler başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Sentezin ikinci

kademesinde sülfonilaminlerin oksidasyonu için bir dizi yükseltgeyici denenmiş (hidrojen peroksit, potasyum dikloroiodat, N-klorosüksinimid, m-kloroperoksibenzoik asit) ancak en iyi verim m-kloroperoksibenzoik asit varlığında elde edilmiştir (Zyk *et al.* 2014) (Şekil 2.30).



**Şekil 2.30.** İki adımda halo alkan sülfonamitlerin (**187**) sentezi

Pan ve çalışma grubunun 2015 yılındaki yaptığı çalışmada aromatik sülfonamitlerin sentezi için mevcut yöntemlerle karşılaştırıldığında zaman ve maliyet açısından oldukça ergonomik olan yeni bir yöntem geliştirilmiştir (Şekil 2.31). Bu yöntemde, genel yöntemlerde kullanılan metal, metal oksit gibi yükseltgeyiciler ve DMSO gibi uzaklaştırılması zor çözücüler kullanılmaksızın moleküler iyot varlığında suyun çözücü olarak kullanıldığı şartlarda sentez gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 2.31.** Tepkime koşullarının optimizasyonu ve aromatik sülfonamitlerin sentezi

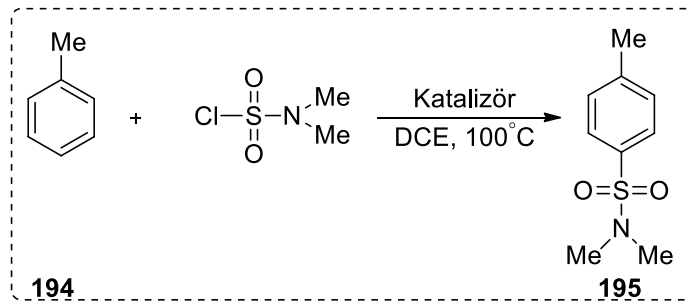
Kullanılan yöntemin çevreci ve kolaylıkla uygulanabilir olması ve ürünlerin saflaştırılmasının basit olması yöntemin diğer avantajlarındandır. Reaksiyon şartlarını optimize etmek için N-metil benzilamin (**188**) sodyum p-tolilsülfonat (**189**) kullanılmıştır. Reaksiyonda İyot miktarı 0,2 ekivalent alınmış ve elde edilen verim %42

iken, iyot miktarı iki katına çıktığında elde edilen ürün miktarı da iki katına çıkmıştır. Buna ilaveten 3 saat süren reaksiyonda sıcaklık artışı da verimin artışına neden belirtilmiştir (Pan *et al.* 2015).

Aromatik sülfonamidler, farmasötik maddeler olarak biyoaktif özelliklerinden dolayı sentetik kimya için önemli bir yer tutmaktadırlar. Bu fonksiyonel gruba sahip otuzdan fazla ilaç antibakteriyel, diüretik, hipoglisemik ve HIV proteaz inhibitörleri de dahil birçok yapıda kliniklerde kullanılmaktadırlar. Aromatik sülfonamidlerin sentezi için en popüler yöntem, sülfoniklorür ve ardından bir amin ilavesi ile reaksiyon vermesi sonucunda, bir arenin klorosülfonasyonunu içerir. Frost ve arkadaşları 2002 yılında seçilen bir katalizörün %20 molünün varlığında N,N-dimetilsülfamoilchlorür (**195**) ile tolüenin (**194**) sülfamoilasyonunu incelemişlerdir (Şekil 2.32). Çizelge 2.2’de gösterildiği gibi, test edilen farklı katalizörler için, sadece iki indiyum kompleksinin aromatiklerin sülfamoilasyonu için etkili bir katalizör olduğu gösterilmiştir (Frost *et al.* 2002).

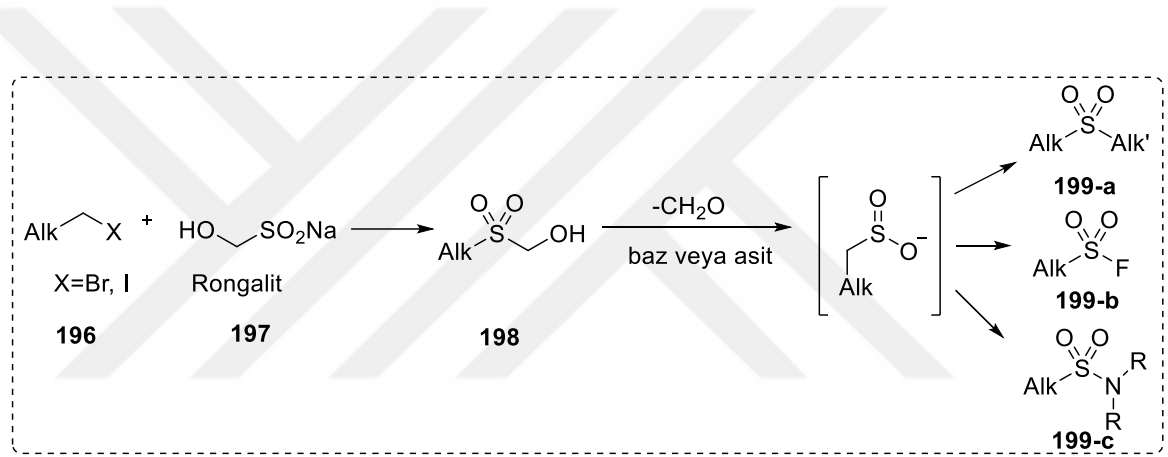
**Çizelge 2.1.** Sülfonamid sentezinde kullanılan katalizörler ve reaksiyon verimleri

Deney	Katalizör	Verim(%)
1	AlCl <sub>3</sub>	20
2	<b>InCl<sub>3</sub></b>	<b>43</b>
3	<b>In(OTf)<sub>3</sub></b>	<b>86</b>
4	Sc(OTf) <sub>3</sub>	19
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	0
6	Bi(OTf) <sub>3</sub>	19
7	La(OTf) <sub>3</sub>	0



**Şekil 2.32.** Katalizör destekli sülfonamid sentezi

Sülfonil fonksiyonel gruplarının polaritesi, metabolik stabilitesi, spesifik üç boyutlu yapısal özelliklerinden dolayı çeşitli alifatik sülfonlar ve sülfonamidler geliştirilmiştir. Dialkil sülfonamidler klasik olarak aminler ile sülfonilklorürlerin reaksiyonlarından elde edilmektedir. Bu mevcut sentezler yanında alifatik sülfon ve sülfonamid sentezine yeni bir sentez vizyonu kazandırmak için 2016 yılında Shavnya ve çalışma grubu yaptıkları çalışmada sodyum hidroksimetilsulfonatın (rongalit) (**197**) alkil halojenürlerle (**196**) kesintili alkilasyonuna dayalı olarak sülfonamidlerin, sülfonil florürlerin ve simetrik olmayan sülfonların tek kap içerisinde iki kademedeki sentezini geliştirerek mevcut yöntemlere göre etkili bir metot geliştirmişlerdir (**Şekil 2.33**).



**Şekil 2.33.** Sülfonamidlerin, sülfonil Florürlerin ve asimetrik sülfonların (**199 a,b,c**) sentezi

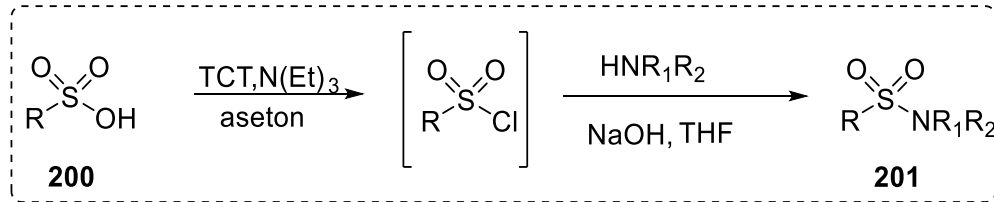
Reaksiyonun ılıman koşullarda gerçekleşmesi ve çoklu basamaklar içermemesi, neme duyarlı olmaması, reaktantların ucuz ve raf ömrünün uzun olması yöntemin diğer avantajlarından. Yöntemin tek olumsuz tarafının yüksek verimli sentez için gerekli pratiklikten yoksun olmasıdır. Çalışma da 0,5 ekivalent alkil halojenür, 2 ekivalent rongalit molekülü ile optimize edilmiş çözücü içerisinde 18 saat reaksiyon devam ettirilmiş ve ikinci kademedeki ise iki ekivalent metil iyodür ilavesi ile 3 saat sonra ilgili moleküllerin (**199 a,b,c**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Verimin artırılması için çeşitli çözücüler kullanılmış verim açısından optimize çalışmalarının bir kısmı aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir. Rongalit DMSO içerisinde çözünürlüğü çok iyi olmadığı için içerisine bir miktar su ilavesi yapılmış bunun da verimi düşürdüğü gözlenmiştir.

Reaksiyonda TBAI (tetra-bütil amonyum iyodür)'ün çözücü olarak kullanıldığı reaksiyon şartları da incelenmiştir (Shavnya *et al.* 2016).

**Çizelge 2.2.** Tepkime optimizasyonunun farklı reaksiyon koşullarında verime etkisi

Deney	Koşullar	Verim (%)
1	DMSO (1 mL)	42
2	DMSO (1mL) H <sub>2</sub> O (0,1 mL)	34
3	DMSO (3 mL)	57
4	DMSO (3 mL) TBA (0,3 ekv.)	58
5	DMSO (1mL) TBA (0,3 ekv.)	55

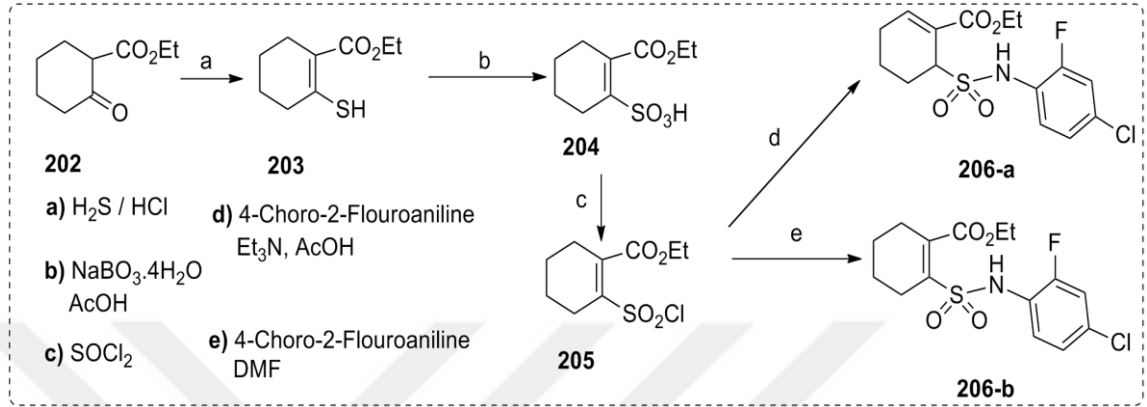
De Luca ve arkadaşları 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada sülfonamitleri doğrudan sülfonik asitlerden veya sodyum tuzlarından mikrodalga altında yüksek verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.34). Reaksiyonda aktive edici ajan trifenilfosfinditriplate kullanılarak sülfonamitlerin sülfonik asit, piridin veya trietilamin tuzlarından sentezini sağlamıştır (De Luca and Giacomelli 2008).



**Şekil 2.34.** Sülfonik asitlerden sülfonamitlerin sentezi

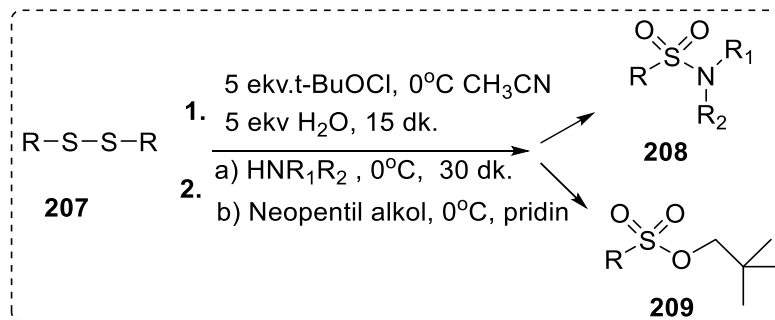
Takeda ve çalışma grubu tıpta kan zehirlenmesi olarak ifade edilen ‘sepsis’ için yeni bir terapötik (tedavi edici) madde geliştirmek adına yürüttükleri çalışmada, küçük moleküllü inhibitörlerinin yeni bir türevini dizayn etmek için lipopolisakkarid (LPS) ile uyarılan fare makrofajlarını kullanmışlardır. Sentezi gerçekleştirilen, sülfamoil ve ester grubunu taşıyan sülfonamid türevleri (**206 a,b**) azot monoksit (NO) üretimine karşı inhibe edici aktivitesi için bu deneklerde test edilmiştir. Sentezlenen sülfonamidlerin sadece NO'nun değil aynı zamanda iltihaplı sitokinlerin de üretimi için en güçlü baskılama aktivitesi sergilediği gözlemlenmiştir. Türevler sülfonil klorürlerin ve anilinlerin, trietilamin

varlığında eş zamanlı, çift bağ göçü ile birleştirilmesi ile sentezlenmiştir (Şekil 2.35) (Yamada *et al.* 2005).



Şekil 2.35. N-Aril sülfonil türevlerinin sentezi

Joyard ve çalışma arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada yeni bir yöntemle dialkil disülfürler kullanılarak çeşitli sülfonamid türevlerinin sentezini yüksek verimlerle gerçekleştirmeyi başarmışlardır (Şekil 2.36). Sentez çalışmasında ara kademede oluşturulan sülfonil klorür molekülüne oksijen transferini kolaylaştırmak için beş ekvivalent suyun kullanıldığını, bu durumun da verimin artmasına katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir. Joyard disülfid ve çoğu tiyollerin kötü kokusundan dolayı tek kaptaki kesintisiz bir şekilde reaksiyonu tasarlamışlardır (Joyard *et al.* 2013).

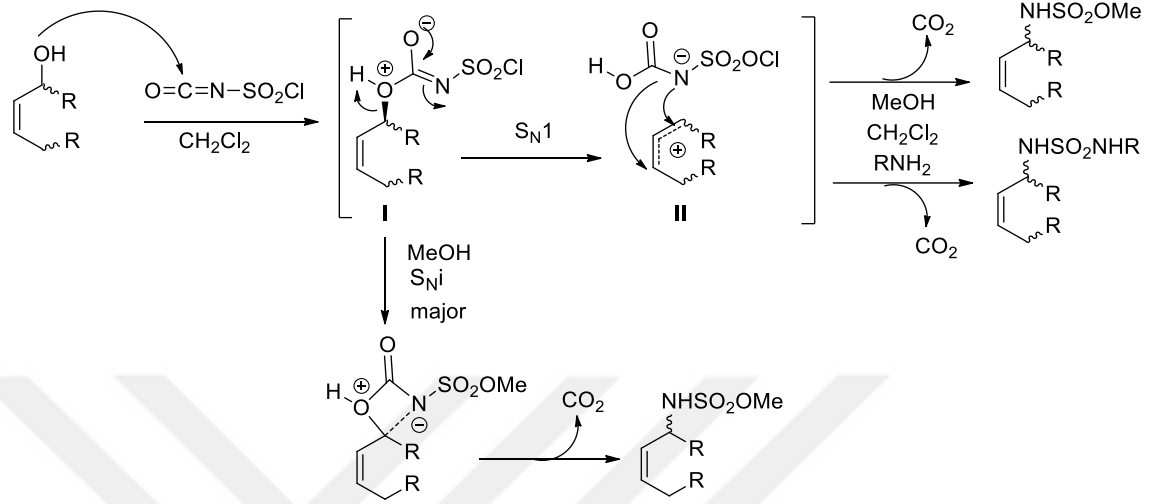


Şekil 2.36. Disülfürler kullanılarak çeşitli sülfonamid türevlerinin sentezi

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

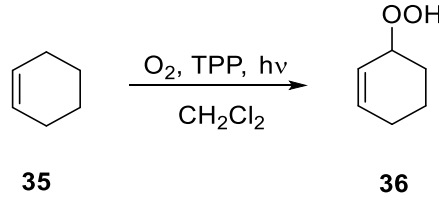
Siklik olefinlerin singlet oksijen ile reaksiyonları yapılarak *sek*-allilik hidroperoksitlerin sentezi gerçekleştirildikten sonra allilik hidroperoksitlerin de indirgenerek *sek*-allilik alkollerin sentezleri rasemik olarak gerçekleştirildi (Kose *et al.* 2016). Herhangi bir katalizör kullanılmadan sentezlenen bu allilik alkoller üzerinden sülfamat ve sülfonamit bileşiklerinin sentezleri grubumuz tarafından ilk kez yeni bir yöntemle gerçekleştirildi. Benzil alkol ve asiklik allil alkol bileşikleri ise proje kapsamında satın alınarak CSI ile reaksiyonları incelendi. Oluşan ara ürünler metanol ve primer amin bileşikleri ile yer değiştirilerek hedeflenen sülfamat ve sülfonamit bileşikleri yüksek verimle sentezi gerçekleştirildi. Ayrıca bu tez çalışmasında ve TÜBİTAK projesi kapsamında yürütülen bir başka çalışmada ise; hidroksi keton bileşiklerinin sentezi için, 1,3-dien bileşiklerinin fotooksisjenasyonu sonucu ilgili endoperoksit bileşikleri sentezlenmiş ve ardından endoperoksit bileşiklerinin uygun bir baz ile reaksiyonu sonucu düzenlenmesiyle, ilgili hidroksi keton bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen hidroksi keton bileşiklerinin ilk kez CSI ile reaksiyonları incelenmiş ve yeni bir yöntemle yeni molekül grubu olan oksazolidinon türevleri grubumuz tarafından yüksek verimlerle sentezlenmiştir.

### 3.1. Sülfamit ve Sülfomatların Sentezi



Şekil 3.1. Sülfomat ve sülfamitlerin oluşumu için önerilen mekanizma

#### 3.1.1. 3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (36) Bileşiğinin Sentezi

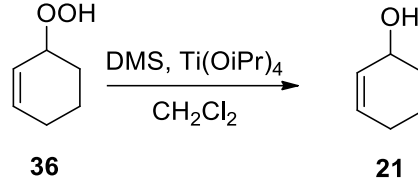


Şekil 3.2. (36) nolu bileşiğin sentezi

Sikloheksen (35) bileşiği metilen klorürde çözülerek, reaksiyon kabına katalitik miktarda TPP (tetrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verim ile 3-Hidroperoksit sikloheks-1-en (36) bileşiği elde edildi ve yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Göksu *et al.* 2013) (Şekil 3.2).



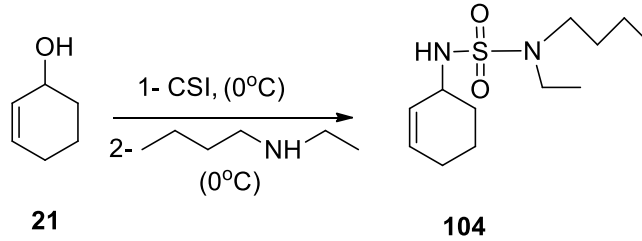
### 3.1.2. Sikloheks-2-enol (21) Bileşığının Sentezi



Şekil 3.3. (21) nolu bileşığın sentezi

Rasem 3-Hidroperoksit sikloheks-1-en (**36**) bileşığı oda sıcaklığında metilen klorürde çözülerek üzerine  $\text{Me}_2\text{S}$  ve katalitik miktarda  $\text{Ti(OiPr)}_4$  ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hekzan ile saflaştırıldı. Sikloheks-2-enol (**21**) bileşığı %85 verimle elde edildi ve bileşığın yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Kose *et al.* 2016) (Şekil 3.3).

### 3.1.3.4-(Etilamin)bütül sikloheks-2-en-1-il sülfamid (104) Bileşığının Sentezi

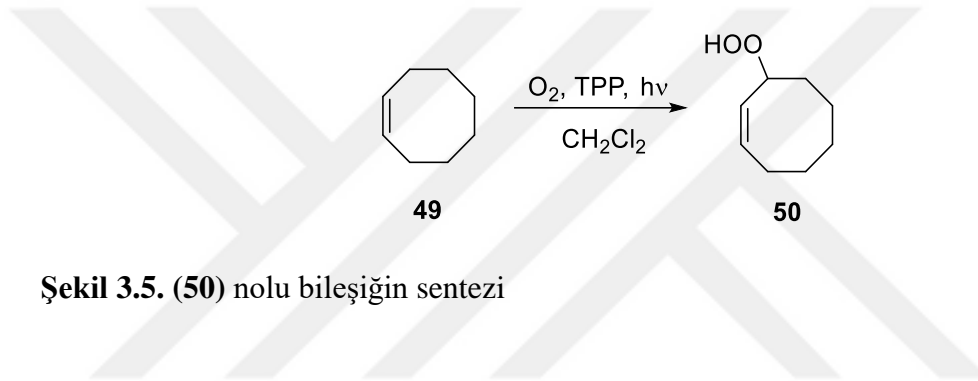


Şekil 3.4. (104) nolu bileşığın sentezi

Sikloheks-2-enol (**21**) bileşığı metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu ve reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) damla damla ilave edildi. Reaksiyona 12 saat devam edildikten sonra reaksiyon karışımına N-etilbütül amin damla damla ilave edilip reaksiyona 27 saat devam edildi. Daha sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 4-(Etilamin) bütül sikloheks-2-en-1-il sülfamid (**104**) bileşığı %80 verimle sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenmiş olan sülfamid bileşığının yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.4).

Optikçe saf alil alkolün CSI ile reaksiyonu sonucu önce oksonyum iyonu ara ürünü, ardından  $S_N^1$  mekanizmasına göre retensiyon ürünün baskın olduğunu literatür destekli olarak düşünmekteyiz. Daha sonra ara ürünün dekarboksilasyonu sonucu ilgili optikçe saf sülfamoil klorür bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ardından metanolün ilavesi ile süstitüsüyonu sonucu optikçe saf sülfamit bileşiğimizin sentezi gerçekleştirildi. Reaksiyon mekanizması Şekil 3.1’te gösterilmiştir.

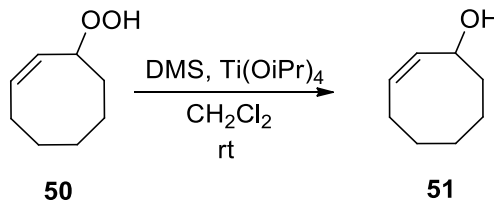
### 3.1.4.3-Hidroperoksit Siklookt-1-en (50) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.5. (50) nolu bileşiğin sentezi

Siklookten (49) bileşiği oda sıcaklığında metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözülden oksijen gazı geçirilirken 500 W’lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildikten sonra reaksiyonun çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %70 verim ile 3-hidroperoksit siklookt-1-en (50) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR analizi ile belirlendi (Göksu *et al.* 2013) (Şekil 3.5).

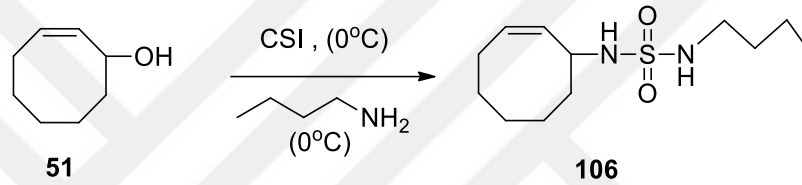
### 3.1.5.Siklookt-2-enol (9) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.6. (51) nolu bileşiğin sentezi

Rasem-3-hidroperoksit siklookt-1-en (**50**) bileşiği oda sıcaklığında metilen klorürde çözülerek reaksiyon karışımına  $\text{Me}_2\text{S}$  ve katalitik miktarda  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hekzan ile elüe edildi. Siklookt-2-enol (**51**) bileşiği %90 verimle elde edildi ve yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Kose *et al.* 2016) (Şekil 3.6).

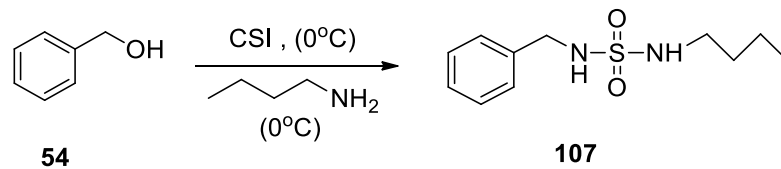
### 3.1.6. 4- Aminobutil (Z)-siklo-2-en-1-il sülfamid (**106**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.7. (**106**) nolu bileşiğin sentezi

Siklookt-2-enol (**51**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat (**6**) damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına N-bütül amin ilave edilerek reaksiyon 24 saat devam ettirildi ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak 4-aminobutil (Z)-siklo-2-en-1-il sülfamid (**106**) bileşiği %78 verimle sentezlendi ve bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.7).

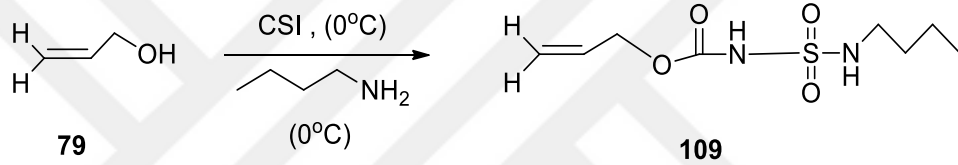
### 3.1.7. 4-Aminobütül benzil sülfamid (**107**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.8. (**107**) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz benzil alkol (**54**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz ile 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 12 saat devam edildikten sonra reaksiyon karışımına N-bütül amin damla damla ilave edilerek reaksiyon 24 saat sonra durdurularak reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 4-Aminobütül benzil sülfamit (**107**) bileşiği %62 verimle sentezlendi. Yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.8).

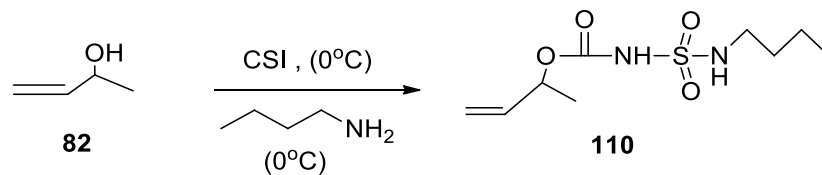
### 3.1.8. Vinil (N-bütül sülfamoil) karbamat (**109**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.9. (**109**) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz prop-2-en-1-ol (**79**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 12 saat devam edildikten sonra reaksiyon karışımına N-bütül amin ilavesi yapıldı ve 24 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Vinil (N-bütül sülfamoil) karbamat (**109**) bileşiği %75 verimle sentezlendi ve bileşiğin yapısı analizi <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.9).

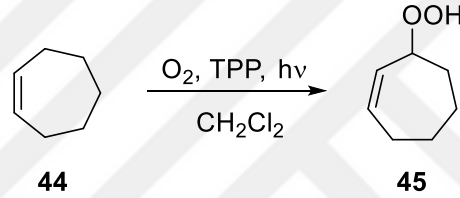
### 3.1.9. But-3-en-2-il (N-butül sülfamoil) karbamat (**110**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.10. (**110**) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz 3-büten-2-ol (**82**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı sıvı azot ile 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına N-bütül amin ilavesi yapıldı ve reaksiyon 27 saat sonra durdurularak reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. But-3-en-2-il (N-butül sülfamoil) karbamat (**110**) bileşiği %70 verimle sentezlendi ve yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.10).

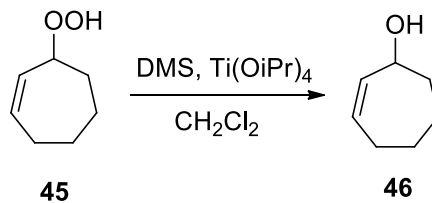
### 3.1.10. 3- Hidroperoksi siklohept-1-en (**45**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.11. (**45**) nolu bileşiğin sentezi

Siklohepten (**44**) bileşiği oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tetrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilen oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. 12 saat sonra reaksiyon durdurularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %80 verim ile hidroperoksi siklohept-1-en (**45**) bileşiği elde edildi. Yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.11) (Göksu *et al.* 2013).

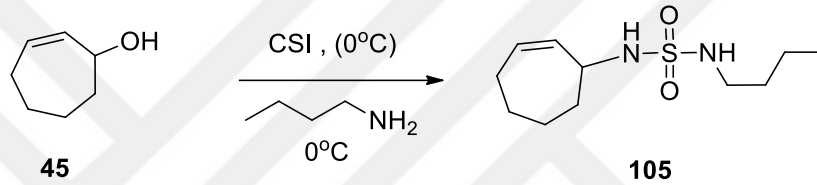
### 3.1.11. Siklohept-2-en-1-ol (**46**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.12. (**46**) nolu bileşiğin sentezi

3-Hidroperoksi siklohept-1-en (**45**) bileşiği oda sıcaklığında metilen klorür içerisinde çözülerek reaksiyon karışımına  $\text{Me}_2\text{S}$  ve katalitik miktarda  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  ilave edildi. 12 saat devam eden reaksiyon durdurularak reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hekzan ile elüe edildi. Siklohept-2-en-1-ol (**46**) bileşiği %85 verimle elde edildi ve yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.12) (Kose *et al.* 2016).

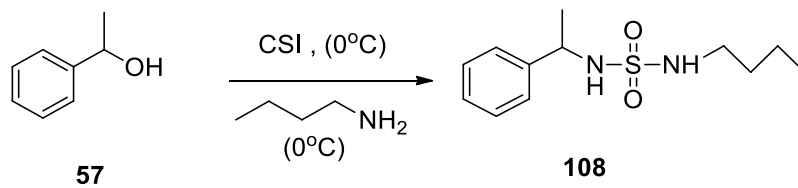
### 3.1.12. Butilamino sikloekt-2-en-1-il sülfamid (**105**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.13. (**105**) nolu bileşiğin sentezi

Siklohept-2-en-1-ol (**45**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve reaksiyona 12 saat devam edildikten sonra reaksiyon karışımına *N*-bütil amin damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildikten sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Butilamino sikloekt-2-en-1-il sülfamid (**105**) bileşiği %52 verimle sentezlendi ve bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.13).

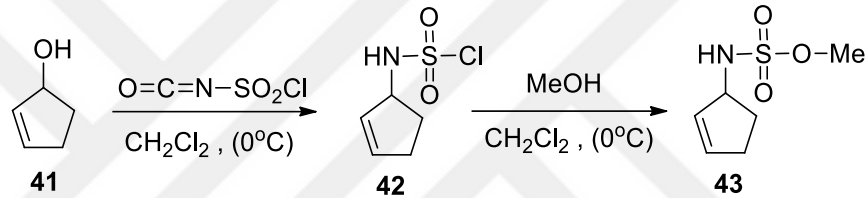
### 3.1.13. N-Bütil-1-fenil etan sülfamid (**108**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.14. (**108**) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz 1-phenylethanol (**57**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı sıvı azot ile 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) çeker ocak altında damla damla ilave edildi ve reaksiyon 12 saat devam ettirildi. Daha sonra reaksiyon karışımına N-bütül amin ilavesi yapıldıktan 24 saat sonra reaksiyon durdurularak reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. N-butül-1-fenil etan sülfamid (**108**) bileşiği %65 verimle sentezlendi ve yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.14).

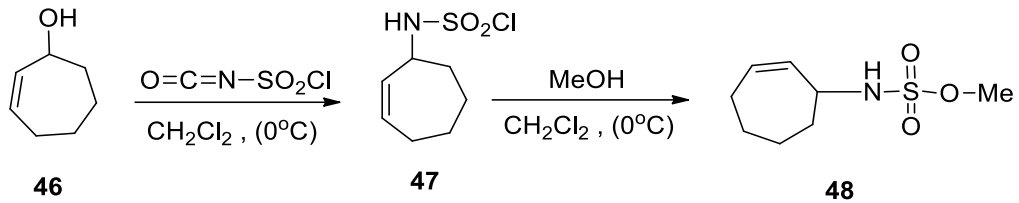
### 3.1.14. Metil siklopent-2-en-1-il Sülfamat (**43**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.15. (**43**) nolu bileşiğin sentezi

Siklopent-2-en-1-ol (**41**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı sıvı azot ile 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilavesi yapıldı. 1 saat devam eden reaksiyon durdurularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve metil siklopent-2-en-1-ilsülfamat (**43**) bileşiği %61 verimle elde edildi. Sentezlenmiş olan sülfamat bileşiğinin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.15).

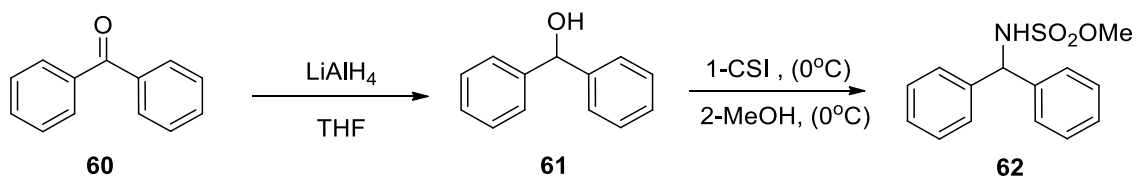
### 3.1.15. Metil siklohept-2-en-1-il sülfamat (48) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.16. (48) nolu bileşiğin sentezi

Siklohept-2-en-1-ol (**46**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı sıvı azot/buz ile 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat (**6**) çeker ocak altında reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave yapıldı ve reaksiyon 1 saat daha devam ettikten sonra durdurularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil siklohept-2-en-1-il sülfamat (**48**) bileşiği %80 verimle sentezlendi. Sentezlenmiş olan sülfamat bileşiğinin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivitesi CA-I ve CA-II izo enzimlerine karşı analiz edildi (Şekil 3.16).

### 3.1.16. Metil benzhidrit sülfamat (62) Bileşiğinin Sentezi



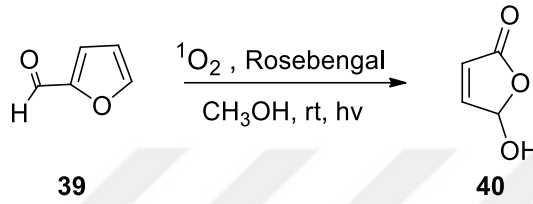
Şekil 3.17. (62) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz benzofenon (**60**) bileşiği THF içerisinde çözülerek LiAlH<sub>4</sub> ile reaksiyonu sonucu difenil metanol (**61**) bileşiği %98 verimle sentezlendi. (Bevan *et al.* 2018) Daha sonra difenil metanol (**61**) bileşiği metilen klorür çözücüsünde çözülerek karışım 0°C'ye soğutuldu. Ardından reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat damla damla ilave edildi. Reaksiyon 2 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına kuru MeOH ilave edildi ve reaksiyon 6 saat daha devam



ettikten sonra durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve metil benzhidrit sülfamat (**62**) bileşiği %75 verimle sentezlendi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.17).

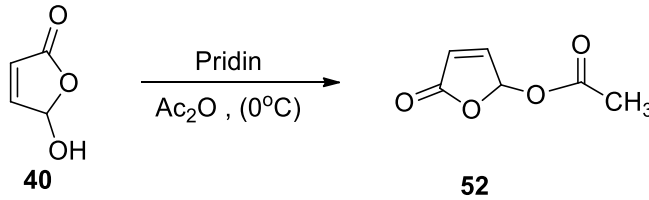
### 3.1.17. 5- Hidroksifuran-2 (5H)-on (**40**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.18. (**40**) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak satın alınan furan-2-carbaldehyde (**39**) bileşiği metanolde çözülerek, karışıma katalitik miktarda rosebengal ilavesi yapıldıktan sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınılandırıldı. Reaksiyon 24 saat devam ettikten sonra durdurularak reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile 5-hidroksifuran-2 (5H)-on one (**40**) bileşiği elde edildi ve yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Trost and Toste 2003) (Şekil 3.18).

### 3.1.18. 5- Okso-2,5-dihidrofuran-2-il asetat (**41**) Bileşiğinin Sentezi

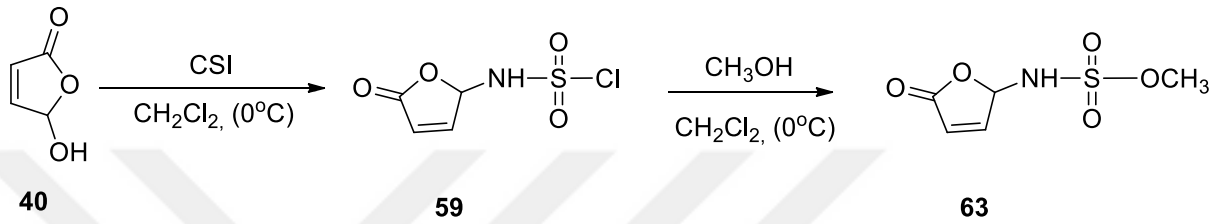


Şekil 3.19. (**52**) nolu bileşiğin sentezi

5-hydroxyfuran-2(5H)-one (**40**) bileşiği asetik anhidrit içerisinde çözülerek reaksiyon karışımı tuz-buz ile  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Sonra karışıma damla damla piridin ilavesi yapıldı ve reaksiyon bir gece karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyon durdurularak,

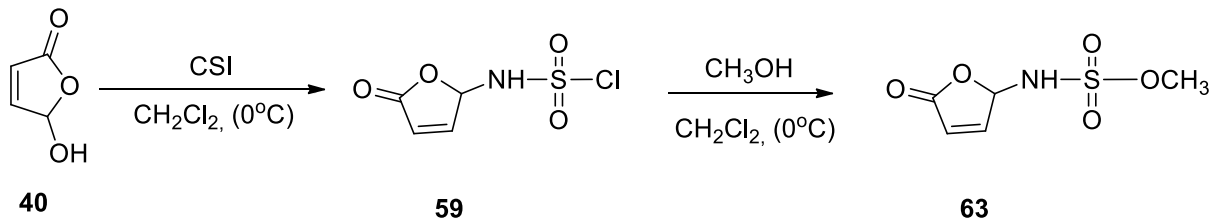
çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %87 verimle 5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il asetat (**52**) bileşiği elde edildi. Yapısı  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve IR analizi ile belirlendi (Şekil 3.19).

### 3.1.19. Metil (5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il) sülfamat (**63**) Bileşiğinin Sentezi

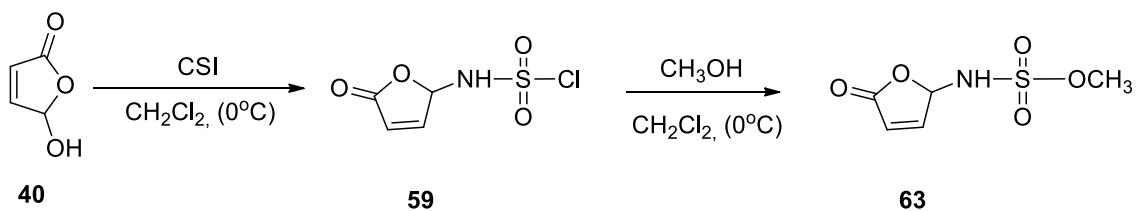


Şekil 3.20. (**63**) nolu bileşiğin sentezi

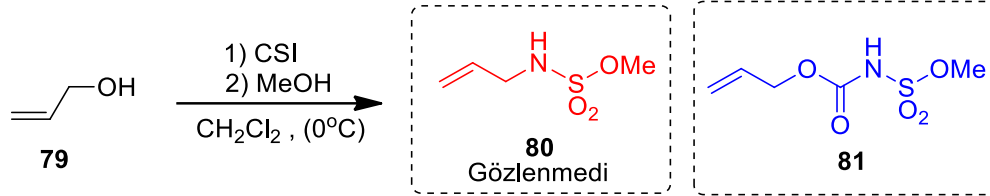
5-Hidroksifuran-2(5H)-on (**40**) bileşiği metilen klorür içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı sıvı azot-buz ile sıfır dereceye soğutulurak çeker ocak altında  $\text{SOCl}_2$  molekülü ekivalent miktarda karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat karıştırılmaya bırakıldı ve bu süre sonunda karışıma ekivalent miktarda metanol ilavesi yapıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında bir gün daha devam ettirildikten sonra durdurularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %62 verimle metil (5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il) sülfamat (**63**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi



Şekil 3.20).



### 3.1.20. Metilalil ((alkoksi)karbonil)sülfamat (81) Bileşiğinin Sentezi

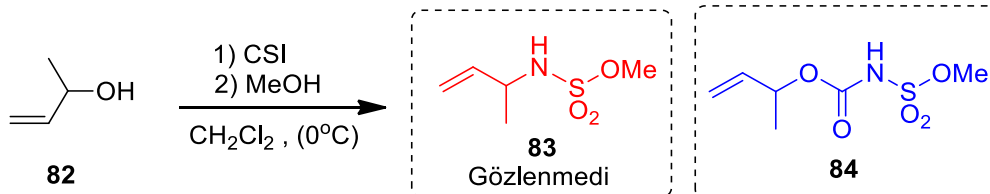


Şekil 3.21. (81) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz prop-2-en-1-ol (79) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına ekivalent miktarda metanol ilave edildi. Reaksiyon 1 saat daha devam ettikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metilalil((alkoksi)karbonil)sülfamat (81) bileşiği %75 verimle sentezlendi ve bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.21).

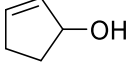
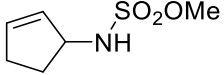
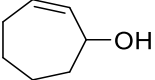
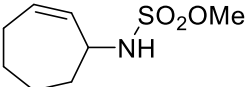
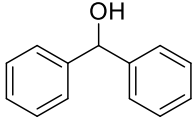
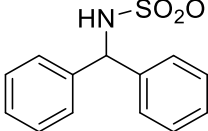
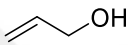

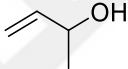

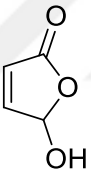
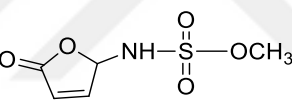
### 3.1.21. Metil((büt-3-en-2-il oksii)karbonil)sülfamat (84) bileşiğinin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz 3-büten-2-ol (82) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat sonra reaksiyon durdurularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil((büt-3-en-2-iloksi)karbonil)sülfamat (84) bileşiği %70 verimle sentezlendi ve yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. (84) nolu bileşiğin sentezi

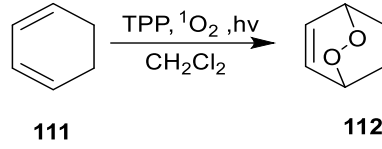
**Çizelge 3.1.** Sentezlenen Sülfamat ve Karbonilsülfamat Bileşikleri

	Çıkış	Ürün	Verim (%)
1			72
2			75
3			85
4			80
5			79
6			62

### 3.2. Endoperoksitlerin Baz Katalize Reaksiyonları ve $\alpha,\beta$ -Doymamış Çift Bağ İçeren Hidroksi Ketonların CSI ile Reaksiyonlarının İncelenmesi

Tübitak projesi kapsamında yürüttüğümüz diğer bir çalışmada ise; 4-hidroksisikloheks-2-enon yapısına sahip bileşiklerinin CSI ile tepkimeleri incelenmiş ve literatürde ilk kez 2,5-dioksaheksahidrobenzo[*d*]oksazole-3(2*H*)-sülfonil klorit (**114**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. 4-Hidroksi sikloheks-2-enon (**113**) yapısına sahip bileşiklerin sentezi 1,3 1,3-sikloalka dienbileşiklerin fotooksjenasyonu ile gerçekleştirildi. Ardından fotooksjenasyon ürünü endoperoksit bileşikleri, bazik ortamda ilgili 4-hidroksi sikloheks-2-enon yapısına sahip bileşiklere dönüştürülmüştür.

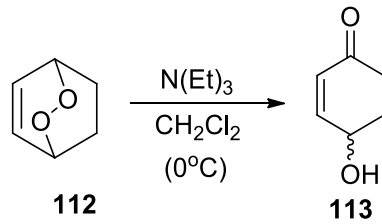
### 3.2.1. 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (112) Bileşiğinin Sentezi



**Şekil 3.23.** (112) nolu bileşiğin sentezi

Sikloheks-1,3-dien (111) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra durdurularak, reaksiyonun çözücüsü düşük sıcaklıklarda evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile 2,3- dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (112) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Kong *et al.* 2017)(Şekil 3.23).

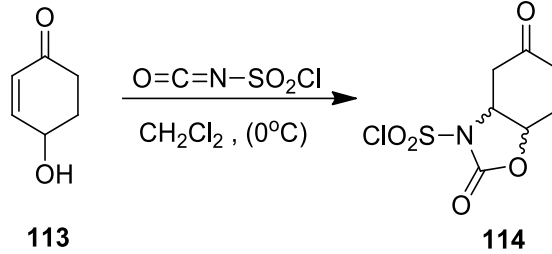
### 3.2.2. 4-Hidroksi sikloheks-2-enon (113) Bileşiğinin Sentezi



**Şekil 3.24.** (113) nolu bileşiğin sentezi

2,3-Dioksabisiklo[2,2,2]okt-5-en (112) bileşiği metilen klorürde çözülerek, içerisine ekivalent miktarda trietilamin ilave edildikten sonra çözelti buz ile  $0^\circ\text{C}$ 'ye getirilerek soğutuldu. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %95 verim ile 4-hidroksi sikloheks-2-enon (113) bileşiği elde edildi ve yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Balci and Akbulut 1985)(Şekil 3.24).

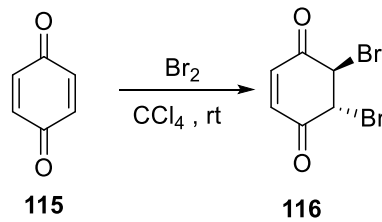
### 3.2.3. 2,5-Dioksaheksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sulfoniklorit (114) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.25. (114) nolu bileşiğin sentezi

4-Hidroksisikloheks-2-enon (113) bileşiği metilen klorürde çözülerek çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra durdurularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %72 verim ile 2,5-dioksa heksa hidrobenzo[d]oksazol-3 (2H)-sulfoniklorit (114) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.25).

### 3.2.4. 5,6-Dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (116) Bileşiğinin Sentezi

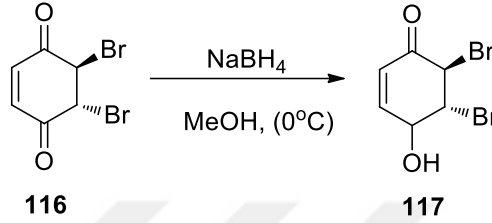


Şekil 3.26. (116) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz benzokinon (115) bileşiği karbondetraklorür içerisinde çözülerek, karışıma ekivalent miktarda brom molekülü damlatma hunisiyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat devam ettirildikten sonra durdurularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %84 verim ile 5,6-dibromosikloheks-

2-en-1,4-dion (**116**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Kelebekli *et al.* 2018) (Şekil 3.26).

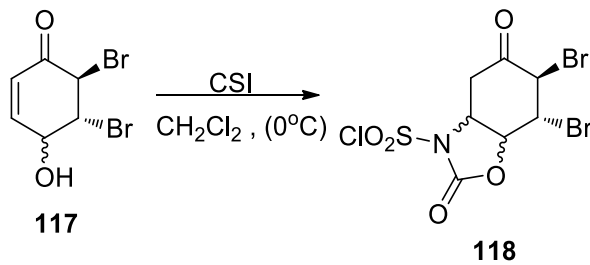
### 3.2.5. 5,6-Dibromo-4-hidroksisikloheks-2-en-1-on (**117**) Bileşiğinin İndirgenmesi



Şekil 3.27. (**117**) nolu bileşiğin sentezi

5,6-dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (**116**) bileşiği soğuk metanol içerisinde çözülerek, çözelti buz banyosuna yerleştirilerek  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu ve reaksiyon karışımına ekivalent miktarda soğuk metanol içerisinde çözülmüş sodyumborhidrür damla damla ilave edildi. Reaksiyon 1 saat devam ettikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %68 verim ile 5,6-dibromo-4-hidroksisikloheks-2-en-1-on (**117**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.27).

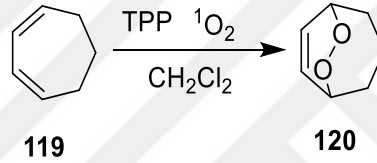
### 3.2.6. 6,7-Dibromo-2,5-dioksoheksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sulfonilklorit (**118**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.28. (**118**) nolu bileşiğin sentezi

5,6-Dibromo-4-hidroksisikloheks-2-en-1-on (**117**) bileşiği metilen klorürde çözülerek çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %68 verim ile 6,7-dibromo-2,5-dioksoheksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sulfoniklorit (**118**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.28).

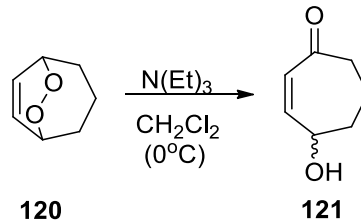
### 3.2.7.6,7-Dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (**120**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.29. (**120**) nolu bileşiğin sentezi

Siklohepta-1,3-dien (**119**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile 6,7-dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (**120**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Kong *et al.* 2017) (Şekil 3.29).

### 3.2.8.4-Hidroksisiklohept-2-enon (**121**) Bileşiğinin Sentezi

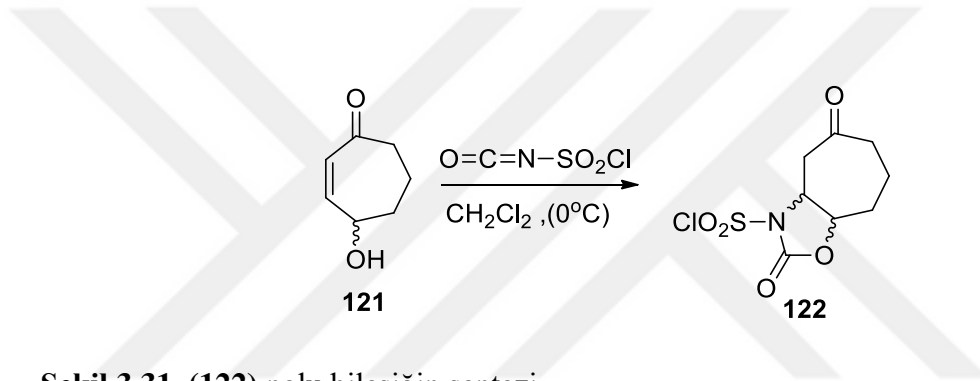


Şekil 3.30. (**121**) nolu bileşiğin sentezi



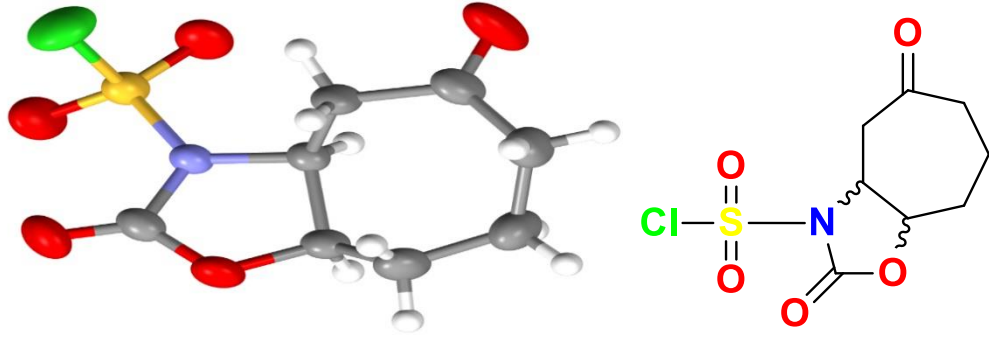
6,7-Dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (**120**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, içerisine ekivalent miktarda trietilamin ilave edildikten sonra çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra durdurularak, reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %95 verim ile 4-hidroksisiklohept-2-enon (**121**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Balci and Akbulut 1985) (Şekil 3.30).

### 3.2.9. 2,5-Dioksoheksahidro-2*H*-siklohepta[d]oksazol-3(3aH)-sülfonil klorür(**122**) Bileşiğinin Sentezi



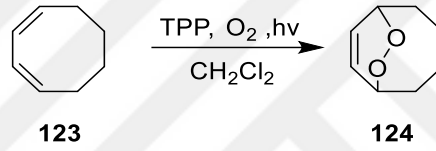
Şekil 3.31. (**122**) nolu bileşiğin sentezi

4-Hidroksisiklohept-2-enon (**121**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra durdurularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %69 verim ile 2,5-dioksoheksahidro-2*H*-siklohepta[d]oksazol-3(3aH)-sülfonil klorür (**122**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR ve X-Ray analizleri ile belirlendi (Şekil 3.31).



Şekil 3.32. (122) nolu bileşiğin X-Ray spektrumu

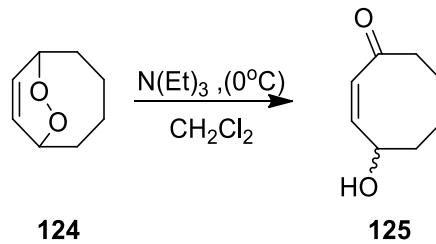
### 3.2.10. 7,8-Dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (124) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.33. (124) nolu bileşiğin sentezi

Siklookta-1,3-dien (**123**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile 7,8-dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (**124**) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Kong *et al.* 2017) (Şekil 3.33).

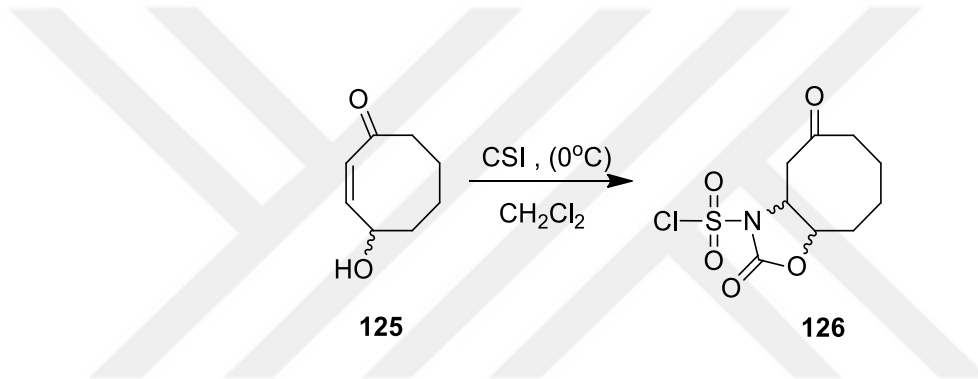
### 3.2.11. 4-Hidroksisiklookt-2-en-1-on (125) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.34. (125) nolu bileşiğin sentezi

7,8-Dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (**124**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu ve içerisine ekivalent miktarda trietilamin ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra duruduularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %95 verim ile 4-hidroksisiklookt-2-en-1-on (**125**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Balci and Akbulut 1985) (Şekil 3.34).

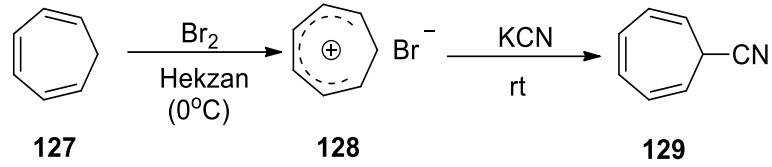
### 3.2.12. 2,5-Dioksooktahidrosiklookta[d]oksazol-3(2H)-sülfonilchlorür (**126**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.35. (**126**) nolu bileşiğin sentezi

4-Hidroksisiklookt-2-en-1-on (**125**) bileşiği, metilenklorürde çözülerek çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %65 verim ile 2,5-dioksooktahidro siklo okta[d]oksazol-3 (2H)-sülfonilchlorür (**126**) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile bileşiğin izomer karışımı olduğu gözlemlendi (Şekil 3.35).

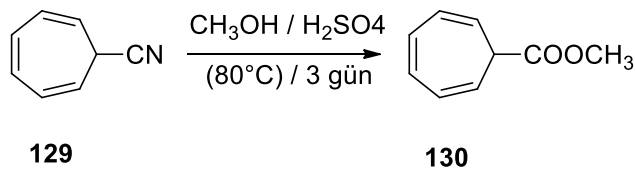
### 3.2.13. Siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril (129) Sentezi



Şekil 3.36. (129) nolu bileşiğin sentezi

Sikloheptatrienin (127) n-hekzandaki çözeltisi 0°C'ye soğutulduktan sonra bromun hekzandaki çözeltisi 2 saatte damlatma hunisi ile damla damla reaksiyon kabına eklendi. Reaksiyon yarım saat daha devam ettikten sonra durdurularak evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım ayrı bir kaba alınarak 110°C'ye ısıtıldı ve tropylium bromür (128) elde edildi. Tropylium bromür 500'lük balona alınarak suda çözüldü ve KCN'ün sulu çözeltisiyle reaksiyonundan (129) nolu CN-SHT bileşiği elde edildi. Ham ürün silikajel kolon kromatografisinden etil asetat/n-hekzan (5/95) karışımında saflaştırıldı (Sengül 1995) (Şekil 3.36).

### 3.2.14. Metil Siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat (130) Bileşiğinin Sentezi

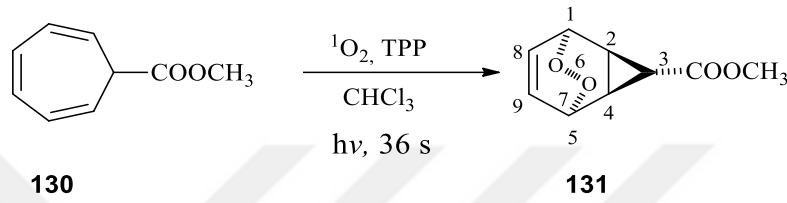


Şekil 3.37. (130) nolu bileşiğin sentezi

Siklohepta-2,4,6-trienkarbonitril (129) 500'lük balona alınarak metanol içerisinde çözüldü ve geri soğutucu altında 80°C'ye ısıtıldı. Sonra reaksiyon balonuna H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek reaksiyon karışımı reflüks edildi. Reaksiyon karışımına 3 gün boyunca 15'er mL'lik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilavesi yapıldıktan sonra reaksiyon karışımı %5 etil asetat/n-hekzan karışımında süzüldü. Metil siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat (130) açık yeşilimsi sıvı

şeklinde %95 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Sengül 1995) (Şekil 3.37).

### 3.2.15. [1R(S),2S(R),3S(R),5S(R)]-Metil-6,7-dioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]nonan-8-en-3-karboksilat (**131**) Bileşiğinin Sentezi



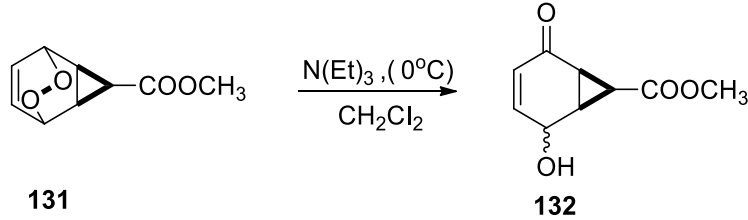
Şekil 3.38. (**131**) nolu bileşiğin sentezi

Ester-SHT (**130**) singlet oksijen balonunda  $\text{CHCl}_3$  içerisinde çözülerek katalitik miktarda TPP ilave edilmesiyle gücü 500 W'lık ışık altında içinden oksijen gazı geçirilerek reaksiyon 36 saat devam ettirildi. Reaksiyon sonunda kloroform evaporatörde  $25^\circ\text{C}$ 'de çektirildi. Oluşan endoperoksit (**131**) %81 dietileter/hekzan da kristallendirildi.

7-Sikloheptatrien süstitüe gruplarına singlet oksijen katılımı [4+2] şeklinde olduğu ve endoperoksit oluşumunun SHT- NOR dengesinde norradien üzerinden bir katılımın olduğu görülmüştür. (**131**) in singlet oksijen reaksiyonu exo yönde bir ürün olarak rapor edilmektedir(Mahir Burak SUDEMEN " 1 *et al.* 2011). Dreiding modellerinin  $^1\text{H-NMR}$  analizi ile önerilen yapının düzlemsel siklo hekzan halkası üzerinde epoksit halkasıyla siklopropan halkasının anti konumda olduğu öngörülmüştür (Adam and Balci 1979) (Şekil 3.38).

### 3.2.16. Metil-(1S,6R,7S)-2-hidroksi-5-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-7-karboksilat

#### (132) Bileşiğinin Sentezi

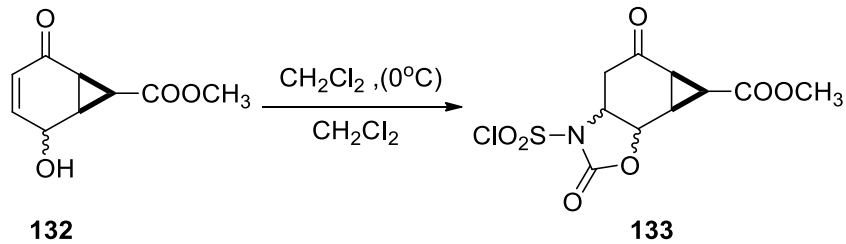


Şekil 3.39. (132) nolu bileşiğin sentezi

[1R(S),2S(R),3S(R),5S(R)]-metil-6,7-dioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>] nonan-8-en-3-karboksilat (131) bileşiği metilen klorürde çözüldü ve çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutulduktan sonra içerisine ekivalent miktarda trietil amin ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra durdurularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %95 verim ile metil-(1S,6R,7S)-2-hidroksi-5-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-7-karboksilat (132) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.39).

### 3.2.17. Metil-(1S,6R,7S)-hidroksi-5-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-7-karboksilat (133)

#### Bileşiğinin Sentezi

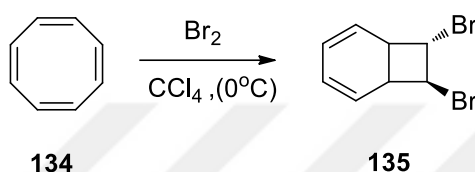


Şekil 3.40. (133) nolu bileşiğin sentezi

[1R(S),2S(R),3S(R),5S(R)]-metil-6,7-dioksatrisiklo[3,2,2,0<sup>2,4</sup>]nonan-8-en-3-karboksilat (132) bileşiği metilen klorürde çözüldü ve çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutulduktan sonra, reaksiyon kabına çeker ocak altında ekivalent miktarda CSI ilavesi yapıldı.

Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılan karışım metilen klorür ile work-up yapılarak saflaştırıldı. **(133)** nolu bileşik %95 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.40).

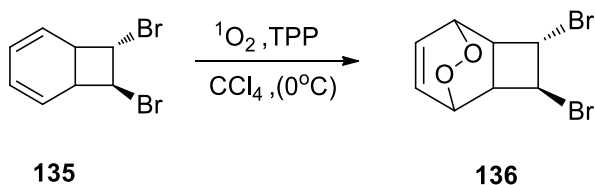
### 3.2.18. (7S,8S)-7,8-Dibromo bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien (**135**) Bileşiğinin Sentezi.



Şekil 3.41. (**135**) nolu bileşiğin sentezi

(1Z,3Z,5Z,7Z)-siklookta-1,3,5,7-tetraen (**134**) bileşiği alınarak  $\text{CCl}_4$  içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Reaksiyon balonuna ekivalent miktarda moleküler brom damlatma hunisi ile metilen klorür içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon 1 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %86 verimle (**135**) nolu bileşiğinin elde edildiği gözlemlendi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.41).

### 3.2.19. (3S,4S)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]dek-9-en (**136**) Bileşiğinin Sentezi

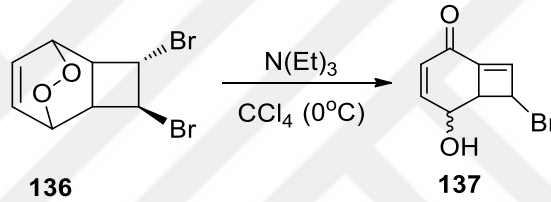


Şekil 3.42. (**136**) nolu bileşiğin sentezi

(7S,8S)-7,8-Dibromo bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien (**135**) bileşiği alınarak  $\text{CCl}_4$  çözümlenerek fotooksjenasyon balonuna alındı. Reaksiyon balonu su ile soğutulmuş olarak içerisine katalitik

miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınılandırıldı. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra reaksiyon durdurularak çözücüsü 25°C'de evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile (3S,4S)-3,4-dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sub>2,5</sub>]dek-9-en (**136**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Kelebekli *et al.* 2010)(Şekil 3.42).

### 3.2.20. 7-Bromo-5-hidroksi bisiklo[4.2.0]okta-1(8), 3-dien-2-on (**137**) Bileşiğinin Sentezi

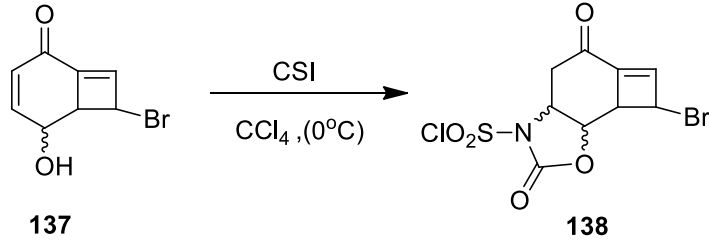


Şekil 3.43. (**137**) nolu bileşiğin sentezi

(3S,4S)-3,4-dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sub>2,5</sub>]dek-9-en (**136**) bileşiği alınarak CCl<sub>4</sub> içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına ekivalent miktarda trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon bir gün devam ettikten sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metilen klorür ile work-up işlemi yapılarak elüe edilen 7-bromo-5-hidroksi bisiklo[4.2.0]okta-1(8), 3-dien-2-on (**137**) bileşiği %72 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR ile belirlendi (Kelebekli *et al.* 2010)(Şekil 3.43).



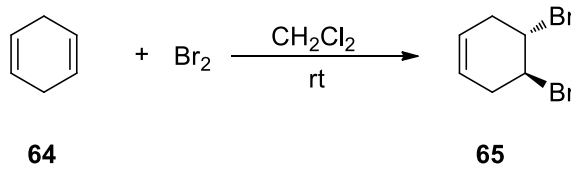
### 3.2.21. 7-Bromo-2,5-diokso-3a, 4,5,7,7a, 7b-heksahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-3 (2H)-sülfoniklorür (138) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.44. (138) nolu bileşiğin sentezi

7-Bromo-5-hidroksibisiklo[4.2.0]okta-1(8)3-dien-2-on bileşiği (**137**)  $\text{CCl}_4$  çözüldü ve çözelti buz banyosuna yerleştirilerek  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına çeker ocak altında 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat (**6**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra durdurularak, reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı metilen klorür içerisinde work-up işlemi ile saflaştırıldıktan sonra 7-bromo-2,5-diokso-3a,4,5,7,7a,7b-heksahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-3 (2H)-sülfoniklorür (**138**) bileşiği %45 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.44).

### 3.2.22. (4S,5S)- 4,5-Dibromo sikloheks-1-en (65) Bileşiğinin Sentezi

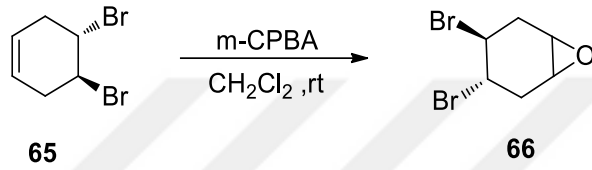


Şekil 3.45. (65) nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak satın alınan sikloheksa-1,4-dien (**64**) bileşiği metilen klorürde çözümlenerek reaksiyon kabına ekivalent miktarda moleküler brom damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. Reaksiyon yaklaşık bir saat devam ettirildikten sonra çözücüsü evaporatörde

uzaklaştırıldı. (4S,5S)-4,5-dibromo sikloheks-1-en (**65**) bileşiği %98 verimle elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Campagne *et al.* 2018)(Şekil 3.45).

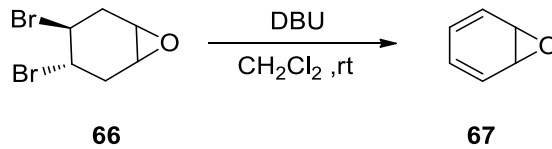
### 3.2.23. (4S,5S)-4,5-Dibromo sikloheks-1-en (**66**) Bileşiğinin m-Klorperbenzoik asit İle Epoksitleme Reaksiyonu



Şekil 3.46. (**66**) nolu bileşiğin sentezi

(4S,5S)-4,5-Dibromo sikloheks-1-en (**65**) bileşiği metilen klorür içerisinde çözüldü ve çözelti buz banyosuna yerleştirilerek  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Soğutulan çözeltiye 1.2 ekvivalent m-CPBA kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat devam ettirildikten sonra durdurularak, karışım süzgeç kâğıdından süzülür ve su fazı  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ile (2x200) ile doyurularak metilen klorür ile work-up işlemi yapıldı. (3S,4S)-3,4-Dibromo-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan (**66**) bileşiği %80 verimle sentezlendi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.46).

### 3.2.24. 7-Oxabicyclo[4.1.0]hepta-2,4-diene (**67**) Bileşiğinin Sentezi

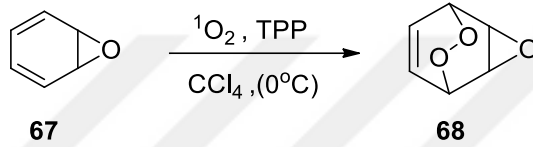


Şekil 3.47. (**67**) nolu bileşiğin sentezi

(3S,4S)-3,4-dibromo-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan (**66**) bileşiği 30 mL metilen klorürde çözüldü. Oda sıcaklığında ekvivalent miktarda DBU bazı damla damla ilave edilerek reaksiyon 24 saat karışıma bırakıldı. Daha sonra reaksiyon durdurularak reaksiyon

karışımı  $\text{NaHCO}_3/\text{su}$  çözeltisi ile yıkanarak metilen klorür içerisinde ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 7-oksabisiklo [4.1.0] hepta-2,4-diene bileşiği (**67**) %90 verimle sentezlendi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Matias and Johnson 2018)(Şekil 3.47).

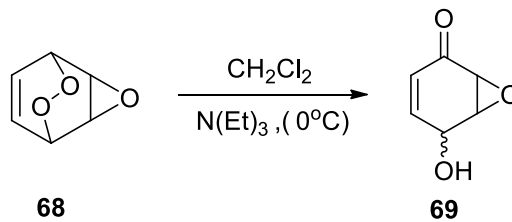
### 3.2.25. 3,6,7-Trioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en (**68**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.48. (**68**) nolu bileşiğin sentezi

7-Oksabisiklo [4.1.0] hepta-2,4-diene bileşiği (**67**) bileşiği alınarak karbontetraklorür içerisinde çözülerek fotooksidasyon balonuna alındı. Reaksiyon balonu su ile soğutularak içerisine katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyon 8 saat devam ettikten sonra durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %56 verim ile 3,6,7-trioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en (**68**) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.48).

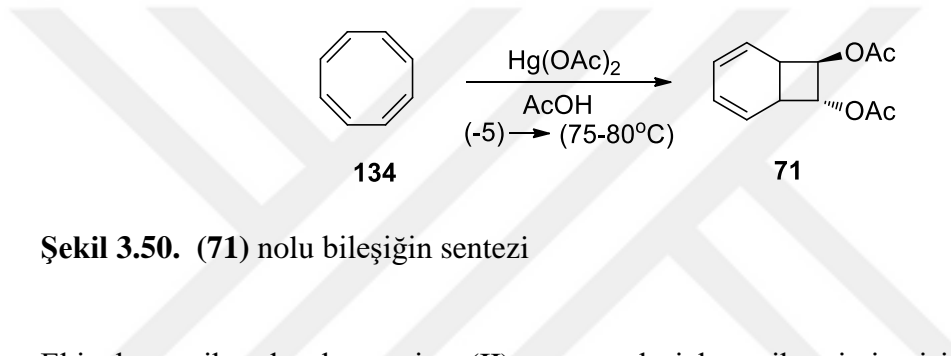
### 3.2.26. 5--Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-2-on (**69**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.49. (**69**) nolu bileşiğinin sentezi

3,6,7-Trioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en (**68**) bileşiği alınarak metilen klorür içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına ekivalent miktarda trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon bir gün devam ettikten sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 5-Hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-2-on (**69**) bileşiği %55 oranında elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.49).

### 3.2.27. (7R,8R)-Bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diil diasetat (**71**) Bileşiğinin Sentezi

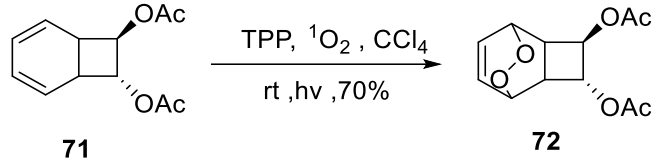


Şekil 3.50. (**71**) nolu bileşiğin sentezi

Ekivalent miktarda alınan civa (II) asetat, glacial asetik asit içerisinde ilave edilerek süspansiyal karışımı elde edildi ve bu karışım tuz/buz ile -5°C'ye soğutularak karışıma ekivalent miktarda siklooktatetraen (**134**) kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyon -5°C'de 10 dakika devam ettirildikten sonra yağ banyosuna alınarak 2 saat reflüks edildi. Sonrasında reaksiyon durdurularak, etil asetat ile work-up işlemi yapılarak saflaştırıldı ve %72 verimle (7R,8R)-bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diil diasetat (**71**) molekülü elde edildi. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Kara and Balci 2003) (Şekil 3.50).

### 3.2.28. (3R,4R)-7,8-Dioksatrisiklo[4.2.2.0<sub>2,5</sub>]dek-9-en-3,4-diildiasetat (72)

#### Bileşiminin Sentezi

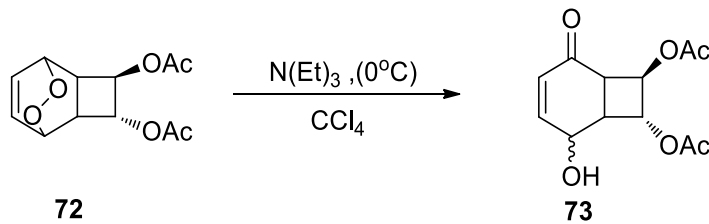


Şekil 3.51. (72) nolu bileşimin sentezi

(7R,8R)-Bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diildiasetat (71) karbondioksijen balonuna alınıp çözülerek fotooksidasyon balonuna alındı. Reaksiyon balonu su ile soğutulmuş ve içerisine katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken, 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyon 8 saat devam ettirildikten sonra durdurularak, çözücüsü 25°C'de evaporatörde uzaklaştırıldı. (3R,4R)-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sub>2,5</sub>]dek-9-en-3,4-diildiasetat (72) bileşiği %92 verim ile elde edildi. Yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlendi (Şekil 3.51).

### 3.2.29. (7R,8R)-2-Hidroksi-5-okso-bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7,8-diildiasetat (73)

#### Bileşiminin Sentezi

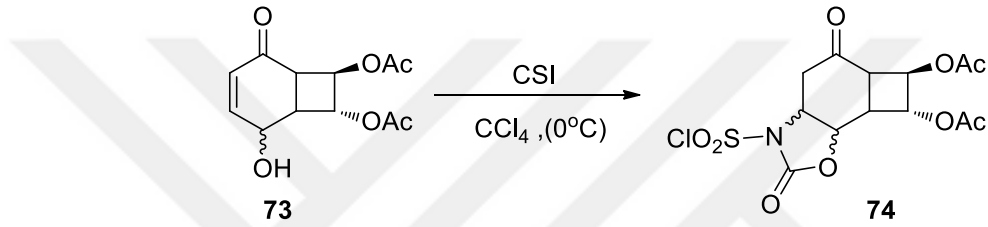


Şekil 3.52. (73) nolu bileşimin sentezi

(3R,4R)-7,8-Dioksatrisiklo[4.2.2.0<sub>2,5</sub>]dek-9-en-3,4-diildiasetat (72) bileşiği alınarak karbondioksijen balonuna çözülür ve reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına ekivalent miktarda trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon bir gün devam ettirildikten sonra durdurularak, reaksiyon

çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım metilenklorür/su ile yıkandıktan sonra %72 verimle (7R,8R)-2-hidroksi-5-okso-bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7,8-diil diasetat (**73**) bileşiği elde edildi. Bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Kara and Balci 2003) (Şekil 3.52).

### 3.2.30. (6R,7R)-3-(klorosülfonil)-2,5-diokso dekahidro siklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-6,7-diil diasetat (**74**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.53. (**74**) nolu bileşiğin sentezi

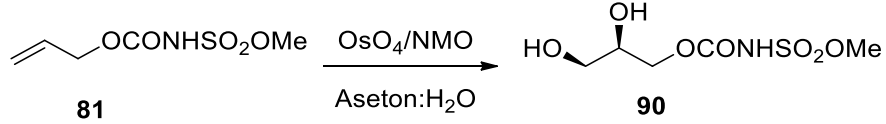
(7R,8R)-2-Hidroksi-5-okso-bisiklo[4.2.0]okt-3-en-7,8-diil diasetat (**73**)  $\text{CCl}_4$  çözüldü ve çözelti buz banyosuna yerleştirilerek  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Daha sonra 1,2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verimle (6R,7R)-3-(klorosülfonil)-2,5-diokso dekahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-6,7-diil diasetat (**74**) bileşiği elde edildi ve bileşiğin yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  analizi ile belirlendi (Şekil 3.53).

### 3.3. Elde Edilen Sülfamatların $\text{OsO}_4$ İle Oksidasyonlarının İncelenmesi

Tez kapsamında sentezini gerçekleştirdiğimiz bazı rasem sülfamat ve karbonilsülfamat bileşiklerinin NMO(N-metil morfolin N-Oksit)/ $\text{OsO}_4$  ile reaksiyonundan yüksek verimlerle diol türevleri elde edildi. Diol bileşiklerinin sentezlenmesindeki amaç bu bileşiklerin sudaki çözünürlüğünü artırarak daha iyi enzim aktivitesi yapılabilmesi sağlanacaktır Bu amaçla bir seri diol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi. Diol

bileşiklerinin fiziksel yoğunluğundan dolayı saflaştırma aşamasında birtakım sorunlar ile karşılaştırılmıştır (Malla Reddy *et al.* 2006).

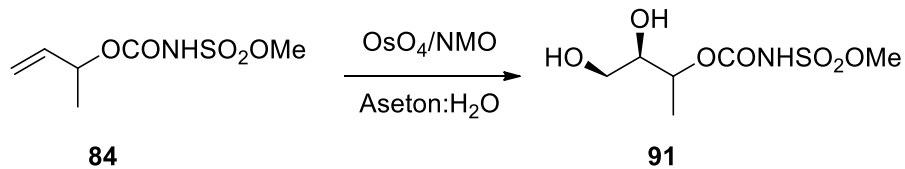
### 3.3.1. Metil ((2,3-dihidroksi propoksi)karbonil)sülfamat (90) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.54. (90) nolu bileşiğin sentezi

Metil((alliloksi)karbonil)sülfamat (81) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) karışımında çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu azot gazı ile degaze edildikten sonra ekivalent miktarda NMO ilavesi yapılarak tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. On dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyona 4 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon çözücüsü çektirilerek %76 verimle elde edilen metil ((2,3-dihidroksi propoksi)karbonil)sülfamat bileşiğinin (90) oluşumu gözlendi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı (Şekil 3.54).

### 3.3.2. Metil (((3,4-dihidroksibutan-2-il)oksi)karbonil)sülfamat (91) Bileşiğinin Sentezi

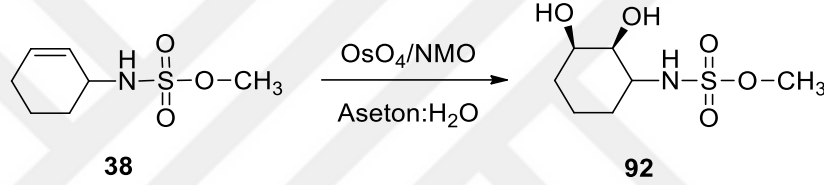


Şekil 3.55. (91) nolu bileşiğin sentezi

Metil ((but-3-en-2-il oksil)karbonil)sülfamat (84) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) karışımında çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu azot gazı ile degaze edildikten

sonra ekivalent miktarda NMO ilavesi yapılarak tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. 10 dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyon 4 saat devam ettikten sonra, çözücüsü çektilerilerek %80 verimle elde edilen metil (((3,4-dihidroksibutan-2-il)oksi)karbonil)sülfamat bileşiğinin (**91**) oluşumu gözlemlendi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı (Şekil 3.55).

### 3.3.3. Metil (2,3-dihidroksisikloheksil) sülfamat (**92**) Bileşiğinin Sentezi

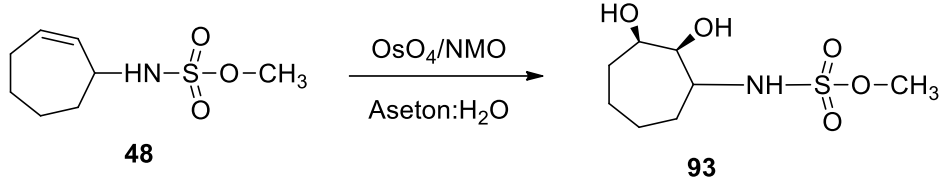


Şekil 3.56. (**92**) nolu bileşiğin sentezi

Metil sikloheks-2-en-1-il-sülfamat (**38**) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) karışımında çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu azot gazı ile degaze edildikten sonra ekivalent miktarda NMO ilavesi yapılarak tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. 10 dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyon 4 saat devam ettikten sonra, çözücüsü çektilerilerek %70 verimle elde edilen metil (2,3-dihidroksisikloheksil)sülfamat bileşiğinin (**92**) oluşumu gözlemlendi. Bu bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı (Şekil 3.56).



### 3.3.4. Metil (2,3-dihidroksi sikloheptil) sülfamat (93) Bileşiğinin Sentezi

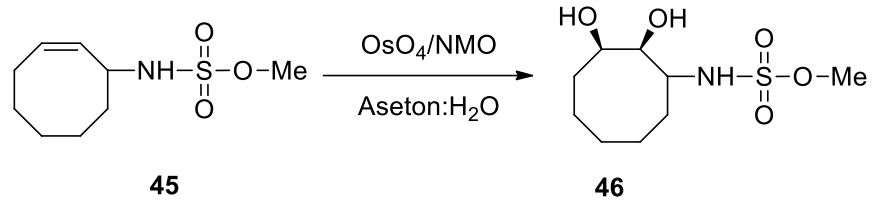


Şekil 3.57. (93) nolu bileşiğın sentezi

Metil siklohept-2-en-1-il sülfamat (**48**) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) karışımında çözülerek iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu azot gazı ile degaze edildikten sonra ekivalent miktarda NMO ilavesi yapılarak tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. 10 dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyon 4 saat devam ettikten sonra, çözücüsü çektilerilerek %65 verimle elde edilen metil (2,3-dihidroksi sikloheptil) sülfamat bileşiğinin (**93**) oluşumu gözlendi. Sentezlenmiş olan bileşiğın yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı (Şekil 3.57).

### 3.3.5. Metil (2,3-dihidroksisiklooktil) sülfamat (46) Bileşiğinin Sentezi

Metil (Z)-siklookt-2-en-1-il sülfamat (**45**) bileşiği saf aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) karışımında, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu azot gazı ile degaze edildikten sonra ekivalent miktarda NMO ilavesi yapılarak tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. 10 dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyon 4 saat devam ettikten sonra, çözücüsü çektilerilerek %48 verimle elde edilen metil (2,3-dihidroksisiklooktil) sülfamat bileşiğinin (**46**) oluşumu gözlendi. Sentezlenmiş olan bileşiğın yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı (Şekil 3.58).



Şekil 3.58. (46) nolu bileşiğin sentezi

Çizelge 3.2. Sentezlenen Sülfamat ve Karbamat Diol Bileşikleri

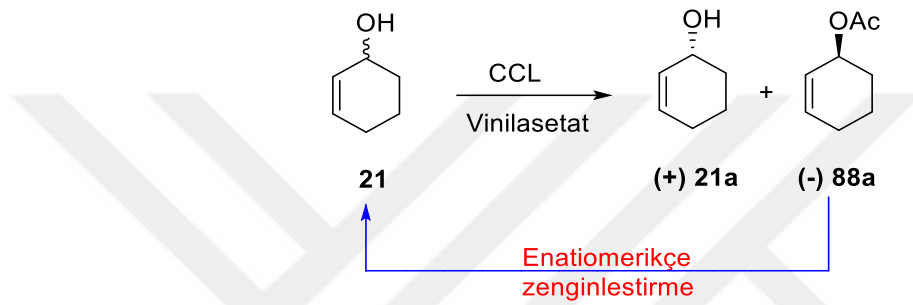
	Çıkış	Ürün	Verim (%)
1			76
2			80
3			70
4			65
5			48

### 3.4. Kiral Çalışmalar

Rasemik allilik alkolden optikçe saf alkol elde etmenin bir yolu da enzimatik reaksiyonlardır. Enzimatik reaksiyonlar için farklı enzimler kullanıldığı literatürden bilinmektedir. Bu enzimlerden bazıları CCL, PPL, HLE ve CRL olmak üzere farklı moleküller için farklı enzimler tercih edilmektedir. Enzimatik reaksiyon için kullandığımız enzimler CCL (*Candida Cylindrica Lipase*) ve CRL (*Candida Rugosa*)

*Lipase*) enzimidir. CCL ve CRL enzimlerinin tercih edilmesinin nedeni, deneysel verilerimiz ve literatür destekli rasemik alkollerin asimetrik dönüşümü için yüksek enantiomerik saflıkla sentezinin gerçekleşmesindedir.

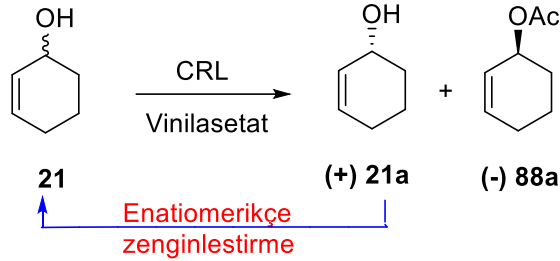
### 3.4.1. Rasemik Sikloheks-2-enol (**21**)'un CCL (*Candida Cylindrica Lipase*) İle Enzimatik Kinetik Rezülasyonu



Şekil 3.59. (*R*)-(+)-Sikloheks-2-enol (**21a**) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloheks-2-enol (**21**) bileşiği 50 mL vinil asetat içerisinde çözülerek reaksiyon karışımına CCL enzimi ilave edildi. 10°C’de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon karışımı <sup>1</sup>H-NMR ile kontrol edildi. 24 saat sonunda %50 alkol-asetat oluşumunun gözlenmesi ile karışımın üzerine etil asetat ilave edilip, süzgeç kağıdından süzülerek reaksiyon durduruldu. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel ince tabaka kromatografisi ile %15 etil asetat/*n*-hekzan karışımı ile ayrıldı. (*R*)-(+)-Sikloheks-2-enol (**21a**) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede **21a** bileşiğinin çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = 16.8^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlenirken, *S* izomer olan asetat molekülünün (**88a**) çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = -4.2^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlendi (Şekil 3.59).

### 3.4.2. Rasemik Siklohekz-2-enol (**21**)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Enzimatik Kinetik Rezülasyonu



Şekil 3.60. (S)-(-)-Siklohekz-2-en asetat (**75a**) bileşiğinin sentezi

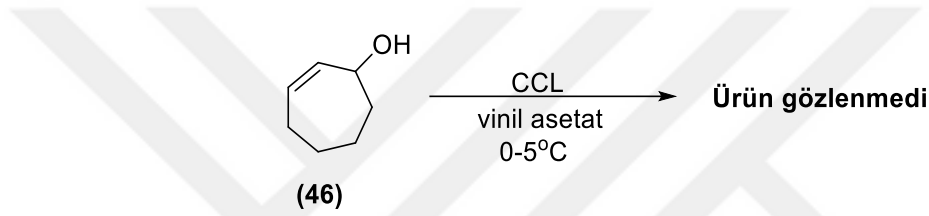
Rasemik siklohekz-2-enol (**21**) bileşiği 50 mL vinil asetat içerisinde çözülerek karışıma CRL enzimi ilave edildi. 10°C'de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon karışımı <sup>1</sup>H-NMR ile kontrol edildi. 24 saat sonunda %50 alkol-asetat oluşumunun gözlenmesi ile karışımın üzerine etil asetat ilave edilip, süzgeç kâğıdından süzülerek reaksiyon durduruldu. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel ince tabaka kromatografisi ile %20 etilasetat/*n*-hekzan karışımı ile ayrıldı. (S)-(-)-Siklohekz-2-en asetat (**88a**) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede **88a** bileşiğinin çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = -60.2^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlendi. Polarimetrede **21a** bileşiğinin çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = 10.6^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlendi (Şekil 3.60).

Bileşik (3) GC ile 75/25'er belirlendi. [ $\beta$ -Dex, 50 °C-80 °C (10 °C/dk), 80 °C,5 dk, 80 °C-120 °C (5 °C/dk),120 °C,1dk, 120 °C-200 °C (40 °C/dk),200 °C,1dk, t (22.7 dk), t(küçük)=22.7 dk ]

CRL enzimi ile daha büyük çevirme açısı aldığımız için sonraki çalışmalarımızda da CRL enzimi ile kinetik enzimatik rezülasyon yapıldı. Çevirme açısının büyük olması, enantiyomerik saflık değerinin büyük olduğunun anlamına geldiği literatür de bilinmektedir. Literatür verileri ile kıyaslandığında çevirme açısının uyumlu olduğu belirlendi (Kolodiazhna *et al.* 2013).

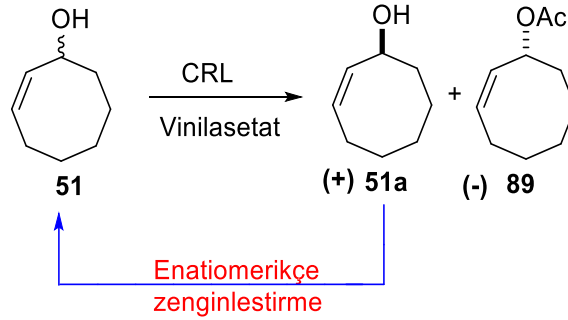
### 3.4.3. Rasemik siklohept-2-en-1-ol (46)'un CRL (*Candida Cylindrica Lipase*) ile Enzimatik Kinetik Rezülasyonu

0.5 g rasem siklohept-2-en-1-ol (46) bileşiği 50 mL vinil asetatta çözülerek (0-5)<sup>o</sup>C'ye soğutulan ortamda shaker cihazına yerleştirildi. Reaksiyon balonuna 50.0 mg CRL enzimi ilave edildi. Reaksiyon başladıktan sonra, bir saatlik aralıklarla TLC ve NMR ile kontrolü yapılarak siklohept-2-en-1-ol bileşiği için dönüşümün gerçekleşmediği görülmüştür.



Şekil 3.61. (46) bileşiğinin CRL ile enzimatik reaksiyonu

### 3.4.4. Rasemik Siklooktenol (51)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Kinetik Enzimatik Rezülasyon

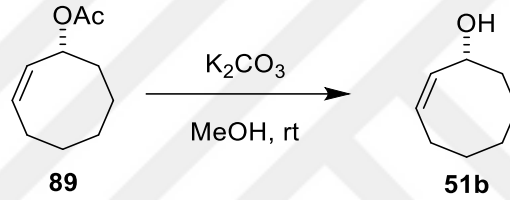


Şekil 3.62. (R)-(-)-Siklookt-2-en asetat (89) bileşiğinin sentezi

Rasemik siklookt-2-enol (51) bileşiği vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine CRL enzimi ilave edildi, 10<sup>o</sup>C'de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 24 saat sonunda %50 alkol-asetat oluşumunun gözlenmesi ile karışımın üzerine etil asetat ilave edilip, süzgeç kâğıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etil asetat

evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel ince tabaka kromatografisi ile %15 etilasetat/n-hekzan karışımı ile ayrıldı. (*R*)-(-)-Siklookt-2-en asetat (**89**) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede **89** nolu bileşiğin çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = -27.6^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlendi. **51a** bileşiğinin polarimetrede çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = 0.6^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak tespit edildi. Kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra tekrar enantiyomerikçe zenginleştirmek için kinetik enzimatik rezölüsyon yapıldı (Şekil 3.62).

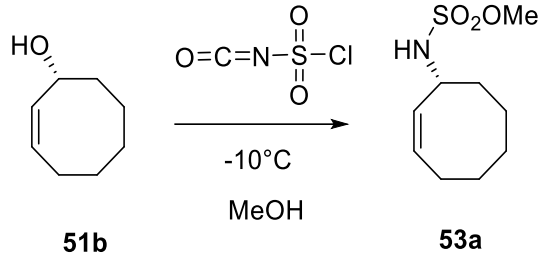
#### 3.4.5. (*R*)-(-)-Siklookt-2-en asetat (**89**) Bileşiğinin Metanolizi



Şekil 3.63. (*R*)-(-)-Siklookt-2-enol (**51b**) bileşiğinin sentezi

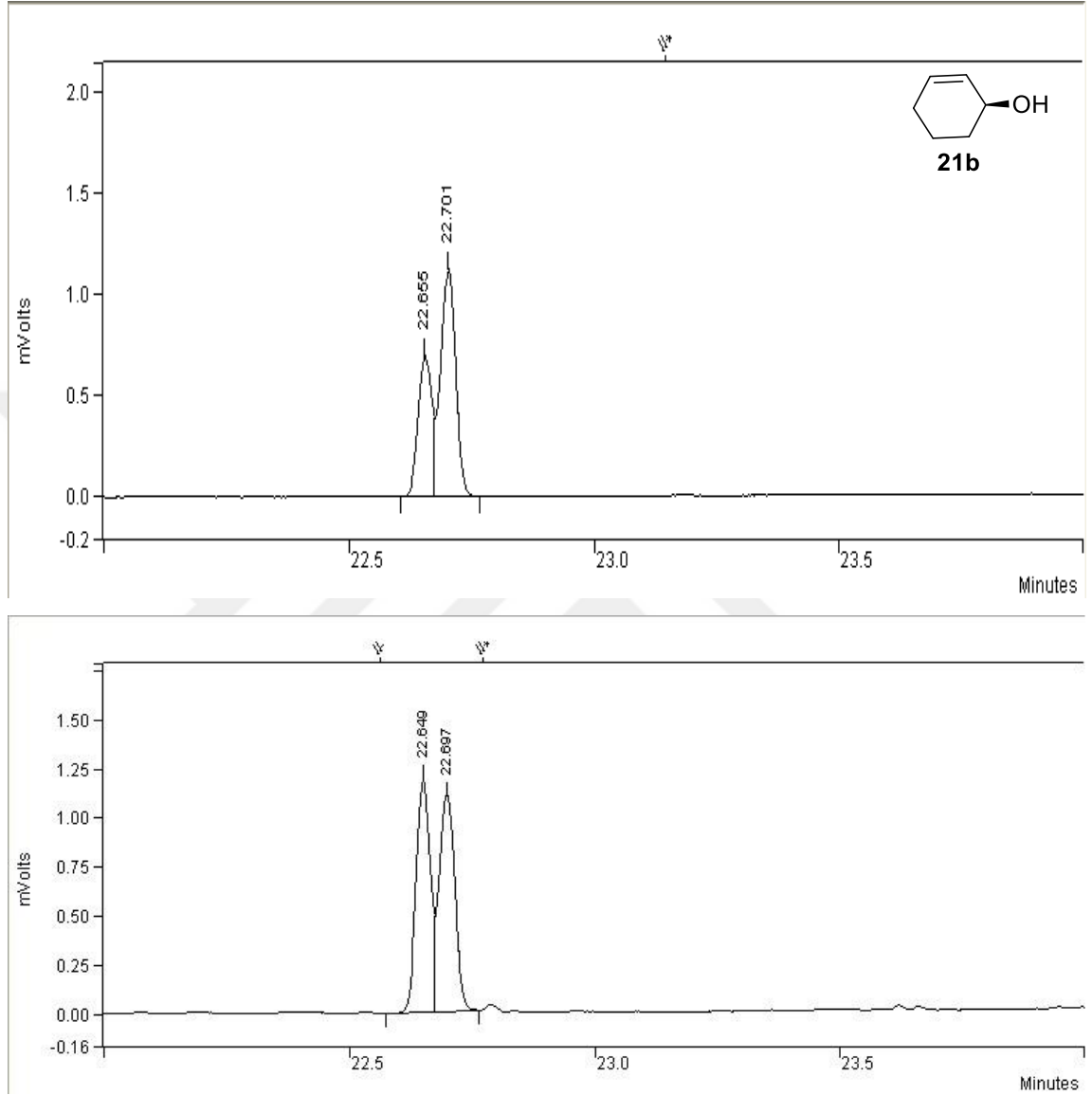
(*R*)-(-)-Siklookt-2-en asetat (**89**) bileşiği metanol ilave edilerek çözüldü. Ardından K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırılmaya bırakıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etilasetat/n-hekzan karışımı ile ayrıldı. (*R*)-(-)-Siklookt-2-enol (**51b**) %95 verimle izole edildi. Polarimetrede **51b** bileşiğinin çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = -25.8^\circ$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlendi. Literatürde (*S*)-2-siklookten-1-ol  $[\alpha]_D^{25} = 51.2^\circ$  (*c* 6.52, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) olarak belirlenmiştir (Whitesell *et al.* 1990) (Şekil 3.63).

### 3.4.6. (-) Metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (53a) Bileşiğinin Sentezi



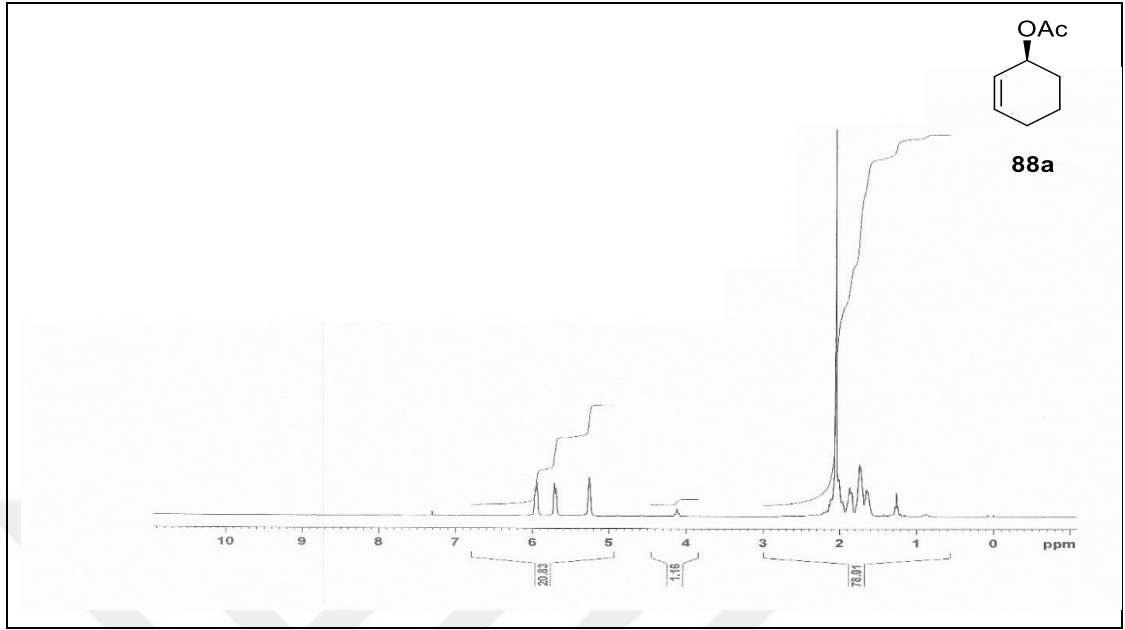
**Şekil 3.64.** Metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (**53a**) bileşiğinin sentezi

(-)-Siklookt-2-enol (**51b**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı  $-10^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (Z)-metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (**53a**) bileşiği %78 verimle sentezlendi. Polarimetrede **53a** bileşiğinin çevirme açısı  $[\alpha]_D^{25} = -12.8^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) olarak belirlendi (Şekil 3.64).



Şekil 3.65. Rasem ve kiral sikloheks-2-enol (21) bileşiğinin GC spektrumları



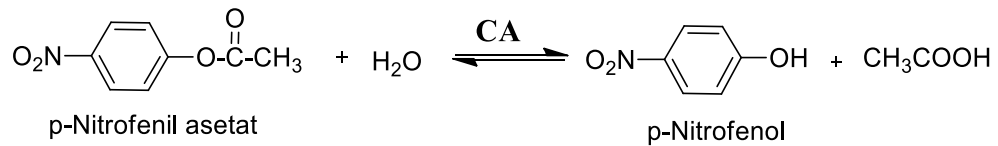


**Şekil 3.66.** Kiral (S)-sikloheks-2-en-1-il etil karbonat (**75**) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

### 3.5. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

#### 3.5.1. Karbonik anhidraz aktivitesi

Bu yöntem, karbonik anhidraz izoenzimlerinin hidrataz aktivitesinin yanı sıra esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Bu tayin metodunda karbonik anhidraz enzimi substrat olarak *p*-nitrofenilasetatı kullanır ve 348 nm’de absorpsiyon veren *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolata ile asetata hidroliz etmektedir. Reaksiyon mekanizması aşağıda verildiği gibidir (Şekil 3.67).



**Şekil 3.67.** *p*-Nitrofenilasetatın *p*-nitrofenole dönüşüm mekanizması

Bu metotta *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolat'ın her ikisi 348 nm'de maksimum absorbans göstermektedir. Bu yüzden fenol grubundaki H<sup>+</sup> iyonunun ayrışıp ayrışmaması ölçümü etkilememektedir.

Aktivite tayini için 1 mL'lik kuvars küvetler kullanıldı ve ölçülen aktivite tayini işlemleri için reaksiyon karışımını oluşturan maddelerin ortama katılım sırasına göre ise aşağıdaki prosedür uygulandı.

**Çizelge 3.3.** Esteraz aktivitesinde kullanılan maddelerin kullanım sırası ve miktarları

<b>Kullanılan Maddeler</b>	<b>Kontrol Tüpü (Kör) (µL)</b>	<b>Numune Tüpü</b>
0,05 M Tris-SO <sub>4</sub> , (pH 7,4)	467	467
<i>p</i> -Nitrofenol asetat	333	333
Saf su	200	167
Enzim çözeltisi	-	33
Toplam hacim	1000	1000

Reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra her 15 saniyede bir absorbans miktarı okunacak ve 3 dakika sonundaki 25°C'de 348 nm'de absorbansı okunarak absorbans farkı alındı. Spektrofotometrik olarak daha önce enzim yerine saf su kullanılarak elde edilen karışımın 3 dakika sonundaki absorbansı ile sifıra ayarlandı.

Bu çalışmada yeni sentezlenen bileşiklerin insan eritrositlerinden saflaştırılan karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri (hCA I ve II) üzerine in-vitro etkisi araştırıldı. Bu kapsamda elde edilen IC<sub>50</sub> ve Ki değerleri Çizelge 4.4'te verilmiştir. Düşük IC<sub>50</sub> ve Ki değerleri yüksek inhibisyonu göstermektedir. Bu sonuçlara göre sülfamatlar (**43**, **48**, **61**, ve **63**), karbonil sülfamatlar (**81** ve **84**), sülfonamidler (**104**, **105**, **106**, **107** ve **108**) ve karbonil sülfonamidler (**109** ve **110**)'in hCA I için 187,33±42,04-510,31±66,06 pM arasında ve hCA II için de 104,22±8,07-290,09±90,07 pM arasında Ki değerlerine sahip oldukları gözlemlendi. Yeni sentezlenen bu maddeler içerisinde hCA I izoenzimini en fazla inhibe eden bileşik 187,33±42,04 pM Ki değeri ile sülfonamid **106**, hCA II izoenzimini en fazla inhibe eden bileşik ise 104,22±8,07 pM Ki değeri ile sülfamat **48** olurken AChE enzimini en

fazla inhibe eden bileşik ise 12,73±3,46 pM Ki değeri ile sülfamat **43** olarak bulunmuştur. Bununla beraber bu bileşiklerin inhibisyon değerleri birbirine yakın çıkmıştır. Asetazolamit (AZA) hCA I ve II izoenzimleri için pozitif kontrol olarak kullanıldı. AZA, hCA I için 647,52±47,09 pM'lık Ki değerine sahip iken hCA II izoenzimini 443,68±71,33'lık Ki sabiti ile daha etkili inhibe ettiği gözlemlendi (Atmaca 2018).

**Çizelge 3.4.** Sülfamatlar (**43, 48, 63, ve 61**) karbonil sülfamatlar (**81 ve 84**), sülfonamidler (**104, 105, 106, 107 ve 108**) ve karbonil sülfamidler (**109 ve 110**) inhibisyon sonuçları

Bileşikler	IC <sub>50</sub> (pM)			K <sub>i</sub> (pM)					
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	hCA I	hCA II	AChE
<b>43</b>	441,40	0,9981	271,23	0,9784	43,177	0,9549	425,02±98,45	217,08±38,74	12,73±3,46
<b>48</b>	407,64	0,9841	297,55	0,9811	127,88	0,9782	474,74±114,5	290,09±90,07	103,63±33,81
<b>61</b>	395,77	0,9719	243,50	0,9825	31,687	0,9584	338,38±63,27	195,18±61,71	25,06±1,44
<b>63</b>	394,42	0,9936	276,42	0,9903	106,76	0,9750	365,91±55,78	281,76±91,11	54,29±12,88
<b>104</b>	262,60	0,9785	209,17	0,9577	59,131	0,9900	267,48±44,91	136,85±23,11	47,88±14,94
<b>105</b>	246,10	0,9909	242,22	0,9794	51,910	0,9508	339,01±96,74	258,59±35,93	55,191±10,68
<b>106</b>	258,48	0,9734	217,72	0,9436	74,708	0,9917	187,33±42,04	170,83±8,361	53,95±19,83
<b>107</b>	416,96	0,9731	277,42	0,9941	62,376	0,9978	330,53±133,1	259,17±46,65	45,46±11,8
<b>108</b>	322,32	0,9571	228,18	0,9653	43,502	0,9880	349,32±42,46	264,81±55,35	26,21±1,98
<b>109</b>	341,21	0,9825	252,01	0,9932	42,488	0,9908	328,73±14,89	164,21±9,701	30,46±4,21
<b>110</b>	399,65	0,9984	309,23	0,9775	69,024	0,9797	398,47±78,01	185,05±27,96	72,99±13,74
<b>81</b>	358,14	0,9640	319,50	0,9595	80,618	0,9923	328,09±71,37	236,90±66,99	86,39±11,22
<b>84</b>	526,60	0,9581	323,37	0,9934	116,92	0,9559	493,41±175,8	213,38±20,36	83,86±17,58
<b>AZA*</b>	791,09	0,9788	651,31	0,9846	-	-	647,52±47,09	443,68±71,33	-
<b>TAC**</b>					326,42	0,9863			157,80± 12,27

**Çizelge 3.5.** Sentezlenen diol bileşiklerin inhibisyon sonuçları

Bileşikler	IC <sub>50</sub> (pM)				K <sub>i</sub> (pM)	
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	hCA I	hCA II
<b>90</b>	408,61	0,9853	307,31	0,9973	344,33±70,23	344,97±41,44
<b>91</b>	515,62	0,9904	322,17	0,9733	387,13±73,05	253,01±50,32
<b>92</b>	394,42	0,9936	276,42	0,9903	365,91±55,78	281,76±91,11
<b>93</b>	416,96	0,9731	277,42	0,9941	330,53±133,1	259,17±46,65
<b>94</b>	203,04	0,9918	130,92	0,9213	135,83±25,54	94,616±28,53
<b>AZA</b>	791,09	0,9788	651,31	0,9846	647,52±47,09	443,68±71,33

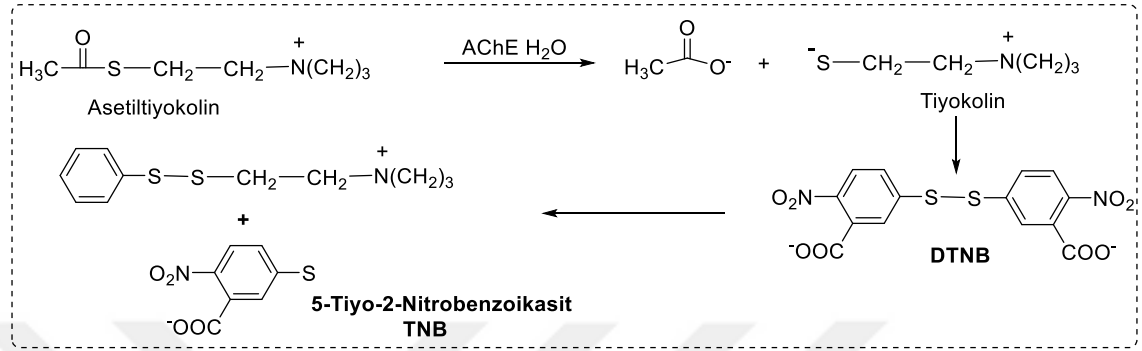
Bununla beraber, çalışmanın son kısmında ise yeni sentezlenen türevlerin asetilkolinesteraz (AChE) enzim üzerine inhibisyon etkileri de incelendi. İnhibisyon çalışmaları Ellman metoduna göre yapıldı. Yeni türevlerin için K<sub>i</sub> değerleri ise AChE için 12,73±3,46-103,63±33,81 pM olarak hesaplandı. Yeni sentezlenen türevlerin içerisinde AChE enzimini en iyi inhibe eden türevin sülfamat **63** olduğu belirlenmiştir Çizelge 4.4 Takrin (TAC) molekülü AChE için pozitif kontrol olarak kullanıldı. Yeni sentezlenen türevlerin pozitif kontrole göre daha düşük K<sub>i</sub> değerlerine sahip olduğu gözlemlendi.

Diol bileşikler üzerine ise hCA I ve II izoenzimleri üzerine etkileri incelendi. (**94**) nolu numune türevi hCA I için 135,83±25,54-387,13±73,05 pM arasında ve hCA II için de 94,616±28,53-344,97±41,44 pM arasında K<sub>i</sub> değerlerine sahip oldukları gözlemlendi. Bütün diol bileşikler kontrol bileşiğine (**AZA**) göre daha düşük inhibisyon değerlerine sahip olduğu gözlemlendi.

### 3.6. Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

En önemli kolinerjik enzimlerden birisi olan asetilkolinesteraz (AChE) enziminin inhibisyon çalışmaları Ellman metoduna göre yapıldı (Ellman *et al.* 1961). Bu amaçla IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri bulundu. Kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin

reaksiyonuyla oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur (Şekil 3.68). Meydana gelen renk 412 nm’de spektrofotometrik olarak ölçüldü.



**Şekil 3.68.** Asetilkolinesteraz aktivitesinin Ellman metoduyla tayini (Ellman *et al.* 1961)

**Çizelge 3.6.** Asetilkolinesteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	10	10
Asetilkolintiyoiyodür	50	50

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Armarego 2003).

### 4.2. Kromatografik Ayırmalar

#### 4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nötral 1097 Merck

#### 4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika jel 60 HF<sub>254+366</sub> (preperatif) (Merck)

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Nötral Gf<sub>254</sub>

### 4.3. Spektrumlar

#### 4.3.1. <sup>1</sup>H-NMR spektrumları

<sup>1</sup>H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

<sup>1</sup>H NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

#### 4.3.2. <sup>13</sup>C-NMR spektrumları

<sup>13</sup>C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

$^{13}\text{C}$  NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

#### 4.3.3. IR spektrumu

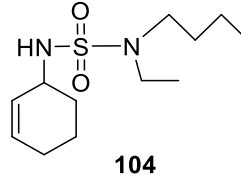
Mattson 1000 FTIR Spektrometre

#### 4.3.4. Elementel analiz

Leco CHNS-932 (Michigan, USA)

### 4.4. Deneysel

#### 4.4.1. S-((bütil(etil)amino)oksi)-N-(sikloheks-2-en-1-il) sülfamid (104) bileşiğinin sentezi



1.0 g (10.0 mmol) sikloheks-2-enol (**21**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutularak manyetik olarak karıştırıcı düzeneğinde karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra 1.2 ekv (0.01 mmol) klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra reaksiyon karışımına (10.2 mmol) N-etil,bütil amin ilave edildi. Reaksiyon 27 saat daha devam ettikten sonra durdurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımı %24 etilasetat/hekzan ile kolon kromatografisinde %70 verimle 1,68 g S-((bütil(etil)amino)oksi)-N-(sikloheks-2-en-1-il) sülfamid (**104**) elde edildi.

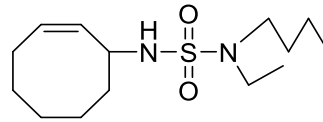
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  7.17 (d, 1H, NH,  $J=0.4$  Hz) 5.99 (td, 1H,  $J=9.9$  Hz,  $J=4.2$  Hz) 5.72 (dd, 1H,  $J=5.8$  Hz,  $J=2.2$  Hz), 5.24-5.19 (m, 1H, CH), 3.41 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7.2$  Hz) 3.33 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7.7$  Hz), 2.14-1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 1.72-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J=7.3$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  133.9, 124.8, 70.9, 60.5 48.8, 43.9, 30.8, 28.4, 24.9, 20.0, 18.74, 13.9.

**Anal. Calcd for (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S):** C, 55.35; H, 9.29; N, 10.76; S, 12.31. Found: C, 55.47; H, 9.15; N, 10.99; S, 12.52

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3264, 2934, 2872, 1741, 1454, 1365, 1225, 1050, 917, 873, 774, 725, 587

#### 4.4.2. 4-Aminobütül (Z)-siklook-2-en-1-il sülfamit (106) bileşiğinin sentezi



**106**

1.0 g (7.2 mmol) siklookt-2-enol (**51**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu ve karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra 1.2 ekivalent (9.51 mmol) klorosülfonilzosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra 0°C'deki reaksiyon karışımına (7.91mmol) 0.58 g N-bütül amin damla damla ilave edildikten 24 saat sonra durudurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün karışımına %32 etil asetat-hekzan çözeltilisinde kolon kromatografisi yapıldı. 4-Aminobütül(Z)-siklook-2-en-1-il sülfamit (**106**) bileşiği %78 verim ile 1.60 g elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  5.63-5.56 (m, 1H, CH), 5.52-5.49 (m, 1H, CH), 5.48-5.92 (m, 1H, CH), 5.03 (bs, 1H, NH ), 3.35 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7.3$  Hz), 3.29 (t, 2H, CH<sub>2</sub>



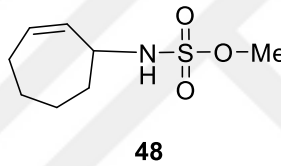
$J=7.5$  Hz) 2.26-2.13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) 2.10-2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 1.93-1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54-1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.16 (t, 3H, CH<sub>3</sub>  $J=7.1$  Hz), 0.87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>  $J=7.1$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)  $\delta$  157.4, 150.7, 73.4, 48.7, 43.8, 35.4, 35.2, 30.8, 28.9, 26.4, 25.9, 23.4, 20.0, 14.0.

**Anal. Calcd for (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S):** C, 55.35; H, 9.29; N, 10.76; S, 12.31. Found: C, 55.16; H, 9.38; N, 10.55; S, 12.20.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3358, 3198, 2932, 1707, 1597, 1459, 1379, 1014, 920, 782, 617, 584, 459.

#### 4.4.3. Metil siklohept-2-en-1-il sülfamat (48) bileşiğinin sentezi



1.0 g (8.9 mmol) rasem 3-siklohept-2-en-1-ol (**46**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözüldü ve reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutularak reaksiyon karışımına bırakıldı. Daha sonra 1.2 ekivalent (0.012 mmol) CSI (**6**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilavesi yapıldı. Reaksiyon 1 saat daha devam ettikten sonra durdurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımı %30 dietileter/hekzan karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %80 verim ile 1.49 g metil siklohept-2-en-1-il sülfamat (**48**) bileşiği elde edildi.

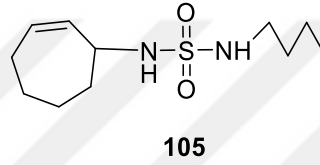
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  5.77 (d, 1H, CH,  $J=1.6$  Hz), 5.75-5.74 (m, 1H, CH), 3.88-3.85 (m, 1H, CH), 3.30 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.18-2.08 (m, AB sisteminin A kısmı, CH-H<sub>a</sub>, 1H), 2.02-1.97 (m, AB sisteminin B kısmı CH-H<sub>b</sub>, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.47 (m, 1H, AB sisteminin A kısmı CH-H<sub>a</sub>), 1.35-1.29 (m, 1H, AB sisteminin B kısmı CH-H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm):**  $\delta$  26.8, 27.6, 28.7, 32.7, 56.3, 81.1, 130.8, 136.3.

**Anal. Calcd for (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S):** C, 46.81; H, 7.37; N, 6.82; S, 15.62. Found: C, 46.85; H, 7.42; N, 6.87; S, 15.66.

**IR cm<sup>-1</sup>:** 3432, 3340, 3025, 2930, 1816, 1651;

#### 4.4.4. 4-Amino bütill siklohept-2-en-1-ol -1-il sülfamid (27) bileşiğinin sentezi



1.0 g (8.9 mmol) siklohept-2-en-1-ol (**46**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu ve manyetik karıştırıcı düzeneğinde karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra 1.2 ekivalent (9.5 mmol) klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra 0°C'deki karışıma (8.91 mmol) 0.65 g N-bütill amin damla damla ilave edildikten 24 saat sonra durudurularak, reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %30 etil asetat/hekzan karışımında kolon kromatografisi yapıldı. 4-Aminobütill-siklohept-2-en-1-ol-1-il sülfamid (**105**) bileşiği %78 verim ile 1.71 g elde edildi.

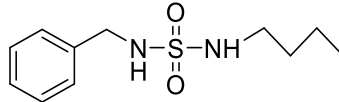
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  5.84-5.78 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.36 (d, 1H,  $J=8.6$ ), 4.19 (t, 1H,  $J=5.6$  Hz), 4.05-3.96 (m, 1H, CH), 3.03 (q, 2H,  $J=6.9$  Hz), 1.53 (p, 2H,  $J=14.8$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 1.37 (h, 2H,  $J=14.8$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 0.92 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)**  $\delta$  134.8, 132.8, 54.8, 43.2, 34.9, 31.8, 28.6, 27.6 26.7, 20.1, 13.9.

**Anal. Calcd for (C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S):** C, 53.63; H, 9.00; N, 11.37; S, 13.01. Found: C, 53.86 H, 9.12; N, 11.52; S, 13.15

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3290, 3023, 2929, 2862, 1719, 1447, 1348, 1162, 1080, 920, 774, 690, 597

#### 4.4.5. 4-Aminobütil benzil sülfamid (107) bileşiğinin sentezi



**107**

Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (9.3 mmol) benzil alkol (**54**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 1.2 ekivalent (9.3 mmol) klorosülfonilzosiyanat (**6**) çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra 0°C'deki reaksiyon karışımına 0.68 g (9.25 mmol) n-bütil aminin damla damla ilavesi yapıldı. N-bütil amin ilavesinden 24 saat sonra reaksiyon durdurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %45 verimle 1.09 g 4-aminobütil benzil sülfamid (**107**) bileşiği elde edildi.

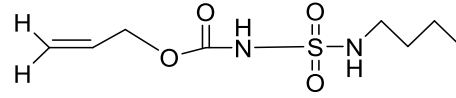
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 7.76 (bs, 1H, NH), 7.38-7.31 (m, 5H, Ar-H), 5.30 (bs, 1H, NH), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=6.7 Hz), 1.79 (p, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=14.5 ve *J*=7.0 Hz), 1.32 (h, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=14.7 ve *J*=7.3 Hz), 0.88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7.3 Hz)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 134.8, 129.1, 128.9, 128.7, 68.8, 43.8, 31.2, 19.9, 13.7.

**Anal. Calcd for (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S):** C, 54.52; H, 7.49; N, 11.56; S, 13.23. Found: C, 54.72; H, 7.62; N, 11.28; S, 13.48.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3417, 3334, 3274, 3198, 2923, 2852, 1693, 1608, 1445, 1402, 1343, 1251, 1070, 1009, 911, 782, 733, 697, 579, 456.

#### 4.4.6. Vinil (N-bütilsülfomoil) karbamat (**109**) bileşiğinin sentezi



**109**

Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (17.2 mmol) prop-2-en-1-ol (**79**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent (20.7 mmol) klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat sürdürüldükten sonra 0°C'deki reaksiyon karışımına 1.1 ekv. (19.0 mmol) 1.39 g N-bütül amin damla damla ilave edildi. Amin ilavesinden 24 saat sonra reaksiyon durudurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %24 etil asetat-hekzan çözeltisinde kolon kromatografisi yapıldı. %75 verimle 2.69 g vinil (N-bütilsülfomoil)karbamat (**109**) bileşiği elde edildi.

Kullandığımız vinil alkolün CSI ile reaksiyonunda karbamat ve sülfomat türev karışımı meydana gelmektedir. Metanol ve amin türevli bu karışım kolon kromatografisinde etil asetat/hekzan çözeltisinde düşük polaritelerde kolaylıkla ayrıştırılabilmektedir.

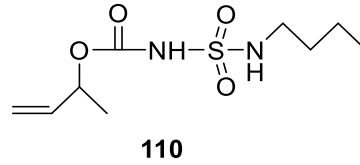
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 8.82 (s, 1H) 5.87-5.78 (m, 1H, CH), 5.31 (dd, 1H, CH, *J*=6.9 Hz *J*=2.9 Hz) 5.26 (dd, 1H, CH, *J*=6.3 Hz, *J*= 2.7 Hz), 5.17 (ddd 1H, *J*=18.7 Hz, *J*=16.1 Hz, *J*= 10.0 Hz), 4.18 (s, 1H, NH), 3.07 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=6.7 Hz), 1.54 (p, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=14.3 Hz, *J*= 7.0 Hz), 1.35-1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (d, 3H, *J*=6.4 Hz), 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=7.3 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 157.7, 131.3, 119.6, 67.4, 43.8, 31.3, 19.9, 13.7.

**Anal. Calcd for (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S):** C, 40.67; H, 6.83; N, 11.86; S, 13.57. Found: C, 40.38; H, 6.92; N, 11.58; S, 13.43.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3486, 3269, 2933, 1716, 1598, 1463, 1376, 1165, 1090,1041, 990, 937, 876,814, 772, 597.

#### 4.4.7. But-3-en-2-il (N-bütül sülfomoil) karbamat (**110**) bileşiğinin sentezi



Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (13.9 mmol) 3-büten-2-ol (**82**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Soğutulan karışıma 1.2 ekv. (16.64 mmol) klorosülfonilzosiyanat (**6**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra 0°C'deki reaksiyon karışımına 1.1 ekv. (15,24 mmol) N-bütül n-bütül amin molekülünün damla damla ilavesi yapıldı. Amin ilavesinden 44 saat sonra reaksiyon durdurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %35 etil asetat-hekzan çözeltisinde kolon kromatografisi yapıldı ve %70 verimle 2.02 g but-3-en-2-il-N-bütül sülfomoil karbamat (**110**) bileşiği elde edildi.

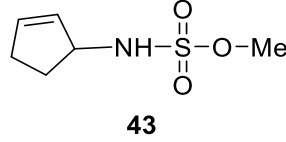
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 5.87-5.78 (m,1H, CH), 5.31(dd,1H,CH J=6.9 Hz, J= 2.9 Hz) 5.26 (dd,1H,CH, J=6.3 Hz, J=2.7 Hz), 5.17 (ddd, 1H, J=18.7 Hz J=16.1 Hz, J=10.0 Hz), 4.18 (s,1H, NH), 3.07 (q, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 150.1, 136.5, 117.3, 75.0, 43.8, 31.3, 20.1, 19.9, 13.8.

**Anal. Calcd for (C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S):** C, 43.19; H, 7.25; N, 11.19; S, 12.81. Found: C, 43.28; H, 7.39; N, 11.07; S, 12.53.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3490, 3254, 2962, 2935, 2875, 1719, 1648, 1596, 1465, 1376, 1225, 1165, 1089, 1041, 990, 935, 870, 800, 760, 590.

#### 4.4.8. Metil siklopent-2-en-1-il sülfamat (43) bileşiğinin sentezi



1.0 g (11.9 mmol) siklopent-2-en-1-ol (**41**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekv. (14.3 mmol) klorosülfonilizosiyanat (**6**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. Reaksiyon 10 saat daha devam ettikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %30 dietileter eter-hekzan çözeltilisinde kolon kromatografisi yapıldı. Metil siklopent-2-en-1-il sülfamate (**43**) bileşiği %80 verimle (11.9 mmol) 1.69 g elde edildi.

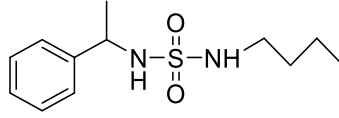
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 5.82 (ddd, 1H, CH, *J*=9.6 Hz, *J*=3.3 Hz, *J*= 1.5 Hz), 5.59 (dd, 1H,CH, *J*=9.9 Hz, *J*=2.3 Hz), 4.79-4.61 (m, 1H, CH), 4.19 (d,1H, *J*=2.2 Hz NH), 3.65 (s,3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.07-1.95 (m,1H,AB sisteminin A kısmı CH-H<sup>a</sup>), 1.92-1.85 (m,1H,AB sisteminin A kısmı CH-H<sup>a'</sup>), 1.67-1.57 (m,1H,AB sisteminin B kısmı CH-H<sup>a</sup>), 1.56-1.48 (m,1H, AB sisteminin B kısmı CH-H<sup>a'</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 131.0, 127.9, 52.1, 46.5, 29.9, 24.9, 19.8.

**Anal. Calcd for (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S):** C, 40.67; H, 6.26; N, 7.90; S, 18.09. Found: C, 40.64; H, 6.31; N, 7.75; S, 18.15.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3610, 3325, 3026, 2950, 2861, 1704, 1531.

#### 4.4.9. N-bütül-1-feniletan sülfamid (108) bileşiğinin sentezi



108

Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (8.2 mmol) 1-feniletanol (**57**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Soğutulan çözeltiye 1.2 ekv. (9.8 mmol) klorosülfonilizosiyanat (**6**) çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettikten sonra 0°C'de tutulan reaksiyon karışımına 1.1 ekv (9.0 mmol) n-bütül amin damla damla ilave edildi. Amin ilavesinden 24 saat sonra durdurulan reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %30 etil asetat/hekzan çözeltisinde kolon kromatografisi yapıldı. N-bütül-1-feniletan Sülfamid (**108**) bileşiği %77 verimle (8,19 mmol) 1,53 g elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.37-7.17 (m, 5H, Ar-H), 5.07 (d, 1H, NH, *J*=6.6 Hz), 4.50 (p, 1H, CH, *J*=6.9 Hz), 4.08 (t, 1H, NH, *J*=6 Hz), 2.26 (tdd, 1H, CH<sub>2</sub>, *J*=12.9 Hz, *J*=7.3 Hz, *J*=6.5 Hz), 2.66-2.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*=6.9 Hz), 1.28-1.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21-1.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.82 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*= 4.0 Hz).

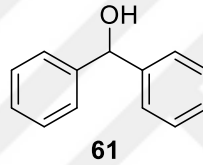
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 143.2, 128.9, 127.9, 126.4, 53.8, 42.9, 31.4, 23.7, 19.9 13.8.

**Anal. Calcd for (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S):** C, 56.22; H, 7.86; N, 10.93; S, 12.51. Found: C, 56.11; H, 7.57; N, 10.98; S, 12.48.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3283, 3029, 2959, 2931, 2872, 1707, 1600, 1493, 1453, 1426, 1376, 1316, 1207, 1144, 1120, 970, 912.

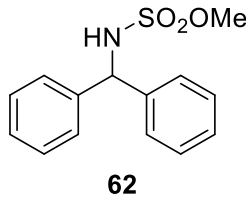
#### 4.4.10. Metil benzhidrit sülfamat (62) bileşiğinin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz 2.0 g benzofenon (60) bileşiği 100 mL THF içerisinde çözülerek 1.1 ekv LiAlH<sub>4</sub> reaksiyonun sonucu difenil metanol (61) bileşiği %98 verimle 1.98 g sentezlendi. Daha sonra 0.5 gram difenil metanol (61) bileşiği metilen klorür çözücüsünde çözülerek reaksiyon kabı sıvı azot/buz ile 0°C'ye soğutuldu. Ardından reaksiyon karışımına 1.2 ekv. klorosülfonilizosiyanat damla damla ilave edildi. 2 saat reaksiyon devam ettikten sonra reaksiyon karışımına 3 mL kuru MeOH ilave edildi. Metanol ilavesinden 6 saat sonra reaksiyon durdurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil benzhidrit sülfamat (62) bileşiği %75 verimle sentezlendi.



<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=7.25-7.39 (m, 10H), 5.85 (d, 1H, J=2.7 Hz), 1.55 (bs, 1H),

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ=143.8, 128.8, 127.6, 126.6, 76.3.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7.30-7.36 (m, 10H), 5.70 (d, 1H, J=16.08 Hz), 5.12 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H).

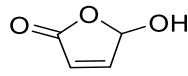
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm) δ 140.4, 128.9, 128.1, 127.4, 61.8, 56.4.



**Anal. Calcd for (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S):** C, 60.63; H, 5.45; N, 5.05; S, 11.56 Found: C, 60.52; H, 5.48; N, 5.12; S, 11.63.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3310, 3042, 2938, 1836, 1780, 145.

#### 4.4.11. 5-hidroksifuran-2(5H)-one (40) bileşğinin sentezi



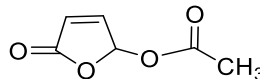
**40**

Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (10.41 mmol) furan-2-karbaldehit (**39**) bileşğini 100 mL metanolde çözümlenerek, katalitik miktarda rosebengal ilavesi yapılarak çözümlenenden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyon 24 saat devam ettikten sonra reaksiyonun çözümleneni evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile 0.96 g (10.41 mmol) 5-hidroksifuran-2(5H)-one (**40**) bileşğini elde edildi (Miles *et al.* 2016).

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, aseton-d<sub>6</sub>, ppm):** δ 7.43 (dd, *J* = 5.5 ve *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.79 (bd, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.24 (bd, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 5.8 Hz ve *J* = 1.1 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, aseton-d<sub>6</sub>, ppm):** δ 171.6, 154.0, 124.5, 99.7.

#### 4.4.12. 5-Okso-2,5-dihidrofuran-2-il asetat (52) bileşğinin sentezi



**52**

1.0 g (9.99 mmol) 5-hidroksifuran-2(5H)-one (**40**) bileşğini alınarak 20 mL asetik anhidrit içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 0°C'ye soğutulularak karışıma 5 mL piridin çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon bir gece karışıma

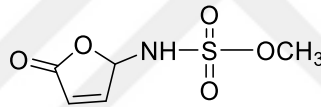
bırakıldı. Daha sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak etilasetat/su ile asidik work-up yapıldı. %87 verimle 1.24 g (9.99 mmol) 5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il asetat (**52**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  2.17 (3H, s), 6.32 (dd,  $J=5.9$  ve  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J=5.9$  ve 1.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  169.8, 169.0, 150.3, 93.8, 20.6.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1795, 1765, 1780, 1735, 1608, 1085, 1017, 1000.

#### 4.4.13. Metil (5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il) sülfamat (**63**) bileşiğinin sentezi



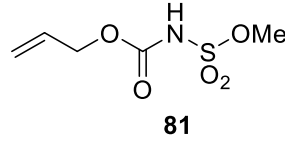
**63**

1.0 g (9.99 mmol) 5-hidroksifuran-2(5H)-one (**40**) bileşiği alınarak 50 mL metilen klorür içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı buz banyosunda sıfır dereceye soğutularak çeker ocak altında 1.56 g (10.99) mmol CSI molekülü ekivalent miktarda karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat karışıma bırakıldı ve bu süre sonunda karışıma 0.28 g (8.68 mmol) metanol ilavesi yapıldı. Reaksiyon bir gün daha devam ettirildikten sonra durdurularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve etilasetat/su ile work-up işlemi yapıldı. %72 verimle 1.1 g (7.89 mmol) metil (5-okso-2,5-dihidrofuran-2-il) sülfamat (**63**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  7.23 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 5.87 (d,  $J=0.7$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  169.8, 169.0, 150.25, 93.8, 20.6.

#### 4.4.14. Metilalil ((alkoksi)karbonil) sülfamat (**81**) bileşiğinin sentezi



Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (17.2 mmol) prop-2-en-1-ol (**79**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözüldü ve buz banyosunda reaksiyonun sıcaklığı 0°C'ye soğutularak karışıma bırakıldı. Daha sonra 1.2 ekv. (20.7 mmol) CSI reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyon devam ettirildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilavesi yapıldı. Metanol ilavesi yapıldıktan 1 saat sonra reaksiyon durdurularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 dietileter/hekzan karışımında kolon kromatografisi yapıldı. Metil alil ((alkoksi)karbonil)sülfamat (**81**) bileşiği %75 verim ile 2.1 g sentezlendi.

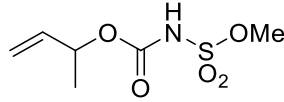
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 4.06 (s, 3H), 4.72-4.68 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 2H), 5.95-5.88 (m, 1H) 7.73 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 20.0, 59.5, 75.3, 117.5, 136.3, 149.9.

**Anal. Calcd for (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>S):** C, 30.77; H, 4.65; N, 7.18; S, 16.43. Found: C, 30.83; H, 4.69; N, 7.23; S, 16.35.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3626, 3557, 3231, 2899, 2799, 1749, 1650, 1623, 1461.

#### 4.4.15. Metil((büt-3-en-2-iloksi)karbonil) sülfamat (**84**) bileşiğinin sentezi

**84**

Ticari olarak temin ettiğimiz 1.0 g (13.9 mol) 3-büten-2-ol (**82**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye soğutulularak reaksiyon karışımına bırakıldı. Daha sonra 1.2 ekv. (16.6 mmol) CSI reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilavesi yapıldı. 1 saat reaksiyon devam ettikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 dietiler/ hekzan karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Metil((büt-3-en-2-iloksi)karbonil)sülfamat (**84**) bileşiği %70 verim ile 1.83 g sentezlendi.

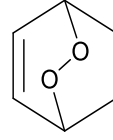
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 1.38 (d, *J*=6.5, 3H), 4.03, (s, 3H), 5.21 (m, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 5.87-5.79 (m, 1H), 7.82 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz CDCl<sub>3</sub> ppm)** δ 20.1, 59.6, 94.6, 117.6, 136.4, 150.5.

**Anal. Calcd for (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S):** C, 34.45; H, 5.30; N, 6.69; S, 15.32. Found: C, 34.53; H, 5.38; N, 6.53; S, 15.21.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3501, 3389, 2963, 2845, 1752, 1597, 1475, 1381, 1259, 1171, 995.

#### 4.4.16. 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (**112**) bileşiğinin sentezi



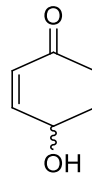
112

1.0 g (12.5 mmol) Siklohekza-1,3-dien (**111**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilavesi yapıldıktan sonra çözeltilen oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyon 24 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde 25°C'de uzaklaştırıldı. %92 verim ile 2,3-dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (**112**) bileşiği 1.28 g (12.5 mmol) elde edildi.

<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6.61-6.67 (m,2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 2.21-2.27 (m,2H), 1.42-1.46 (m,2H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 132.4, 71.1, 21.8.

#### 4.4.17. 4-Hidroksisiklohekz-2-enon (**113**) bileşiğinin sentezi



113

1.0 g (8.9 mmol) 2,3-dioksabisiklo[2,2,2]okt-5-en (**112**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu ve çözelti içerisine 1.1 ekv. trietilamin ilave edildikten sonra reaksiyon 12 saat devam ettirildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı %40 etilasetat/hakzan

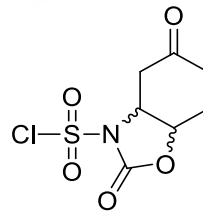
çözeltisinde kolon kromatografisinde saflaştırıldı. %95 verim ile 4-hidroksisikloheks-2-enon (**113**) bileşiği 0.95 g (8.9 mmol) elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.92 (ddd, 1H, CH, *J*=13.5, *J*= 3.7 ve *J*=1.4 Hz), 5.92 (ddd, 1H, CH, *J*=16.8 ve *J*=15.9 *J*= 8.1 Hz) 4.55-4.54 (m, 1H, CH), 3.16-3.18 (m, 1H, CH), 2.58-2.51 (m,1H,CH ), 2.38-2.01 (m, 2H, CH), 1.99-1.91 (m,1H, CH).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 32.6, 35.6, 66.4, 129.2, 153.7, 199.6.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3397, 3036, 2954, 2929, 2873, 1673, 1454, 1417, 1378, 1250, 1204, 1129, 1065, 970, 942, 863, 763, 713,617, 549, 485, 417.

#### 4.4.18. 2,5-Dioksaheksahidrobenzo[d]oksazole-3(2H)-sülfoniklorit (**114**) bileşiğinin sentezi



**114**

1.0 g (8.9 mmol) 4-Hidroksisikloheks-2-enon (**113**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek, çözelti buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu ve 1.2 ekv. CSI reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde 25°C'de uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %40 etil asetat-hekzan çözeltisinde kolon kromatografisi yapıldı. 2,5-Dioksaheksahidrobenzo[d]oksazole-3 (2H)-sülfoniklorür (**114**) molekülü %72 verim ile 2.26 g elde edildi.

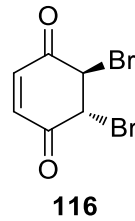
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  5.17 (ddt, 1H, CH,  $J=4.4$  ve  $J=2.8$  Hz), 5.01 (dd, 1H, CH,  $J=5.2$  ve  $J=4.0$  Hz), 3.09 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, CH-H<sub>a</sub>,  $J=5.2$  ve  $J=4.1$  Hz), 3.85 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, CH-H<sub>b</sub>,  $J=4.5$  ve  $J=0.3$  Hz), 2.5-2.30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  24.9, 33.1, 40.6, 57.1, 72.9, 149.1, 204.8.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3696, 3550, 2855, 1853, 1810, 1370, 1367, 1340, 1281, 1117

#### 4.4.19. 5,6-dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (**116**) bileşiğinin sentezi

1.0 g (9.3 mmol) benzokinon (**115**) bileşiği 100 mL CCl<sub>4</sub> içerisinde çözüldü ve reaksiyon kabına 1.1 ekv. moleküler brom damlatma hunisiyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat devam ettirildikten sonra durdurularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %84 verim ile 2.08 g (9.3 mmol) 5,6-dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (**116**) bileşiği elde edildi. Fiksel özellikler: Sarı katı, R<sub>f</sub> = 0.79 (silika jel, 40% EtOAc/hekzan, KMnO<sub>4</sub> boyaması ile görselleştirilmiştir (Mercer *et al.* 2016)

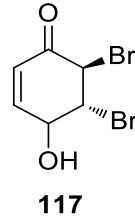


**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  6.71 (s, 2H), 4.79 (s, 2H)

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 187.2, 136.4, 44.9.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 1697, 1601, 1371, 1282, 1215, 1107, 1011, 848, 642, 498.

#### 4.4.20. 5,6-Dibromo-4-hidroksi sikloheks-2-en-1-on (117) bileşiğinin indirgenmesi



1.0 g (3.7 mmol) 5,6-dibromosikloheks-2-en-1,4-dion (**116**) bileşiği 10 mL metanol içerisinde çözüldü ve buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu. Soğutulan çözelti içerisinde 0,4 ekv. soğuk metanol içerisinde çözülmüş sodyumborhidrür, damla damla ilave edildi. Reaksiyon 1 saat devam ettikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı %25 etilasetat/hekzan karışımında kolon kromatografisinde saflaştırıldı. %68 verim ile 0.69 g (3.7 mmol) 5,6-dibromo-4-hidroksi sikloheks-2-en-1-on (**117**) bileşiği elde edildi.

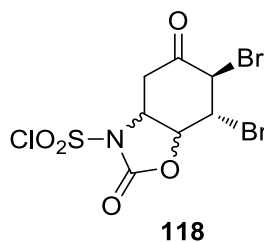
<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7.25-7.00 (m, 1H, CH), 6.20 (dd, 1H, CH, *J*=10.6 ve *J*=1.82 Hz), 4.76-4.56 (m, 2H, OH, CH), 4.56-4.51 (m, 1H, CH).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 52.2, 56.6, 71.3, 127.4, 147.9, 187.7.

#### 4.4.21. 6,7-Dibromo-2,5-dioksa heksahidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sülfonil klorür (**118**) bileşiğinin sentezi

1.0 g (3.70 mmol) 5,6-dibromo-4-hidroksisikloheks-2-en-1-on (**117**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek çözelti buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu. Daha sonra soğutulmuş çözeltiye 1.2 ekv. CSI damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve reaksiyon karışımı metilen klorür ile work-up yapılarak %72 verim 1.09 g (3.70 mmol) ile 6,7-dibromo-2,5-dioksa heksa hidrobenzo[d]oksazol-3(2H)-sülfonil klorit (**118**) bileşiği elde edildi.





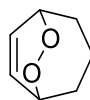
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 5.33-5.30 (m, 1H, CH), 5.18 (ddd, *J*=10.2, *J*=6.2, *J*=4.4 Hz), 4.90 (dd, 1H, CH, *J*=2.9 ve *J*=2.2 Hz), 4.70 (dd, 1H, CH, *J*=2.9 ve *J*=1.1 Hz), 3.60 (dd, 1H, CH-H<sub>a</sub> AB sisteminin a kısmı, *J*=17.9 ve *J*=4.4 Hz), 3.30 (dd, 1H, CH-H<sub>b</sub> AB sisteminin b kısmı, *J*=17.9 ve *J*=6.2 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 36.7, 41.5, 44.2, 56.1, 73.4, 194.2.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3602, 3450, 2924, 2857, 1811, 1734, 1346, 1167, 1056, 588.

#### 4.4.22. 6,7-Dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (**120**) Bileşiğinin Sentezi

1.0 g (10.6 mmol) Siklohepta-1,3-dien (**119**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltilen oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyon 24 saat devam ettirildikten sonra durdurularak, reaksiyonun çözücüsü evaporatörde 25°C'de uzaklaştırıldı. %92 verim ile 1.23 g 6,7-dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (**120**) bileşiği elde edildi.



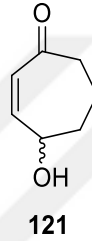
**120**

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.36 (dd, 2H, CH, *J*=4.9 ve *J*=3.1 Hz), 4.72 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.52 (m, 1H-CH-H<sub>a</sub>), 1.42-1.32 (m, 1H, CH-H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 18.5, 31.1, 66.8, 128.4.

#### 4.4.23. 4-Hidroksisiklohept-2-enon (**121**) bileşiğinin sentezi

1.0 g (7.9 mmol) 6,7-dioksabisiklo[3.2.2]non-8-en (**120**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek, içerisine 1.1 ekv. trietilamin ilave edildi ve çözelti buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına metilen klorür/su ile work-up işlemi yapıldı. %95 verim ile 0.95 g 4-hidroksisiklohept-2-enon (**121**) bileşiği elde edildi.

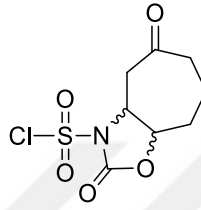
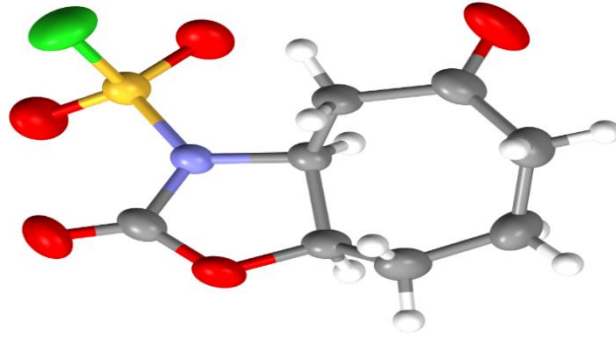


<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6.52 (ddd, 1H, CH, *J*=12.4 ve *J*=2.9 Hz), 5.82 (dd, 1H, CH, *J*=12.6 ve *J*=1.9 Hz) 4.47-4.42 (m, 1H, CH), 2.13-2.07 (m, 1H, CH-H<sub>a</sub>), 1.77-1.69 (m, 3H, CH-H<sub>b</sub> ve CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 18.1, 35.2, 45.9, 70.0, 129.5, 150.9, 203.9.

#### 4.4.24. 2,5-Dioksoheksahidro-2H-siklohepta[d]oksazol-3(3aH)-sülfonilchlorür(**122**) bileşiğinin sentezi

1.0 g (7.93 mmol) 4-hidroksisiklohept-2-enon (**121**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek çözelti buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu. Soğutulan reaksiyon kabına 1.2 ekv. CSI molekülü reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %30 eter/hekzan çözeltisinde kolon kromatografisi yapıldı. %72 verim ile 1.53 g 2,5-dioksoheksahidro-2H-siklohepta[d]oksazol-3(3aH)-sülfonil klorit (**122**) bileşiği elde edildi.



122

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 5.26 (d t, 1H, CH, *J*=12.1 ve *J*=4.4 Hz), 5.03 (dt, 1H, CH, *J*=10.6 ve *J*=3.8 Hz), 3.32 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, CH-H<sub>a</sub>, *J*=13.3 ve *J*=10.4 Hz), 3.01 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, CH-H<sub>b</sub>, *J*=13.3 ve *J*=3.8 Hz), 2.59-2.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00-1.92 (m, 1H, CH-H<sub>a</sub>), 1.81-1.73 (m, 1H, CH-H<sub>b</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 16.6, 27.3, 41.6, 43.7, 58.6, 78.4, 205.6.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3596, 3406, 2955, 1803, 1710, 1413, 1367, 1340, 1281, 1117.

#### 4.4.25. 7,8-Dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (124) bileşiğinin sentezi



124

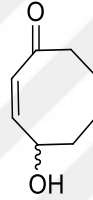
1.0 g (9.24 mmol) siklookta-1,3-dien (**123**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP (tetrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınılandırıldı. Reaksiyon 24 saat devam ettirildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde

25°C’de uzaklaştırıldı. %92 verim ile 1.12 g 7,8-dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (**37**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.14-6.15 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 2.13-1.56 (m,8H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 128.4, 76.8, 33.4, 24.2.

#### 4.4.26. 4-Hidroksisiklookt-2-en-1-on (**125**) bileşiğinin sentezi



**125**

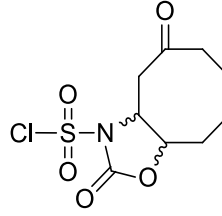
1.0 g (7.2 mmol) 7,8-dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (**124**) bileşiği 50 mL metilenklorürde çözülerek, içerisine 1.2 ekivalent (866.24 mg 8.56 mmol) trietilamin ilave edildikten sonra çözelti buz banyosunda 0°C’ye getirilerek soğutuldu. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı %40 etilasetat/hekzan karışımında kolon kromatografisinde saflaştırılarak %95 verim ile 0.95 g (7.13 mmol) 4-hidroksisiklookt-2-en-1-on (**125**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 5.99 (dd, *J* = 5.8 ve 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 5.8 ve 1.4 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J*=6.3, 3.1 ve 1.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.51–1.41 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 134.5, 132.8, 111.6, 81.8, 39.3, 33.6, 23.9, 23.2.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3367, 2925, 2851, 1653, 1444, 1348, 1207, 1183, 1068, 1004, 929, 780, 726, 582, 458.

**4.4.27. 2,5-Dioksooktahidrosiklookta[d]oksazole-3(2H)-sülfonilklorür (126) bileşiğinin sentezi**



126

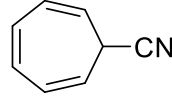
1.0 g (7.13 mmol) 4-hidroksisiklookt-2-en-1-on (**125**) bileşiği 50 mL metilen klorürde çözülerek çözelti buz banyosunda 0°C'ye getirilerek soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekv. (743.25 mL 8.56 mmol) CSI reaksiyon karışımına çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Sıfır derecede 12 saat karışıma bırakılan reaksiyon durdurularak, reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %25 etil asetat/hekzan çözeltilsinde kolon kromatografisi yapıldı. %72 verim ile 1.44 g (7.13 mmol) 2,5-diokso oktahidro siklookta[d]oksazole-3(2H)-sülfonilklorür (**126**) bileşiğinin izomer karışımı elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.66 (dd, 1H, CH, *J*=5.8 Hz ve *J*=3.3 Hz), 4.51-4.61 (m, 1H, CH), 3.47 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, AB sisteminin A kısmı CH<sub>2</sub>-Ha ), 2.80 ( dd, 1H, CH<sub>2</sub>, AB sisteminin B kısmı CH<sub>2</sub>-Hb ), 3.15 (dd,1H, CH<sub>2</sub>, AB sisteminin A kısmı CH<sub>2</sub>-Ha), 2.95 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>, AB sisteminin B kısmı CH<sub>2</sub>-Hb), 2.63 (ddd, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=13.3 Hz, *J*=7.4 Hz, *J*=5.8 Hz ), 2.47 (ddt, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=14.2 Hz, *J*=8.3 Hz, *J*=2.9 Hz), 2.01-1.74 (m, CH<sub>2</sub>, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 208.3, 149.2, 131.1, 81.1, 61.9, 48.5, 41.2, 31.8, 24.6.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3588, 3388, 2940, 2869, 1810, 1707, 1448, 1417, 1385, 1360, 1335, 1314, 1283, 1237, 1181, 1129, 1048, 1023, 992, 958, 916, 831, 755, 624, 584, 549, 480,

#### 4.4.28. Siklohepta-2,4,6-trienkarbonilnitril'in(129) sentezi



**129**

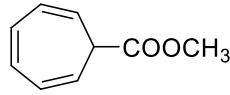
92.0 g (785.3 mmol) sikloheptatrien (**127**) 1 litrelik iki boyunlu balonda 500 mL *n*-hekzan içerisinde çözülerek balon buz banyosuna yerleştirildi. Damlatma hunisine 40,5 mL (125,50 g) moleküler bromun 100 mL heksandaki çözeltisi eklendi ve damlatma hunisi açılarak 2 saat reaksiyon karıştırıldı. Brom ilavesi bittikten sonra 30 dakika daha karıştırma işlemine devam ettirilip reaksiyon sonlandırıldı. 500 mL balona alınan brom katılma ürünleri evaporatörde çektirildi. Kalıntı 110°C'de yağ banyosunda vakum altında 6 saat HBr'nin ortamdan uzaklaştırılmasıyla tropilyum katyonu (**128**) elde edildi (Walton\* 1990).

Tropilyum katyonu (**128**) suda çözülerek ayırma hunisine alındı. Karışım CHCl<sub>3</sub> ile (3x250 mL) ekstrakte edilerek organik safsızlıklar uzaklaştırıldı. Su fazı başka bir ayırma hunisine alınarak 40.0 gram KCN ilave edildi. Madde dietil eter ile (3x250 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup evaporatörde çektirildi. NMR spektroskopisiyle reaksiyonun oluştuğu görüldü. Reaksiyon ürünü 120 gram silikajelde %5 etil asetat-hekzan karışımında süzülerek %90 (66.0 g) verimle açık sarı sıvı CN-SHT (**129**) elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.72 (t, 2H, *J*=3.1), 6.29-6.33 (m, 2H), 5.34-5.38 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C- NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** ) δ 131.5, 127.4, 119.8, 116.1, 29.8.

#### 4.4.29. Metil Siklohepta-2,4,6-trienkarboksilat (**130**) bileşiminin sentezi



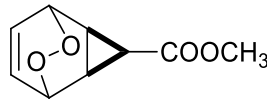
**130**

CN-SHT (**129**) 20.76 g (177.2 mmol) üzerine 250 mL CH<sub>3</sub>OH ilave edildi. Yağ banyosu 80°C'ye ayarlanıp geri soğutucu altında reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon karışımına 25 mL derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi. 1 gün arayla reaksiyona 15 mL derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek reaksiyon 3 gün devam ettirildi. Bu safhada H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilavesi yapılmadan önce ve sonraki her gün NMR ya da TLC kontrolü yapılarak reaksiyonun gidişatı kontrol edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra üzerine NaHCO<sub>3</sub> ilave edilerek süzöldü ve karışım evaporatörde çektilirdi. Daha sonra karışım etil asetat ile (2x200 mL) ekstrakte edildi. Elde edilen ürün karışımı 100 g silikajel kolonda %2 etil asetat-hekzan karışımında süzölerek hafif sarımsı renkte (**130**) %95 verimle 25.44 g elde edildi.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6.82–6.45 (m, 2H), 6.39–6.08 (m, 2H), 5.42 (dd, *J*=8.8 ve 5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.54 (t, *J*=5.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C- NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 173.7, 131.2, 125.9, 117.2, 52.4, 44.1.

#### 4.4.30. Metil-6,7-dioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]nonan-8-en-3-karboksilat (**131**) bileşiminin sentezi



**131**

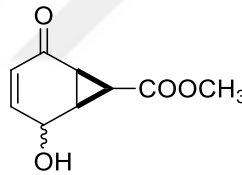
10.0 g SHT-ester **130** (66.59 mmol) singlet oksijen balonunda CHCl<sub>3</sub> içerisinde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edilip 500 W'lık ışık altında oksijen gazı geçirilerek

reaksiyon 12 saat devam ettirildi. Reaksiyon sonlandırılıp endoperoksit (**131**) 500 mL'lik balonda 25°C'de evaporatörde çektirildi. Ürün karışımı dietil eter-hekzan karışımında (1:3) ile yıkanıp beyaz katı (**131**) %81 verimle 9.85 g elde edildi. Reaksiyon hem oda şartlarında hem de -20°C'de yapıldığında soğukta verimin ve reaksiyon hızının daha yüksek olduğu gözlemlendi.

<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6.43–5.91 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.23 (dd, *J* = 5.7 ve 3.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 171.9, 127.9, 72.1, 52.3, 21.7, 14.5.

#### 4.4.31. Metil(1S,6R,7S)-2-hidroksi-5-oksobisiklo[4.1.0]hept-3-ene-7-karboksilat (**132**) bileşiğinin sentezi



**132**

1.0 g [1R(S),2S(R),3S(R),5S(R)]-Metil-6,7-dioksatrişiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]nonan-8-en-3-karboksilat (**131**) (5.49 mmol) bileşiği metilen klorürde çözülerek çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Soğutulmuş reaksiyon kabına ekivalent miktarda trietilamin damla damla ilave edildi. Amin ilavesinden 12 saat sonra reaksiyon durdurularak, çözücüsü evaporatörde 25°C'de uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %30 eter-hekzan çözeltisinde kolon kromatografisi yapıldı. %72 verim ile 1.33 g metil(1S,6R,7S)-2-hidroksi-5-oksobisiklo[4.1.0]hept-3-ene-7-karboksilat (**132**) bileşiği elde edildi.

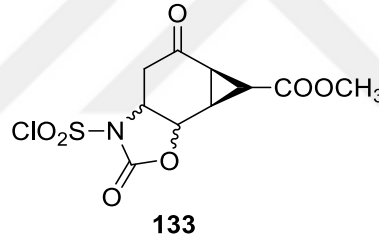


**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  6.75 – 6.63 (m, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.34 – 4.00 (m, 1H), 3.72 (s,  $J$  = 17.2 Hz, 3H), 3.49 (d,  $J$  = 6.9 Hz, -OH), 2.55 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J$  = 4.3 ve 3.1 Hz, 1H), 1.96 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  193.6, 170.9, 144.2, 128.2, 61.7, 52.8, 32.1, 30.7, 27.6.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3388, 2999, 2955, 2668, 2478, 1731, 1456, 1372, 1315, 1292, 1202, 1177. 1072, 966, 942, 899+, 865, 835, 806, 750, 708, 640, 505.

#### 4.4.32. Metil(*1S,6R,7S*)-hidroksi-5-oksobisiklo[4.1.0]hept-3-ene-7-karboksilat (**133**) bileşiğinin sentezi



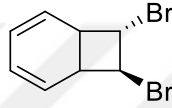
1.0 g [1R(S),2S(R),3S(R),5S(R)]-metil-6,7-dioksatrisiklo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]nonan-8-en-3-karboksilat (**132**) (5.43 mmol) bileşiği 50 mL mertilen klorürde çözülerek çözelti buz bonyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Soğutulmuş çözeltiye 1.2 ekv. klorosülfonilzosiyanat damla damla ilave edilerek, reaksiyon 12 saat daha devam ettirildi. Bu süre sonunda durdurulan reaksiyon daha sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak %95 verimle 1.67 g metil(*1S,6R,7S*)-hidroksi-5-oksobisiklo[4.1.0]hept-3-ene-7-karboksilat (**133**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  5.38 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.90 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 2.77 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J$  = 8.0 ve 4.0 Hz, 1H), 2.27 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  209.3, 204.3, 197.3, 166.8, 148.3, 107.8, 70.0, 58.5, 35.7, 27.3, 27.3.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3302, 2956, 1813, 1727, 1637, 1412, 1380, 1344, 1301, 1198, 1163, 1091, 1056, 1023, 908, 806, 751, 583,

#### 4.4.33. (7S,8S)-7,8-dibromobisiklo[4.2.0]okta-2,4-diene (**135**) bileşiminin sentezi



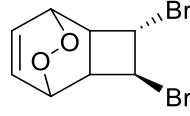
**135**

2.5 g Siklookta-1,3,5,7-tetraen (**134**) (24.0 mmol) bileşiği alınarak CCl<sub>4</sub> içerisinde çözümlenerek buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Reaksiyon balonuna 4.22 gr (26.4 mmol) moleküler brom damlatma hunisi içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon 1 saat devam ettirildikten sonra reaksiyon durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %86 verimle 5.45 g (24.0 mmol) (7S,8S)-7,8-dibromobisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien (**135**) bileşiminin elde edildiği gözlemlendi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  5.86 (ddd,  $J = 14.9, 8.4$  ve  $5.1$  Hz, 2H), 5.63 (dt,  $J = 8.9$  ve  $4.5$  Hz, 2H), 4.88 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.58 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.13 (ddd,  $J = 11.1, 8.5, 5.9$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  125.6, 124.5, 123.8, 122.2, 58.4, 5.2, 42.7, 40.4

**4.4.34. (3S,4S)-3,4-Dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]dec-9-ene (136) bileşiğinin sentezi**



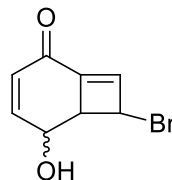
136

1.0 g (7S,8S)-7,8-dibromobisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien (**135**) bileşiği  $\text{CCl}_4$  içerisinde çözülerek fotooksjenasyon balonuna alındı. Balon su ile soğutulmuş içerisinde katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözülden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken reaksiyon balonu 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra durdurularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %86 verimle (3.8 mmol) 1.03 g (3S,4S)-3,4-dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]dek-9-en (**136**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.03 (ddd,  $J = 8.0, 6.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.65 (ddd,  $J = 8.1, 6.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.68 (ddd,  $J = 6.6, 5.4, 2.7$  Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  134.3, 130.3, 71.8, 70.8, 48.3, 46.9, 45.0, 39.1

**4.4.35. 7-Bromo-5-hidroksibisiklo[4.2.0]okta-1(8),3-dien-2-one (137) bileşiğinin sentezi**



137

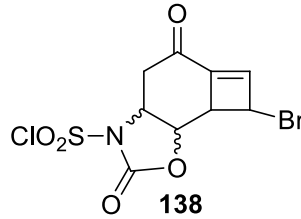
1.0 g (3.4 mmol) (3S,4S)-3,4-dibromo-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]dec-9-en (**136**) bileşiği  $\text{CCl}_4$  içerisinde çözülerek, reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek

0°C'ye soğutuldu. Soğutulan reaksiyon karışımına 1.2 ekv. trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon bir gün devam ettirildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı %40 etilasetat/hekzan karışımında kolon kromatoğrafisinde saflaştırılarak %72 verimle (3.4 mmol) 0.52 g 7-bromo-5-hidroksibisiklo[4.2.0]okta-1(8),3-dien-2-on (**137**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.00 (dd, *J* = 10.4 ve 1.0 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.0 ve 3.5 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 181.7, 155.4, 141.5, 138.3, 131.3, 70.8, 54.4, 46.5.

#### 4.4.36. 7-Bromo-2,5-diokso-3a,4,5,7,7a,7b-hekzahidrosiklobüta[3,4]benzo[1,2-d]oxazole-3(2H)-sülfonilchlorür (**138**) bileşiğinin sentezi

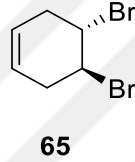


1.0 g (3.4 mmol) 7-bromo-5-hidroksibisiklo[4.2.0]okta-1(8),3-dien-2-on (**137**) bileşiği CCl<sub>4</sub> çözümlenerek çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Soğutulan karışıma 1.2 ekv. CSI çeker ocak altında damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı %30 etilasetat/hekzan karışımında kolon kromatoğrafisinde saflaştırılarak %45 verimle 7-bromo-2,5-diokso-3a,4,5,7,7a,7b-hekzahidrosiklobüta[3,4]benzo[1,2-d]oksazole-3(2H)-sülfonil klorit (**138**) 0.76 gr bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  6.70 (s, 1H), 5.29 (dd,  $J = 5.1$  ve  $3.0$  Hz, 2H), 4.76 (ddd,  $J = 11.6$ ,  $8.7$  ve  $5.1$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 6.5$  ve  $3.7$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 15.1$  ve  $5.1$  Hz, 2H), 2.88 (dd,  $J = 15.0$  ve  $11.5$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  201.1, 200.4, 171.6, 170.2, 144.7, 143.7, 112.2, 110.2, 73.9, 60.3, 31.2, 22.6, 14.1.

#### 4.4.37. (4*S*,5*S*)-4,5-Dibromosiklohex-1-ene (**65**) bileşiğinin sentezi



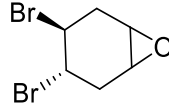
1.0 g (12.5 mmol) (4*S*,5*S*)-4,5-dibromo sikloheks-1-en (**64**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyon kabına 1.0 g (12.5 mmol) moleküler brom damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. Reaksiyon yaklaşık bir saat devam ettirildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. (4*S*,5*S*)-4,5-dibromosiklohex-1-ene (**65**) bileşiği %98 verimle 2.93 g elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  5.68 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.22 (dd,  $J = 17.0$  ve  $4.0$  Hz, 1H), 2.62 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  122.1, 48.5, 31.0

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2959, 2904, 2851, 1862, 1840, 1771, 1697, 1445, 1380, 1342, 1314, 1262, 1238, 1209, 1182, 1146, 1090, 997, 964, 933.

**4.4.38. (4S,5S)-4,5-Dibromosiklohex-1-ene (66) bileşiğinin m-klorperbenzoikasit ile epoksitleme reaksiyonu**



66

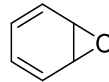
1.0 g (4.2 mmol) (4S,5S)-4,5-dibromocyclohex-1-ene (**65**) bileşiği metilen klorürde içerisinde çözülerek buz banyosuna koyuldu. Manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırılan reaksiyona 0.43 g (5.0 mmol) m-CPBA reaksiyon karışımına kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat devam ettirildikten sonra durdurularak, karışım süzgeç kâğıdından süzüldü ve NaCO<sub>3</sub> ile (2x200) work-up yapıldı. (3S,4S)-3,4-dibromo-7-oksabisiklo[4.1.0]heptane (**66**) bileşiği %80 verimle (3.3 mmol) 0.85 g sentezlendi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 4.31 (ddd, *J* = 7.6, 6.5 ve 4.4 Hz, 1H,), 4.20 (dt, *J* = 7.6 ve 6.1 Hz, 1H), 3.27–3.22 (m, 2H, epoksit), 3.00 (dd, *J* = 16.1, 4.4 Hz 1H,), 2.90 (ddd, AB-sisteminin A-parçası, *J* = 16.5, 6.3, ve 3.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, AB-sisteminin B parçası, *J* = 16.5 ve 6.1 Hz, 1H,), 2.46 (ddd, *J* = 16.1, 6.5, ve 3.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 51.9, 51.6, 50.9, 50.8, 34.8, 34.5.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3337, 2891, 1438, 1390, 1118.

**4.4.39. Oksabisiklo[4.1.0]hepta-2,4-diene (67) bileşiğinin sentezi**



67

1.0 g (4.2 mmol) (3S,4S)-3,4-dibromo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane (**66**) bileşiği 30 mL susuz CCl<sub>4</sub> çözüldü ve reaksiyon kabı degaze edilerek azot atmosferine getirildi. Oda sıcaklığında ekivalent miktarda DBU bazı damla damla ilave edilerek 24 saat karışıma bırakıldı. Daha sonra reaksiyon durdurularak reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 7-ooksabisiklo[4.1.0]hepta-2,4-dien bileşiği (**67**) %90 verimle (3.5 mmol) 0.33 g sentezlendi.

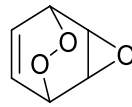
<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 6.28 – 6.07 (m, 1H), 5.86 (dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H),

5.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 129.3, 121.1, 106.1

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3028, 1609, 1431, 1072

#### 4.4.40. 3,6,7-Trioksatrisiklo[3.2.2.0<sub>2,4</sub>]non-8-en (**68**) bileşiğinin sentezi



**68**

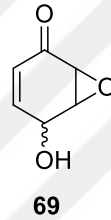
1.0 g (10.6 mmol) 7-oxabicyclo[4.1.0]hepta-2,4-diene (**67**) bileşiği CCl<sub>4</sub> içerisinde çözümlenerek fotooksidasyon balonuna alındı. Reaksiyon balonu su ile soğutularak içerisine katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Bu şartlarda reaksiyon 8 saat daha devam ettirildikten sonra durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %56 verim ile (6.0 mmol) 0.75 g 3,6,7-Trioksatrisiklo[3.2.2.0<sub>2,4</sub>]non-8-en (**68**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  6.26 (t,  $J$ =3.2 Hz, 1H), 5.06 – 4.80 (m, 1H), 3.62 (s,  $J$ =7.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  127.0, 74.9, 40.4

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3401, 3066, 2923, 1752, 1720, 1679, 1613, 1401, 1369, 1223, 1160, 1105, 924, 881, 849, 820, 722,

#### 4.4.41. 5-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-2-on (69) bileşiminin sentezi



1.0 g (7.9 mmol) 3,6,7-trioxatricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-ene (**68**) bileşimi 50 mL metilen klorür içerisinde çözülerek reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu ve reaksiyon karışımına ekivalent miktarda trietilamin damla damla ilave edildi. Baz ilavesinden 6 saat sonra reaksiyon durdurularak, reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %55 verim ile (4.4 mmol) 0.55 g 5-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]hept-3-en-2-on (**69**) bileşimi elde edildi.

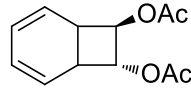
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm)**  $\delta$  6.62 (ddd,  $J$  = 10.5, 4.7, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.73 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  193.3, 143.7, 127.5, 63.3, 57.9, 53.5, 29.9,

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3890, 3780, 3330, 1684, 1382, 1268, 1122, 1091, 1045, 864, 828, 798, 749,



#### 4.4.42. (7R,8R)-bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diil diasetat (71) bileşiminin sentezi



71

250 mL'lik balona 32.0 g (100,4 mmol) civa(II)asetat alınarak üzerine 100 mL glacial asetik asit ilave edildi ve süspansiyon karışımı hazırlandı. Hazırlanan süspansiyon karışımı tuz/buz ile  $-5^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutulularak üzerine 10.0 g (99.9 mmol) (1Z,3Z,5Z,7Z)-cycloocta-1,3,5,7-tetraene (**134**) molekülü ilave edildi. Reaksiyon 10 dakika devam ettirildikten sonra yağ banyosuna alınarak 2 saat  $70-80^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra metalik civanın reaksiyon kabının tabanında toplandığı gözlemlendi ve metalik civa süzülerek ayrıldıktan sonra etilasetat/hekzan içerisinde work-up işlemi ile saflaştırıldı. %72 verimle 15.98 g (71.89 mmol) (7R,8R)-bisiklo[4.2.0]okta-2,4-dien-7,8-diil diasetat (**71**) bileşiği elde edildi.

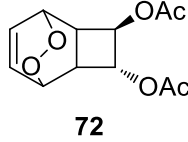
**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  5.92 (m, 1H), 5.86–5.73 (m, 2H), 5.45 (br dd,  $J = 9.8$  Hz ve  $J=3.6$  Hz, 1H), 5.33–5.24 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  170.4, 169.8, 126.3, 125.0, 123.0, 122.5, 78.6, 78.5, 34.2, 33.8, 20.8, 20.6.

**IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2911, 1731, 1367, 1215, 1049, 942, 901, 844, 744, 685, 620.

#### 4.4.43. (3R,4R)-7,8-Dioksatrisiklo[4.2.2.02.5]dec-9-en-3,4-diil diasetat (**72**)

bileşiminin sentezi



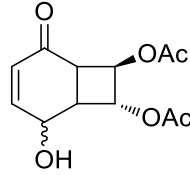
1.0 g (4.5 mmol) (7R,8R)-bisiklo[4.2.0]octa-2,4-dien-7,8-diil-diasetat (**71**) bileşiği  $\text{CCl}_4$  içerisinde çözülerek fotooksjenasyon balonuna alındı. Reaksiyon balonu su ile soğutularak içerisinde katalitik miktarda TPP (tertrafenilporfirin) ilave edildikten sonra çözültiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile eş zamanlı olarak ışınlandırıldı. Reaksiyona 8 saat devam ettikten sonra durdurularak, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %92 verim ile 1.05 g (4.14 mmol) (3R,4R)-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.02.5]dec-9-en-3,4-diil diasetat (**72**) bileşiği elde edildi.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  6.66 (m, 2H, C=CH) 5.02 (1H, dd,  $J=9.1$ , 5.1 Hz), 4.85 (1H, m), 4.63 (1H, m), 4.57 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 3.32 (1H, dt,  $J=8.8$ , 5.1 Hz), 2.75 (dt,  $J=8.8$ , 5.1 Hz), 1.98 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  171.5, 171.0, 135.2, 133.4, 76.8, 73.5, 72.5, 71.8, 37.6, 36.9, 22.5, 22.4.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 2973, 1739, 1438, 1380, 1234, 1160, 1118.

**4.4.44. (7R,8R)-2-Hidroksi-5-oksobisiklo[4.2.0]oct-3-ene-7,8-diil-diasetat (73)  
bileşğinin sentezi**



73

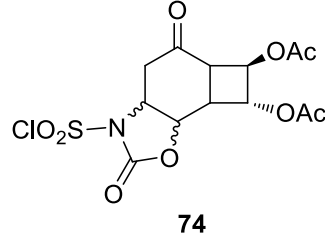
1.0 g (3.9 mmol) (3R,4R)-7,8-dioksatrisiklo[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]dec-9-en-3,4-diil diasetat (**72**) bileşği CCl<sub>4</sub> içerisinde çözümlenerek, reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 0,4 g (3,9 mmol) trietilamin damla damla ilave edildi. Reaksiyon bir gün devam ettirildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %72 verimle 0.72 g (2.8 mmol) (7R,8R)-2-hidroksi-5-oksobisiklo[4.2.0]oct-3-ene-7,8-diil-diasetat (**73**) bileşğii elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) :** δ 6.86 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.0-5.00 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.5, 8.1 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 193.1, 170.8, 169.5, 151.9, 128.8, 72.9, 71.1, 62.0, 41.0, 40.9, 20.7, 20.6.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3406, 2956, 2923, 1745, 1674, 1429, 1373, 1235, 1133, 1059, 1015, 946, 905, 877.

**4.4.45. (6R,7R)-3-(klorosülfonil)-2,5-dioksodekahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-6,7-diil diasetat (74) bileşiğinin sentezi**



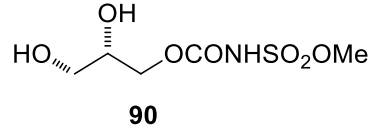
1.0 g (3.9 mmol) (7R,8R)-2-hidroksi-5-oksobisiklo[4.2.0]oct-3-en-7,8-diil diasetat (**73**) bileşiği karbontetraklorürde çözülerek çözelti buz banyosuna yerleştirilerek 0°C'ye getirilerek soğutuldu. Soğutulan çözeltiye 0.56 g (3.93 mmol) CSI (**6**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 12 saat devam ettirildikten sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %68 verimle 1.06 g (2.7 mmol) 3-(klorosülfonil)-2,5-dioksodekahidrosiklobuta[3,4]benzo[1,2-d]oksazol-6,7-diil diasetat molekülünün (**74**) bileşiği elde edildi.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) :** δ 5.27 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 7.2, 6.1, 1.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 9.8, 7.7 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 14.3, 9.8 Hz, 1H), 2.07 (s, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.03 (s, *J* = 3.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 201.2, 169.3, 168.9, 148.1, 72.5, 70.2, 69.9, 59.3, 53.4, 433.2, 40.8, 36.8, 20.5.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3472, 3039, 2937, 2846, 2120, 1742, 1581, 1433, 1371, 1308, 1229, 1119, 1056, 1015, 942, 898, 842, 807, 748, 689, 619, 603.

#### 4.4.46. Metil (2,3-dihidroksipropil)sülfamat (81) bileşiğinin indirgenmesi



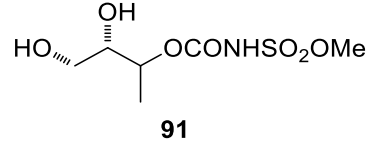
1.0 g (6.6 mmol) metil ((alliloksi)karbonil)sülfamat (**81**) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) 20 mL içerisinde çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu N<sub>2</sub> gazı ile degaze edildikten sonra 1.0 mL saf su içerisinde çözülmüş ekivalent miktarda (781.6 mg 6.6 mmol) NMO'un ilavesi yapıldı ve tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. On dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile 1.4 mL OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyona 4 saat devam edildikten sonra çözücüsü çektilerle karışıma doygun NaCl çözeltisi ve 50 mL etilasetat eklendi. Birleştirilen organik fazlar doygun NaCl çözeltisiyle yıkandı ve NaSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Bu tepkimeden cis diol %76 verimle 0.89 g metil ((2,3-dihidroksipropoksi)karbonil)sülfamat bileşiği (**90**) elde edildi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 4.15-3.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82-3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60-3.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (s 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 70.3, 65.6, 63.9, 53.4.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3367, 2952, 1711, 1630, 1457, 1406, 1337, 1224, 1111, 1048, 861, 773, 617, 466.

#### 4.4.47. Metil (((3,4-dihidroksibutan-2-il)oksi)karbonil)sülfamat (91) bileşiğinin sentezi



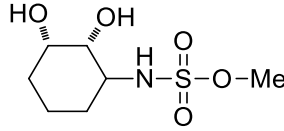
1.0 g (6.1 mmol) metil ((but-3-en-2-iloksi)karbonil)sülfamat (**84**) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) 20 mL içerisinde çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu N<sub>2</sub> gazı ile degaze edildikten sonra 1 mL saf su içerisinde çözülmüş ekivalent miktarda (715.2 mg 6.1 mmol) NMO'un ilavesi yapıldı ve tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. On dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile 1.4 mL OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyona 4 saat devam ettirildi ve çözücüsü çektilerle karışıma doymun 50 mL NaCl çözeltisi ve 50 mL etil asetat eklendi. Birleştirilen organik fazlar doymun NaCl çözeltisiyle yıkandı ve NaSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Bu tepkimeden cis diol %80 verimle 0.96 g metil (((3,4-dihidroksibutan-2-il)oksi)karbonil)sülfamat (**91**) elde edildi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ 4.91 (bs, 2H), 4.16 (ddd, 1H, CH, *J*=12.9 Hz, *J*=11.2 Hz, *J*=2.2 Hz), 3.80 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*=12.1 Hz, *J*=2.3 Hz), 3.53 (m, 1H, CH), 3.2 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) 1.23 (d 3H, *J*=2.2 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ 74.1, 71.0, 65.2, 59.2, 14.7.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3434, 2941, 2532, 2075, 1698, 1647, 1449, 1328, 1231, 1116, 1051, 985, 937, 903, 858, 616.

#### 4.4.48. Metil (2,3-dihidroksisikloheksil)sülfamat (92) bileşiğinin sentezi



92

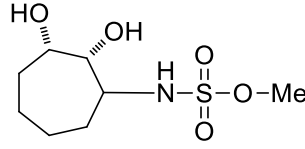
1.0 g (5.2 mmol) metil sikloheks-2-en-1-il-sülfamat (**38**) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) 20 mL karışımında çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu N<sub>2</sub> gazı ile degaze edildikten sonra 1 mL saf su içerisinde çözülmüş ekivalent miktarda (617.8 mg 5.2 mmol) NMO'un ilavesi yapıldı ve tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. On dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile 1.4 mL OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyona 4 saat devam edildi. Çözücüsü çektirilerek karışıma doymun NaCl çözeltisi 50 mL ve 50 mL etil asetat eklendi. Birleştirilen organik fazlar doymun NaCl çözeltisiyle yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Bu tepkimeden cis-diol %70 verimle 0.83 g metil (2,3-dihidroksisikloheksil)sülfamat (**92**) elde edildi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı.

**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):** δ 4.6 (bs, 2H), 3.88 (d, 1H, NH, *J*=2.5 Hz ), 3.50-3.49 (m, 1H, CH ), 3.39 (dd, 1H, CH-OH, *J*=8.6 Hz, *J*=3.0 Hz ), 3.32-3.26 (m, 1H, CH-OH ), 3.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 1.89-1.93 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-Ha AB sisteminin A kısmı ), 1.57-1.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-Hb AB sisteminin B kısmı), 1.35-1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ), 1.12-1.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ 79.9, 73.8, 70.1, 56.2, 29.6, 27.6, 17.8.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3412, 2938, 1704, 1634, 1456, 1195, 1088, 1047, 780, 616, 465.

#### 4.4.49. Metil (2,3-dihidroksisikloheptil)sülfamat (93) bileşiğinin sentezi



93

1.0 g (4.9 mmol) metil siklohept-2-en-1-ilsülfamat (**48**) bileşiği aseton:H<sub>2</sub>O (3:1) 20 mL içerisinde çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu N<sub>2</sub> gazı ile degaze edildikten sonra 1mL saf su içerisinde çözülmüş ekivalent miktarda (575.6 mg 5.2 mmol) NMO'un ilavesi yapıldı ve tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. On dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile 1.4 mL OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyona 4 saat devam edildi. Çözücüsü çektirilerek karışıma doymuş NaCl çözeltisi 50 mL ve 50 mL etil asetat eklendi. Birleştirilen organik fazlar doymuş NaCl çözeltisiyle yıkandı ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Bu tepkimeden cis-diol %65 verimle 0.76 g metil (2,3-dihidroksisikloheptil)sülfamat (**93**) elde edildi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı.

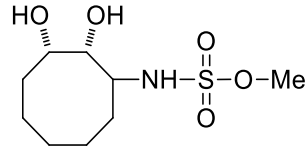
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ 4.66 (d, 1H, NH, *J*=3.2 Hz ), 4.09 (q, 1H, CH, *J*= 7.1 Hz ), 3.73 (dd, 1H, CH-OH, *J*=3.2 Hz ve *J*= 2.1 Hz ), 3.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.28 (ddd, 1H, CH-OH, *J*=6.1 Hz, *J*=3.0 Hz, *J*=1.4 Hz ), 1.69-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ), 1.56-1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ), 1.30- 1.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ 83.6, 77.2, 71.6, 55.9, 29.9, 27.8, 23.8, 22.4.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3410, 2933, 2862, 2525, 1779, 1711, 1642, 1455, 1197, 1110, 1050, 779, 617, 463.



#### 4.4.50. Metil (2,3-dihidroksisiklooktil) sülfamat (94) bileşiğinin sentezi



94

1.0 g (4.6 mmol) metil siklookt-2-en-1-ilsülfamat (**53**) bileşiği aseton/H<sub>2</sub>O (3:1) 20 mL karışımında çözülerek, iki boyunlu balona alındı. Reaksiyon balonu N<sub>2</sub> gazı ile degaze edildikten sonra 1mL saf su içerisinde çözülmüş ekivalent miktarda (538.8 mg 4.6 mmol) NMO'un ilavesi yapıldı ve tekrar degaze işlemi uygulanarak ortamın oksijen gazından elimine edilmesi sağlandı. On dakika sonra reaksiyon balonuna şırınga ile 1.4 mL OsO<sub>4</sub> ilavesi yapıldı. Reaksiyona 4 saat devam edildi. Çözücüsü çektirilerek karışıma doymuş NaCl çözeltisi 50 mL ve 50 mL etil asetat eklendi. Birleştirilen organik fazlar doymuş NaCl çözeltisiyle yıkandı ve NaSO<sub>4</sub> ile kurutulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Bu tepkimeden cis diol %48 verimle 0.56 g metil (2,3-dihidroksisiklooktil)sülfamat (**94**) izomer olarak elde edildi. Sentezlenmiş olan bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR analizi ile belirlenerek biyolojik aktivite tayini yapıldı.

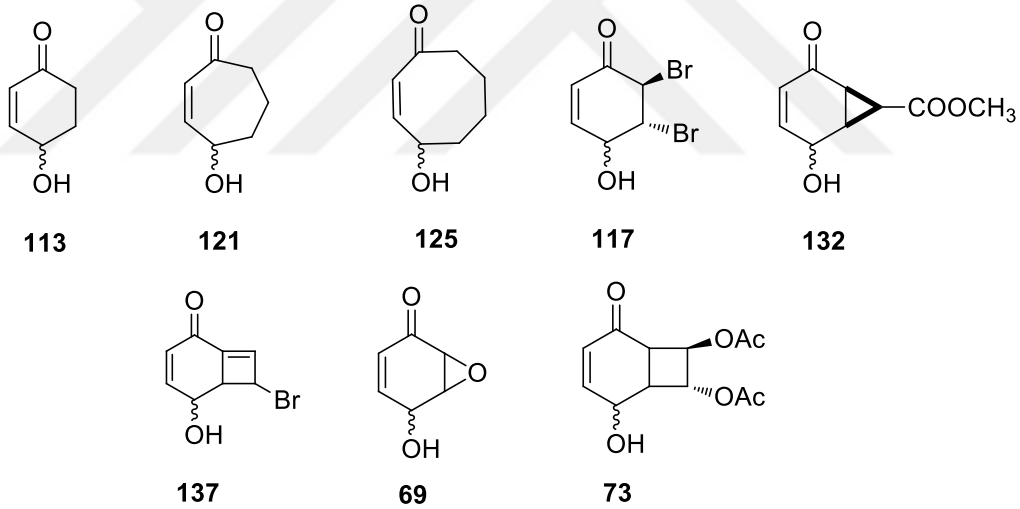
**<sup>1</sup>H -NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ 4.7 (bs, 2H), 4.03 (d, 1H, *J*=2.7 Hz ), 3.97 (dd, 1H, CH, *J*=4.0 Hz ve *J*=2.3 Hz ), 3.70 (td, 1H, CH, *J*=10.1 Hz ve *J*=2.3 Hz ), 3.22 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 1.80-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ), 1.67-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ), 1.44-1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ), 1.30-1.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.16-1.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub> ).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O ppm)** δ 84.0, 77.2, 74.0, 56.0, 30.1, 28.1, 25.7, 23.9, 22.5.

**IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3434, 2939, 2535, 2075, 1779, 1644, 1449, 1216, 1114, 1052, 927, 616.

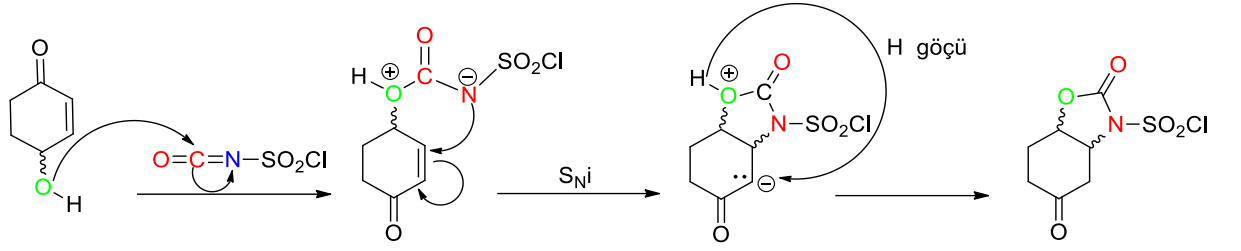
## 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında literatürde bilinmeyen oksazolidinon, sülfamit ve sülfamat türevlerinin sentezinin gerçekleştirildiği üç farklı çalışma yürütüldü. Başlangıç olarak oksazolidinon türevlerinin sentezi için (111), (115), (119), (123), (134), (64) nolu bileşikler satın alınarak singlet oksijen yöntemi ile endoperoksit bileşiklerine dönüştürüldü. Endoperoksit bileşikleri elde edildikten sonra uygun bazlar ile düzenlenerek Şekil 5.1'deki (69), (73), (113), (117), (121), (125), (132), (137) nolu hidroksi keton bileşiklerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Bu kademede trietil amin, DBU ve pridin gibi farklı bazlar kullanılmıştır. En iyi verimler trietilamin bazının varlığında gözlemlenmiştir.



**Şekil 5.1.** Sentezi gerçekleştirilen hidroksi keton bileşikleri.

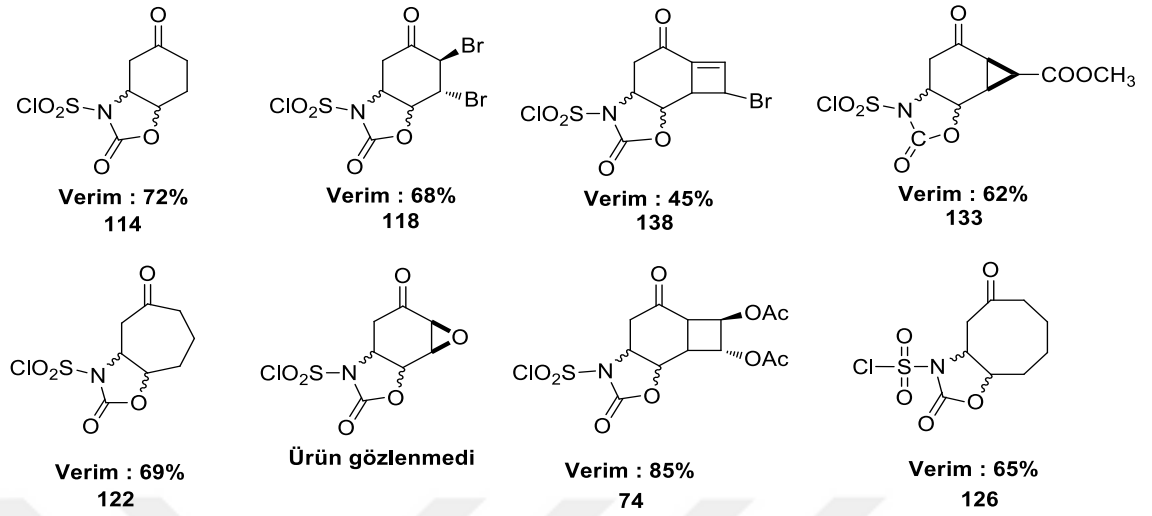
Sentezlenen hidroksi keton bileşikleri ile klorosülfonil izosiyanatın 0°C'nin altındaki sıcaklıklarda gerçekleşen reaksiyonu sonucu oksazolidinon bileşiklerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Sentez için önerilen mekanizma aşağıdaki gibidir.



**Şekil 5.2.** Oksazolidinon sentezi için önerilen mekanizma

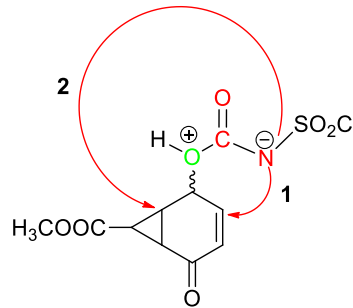
Önerilen mekanizma Şekil 5.2’de görüldüğü gibi reaksiyon merkezi azot atomu üzerinden gerçekleşmeyip karbonil karbonu üzerinde gerçekleşmektedir. Oluşan ara ürün formunda azot atomu üzerinde lokalize olmuş negatif yükün  $\alpha,\beta$ -doymamış sistemin daha pozitif karbon atomuna atak yapması sonucu oksazolidinon halkası oluşmaktadır.

Oksazolidinon sentezleri hem ılıman şartlarda hem de yüksek verimle (**Şekil 5.3**) gerçekleşmiştir. Sonuç olarak hedeflenen rasem (**114**), (**118**), (**138**), (**133**), (**122**), (**74**), (**126**) nolu 7 adet oksazolidinon bileşiklerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin süstitüsüyonu için çok sayıda fonksiyonel grup içermelerinin yanı sıra türevlendirilmeye de uygun grup bulundurmaları sentetik kimya ve ilaç kimyası açısından umut vericidir. Moleküllerin bu özelliklerine ilaveten pikomolar düzeyde aktivite göstermeleri oksazolidinon ailesi içerisinde önemli bir yer tutmaktadır.



**Şekil 5.3.** Sentezi gerçekleştirilen oksazolidinon molekülleri gösterilmiştir.

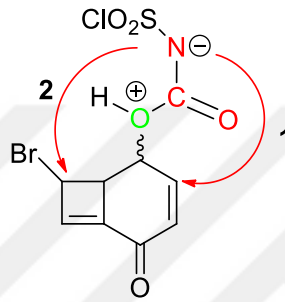
**69** nolu bileşiğin CSI ile reaksiyonundan hedeflenen oksazolidinon ürününün oluşmadığı gözlemlenmiştir. Bu durumun yapıdaki epoksit halkasının CSI ile reaksiyonu sonucu açılarak, molekülün aromata düzenlendiği alınan NMR verilerine dayanarak anlaşılmıştır.



**Şekil 5.4.** SHT-hidroksi keton sülfamoil ara ürünü

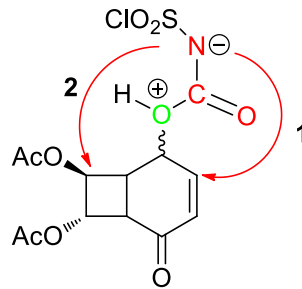
Oksazolidinon sentezi için kullandığımız bileşiklerden SHT (sikloheptatrien) (**127**) molekülü için hidrokseton türevine dönüştürüldüğünde, CSI ile reaksiyonu sonucu oluşan sülfamoil klorür ara ürününden (**Şekil 5.4**) iki farklı ürünün oluşması beklenmekteydi. Sülfamoil klorür ara ürünü üzerinde oluşan nükleofilik azot atomunun saldırı gerçekleştireceği iki farklı reaksiyon merkezi bulunmaktadır. Birinci ihtimal olarak, S<sub>N</sub><sup>i</sup> şeklinde atağını gerçekleştirerek iç süstitüsyon yolu ile  $\alpha,\beta$ -doymamış

sistemin beta pozisyonuna atakta bulunup beş üyeli oksa türevinin sentezini gerçekleştirebilir. Bir diğer ihtimal ise, kısmen çift bağ karakteri taşıyan ve  $\beta$ -pozisyonu ester tarafından sertleştirilmiş siklopropan halkasına  $S_N^2$  atağını yaparak halkayı açıp, başka bir süstitüsyon tepkimesini gerçekleştirebilirdi. Sentezi gerçekleştiren (**133**) nolu bileşikten anlaşılacağı üzere, nüleofilik ataklardan bir nolu yol üzerinde reaksiyon meydana gelerek  $\alpha,\beta$ -doymamış çift bağın  $\beta$ -pozisyonu tercih edilmiştir.



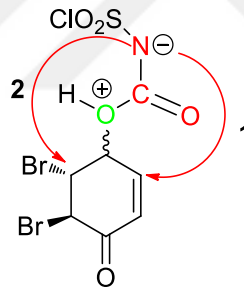
**Şekil 5.5.** **137** nolu bileşiğin CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil ara ürünü

Bir başka oksazolidinon türevinin sentezi için kullandığımız **134** nolu bileşiğin hidroksi keton kademesinin, CSI ile reaksiyonu sonucu oluşan sülfamoil klorür ara ürünü (**Şekil 5.5**) için, azot atomunun nüleofilik atak yapacağı iki farklı merkez bulunmaktadır. Yine birinci yol olarak,  $S_N^1$  şeklinde atağını gerçekleştireceği, iç süstitüsyon yolu ile  $\alpha,\beta$ -doymamış sistemin beta pozisyonuna atağını gerçekleştirebilir ya da brom atomunun bağlı olduğu karbon atomuna  $S_N^2$  atağını yaparak altı üyeli halkalı bir süstitüsyon tepkimesini gerçekleştirebilirdi. Nüleofilik ataklardan bir nolu yol tercihen meydana gelerek **138** nolu oksazolidinon türevinin oluştuğu gözlemlenmiştir.



**Şekil 5.6.** **73** nolu bileşiğin CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil ara ürünü

Siklooktatetraen (**134**) molekülünden bir başka metot ile sentezini gerçekleştirdiğimiz oksazolidinon türevinin, hidroksi keton kademesinin, CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil klorür ara ürünü üzerinden (**Şekil 5.6**) iki farklı ürün oluşma ihtimali sonucunu değerlendirerek bu çalışmayı gerçekleştirdik. Ara ürün oluştuktan sonra yine nükleofilik azot atomunun iki farklı süstitüsyon merkezi bulunmaktadır. Azot atomunun ikinci yol üzerinden reaksiyon göstererek, kolay çıkan bir grup olan asetat grubunu çıkaracağını düşünerek yaptığımız çalışmada yine birinci yolun tercih edilerek, oksazolidinon türevinin oluştuğunu gözlemledik. Asetat grubunun kolay çıkan bir grup olmasına ve ikinci yol üzerinden gerçekleşen tepkimede, 6 üyeli bir geçiş ürününün daha kararlı yapı olarak bilinmesine rağmen, birinci yol tercih edilmiştir. Bu sonuç bizim önerdiğimiz mekanizmayı doğrulamakla birlikte durumun,  $\alpha,\beta$ -doymamış sistemin  $\beta$ -pozisyonun nükleofilik atak için daha pozitif merkez olmasına ve dördü halkanın 6 üyeli geçiş sistemi için uygun geçiş açısı oluşturamamasına bağlanabilir.

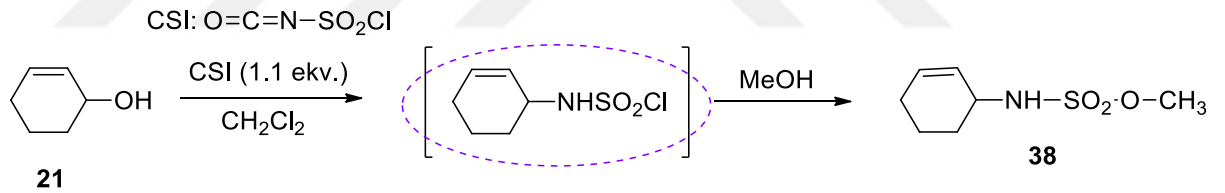


**Şekil 5.7.** 116 nolu bileşiğin CSI ile tepkimesinden oluşan sülfamoil ara ürünü

Önerdiğimiz mekanizmayı desteklemek, reaksiyonun gidişatını seçimli olarak ortaya koymak için 116 nolu bileşikle ilgili bir çalışma gerçekleştirdik. Bu çalışmada, benzokininon molekülünün brominasyonu sonucu oluşan 116 nolu bileşiğin sülfamoil klorür ara ürünü (**Şekil 5.7**) elde edildi. Sülfamoil klorür ara ürününün geometrisi, açısız engel teşkil etmediği için her iki nükleofilik atığa uygun konuma sahiptir. Birinci yol  $S_N^1$  şeklinde iç süstitüsyon reaksiyonu sonucu oksazolidinon türevinin sentezi ile sonuçlanabilir. İkinci yolun tercihi için, brom atomu hem kolay çıkan bir grup özelliği göstermekte hem de bağlı olduğu karbon atomunu pozitifleştirerek,  $S_N^2$  nükleofilik atığa uygun merkez oluşturmaktadır. Reaksiyon sonucunda oluşan ürünün, bizim önerdiğimiz mekanizmayı destekleyecek yönde, sonuç ürününü oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu

çalışma da nükleofilin daha sert pozitif merkeze doğru atağını gerçekleştirdiği net olarak ortaya çıkmaktadır.

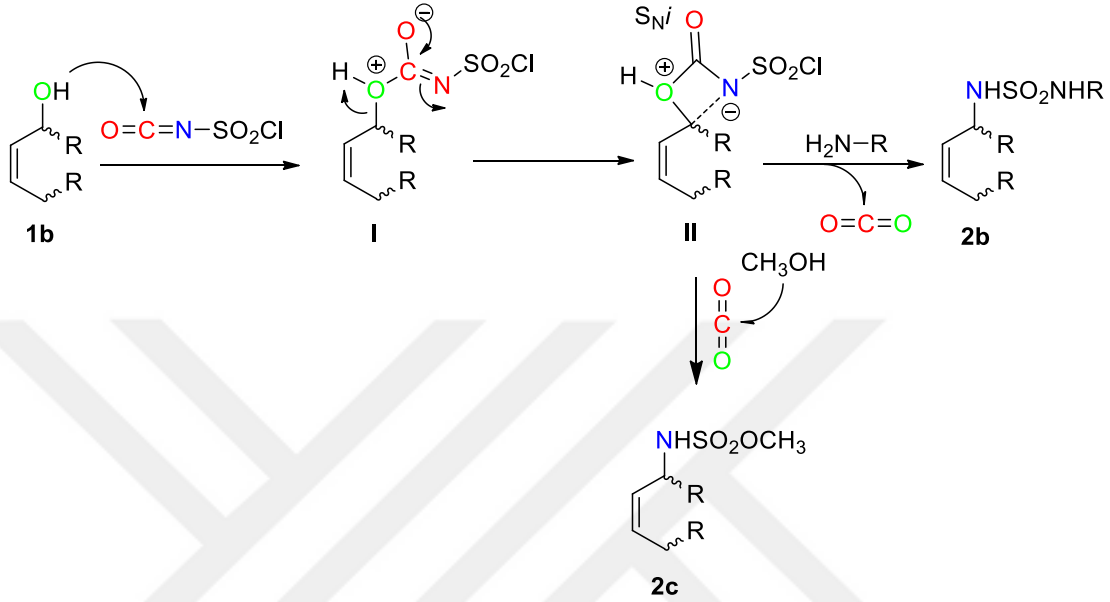
Yine bu tez kapsamında allil alkoller ağırlıklı olmak üzere çeşitli alkollerin CSI (klorosülfonil izosiyanat) ile reaksiyonları incelenerek literatüre kazandırdığımız yeni bir yöntem ile sülfamit ve sülfamat türevlerinin %(52-92)'lik verimlerle sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu kademede (54), (79), (82), (57), (39) nolu alkol bileşikler ise satın alınarak (21), (51), (46), (41), (61) nolu bileşikler ise laboratuvar ortamında singlet oksijen metoduyla sentezlenerek, alkollerine dönüştürülmüştür. Öncelikle ilgili alkol bileşiklerinin, CSI (klorosülfonil izosiyanat) ile aminasyonu düşük sıcaklıkta etkili bir şekilde gerçekleştirilmiş (Şekil 5.8) ve iyi verimlerde sülfamoil klorür ara ürünleri elde edilmiştir. Sülfamoil klorür ara ürünü üzerinden alkol (ROH) veya amin (RNH<sub>2</sub>) türevli farklı nükleofillerle reaksiyonunun gerçekleşeceğini göz önüne alarak, çeşitli sülfamat ve sülfamit türevlerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.



**Şekil 5.8.** Metil sikloheks-2-en-1-il sülfamat (38) bileşiğinin sentezi

Öncelikle, 2-sikloheksen-1-ol ile CSI'nın allilik aminasyonunu (Şekil 5.8) veren reaksiyonu [(-10)-0]°C sıcaklık aralığında incelendi. Sülfamit ve sülfamat türevlerinin

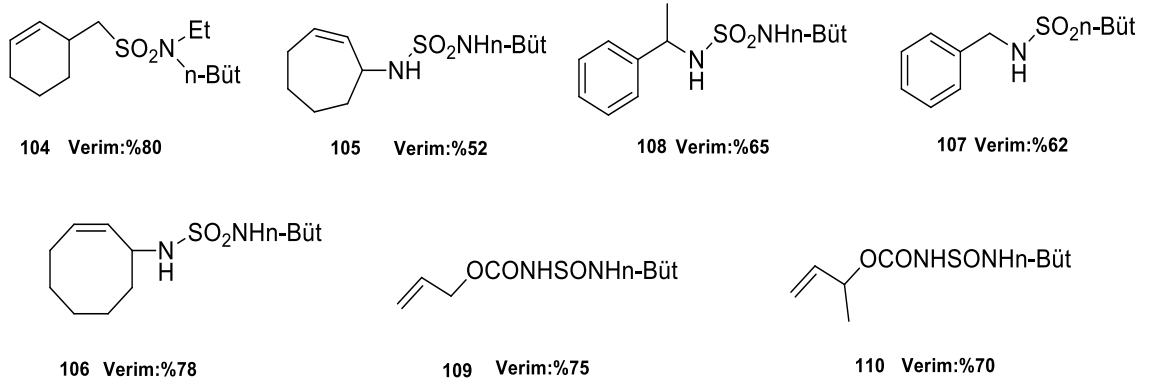
sentez yöntemi bu reaksiyon üzerinden optimize edildikten sonra çeşitli sülfamid ve sülfamat bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.



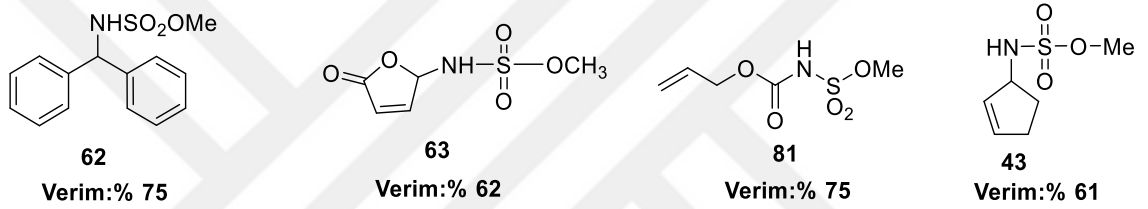
**Şekil 5.9.** Sülfamid ve sülfamat sentezi için genel sentez mekanizması

**Şekil 5.9'**da genel sentez mekanizması verilen sülfonamid ve sülfomat sentezinde ilgili allil alkollerin CSI ile reaksiyonundan sülfamoil klorür ara ürünü elde edilmiş ve çeşitli amin nükleofilleri kullanılarak hedeflenmiş sülfonamid türevleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Yine sülfamoil klorür ara ürünü oluşum kademesinde reaksiyon karışımına metanol ilavesi yapılarak sülfomat bileşiklerinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (**Şekil 5.11**) (Atmaca. U. 2018). Hedeflenen oksazolidinon, sülfamid ve sülfamat bileşikleri sentezlendikten sonra insan eritrositlerinden saflaştırılan karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri (hCA I ve II) üzerine in vitro etkisi araştırıldı. Bu bileşiklerin pM düzeyde enzimleri inhibe ettiği yapılan laboratuvar çalışmaları neticesinde gözlemlenmiştir (**Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5**) (Atmaca 2018).

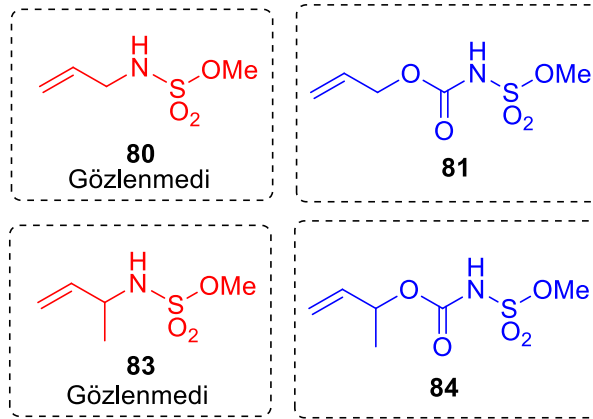




**Şekil 5.10.** Sentezi gerçekleştirilen sülfamit bileşikleri



**Şekil 5.11.** Sentezi gerçekleştirilen bazı sülfamat bileşikleri



**Şekil 5.12.** Sentezi gerçekleştirilen **81** ve **84** nolu karbamat bileşikleri

Bu tez kapsamında çeşitli halkalı sülfamat ve karbamat moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sıcaklığın değişken durumuna bağlı olmakla birlikte, halkalı yapıda allilik desteğin etkisiyle sülfamat türevleri meydana gelmektedir. Alifatik sülfamat sentezleri hedeflendiğinde ise, sülfamat türevlerinin oluşmadığı sadece karbamat türevlerinin meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu durumun alifatik alkollerde allilik

desteğin oluşmadığını, yani alifatik yapıdaki bileşiklerde uygun geçiş geometrisinin oluşmadığı düşünülmektedir.

### **Geliştirilen Yöntemlerin Avantajları**

- 1,3-Dienler ve çeşitli hidroksi keton bileşikleri kullanılarak sentezini gerçekleştirdiğimiz oksazolidinon türevlerinin içerdiği sülfonil klorür grubununun türevlendirilmeye müsait oluşu nedeniyle, yeni bileşiklerin sentezine ışık tutmaktadır.
- Bu bileşikler azit ve amin grubu bileşikleri olabileceği gibi yüksek biyolojik aktiviteli triazol bileşikleri içinde türevlendirilmeye uygun konuma sahiptirler.
- Klasik metotlarda olduğu gibi bir yardımcı katalizöre ( AuCl, Rh, Pd, Hg...) veya katkı maddesine gerek duyulmamaktadır.
- Türevlendirmenin meydana geldiği, sülfamoil klorür ara ürününün elde edildiği kademe tek kapta gerçekleşmektedir.
- Ürün oluşum basamağı (CSI ile reaksiyon) klasik organik sentez reaksiyonlarına göre kısa sürede (2-4 saat) gerçekleşmektedir.
- Oksazolidinon türevli bileşiklerin süstitüsüyonu için çok sayıda fonksiyonel grup içermektedir.
- Reaksiyon süresinin kısa olması ve halka oluşum reaktantı olarak kullanılan CSI'nın ucuz olması, ilgili oksazolidinon türevlerinin sentez maliyetini düşürmektedir.
- İlk olarak sentezlediğimiz sülfamid, sülfomat ve oksazolidinon bileşikleri hCA-I, hCA-II, AChE enzimleri üzerinde pikomolar düzeyde inhibisyon aktivitesi göstermektedir.
- Yapılan denemeler sonucu oksazolidinon moleküllerinin tosil grubu üzerindeki süstitüsüyon reaksiyonu ile yeni moleküllerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve çalışmalarımız devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

- Adam, W. and Balci, M., 1979. endo- and exo-7-Cyanonorcaradiene endoperoxides: synthesis, characterization, and transformations. *J Org Chem*, 44 (7), 1189-1190.
- Akbaba, Y., 2013. Dopamin Benzeri Bileşikler ile Sülfamid ve beta aminoasit Türevlerinin Sentezi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, Erzurum.
- Aki-Şener, E. and Yalçın, İ., 2003. Farmasötik ve Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri -1, Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR). Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 86. Ankara Üniversitesi Basım Evi, 40-181 p, Ankara.
- Akincioglu, A., Akbaba, Y., Gocer, H., Goksu, S., Gulcin, I. and Supuran, C.T., 2013. Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 21 (6), 1379-85.
- Alene, K.A., Clements, A.C.A., McBryde, E.S., Jaramillo, E., Lonroth, K., Shaweno, D. and Viney, K., 2018. Sequelae of multidrug-resistant tuberculosis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 8 (2), e019593.
- Andersen, K.K., Yildiz, L.J. and Phillips, B.T., 1979. Endocyclic Nucleophilic-Substitution at Tetracoordinate Sulfur(VI). *Abstracts of Papers of the American Chemical Society (Apr)*, 469-&.
- Anonim, 2017. [https://www.google.com.tr/search?q=PARA+AM%C4%B0NO+BENZO%C4%B0K+AS%C4%B0T&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjp6vX04LLdAhVMI5AKHcxKDU4Q\\_AUICigB&biw=1360&bih=592#imgrc=Nm\\_yoJVasWmZ9M](https://www.google.com.tr/search?q=PARA+AM%C4%B0NO+BENZO%C4%B0K+AS%C4%B0T&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjp6vX04LLdAhVMI5AKHcxKDU4Q_AUICigB&biw=1360&bih=592#imgrc=Nm_yoJVasWmZ9M), 25.03.2018
- Anonymous, 2017. [https://www.google.com.tr/search?q=PARA+AM%C4%B0NO+BENZO%C4%B0K+AS%C4%B0T&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjp6vX04LLdAhVMI5AKHcxKDU4Q\\_AUICigB&biw=1360&bih=592#imgrc=Nm\\_yoJVasWmZ9M](https://www.google.com.tr/search?q=PARA+AM%C4%B0NO+BENZO%C4%B0K+AS%C4%B0T&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjp6vX04LLdAhVMI5AKHcxKDU4Q_AUICigB&biw=1360&bih=592#imgrc=Nm_yoJVasWmZ9M), 25.03.2018
- Antonsen, S., Aursnes, M., Gallantree-Smith, H., Dye, C. and Stenstrom, Y., 2016. Safe Synthesis of Alkylhydroxy and Alkylamino Nitramines. *Molecules*, 21 (12).
- Armarego, W.L., & Chai, C. L. L., 2003. Purification of organic chemicals. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5, 231-232.
- Aslan, H.G., 2008. Çeşitli Sülfonamid Türevleri ve Bunların Bazı Geçiş Metal komplekslerinin Sentezi, Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Atmaca. U., Y.A., Parham Taslimi., Seda Tuncel Çelik., İlhami Gülçin., Claudiu T. Supuran., Murat Çelik., 2018. Intermolecular amination of allylic and benzylic alcohols leads to effective inhibitions of acetylcholinesterase enzyme and carbonic anhydrase I and II isoenzymes. *jbt22173*, e22173.
- Bach, T., Schlummer, B. and Harms, K., 2001. Intramolecular Iron(II)-catalyzed Nitrogen Transfer Reactions of Unsaturated Alkoxy carbonyl Azides: A Facile and Stereoselective Route to 4,5-Disubstituted Oxazolidinones. *Chemistry - A European Journal*, 7 (12), 2581-2594.
- Balci, M., 2009. Reaksiyon mekanizmaları Türkiye Bilimler Akademisi, Ankara.

- Balci, M. and Akbulut, N., 1985. Cotpp-Catalyzed Reaction of Saturated Bicyclic Endoperoxides. *Tetrahedron*, 41 (7), 1315-1322.
- Bauer, J.M., Frey, W. and Peters, R., 2016. Dual Palladium(II)/Tertiary Amine Catalysis for Asymmetric Regioselective Rearrangements of Allylic Carbamates. *Chemistry*, 22 (16), 5767-77.
- Berredjem, M., Bouchareb, F., Kaki, S.A., Dekhil, M. and Aouf, N.-E., 2017. Synthesis and antibacterial activity of novel N -acylsulfonamides. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1095-S1099.
- Bertau, M., Burli, M., Hungerbuhler, E. and Wagner, P., 2001. A novel highly stereoselective synthesis of chiral 5-and 4,5-substituted 2-oxazolidinones. *Tetrahedron-Asymmetry*, 12 (15), 2103-2107.
- Bevan, T.W., Francis-Taylor, J., Wong, H., Northcote, P.T. and Harvey, J.E., 2018. A colourful azulene-based protecting group for carboxylic acids. *Tetrahedron*, 74 (24), 2942-2955.
- Bordner, J., Parker, R.G. and Stanford, R.H., 1972. The crystal structure of octamethylcyclooctatetraene. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 28 (4), 1069-1075.
- Breslow, R., 1968. Small Antiaromatic Rings. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7 (8), 565-570.
- Breslow, R., 1973. Antiaromaticity. *Accounts of Chemical Research*, 12 (12), 393-398.
- Campagne, R., Schakel, F., Guillot, R., Alezra, V. and Kouklovsky, C., 2018. Base-Mediated Fragmentation of Bicyclic Dihydro-3,6-oxazines: Transformation of Nitroso Diels-Alder Cycloadducts. *Org Lett*, 20 (7), 1884-1887.
- Celebisoy, N., Gokcay, F., Sirin, H. and Akyurekli, O., 2007. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116 (5), 322-327.
- Cribb, A.E., Lee, B.L., Trepanier, L.A. and Spielberg, S.P., 1996. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: Clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 15 (1), 9-50.
- Çoban, T.A., Beydemir, Ş., Gülçin, İ. and Ekinçi, D., 2007. Morphine Inhibits Erythrocyte Carbonic Anhydrase in Vitro and in Vivo. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30 (12), 2257-2261.
- D'Andrea, S., Zheng, Z.Z.B., DenBleyker, K., Fung-Tomc, J.C., Yang, H.Y., Clark, J., Taylor, D. and Bronson, J., 2005. Synthesis and antibacterial activity of dihydro-1,2-oxazine and 2-pyrazoline oxazolidinones: novel analogs of linezolid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (11), 2834-2839.
- Dauben, H.J., Wilson, J.D. and Laity, J.L., 1968. Diamagnetic susceptibility exaltation as a criterion of aromaticity. *Journal of the American Chemical Society*, 90 (3), 811-813.
- De Luca, L. and Giacomelli, G., 2008. An easy microwave-assisted synthesis of sulfonamides directly from sulfonic acids. *J Org Chem*, 73 (10), 3967-9.
- Debus, O.M. and Kurlemann, G., 2004. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia*, 45 (2), 103-108.
- Dehli, J.R. and Gotor, V., *J. Org. Chem*, 67, 6816-6819.

- Delebecq, E., Pascault, J.P., Boutevin, B. and Ganachaud, F., 2013. On the versatility of urethane/urea bonds: reversibility, blocked isocyanate, and non-isocyanate polyurethane. *Chem Rev*, 113 (1), 80-118.
- Domagk, G., J., , 1935. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen infektionen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 61, 250-253.
- Donohoe, T.J., Johnson, P.D., Cowley, A. and Keenan, M., 2002. The Tethered Aminohydroxylation (TA) of Cyclic Allylic Carbamates. *Journal of the American Chemical Society*, 124 (44), 12934-12935.
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7 (2), 88-95.
- Friedrich, H.J., 1971. Cycloaddition von chlorsulfonylisocyanat an stilben. *Tetrahedron Letters*, 12 (31), 2981-2984.
- Frost, C.G., Hartley, J.P. and Griffin, D., 2002. Catalytic arylation of sulfamoyl chlorides: A practical synthesis of sulfonamides. *Synlett*, 2002 (11), 1928-1930.
- Furman, B., Krajewski, P., Kałuża, Z., Thürmer, R., Voelter, W., Kozerski, L., Williamson, M.P. and Chmielewski, M., 1999. Stereochemical model of [2+2]cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate to chiral vinyl ethers. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* (2), 217-224.
- Gollinick, K. and Schenck, G.O., 1967. 1,4-Cycloaddition Reactions. Academic Pres, , New York.
- Gomes, J.A.N.F. and Mallion, R.B., 2001. Aromaticity and Ring Currents. *Chemical Reviews*, 101 (5), 1349-1384.
- Göksu, H., Dalmizrak, D., Akbayrak, S., Gültekin, M.S., Özkar, S. and Metin, Ö., 2013. One-pot synthesis of 1,2/3-triols from the allylic hydroperoxides catalyzed by zeolite-confined osmium(0) nanoclusters. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 378, 142-147.
- Grib, I., Belhani, B., Bechlem, K., Bouasla, R., Aouf, N.-E. and Berredjem, M., 2017. Ultrasonic assisted green protocol for the synthesis of sulfamides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192 (7), 827-830.
- Grigg, R.D., Rigoli, J.W., Pearce, S.D. and Schomaker, J.M., 2012. Synthesis of propargylic and allenic carbamates via the C-H amination of alkynes. *Org Lett*, 14 (1), 280-3.
- Hase, S., Kayaki, Y. and Ikariya, T., 2013. NHC–Gold(I) Complexes as Effective Catalysts for the Carboxylative Cyclization of Propargylamines with Carbon Dioxide. *Organometallics*, 32 (19), 5285-5288.
- Hirai, K., Matsuda, H. and Kishida, Y., 1973. Syntheses of 2-Azetidinone ( $\beta$ -Lactam) Ring by Chlorosulfonyl Isocyanate (CSI). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 21 (5), 1090-1095.
- Hückel, E., 1931. Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. *Zeitschrift für Physik*, 70 (3-4), 204-286.
- Hwang, J.M., Yeom, S.H. and Jung, K.Y., 2007. Synthesis of oxazolidinone phosphonates as antibacterial agents. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 13 (3), 474-479.
- Joyard, Y., Papamicael, C., Bohn, P. and Bischoff, L., 2013. Synthesis of sulfonic acid derivatives by oxidative deprotection of thiols using tert-butyl hypochlorite. *Org Lett*, 15 (9), 2294-7.

- Kara, Y., 1993. Bis- homo conduritollerin sentezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ezurum.
- Kara, Y. and Balci, M., 2003. A new and stereospecific synthesis of an inositol analogue: bis-homoinositol. *Tetrahedron*, 59 (12), 2063-2066.
- Kaur, I.P., Smitha, R., Aggarwal, D. and Kapil, M., 2002. Acetazolamide: future perspective in topical glaucoma therapeutics. *International Journal of Pharmaceutics*, 248 (1-2), 1-14.
- Kautsky, H., 1933. Energie-Umwandlung an Grenzflächen, VII. Mitteil.: H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth und W. Baumeister: Photo-sensibilisierte Oxydation als Wirkung eines aktiven, metastabilen Zustandes des Sauerstoff-Moleküls. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 66 (10), 1588-1600.
- Kelebekli, L., Aksu, K. and Sahin, E., 2018. Regio- and stereospecific synthesis of DL-4,5-dibromo-4,5-dideoxy-3,6-O-methyl-chiro-inositol. *Tetrahedron Letters*, 59 (13), 1258-1260.
- Kelebekli, L., Kara, Y. and Celik, M., 2010. Synthesis of a new class of aminocyclitol analogues with the conduramine D-2 configuration. *Beilstein J Org Chem*, 6, 15.
- Kim, S.H., Bok, J.H., Lee, J.H., Kim, I.H., Kwon, S.W., Lee, G.B., Kang, S.K., Park, J.S., Jung, W.H., Kim, H.Y., Rhee, S.D., Ahn, S.H., Bae, M.A., Ha, D.C., Kim, K.Y. and Ahn, J.H., 2012. Synthesis and biological evaluation of cyclic sulfamide derivatives as 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors. *ACS Med Chem Lett*, 3 (2), 88-93.
- Kisgen, J.J., Mansour, H., Unger, N.R. and Childs, L.M., 2014. Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm*, 71 (8), 621-33.
- Kolodiazhna, O.O., Kolodiazhna, A.O. and Kolodiazhnyi, O.I., 2013. Enzymatic preparation of (1S,2R)- and (1R,2S)-stereoisomers of 2-halocycloalkanols. *Tetrahedron-Asymmetry*, 24 (1), 37-42.
- Kong, C.J., Fisher, D., Desai, B.K., Yang, Y., Ahmad, S., Belecki, K. and Gupton, B.F., 2017. High throughput photo-oxidations in a packed bed reactor system. *Bioorg Med Chem*, 25 (23), 6203-6208.
- Kose, L.P., Gulcin, I., Yildirim, A., Atmaca, U., Celik, M., Alwasel, S.H. and Supuran, C.T., 2016. The human carbonic anhydrase isoenzymes I and II inhibitory effects of some hydroperoxides, alcohols, and acetates. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 31 (6), 1248-53.
- Laserna, V., Guo, W. and Kleij, A.W., 2015. Aluminium-Catalysed Oxazolidinone Synthesis and their Conversion into Functional Non-Symmetrical Ureas. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 357 (13), 2849-2854.
- Lebel, H., Mamani Laparra, L., Khalifa, M., Trudel, C., Audubert, C., Szponarski, M., Dicaire Leduc, C., Azek, E. and Ernzerhof, M., 2017. Synthesis of oxazolidinones: rhodium-catalyzed C-H amination of N-mesyloxycarbamates. *Org Biomol Chem*, 15 (19), 4144-4158.
- Lee, J.C., Zurenko, G.E., Shinabarger, D.L. and Cammarata, S.K., 2001. Factors which may influence development of clinical resistance to linezolid in enterococcal species. *Clinical Infectious Diseases*, 33 (7), 1179-1179.
- Li, P., Yuan, X., Wang, S. and Lu, S., 2007. A novel way to chiral 2-oxazolidinones: selenium-catalyzed cyclocarbonylation of 2-aminoethanols. *Tetrahedron*, 63 (50), 12419-12423.

- Lindskog, S., 1997. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacology & Therapeutics*, 74 (1), 1-20.
- Lohray, B.B., Lohray, V.B., Srivastava, B.K., Kapadnis, P.B. and Pandya, P., 2004. Novel tetrahydro-thieno pyridyl oxazolidinone: an antibacterial agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12 (17), 4557-4564.
- Lombroso, C.T. and Forxythe, I.A.N., 1959. A Long-term Follow-up of Acetazolamide (Diamox) in the Treatment of Epilepsy. *Epilepsia*, 1 (1-5), 493-500.
- Mahir Burak SUDEMEN " 1, M.Z., IN2, H.G.a. and BALCI1, M., 2011. Reaction of cycloheptatriene derivatives with 1,3-diketones in the presence of Mn(OAc)3. *Turk J Chem*, 35, 1-11.
- Malla Reddy, S., Srinivasulu, M., Venkat Reddy, Y., Narasimhulu, M. and Venkateswarlu, Y., 2006. Catalytic asymmetric dihydroxylation of olefins using polysulfone-based novel microencapsulated osmium tetroxide. *Tetrahedron Letters*, 47 (30), 5285-5288.
- Maren, T.H., 1967. Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition. *Physiological Reviews*. 47:595-781.
- Maren, T.H., 1995. The Development of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Journal of Glaucoma*, 4 (1), 49-62.
- Matias, D.M. and Johnson, J.S., 2018. Synthesis and Desymmetrization of meso Tricyclic Systems Derived from Benzene Oxide. *J Org Chem*, 83 (8), 4859-4866.
- Mercer, J.A., Cohen, C.M., Shuken, S.R., Wagner, A.M., Smith, M.W., Moss, F.R., 3rd, Smith, M.D., Vahala, R., Gonzalez-Martinez, A., Boxer, S.G. and Burns, N.Z., 2016. Chemical Synthesis and Self-Assembly of a Ladderane Phospholipid. *J Am Chem Soc*, 138 (49), 15845-15848.
- Miles, W., Thamattoor, D., Cerbone, R., Beideman, D., Zeiders, S., Jasiewicz, N., Petersen, S., Naimoli, B., Leo, J., Suarsana, I., George, J. and Albano, N., 2016. Diels–Alder Reactions of  $\gamma$ -Hydroxybutenolides: Approach to the Himbacine Tricyclic Core. *Synthesis*, 48 (06), 924-934.
- Mincione, F., Benedini, F., Biondi, S., Cecchi, A., Temperini, C., Formicola, G., Pacileo, I., Scozzafava, A., Masini, E. and Supuran, C.T., 2011. Synthesis and crystallographic analysis of new sulfonamides incorporating NO-donating moieties with potent antiglaucoma action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (11), 3216-3221.
- Moellering, R.C., Jr., 2011. Advances in antibacterial therapy. *Transplant Proc*, 43 (6), 2441-2.
- Molina-Torres, C.A., Barba-Marines, A., Valles-Guerra, O., Ocampo-Candiani, J., Cavazos-Rocha, N., Pucci, M.J., Castro-Garza, J. and Vera-Cabrera, L., 2014. Intracellular activity of tedizolid phosphate and ACH-702 versus *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 13, 13.
- Nicolai, S., Piemontesi, C. and Waser, J., 2011. A palladium-catalyzed aminoalkynylation strategy towards bicyclic heterocycles: synthesis of (+/-)-trachelanthamidine. *Angew Chem Int Ed Engl*, 50 (20), 4680-3.
- Niemi, T., Perea-Buceta, J.E., Fernandez, I., Alakurtti, S., Rantala, E. and Repo, T., 2014. Direct assembly of 2-oxazolidinones by chemical fixation of carbon dioxide. *Chemistry*, 20 (29), 8867-71.
- Nishinaga, T., Ohmae, T. and Iyoda, M., 2010. Recent Studies on the Aromaticity and Antiaromaticity of Planar Cyclooctatetraene. *Symmetry*, 2 (1), 76-97.

- Orağlı, K.M., 2001. Klinik Oftamoloji. Nobel Tıp Kitap Evi, istanbul.
- Özalp and E.A.D., 2002. Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul
- Pan, X., Gao, J., Liu, J., Lai, J., Jiang, H. and Yuan, G., 2015. Synthesis of sulfonamides via I<sub>2</sub>-mediated reaction of sodium sulfinates with amines in an aqueous medium at room temperature. *Green Chem.*, 17 (3), 1400-1403.
- Perçin, S., 2008. Bazı sülfonamitlerin elektrokimyasal ve kromatografik davranışlarının incelenmesi. Doktora tezi Thesis, Isparta Fen bilimleri, 2,3,4.8 pp.
- Phillips, O.A. and Abdel-Hamid, M.E., 2008. Determination of novel antibacterial triazolylmethyl oxazolidinones concentrations in human plasma by APCI-LC-MS: application to stability study. *J Pharm Pharm Sci*, 11 (2), 22s-31s.
- Puscas, I. and Buzas, G., 1986. The Effect of Somatostatin on Human Gastric-Mucosa Carbonic-Anhydrase (Preliminary-Study). *Digestive Diseases and Sciences*, 31 (10), S175-S175.
- Raju, B. and Kogan, T.P., 1997. Solid phase synthesis of sulfonamides using a carbamate linker. *Tetrahedron Letters*, 38 (19), 3373-3376.
- Rasmussen, J.K. and Hassner, A., 1976. Recent developments in the synthetic uses of chlorosulfonyl isocyanate. *Chemical Reviews*, 76 (3), 389-408.
- Reed, J.E., Woo, L.W., Robinson, J.J., Leblond, B., Leese, M.P., Purohit, A., Reed, M.J. and Potter, B.V., 2004. 2-difluoromethyloestrone 3-O-sulphamate, a highly potent steroid sulphatase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, 317 (1), 169-75.
- Sengül, E., 1995. Sübstitüe Sikloheptatrien Türevlerinin Fotoooksijenasyonu: Endoperoksitlerin düzenlenmesi ve Mekanistik Açından İncelenmesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Shang, J., Liu, S., Lu, L., Ma, X., He, Y. and Deng, Y., 2012. Efficient synthesis of 2-oxazolidinone from epoxides and carbamates with binary MgFe oxides as a magnetic solid base catalyst. *Catalysis Communications*, 28, 13-17.
- Shavnya, A., Coffey, S.B., Hesp, K.D., Ross, S.C. and Tsai, A.S., 2016. Reaction of Alkyl Halides with Rongalite: One-Pot and Telescoped Syntheses of Aliphatic Sulfonamides, Sulfonyl Fluorides, and Unsymmetrical Sulfones. *Org Lett*, 18 (22), 5848-5851.
- Stams, T., Chen, Y., Boriack-Sjodin, P.A., Hurt, J.D., Liao, J., May, J.A., Dean, T., Laipis, P., Silverman, D.N. and Christianson, D.W., 1998. Structures of murine carbonic anhydrase IV and human carbonic anhydrase II complexed with brinzolamide: Molecular basis of isozyme-drug discrimination. *Protein Science*, 7 (3), 556-563.
- Sugrue, M.F., 2000. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19 (1), 87-112.
- Supuran, C. and Scozzafava, A., 2001. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine & Metabolic Agents*, 1 (1), 61-97.
- Supuran, C.T., 2010. Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (12), 3467-3474.
- Supuran, C.T., 2011. Carbonic anhydrase inhibitors and activators for novel therapeutic applications. *Future Medicinal Chemistry*, 3 (9), 1165-1180.
- Supuran, C.T., Briganti, F., Menabuoni, L., Mincione, G., Mincione, F. and Scozzafava, A., 2000. Carbonic anhydrase inhibitors - Part 78. Synthesis of water-soluble



- sulfonamides incorporating beta-alanyl moieties, possessing long lasting-intraocular pressure lowering properties via the topical route. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (3), 309-321.
- Supuran, C.T. and Scozzafava, A., 2000. Carbonic anhydrase inhibitors - Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents? *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (9), 867-874.
- Supuran, C.T., Scozzafava, A. and Casini, A., 2003. Carbonic anhydrase inhibitors. *Med Res Rev*, 23 (2), 146-89.
- Trost, B.M. and Toste, F.D., 2003. Palladium catalyzed kinetic and dynamic kinetic asymmetric transformations of gamma-acyloxybutenolides. Enantioselective total synthesis of (+)-Aflatoxin B1 and B2a. *J Am Chem Soc*, 125 (10), 3090-100.
- van Ameijde, J. and Liskamp, R.M.J., 2000. Peptidomimetic building blocks for the synthesis of sulfonamide peptoids. *Tetrahedron Letters*, 41 (7), 1103-1106.
- Walton, F.M.a.J.C., 1990. Cycloheptatrienyl Radicals: An EPR Study of Substituent Effects. 28, , 364-369
- Whitesell, J.K., Carpenter, J.F., Yaser, H.K. and Machajewski, T., 1990. Asymmetric Induction in the Ene Reactions of N-Sulfinylcarbamates. *Journal of the American Chemical Society*, 112 (21), 7653-7659.
- Willstätter, R. and Waser, E., 1911. Über Cyclo-octatetraen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 44 (3), 3423-3445.
- Yamada, M., Ichikawa, T., Ii, M., Sunamoto, M., Itoh, K., Tamura, N. and Kitazaki, T., 2005. Discovery of novel and potent small-molecule inhibitors of NO and cytokine production as antiseptic agents: synthesis and biological activity of alkyl 6-(N-substituted sulfamoyl)cyclohex-1-ene-1-carboxylate. *J Med Chem*, 48 (23), 7457-67.
- Yamamoto, H., Ho, E., Sasaki, I., Mitsutake, M., Takagi, Y., Imagawa, H. and Nishizawa, M., 2011. Intermolecular Amination of Allyl Alcohols with Sulfamates: Effective Utilization of Mercuric Catalyst. *European Journal of Organic Chemistry*, 2011 (13), 2417-2420.
- Yu, C., Jiang, Y. and Hu, B.L.a.L., 2001. A facile synthesis of 2-oxazolidinones via Hofmann rearrangement mediated by bis(trifluoroacetoxy)iodobenzen. *Tetrahedron Letters*, 42, 1449-1452.
- Zhao, J., Li, Z., Song, S., Wang, M.-A., Fu, B. and Zhang, Z., 2016. Product-Derived Bimetallic Palladium Complex Catalyzes Direct Carbonylation of Sulfonylazides. *Angewandte Chemie*, 128 (18), 5635-5639.
- Zhu, L., Xiong, P., Mao, Z.Y., Wang, Y.H., Yan, X., Lu, X. and Xu, H.C., 2016. Electrocatalytic Generation of Amidyl Radicals for Olefin Hydroamidation: Use of Solvent Effects to Enable Anilide Oxidation. *Angew Chem Int Ed Engl*, 55 (6), 2226-9.
- Zurenko, G., 2001. Oxazolidinones: a new class of antibacterials, *Current Opinion in Pharmacology*, pp. 470-476.
- Zyk, N.V., Gavrilova, A.Y., Nechaev, M.A., Mukhina, O.A., Bondarenko, O.B. and Zefirov, N.S., 2014. Two-step synthesis of  $\beta$ -haloalkanesulfonamides from alkenes. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 49 (12), 1828-1830.

## ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Erzurum'un Aşkale ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Aşkale'nin Küçük Geçit İlkokulu'nda ve orta öğrenimini Ilıca Yatılı İlköğretim Bölge Okulunda (Erzurum), lise öğrenimini Kandilli Lisesi'nde (Erzurum) tamamladı. 2004'te başladığı Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Programından 2008 yılında Tezsiz Yüksek Lisans diploması ile mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya alanında Prof. Dr. M. Murat Çelik'in grubuna katılarak doktora eğitimine başladı. Yine bu süreçte 2014 yılında Atatürk üniversitesinin Fen Fakültesi Kimya bölümün de lisans eğitimine başladı ve 2016 yılında mezun oldu. 2015 yılında İstanbul Bağcılar Lisesinde Kimya öğretmeni olarak göreve başladı. Bağcılar Lisesi'ndeki görevine ve akademik eğitimine devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

### Yayın Listesi

1. Kose, L.P., Gulcin, I., Yildirim, A., Atmaca, U., Celik, M., Alwasel, S.H. and Supuran, C.T., 2016. The human carbonic anhydrase isoenzymes I and II inhibitory effects of some hydroperoxides, alcohols, and acetates. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 31 (6), 1248-53.
2. Yildirim, A., Atmaca, U., Keskin, A., Topal, M., Celik, M., Gulcin, I. and Supuran, C.T., 2015. N-Acylsulfonamides strongly inhibit human carbonic anhydrase isoenzymes I and II. *Bioorg Med Chem*, 23 (10), 2598-605.
3. Atmaca. U., Yıldırım.A., Parham Taslimi., Seda Tuncel Çelik., İlhami Gülçin., Claudiu T. Supuran., Murat Çelik.,, 2018. Intermolecular amination of allylic and benzylic alcohols leads to effective inhibitions of acetylcholinesterase enzyme and carbonic anhydrase I and II isoenzymes. *jbt22173*, e22173.
4. Arslan, H., Uygun, A.D., Keskin, A., Karatas, E., Seckin, F. and Yildirim, A., 2015. Evaluation of orange-brown precipitate formed in root canals after irrigation with chlorhexidine and QMix and spectroscopic analysis of precipitates produced by a mixture of chlorhexidine/NaOCl and QMix/NaOCl. *Int Endod J*, 48 (12), 1199-203.