

**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF
OKSAZOLİDİNONLARIN ASİMETRİK SENTEZİ**

Ufuk ATMACA

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Murat ÇELİK
2014
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF
OKSAZOLİDİNONLARIN ASİMETRİK SENTEZİ**

Ufuk ATMACA

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2014**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

Potansiyel Biyolojik Aktif Oksazolidinonların Asimetrik Sentezi

Prof. Dr. Murat ÇELİK danışmanlığında, Ufuk ATMACA tarafından hazırlanan bu çalışma 24/06/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Metin BALCI

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Murat ÇELİK

İmza :

Üye : Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN

İmza :

Enstitü Yönetim Kurulu ^{17/07/2014}/..../... tarih ve ^{29/93} .../ nolu kararı ile

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU

Bu çalışma Tübitak 1001 projesi kapsamında desteklenmiştir.
Proje No:109T415

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

ÖZET

Doktora Tezi

POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF OKSAZOLİDİNONLARIN ASİMETRİK SENTEZİ

Ufuk ATMACA

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

Danışmanı: Prof. Dr. Murat ÇELİK

Oksazolidinonlar biyolojik aktiviteye sahip olduklarından geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Son yıllarda bu bileşiklerin sentezleri üzerine çalışmalar artmıştır. Optikçe saf oksazolidinonlar birçok doğal üründe, antibiyotik, antidepresant, antifungal, antihistaminik ve antibakteriyal ilaçlarda bulunmasından dolayı ilaç sahasında anahtar bileşik olmuşlardır.

Bu tez kapsamın da fotooksjenasyon yöntemi ile ilgili rasemik sekonder alil alkoller sentezlendi. Daha sonra çeşitli lipaz enzimleri (CCL ve CRL) kullanarak rasemik sekonder alilik alkollerin kinetik rezolüsyon reaksiyonları gerçekleştirildi. Optikçe saf oksazolidinonların sentezi optikçe saf alilik alkollerin potasyum osmat(IV) dihidrat ile oksidasyonu ile gerçekleştirdi.

2014, 148 sayfa

Anahtar Kelimeler: Oksazolidinon, Potasyum Osmat(IV) dihidrat, Enzim, Asimetri, Kinetik rezolüsyon

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

ASYMMETRIC SYNTHESSES OF OXAZOLIDINONES POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

Ufuk ATMACA

Ataturk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Murat ÇELİK

Oxazolidinones have wide range use because of their biological activities. The interest to synthesis of oxazolidinones has been increased in last decades. Optically pure oxazolidinones play key role in the synthesis of different type of drugs antibiotics, antidepressant, antihistaminic, antifungal or antibacterial activity.

In this thesis, racemic secondary allyl alcohols were synthesised by photooxygenation. The kinetic resolution of racemic secondary allyl alcohols was done by the various lipase (CCL and CRL) enzymes. Optically pure oxazolidinones were obtained by oxidation of optically pure allylic alcohols with potassium osmate(VI) dihydrate.

2014, 148 pages

Keywords: Oxazolidinone, Potassium osmate(VI) dihydrate, Enzyme, Asymmetry, Kinetic resolution

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 109T415) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında bilgi birikiminden faydalandığım değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat **ÇELİK**'e teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren emeği olan Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine ve özellikle çalışmalarım esnasında yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. M. Serdar **GÜLTEKİN**'e, Sayın Prof. Dr. Hamdullah **KILIÇ**'a, Sayın Prof. Dr. Yavuz **TAŞKESENLİGİL**'e, Sayın Prof. Dr. Ramazan **ALTUNDAŞ**'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cemalettin **ALP**'e teşekkür ederim. NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit **KAZAZ**'a, Sayın Uzman Barış **ANIL**'a, Sayın Uzman Dr. Murat **ACAR**'a, teşekkür ederim. Lisansüstü eğitimim boyunca hep desteğini gördüğüm çalışma arkadaşlarım Sayın Tuba **SARUHAN**'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf **AKBABA**'ya, Sayın Arş. Gör. Erdin **DALKILIÇ**'a, Sayın Dr. Ali Enis **SADAK**'a, Sayın Ali **KESKİN**'e, Sayın Alper **YILDIRIM**'a, Sayın Arş. Gör. Haydar **KILIÇ**'a, Sayın Arş. Gör. Kadir **AKSU**'ya, Sayın Arş. Gör. Bünyamin **ÖZGERİŞ**'e, laborant Sayın Songül **KARA**'ya, laborant Sayın Sıla **ÖZMEN**'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve çalışmalarım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen değerli aileme ve tezimi yazma aşamasında manevi desteğini hep gördüğüm eşim Öznur ve çocuklarım Akif ve Arif'e sonsuz teşekkür ederim.

Ufuk ATMACA

Haziran, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Oksazolidinon Bileşiklerinin Önemi.....	1
1.2. Optikçe Saf Moleküller ve Önemi	5
1.3. Enzimatik Reaksiyonlar	8
1.4. Singlet Oksijenin Sentezi	8
2. KAYNAK ÖZETLERİ	11
2.1. Optikçe Saf Bileşiklerin Kinetik Rezolüsyonla Sentezleri	11
2.2. Oksazolidinonların Sentezleri	13
2.2. Çalışmanın Amacı.....	21
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	25
3.1. Rasemik 3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (42) Bileşiğinin Sentezi.....	25
3.2. Rasemik Sikloheksenol (43) Bileşiğinin Sentezi.....	26
3.3. Rasemik Sikloheks-2-en Hidroksikarbamat (44) Bileşiğinin Sentezi	27
3.4. Rasemik Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45) Bileşiğinin Sentezi	28
3.5. Rasemik 4-Hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (36) Bileşiğinin Sentezi.....	29
3.6. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CCL (<i>Candida Cylindrica Lipase</i>) İle Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu	30
3.7. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CRL (<i>Candida Rugosa Lipase</i>) ile Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu	30
3.8. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol (43b) Bileşiğinin Sentezi.....	32
3.9. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol Hidroksikarbamat (44a) Bileşiğinin Sentezi	32
3.10. (S)-(-)-Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45c) Bileşiğinin Sentezi	33

3.11. (3aR,4R,7aS)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (36a)	
Bileşiminin Sentezi	34
3.12. Rasemik 3-Hidroperoksi sikloekt-1-en (48) Bileşiminin Sentezi	34
3.13. Rasemik Sikloekt-2-enol (49) Bileşiminin Sentezi.....	35
3.14. Rasemik Sikloekt-2-en hidroksikarbamat (50) Bileşiminin Sentezi.....	35
3.15. Rasemik Sikloekt-2-en Benzoksikarbamat (51) Bileşiminin Sentezi	36
3.16. Rasemik 4-Hidroksioktahidro sikloektan[d]okzazol-2(3H)-on (52) Bileşiminin	
Sentezi.....	36
3.17. Rasemik Sikloektanol (49)'un CRL (<i>Candida Rugosa Lipase</i>) ile Kinetik	
Enzimatik Rezolüsyonu	37
3.18. (R)-(-)-Sikloekt-2-en Asetat (53a) Bileşiminin Metanolizi	38
3.19. (R)-(-)-Sikloekt-2-en Hidroksikarbamat (50a) Bileşiminin Sentezi	38
3.20. (R)-(-)-Sikloekt-2-en Benzoksikarbamat (51a) Bileşiminin Sentezi	39
3.21. (3aS,4S,9aR)-(-)-4-Hidroksioktahidro sikloektan[d]okzazol-2(3H)-on (52a)	
Bileşiminin Sentezi	39
3.22. <i>mezo</i> -1,2-Diol Sikloheks-4-en (55) Bileşiminin Sentezi	40
3.23. <i>mezo</i> -2,2-Dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]diokzol (56) Bileşiminin	
Sentezi.....	41
3.24. Rasemik 5-Hidroperoksi 2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol	
(57) Bileşiminin Sentezi	41
3.25. Rasemik 5-Hidroksi 2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol (58)	
Bileşiminin Sentezi	42
3.26. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol 5-	
hidroksikarbamat (59) Bileşiminin Sentezi	42
3.27. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol 5-	
benzoksikarbamat (60) Bileşiminin Sentezi	43
3.28. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2(3H)-on (61)	
Bileşiminin Sentezi	44
3.29. Rasemik 5-Hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol	
(61a)'un CRL (<i>Candida Rugosa Lipase</i>) ile Kinetik Enzimatik	
Rezolüsyonu.....	44

3.30. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (62a) Bileşiminin Metaolizi	45
3.31. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol 5- hidroksikarbamat (59a) Bileşiminin Sentezi.....	46
3.32. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol 5- benzoksikarbamat (60a) Bileşiminin Sentezi.....	46
3.33. (3a <i>S</i> ,4a <i>S</i> ,7a <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilhekzahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5] benzo[1,2- <i>d</i>]oksazol-6(3a <i>H</i>)-on (61a) Bileşiminin Sentezi.....	47
3.34. Sülfolen'in (63) Maleikanhidrit (64) ile Diels Alder Reaksiyonu	48
3.35. 3a,4,7,7a-Tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (66) Bileşiminin İndirgenmesi	48
3.36. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (67) Bileşiminin Sentezi.....	49
3.37. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (68) Bileşiminin Fotooksjenasyonu	49
3.38. Rasemik 5-Hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (69) Bileşiminin İndirgenmesi	50
3.39. Rasemik 3-Hidroperoksi siklopent-1-en (73) Bileşiminin Sentezi	51
3.40. Rasemik Siklopent-2-enol (74) Bileşiminin Sentezi.....	51
3.41. 4-Hidroksi-2-siklopentenon (78) Bileşiminin Sentezi	52
3.42. Siklohepten (81) Bileşiminin Fotooksjenasyonu	53
3.43. Rasemik Siklohept-2-enol (83) Bileşiminin Sentezi.....	54
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	55
4.1. Saflaştırma.....	55
4.2. Kromatografik Ayırmalar	55
4.2.1. Kolon kromatografisi	55
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi.....	55
4.3. Spektrumlar	55
4.4. Deneyler	56
4.4.1. Singlet Oksijen ile Rasemik 3-Hidroperoksit Sikloheks-1-en (42) Bileşiminin Sentezi.....	56
4.4.2. Rasemik 3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (42) Bileşiminin DMS ile İndirgenmesi	57
4.4.3. Rasemik Sikloheks-2-en Hidroksikarbamat (44) Bileşiminin Sentezi	58
4.4.4. Rasemik Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45a) Bileşiminin Sentezi.....	58

4.4.5. Rasemik 4-Hidroksiheksahidrobenzo[<i>d</i>]okkazol-2-(3 <i>H</i>)-on (36) Bileşiminin Sentezi.....	60
4.4.6. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CCL (<i>Candida Cylindrica Lipase</i>) İle Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu	61
4.4.7. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CRL (<i>Candida Rugosa Lipase</i>) ile Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu.....	62
4.4.8. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (46a) Bileşiminin Metanolizi.....	63
4.4.9. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-en Hidroksikarbamat (44a) Bileşiminin Sentezi	63
4.4.10. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45c) Bileşiminin Sentezi	64
4.4.11. (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[<i>d</i>]okkazol-2-(3 <i>H</i>)-on (36a) Bileşiminin Sentezi	65
4.4.12. Singlet Oksijen ile 3-Hidroperoksi Sikloekt-1-en (48) Bileşiminin Sentezi	66
4.4.13. Rasemik 3-Hidroperoksi Sikloekt-1-en (48) Bileşiminin DMS ile İndirgenmesi.....	67
4.4.14. Rasemik Sikloekt-2-en hidroksikarbamat (50) Bileşiminin Sentezi.....	68
4.4.15. Rasemik Sikloekt-2-en Benzoksikarbamat (51) Bileşiminin Sentezi.....	68
4.4.16. Rasemik 4-Hidroksioktahidrosikloektan[<i>d</i>]okkazol-2(3 <i>H</i>)-on (52) Bileşiminin Sentezi.....	69
4.4.17. Rasemik Sikloektanol (49)'un CRL (<i>Candida Rugosa Lipase</i>) ile Kinetik Enzimatik Rezolüsyonu	70
4.4.18. (<i>R</i>)-(-)-Sikloekt-2-en Asetat (53a) Bileşiminin Metanolizi	71
4.4.19. (<i>R</i>)-(-)-Sikloekt-2-en Hidroksikarbamat (50a) Bileşiminin Sentezi	72
4.4.20. (<i>R</i>)-(-)-Sikloekt-2-en Benzoksikarbamat (51a) Bileşiminin Sentezi	73
4.4.21. (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-(-)-4-Hidroksioktahidrosikloektan[<i>d</i>]okkazol-2(3 <i>H</i>)-on (52a) Bileşiminin Sentezi	74
4.4.22. <i>mezo</i> -1,2-Diol Sikloheks-4-en (55) Bileşiminin Sentezi	75
4.4.23. <i>mezo</i> -2,2-Dimetil-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]diokzol (56) Bileşiminin Sentezi.....	75
4.4.24. Rasemik 5-Hidroperoksi 2,2-Dimetil-3 <i>a</i> ,4,5,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (57) Bileşiminin Sentezi	76
4.4.25. Rasemik 5-Hidroksi 2,2-Dimetil-3 <i>a</i> ,4,5,7 <i>a</i> -tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (58) Bileşiminin Sentezi	77

4.4.26. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol 5- hidroksikarbamat (59) Bileşiminin Sentezi	78
4.4.27. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol 5- benzoksikarbamat (60) Bileşiminin Sentezi	79
4.4.28. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[d]okazol-2(3H)-on (61) Bileşiminin Sentezi	80
4.4.29. Rasemik 5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]-diokzol (61a)'un CRL (<i>Candida Rugosa Lipase</i>) ile Kinetik Enzimatik Rezolüsyonu.....	81
4.4.30. (3aS,4S,7aR)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d] [1,3]diokzol (62a) Bileşiminin Metanolizi	82
4.4.31. (3aS,4S,7aR)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]diokzol 5- hidroksikarbamat (59a) Bileşiminin Sentezi.....	83
4.4.32. (3aS,4S,7aR)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[d][1,3]diokzol 5- benzoksikarbamat (60a) Bileşiminin Sentezi.....	84
4.4.33. (3aS,4aS,7aR,8S,8aR)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5]-benzo[1,2-d]oksazol-6(3aH)-on (61a) Bileşiminin Sentezi	84
4.4.34. Sülfolen'in (63) Maleikanhidrit (64) ile Diels Alder Reaksiyonu	86
4.4.35. 3a,4,7,7a-Tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (65) Bileşiminin İndirgenmesi	86
4.4.36. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (67) Bileşiminin Sentezi	87
4.4.37. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (67) Bileşiminin Fotooksijenasyonu	88
4.4.38. Rasemik 5-Hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-heksahidroisobenzofuran (69) Bileşiminin İndirgenmesi.....	89
4.4.39. Rasemik 3-Hidroperoksi siklopent-1-en (73) Bileşiminin Sentezi	89
4.4.40. Rasemik Siklopent-2-enol (74) Bileşiminin Sentezi.....	90
4.4.41. 4-Hidroksi-2-siklopentenon (78) Bileşiminin Sentezi	91
4.4.42. 3-Hidroperoksi siklohept-1-en (82) Bileşiminin Sentezi	92
4.4.43. Rasemik Siklohept-2-enol (83) Bileşiminin Sentezi.....	93
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	94
KAYNAKLAR	100
EKLER	106

EK 1.	106
ÖZGEÇMİŞ	149

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bs	Geniş singlet
CCL	<i>Candida Cylindrica Lipase</i>
CDI	<i>N,N'</i> -Karbonildiimidazol
CRL	<i>Candida Rugosa lipase</i>
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletin dubleti
DMF	Dimetil formamid
DMS	Dimetil sülfür
ee	Enantiyomerik zenginlik
m	Multiplet
MW	Mikrodalga
NEt ₃	Trietil amin
NMO	<i>N</i> -Metil Morfolin oksit
PIFA	[Bis(trifloroasetoksi)iyodo]benzen
ppm	Milyonda bir kısım
rt	Oda sıcaklığı
q	Kuarted
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
TPP	Tetrafenil porfirin
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Oksazolidinon grubu içeren Linezolid molekülü	2
Şekil 1.2. Oksazolidinon grubu içeren Posizolid (AZD2563) molekülü	3
Şekil 1.3. Oksazolidinon grubu içeren Radezolid (RX-1741) molekülü	3
Şekil 1.4. Oksazolidinon grubu içeren Patentli Trimethadion® ve Paramethadion® molekül yapıları	4
Şekil 1.5. Oksazolidinon grubu içeren Malidon® molekülü	4
Şekil 1.6. Oksazolidinonların sentezi için başlangıç materyalleri	5
Şekil 1.7. L-Tiroksin molekülünün yapısı	6
Şekil 1.8. Karvon molekülünün enantiyomerleri	7
Şekil 1.9. Talidomit molekülünün yapısı	7
Şekil 1.10. Fotouyarma metodu ile singlet oksijen eldesi	9
Şekil 1.11. Elektron değişim mekanizması	10
Şekil 1.12. Bazı sensitizer “uyarıcı” moleküllerin yapıları	10
Şekil 2.1. Lipaz enzimi (CRL) kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon	11
Şekil 2.2. Lipaz enzimi (CCL) kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon	12
Şekil 2.3. Mikrodalga kullanılarak rasemik oksazolidinon 7'nin sentezi	13
Şekil 2.4. Fosgen kullanılarak rasemik oksazolidinon 10'un sentezi	13
Şekil 2.5. Organotellür bileşiği 13 ile rasemik oksazolidinon 10'un sentezi	13
Şekil 2.6. Halohidrin türevi bileşikler ile rasemik oksazolidinon 10'un sentezi	14
Şekil 2.7. İyonik Sıvılar ile oksazolidinon 16'nın sentezi	14
Şekil 2.8. Salen-Co(II) kompleksi ile rasemik oksazolidinon 18'in sentezi	15
Şekil 2.9. Siklik karbonatlardan oksazolidinon 7'nin sentezi	16
Şekil 2.10. Açıl klorür ile optikçe saf oksazolidinon 21'in sentezi	16
Şekil 2.11. <i>trans</i> -Halohidrin bileşiği 22 kullanılarak <i>cis</i> -oksazolidinon 10a'nın sentezi	17
Şekil 2.12. Hipervalent iyot bileşiği ile <i>cis</i> -oksazolidinon (10a) sentezi	17
Şekil 2.13. Diastereomerlerine çevrilerek <i>cis</i> ve <i>trans</i> -oksazolidinonların (10a ve 10b) sentezi	18
Şekil 2.14. Kinetik rezolüsyon ile optikçe saf <i>cis</i> -oksazolidinon 10a'nın sentezi	19

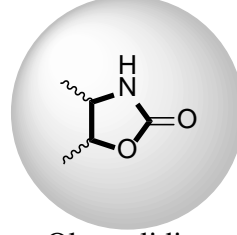
Şekil 2.15. Selenyum katalizli siklokarbonilizasyon ile oksazolidinon 34 'ün sentezi ...	19
Şekil 2.16. Potasyum osmat(IV) dihidrat ile oksazolidin 36 'nın sentezi.....	20
Şekil 2.17. Potasyum osmat(IV) dihidrat ile oksazolidin 41 'in sentezi.....	21
Şekil 2.18. Sentezlenecek optikçe saf sekonder alilik alkollerin sentez planı	22
Şekil 2.19. Sentezlenmesi planlanan optikçe saf sekonder alilik alkol bileşikleri.....	23
Şekil 2.20. Sentezlenecek optikçe saf oksazolidinon bileşiklerinin sentez planı	23
Şekil 2.21. Sentezlenmesi planlanan optikçe saf oksazolidinon bileşikleri.....	24
Şekil 3.1. Rasemik 3-hidroperoksi sikloheks-1-en (42) bileşiğinin sentezi	25
Şekil 3.2. Rasemik sikloheks-2-enol (43) bileşiğinin sentezi.....	26
Şekil 3.3. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (44) bileşiğinin sentezi.....	27
Şekil 3.4. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (45) bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 3.5. Rasemik 4-hidroksiheksahidrobenzo[<i>d</i>]okzazol-2-(3 <i>H</i>)-on (36) bileşiğinin sentezi	29
Şekil 3.6. (<i>R</i>)-(+)-Sikloheks-2-enol (43a) bileşiğinin sentezi	30
Şekil 3.7. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (46a) bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 3.8. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-enol (43b) bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 3.9. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-enol hidroksikarbamat (44a) bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 3.10. (<i>S</i>)-(-)-Sikloheks-2-en benzoksikarbamat (45c) bileşiğinin sentezi	33
Şekil 3.11. (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[<i>d</i>]okzazol-2-(3 <i>H</i>)-on (36a) bileşiğinin sentezi	34
Şekil 3.12. Rasemik 3-hidroperoksi sikloheks-1-en (48) bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 3.13. Rasemik sikloheks-2-enol (49) bileşiğinin sentezi	35
Şekil 3.14. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (50) bileşiğinin sentezi	35
Şekil 3.15. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (51) bileşiğinin sentezi	36
Şekil 3.16. Rasemik 4-hidroksioktahidrobenzo[<i>d</i>]okzazol-2(3 <i>H</i>)-on (52) bileşiğinin sentezi	36
Şekil 3.17. (<i>R</i>)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (53a) bileşiğinin sentezi.....	37
Şekil 3.18. (<i>R</i>)-(-)-Sikloheks-2-enol (49b) bileşiğinin sentezi	38
Şekil 3.19. (<i>R</i>)-(-)-Sikloheks-2-en hidroksikarbamat (50a) bileşiğinin sentezi.....	38
Şekil 3.20. (<i>R</i>)-(-)-Sikloheks-2-en benzoksikarbamat (51a) bileşiğinin sentezi.....	39
Şekil 3.21. (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-(-)-4-Hidroksioktahidrobenzo[<i>d</i>]okzazol-2(3 <i>H</i>)-on (52a) bileşiğinin sentezi	39

Şekil 3.22. <i>mezo</i> -1,2-diol sikloheks-4-en (55) bileşiğinin sentezi.....	40
Şekil 3.23. <i>mezo</i> -2,2-Dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]diokzol (56) bileşiğinin sentezi	41
Şekil 3.24. Rasemik 5-hidroperoksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (57) bileşiğinin sentezi.....	41
Şekil 3.25. Rasemik 5-hidroksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (58) bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 3.26. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (59) bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 3.27. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (60) bileşiğinin sentezi.....	43
Şekil 3.28. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[<i>d</i>]okazol-2(3 <i>H</i>)-on (61) bileşiğinin sentezi	44
Şekil 3.29. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (62a) bileşiğinin sentezi.....	44
Şekil 3.30. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-5-Hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol (58b) bileşiğinin sentezi.....	45
Şekil 3.31. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat molekülü (59a) bileşiğinin sentezi.....	46
Şekil 3.32. (3a <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[<i>d</i>][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (60a) bileşiğinin sentezi.....	46
Şekil 3.33. (3a <i>S</i> ,4a <i>S</i> ,7a <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8a <i>R</i>)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilheksahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5] benzo[1,2- <i>d</i>]oksazol-6(3a <i>H</i>)-on (61a) bileşiğinin sentezi.....	47
Şekil 3.34. 3a,4,7,7a-Tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (65) bileşiğinin sentezi	48
Şekil 3.35. Sikloheks-4-ene-1,2-dimetanol (66) bileşiğinin sentezi.....	48
Şekil 3.36. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (67) bileşiğinin sentezi	49
Şekil 3.37. 5-Hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-heksahidroisobenzofuran (68) bileşiğinin sentezi	49
Şekil 3.38. Rasemik 1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroisobenzofuran-5-ol (69) bileşiğinin sentezi	50
Şekil 3.39. 71 nolu bileşiğin sentez planı	50
Şekil 3.40. Rasemik 3-hidroperoksi siklopent-1-en (73) bileşiğinin sentezi	51

Şekil 3.41. Rasemik siklopent-2-enol (74) bileşiğinin sentezi	51
Şekil 3.42. 38 nolu bileşiğin sentez planı	52
Şekil 3.43. 4-Hidroksi-2-siklopentenon (78) bileşiğinin sentezi	52
Şekil 3.44. 80 nolu bileşiğin sentez planı	53
Şekil 3.45. Rasemik 3-hidroperoksi siklohept-1-en (82) bileşiğinin sentezi	53
Şekil 3.46. Rasemik siklohept-2-enol (83) bileşiğinin sentezi	54
Şekil 3.47. 85 nolu bileşiğin sentez planı	54
Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen rasemik sekonder alilik alkoller	94
Şekil 5.2. Kinetik rezolüsyonda kullanılan enzimlerin çalışma prensibi	95
Şekil 5.3. Benzoksikarbamat bileşiklerinin sentez planı	96
Şekil 5.4. Oksazolidinon bileşikleri için sentez planı	96
Şekil 5.5. Oksazolidinon sentezi için önerilen mekanizma	97

1. GİRİŞ

1.1. Oksazolidinon Bileşiklerinin Önemi



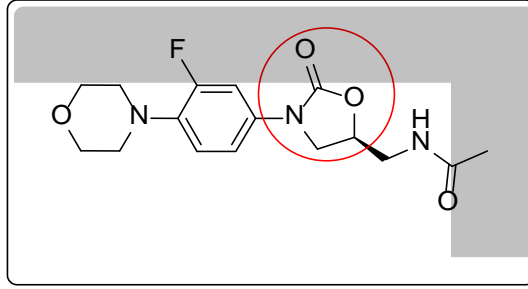
Oksazolidinon

Oksazolidinonlar azot, oksijen ve karbonil foksilyonel gruplarını içeren beşli halkaya sahip moleküllerdir. Oksazolidinonlar (korunmuş β -amino alkoller), biyolojik aktiviteye sahip bir çok doğal ürünün sentezi için anahtar bileşikler olduklarından rasemik ve asimetric sentezleri önem kazanmıştır (Tao *et al.* 1998; Tsui *et al.* 2013). Bu özelliklerinden dolayı basit ve etkili metodların geliştirilmesi için bir çok çalışma yapılmıştır. Rasemik ve optikçe saf oksazolidinonlar ve aminosiklitollerin antidepresan, antifungal, antihistaminik ve antibakteriyal özelliklerinden dolayı çok önemli bileşikler olarak rapor edilmiştir (Hiroi *et al.* 2001).

Penisilin dirençli prömokomlar; vankomisin dirençli etrerokoklar ve glikopeptidlere karşı duyarlılığı azalmış stafilokokların başını çektiği Gram pozitif mikroorganizmalardaki direnç problemi yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Oksazolidinon grubu 1987'de keşfedilmiş yeni sentetik bir antibiyotik grubudur. Oksazolidinonlar 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı diğer antibiyotik gruplarından ayrılmaktadırlar (Ban *et al.* 2000).

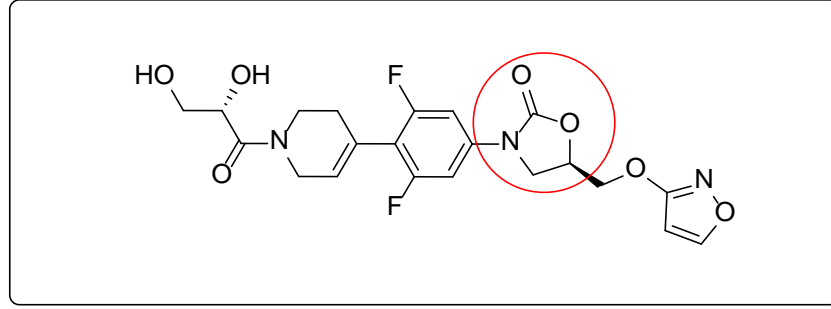
Optikçe saf oksazolidinonların sentezi üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda artmıştır (Shang *et al.* 2012). Bu bileşikler özellikle antimikrobiale alanında oldukça önemli olan

ilaçların temel yapılarında bulunmaktadır (Collet *et al.* 2007). Oksazolidinonların transformasyon reaksiyonlarına literatürde sıkça rastlanmaktadır. Ayrıca organik sentezlerde koruyucu grup veya hetero bileşiklerin sentezi için kullanıldığı örnekler de literatürde yer bulmaktadır (Berredjem *et al.* 2006; Ji *et al.* 2012).



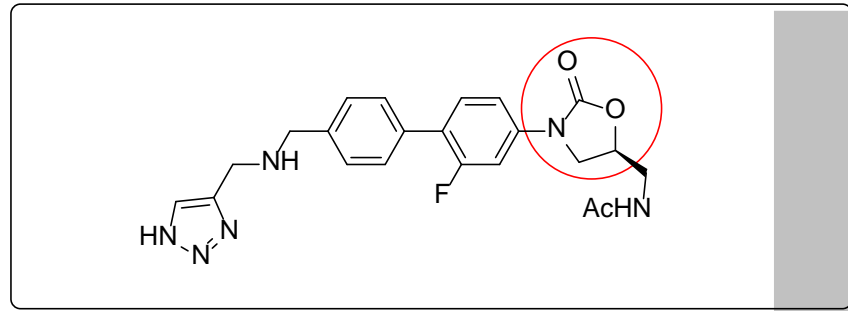
Şekil 1.1. Oksazolidinon grubu içeren Linezolid molekülü

Oksazolidinon türevi olan Linezolid, oksazolidinon grubunda klinik onay almış ilk sentetik antibakteriyal olarak kullanılan bir ilaçtır. 1990’larda keşfedilen ve ilk kez 2000 yılında kullanılmak üzere onaylanmış ilk ticari 1,3-oksazolidinon türevi antibiyotik türüdür (Das *et al.* 1987). Aralarında metisilin dirençli stafilokoklar, penisilin dirençli pnömokoklar (zatüre), makrolid dirençli streptokoklar (faranjit) ve vankomisin dirençli enterokokların da (bağırsak iltahabı) bulunduğu tüm önemli gram pozitif patojenlere karşı iyi aktivite gösterirler (Bae *et al.* 2006). Yüksek verimde biyoyararlanıma sahiptir, bu nedenle aynı dozlar oral veya parenteral (damar yolu) verilebilir. Atılım yarı ömrü günde iki kez alınmasına izin verir. Renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz azaltımına gerek yoktur (Arora *et al.* 2004). Linezolidin cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, alt solunum yolu infeksiyonları ve vankomisin dirençli enterokok infeksiyonları için kullanım onayı bulunmaktadır. İlaç kabul edilebilir bir etki profiline sahiptir, fakat iki haftadan daha uzun ve yüksek doz kullananlarda geriye dönüşümlü kemik iliği baskılanması gözlenmiştir (Diekema and Jones 2000) (Şekil 1.1).



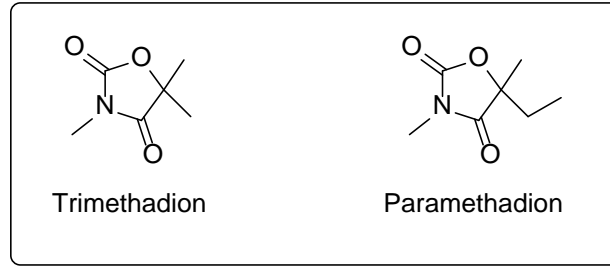
Şekil 1.2. Oksazolidinon grubu içeren Posizolid (AZD2563) molekülü

İki asimetrik karbon atomu bulunan pozizolid'in dört stereoizomeri bulunmaktadır. Bunlardan sadece bir tanesi optikçe saf oksazolidinon türevi olan (5*R*)-3-[4-[1-[(2*S*)-2,3-dihidroksiopropanol]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-4-il]-3,5-diflorofenil]-5-(1,2-oksazol-3-il oksimetil)-1,3-oksazolidin-2-on yani Posizolid bileşiği antibiyotik olarak kullanılan bir ilaçtır. Klinik çalışmalarda gram-pozitif bakterilerine karşı iyi direnç gösterdiği rapor edilmiştir. AZD2563 olarak ta aldandırılan Posizolid Linezolid'e göre daha etkin biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Wookey *et al.* 2004) (Şekil 1.2).



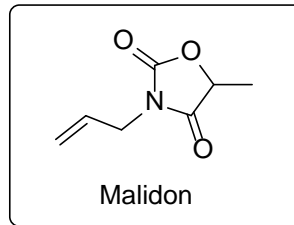
Şekil 1.3. Oksazolidinon grubu içeren Radezolid (RX-1741) molekülü

Son yıllarda piyasaya çıkan ilaçlardan biri olan Radezolid, AZD2563 bileşiğine benzer optikçe saf oksazolidinon türevi içeren ve antibiyotik olarak kullanılan ilaçlardan biridir ve deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Radezolid gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerine karşı direnç gösterdiği Zhou ve grubu tarafından rapor edilmiştir (Zhou *et al.* 2008) (Şekil 1.3).



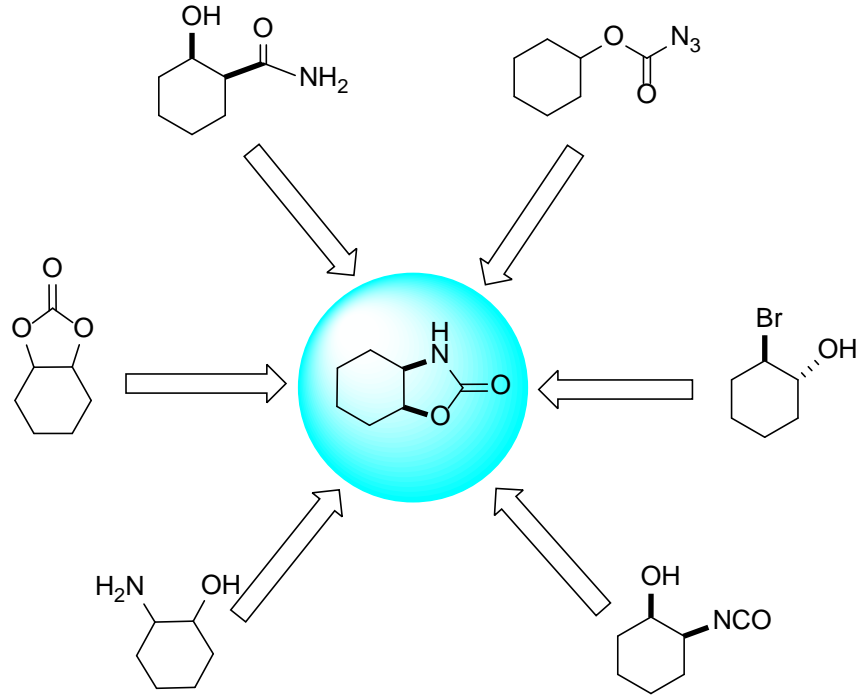
Şekil 1.4. Oksazolidinon grubu içeren Patentli Trimethadion[®] ve Paramethadion[®] molekül yapıları

Trimethadion[®] (3,5,5-trimetiloksazolidin-2,4-dion) ve Paramethadion[®] (5-etil-3,5-dietiloksazolidin-2,4-dion) oksazolidinon türevleri ihtiva eden bileşiklerdendir. Biyolojik aktiviteye sahip, ilaç potansiyeli olan bu bileşikler Spielman tarafından 1944 yılında sentezlenmiş ve aynı kişi tarafından 1951 yılında patentleri alınmıştır. Trimethadion[®] epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır (Buttar *et al.* 1976; Cesa *et al.* 1999) (Şekil1.4).



Şekil 1.5. Oksazolidinon grubu içeren Malidon[®] molekülü

Oksazolidinon halkasında bulunan azotun alil grubu ile korunmuş hali olan Malidone[®] (3-alil-5-metiloksazolidin-2,4-dion veya allomethadione) ise Cesa ve grubu tarafından 1999 yılında sentezlenmiş ve patenti alınmıştır. Malidon'nun biyolojik olarak aktif ve tedavi edici özelliğe sahip bir antibiyotik olduğu rapor edilmiştir. Ancak ilaç olarak kullanımı için çalışmaları tamamlanmamıştır (Cesa *et al.* 1999) (Şekil1.5).



Şekil 1.6. Oksazolidinonların sentezi için başlangıç materyalleri

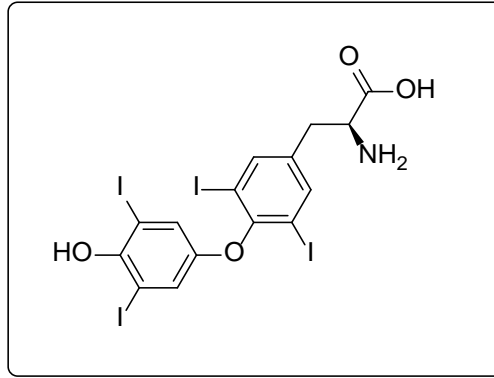
Oksazolidinonların sentez ve aktivitelerine dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Şekil 1.6’da görüldüğü gibi çeşitli şartlar altında ilgili moleküllerden çıkılarak oksazolidinonlar sentezleri bilinmektedir. β -hidroksi karboksiamid, karbonazitler, halohidrinler, izosiyanatlar, 1,2 aminoalkoller ve siklik karbonatlar oksazolidinonların sentezinde kullanılan başlıca organik moleküllerdirler. Genelde bu moleküller biyolojik aktiviteye sahip olması veya molekülün korunması amaçlı oksazolidinonlara çevrildiği bilinmektedir.

1.2. Optikçe Saf Moleküller ve Önemi

Asimetri kavramı 1849-1853 zaman periyodunda farklı fiziksel görünüme sahip kristal yapıdaki tartarik asit tuzları karışımının Lois Pastuer tarafından ayrılmasını takiben 1874’de vant Hoff ve Le Bel tarafından geliştirildi. Pastuer, bu iki izomerin polarize ışığı biri sağa diğeri sola olmak üzere farklı yöne çevirdiğini belirledi ve bunları asimetric atom bulunduran optikçe aktif veya optikçe saf moleküller olarak tanımladı (Corey *et al.* 1970).

Kimyacılar enantiyomerlerin tanımında ilk zamanlarda polarize ışığı çevirme yönlerine göre *d* izomer (*dextrorotatory*, sağa çeviren) ve *l* izomer (*leavorotatory*, sola çeviren) olarak isimlendirdiler. Daha sonra Chan, Ingold ve Prelog asimetric atoma bağlı grupların atom numaralarına göre büyükten küçüğe dizilimlerine dayanan bir sistem geliştirdiler (CIP sistemi). Böylece bağlı grupların merkez atom etrafında saat yönünde sıralanmasına R (*rectus*, sağ) tersi yöne sıralanmasına da S (*Sinister*, sol) simgeleri kullanarak moleküllerin tam konfigürasyonlarını belirleyen bir adlandırma sistemi geliştirdiler (Moss 1996).

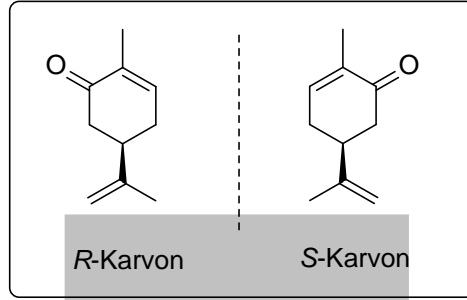
İlaçlar kimyasal yöntemlerle sentezlendiğinde genellikle rasemik karışım şeklindedir. Rasemik karışım, maddenin iki ayrı enantiyomerini eşit miktarda içermektedir. Oysa ilaç olarak kullanılacak maddede tek bir enantiyomer etkindir. Diğer enantiyomerin ilaç etkinliği yoktur, hatta yan etki veya toksik etki gösterebilir (Fujioka *et al.* 2000). Biyolojik aktiviteleri farklı olan bu enantiyomerlerin birbirinden ayrılması güçtür ve ileri teknolojik uygulamalar gerektirir (Gokel *et al.* 1970).



Şekil 1.7. L-Tiroksin molekülünün yapısı

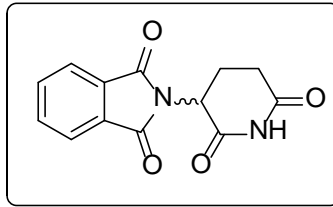
Optikçe saf enantiyomerlerin yoğunluk, erime noktası, kaynama noktası gibi fiziksel özellikleri her iki enantiyomer için aynıdır. Bununla beraber enantiyomerler, üç boyutlu uzayda atomların düzenlenmesine bağlı olarak farklı özellikler gösterebilirler. Örneğin L-(-)-tiroksin, tiroid bezleri tarafından üretilen ve metabolizmayı hızlandırarak heyecanlanmaya ve kilo kaybına neden olan bir hormondur. Onun enantiyomeri olan

D-(+)-tiroksinde ise bu özelliklerin hiçbiri bulunmamaktadır (Strauss *et al.* 1999) (Şekil 1.7).



Şekil 1.8. Karvon molekülünün enantiyomerleri

Benzer bir farklılık, karvon'un enantiyomerleri arasında görülür. (*R*)-(-)-Karvon nane yağının ana bileşeni iken, enantiyomeri olan (*S*)-(+)-Karvon ise kimyon kökü yağının ana bileşenidir. Karvonun bu iki enantiyomerinin karakteristik kokuları vardır. (*R*) ve (*S*) karvon arasındaki koku farklılığı onların burundaki alıcı sinir bölgelerine karşı farklı davranmalarından kaynaklanır (Shing *et al.* 1999) (Şekil 1.8).



Şekil 1.9. Talidomit molekülünün yapısı

Genel olarak enantiyomerlerden sadece bir tanesi biyolojik olarak aktiftir ya da farmakolojik açıdan ilgi görür. İstenmeyen enantiyomer safsızlık olarak nitelendirilir. Yan etki ve toksik etki gösterebilir ya da diğer enantiyomerin etkisini azaltacak şekilde davranabilir. İlaç etken maddesinde istenmeyen enantiyomerin %0.1 seviyesine düşürülmesi istenir. Bu nedenle de bu enantiyomerlerin ayrılması farmakolojik endüstri için büyük önem taşımaktadır (Gyllenhaal *et al.* 1985). Örnek verecek olursak, tıpta yatıştırıcı ve kusmayı önleyici olarak kullanılan Talidomit molekülünün rasemik hali

yıllarca kullanılmıştır. Ancak bulantıyı giderici etkisinin yanında çocuklarda doğum kusurlarına (kol ve bacaklarda, dışkulak yolu, göz ve mide-bağırsak kanallarında yapı bozukluğu) neden olduğu yapılan bilimsel çalışmalarda belirlenmiştir. 1959-1962 yılları arasında Batı Almanya'da 3000, Britanya'da 500'e yakın bebek bu tür doğum kusurları ile dünyaya gelmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda Talidomit ilacının rasem karışımı halinde bulunmasının bu yan etkilere sebep olduğu belirlenmiş ve 1961 yılında piyasadan çekilmiştir. İlacın enantiomerlerinden birinin kullanılması ile bulantının kesildiği ve yan etkilerinin ortadan kalktığı gözlenmiştir (Brent *et al.* 1970).

1.3. Enzimatik Reaksiyonlar

Enzimler, canlı organizmada meydana gelen kimyasal tepkimelerde rol alan ve çoğu protein yapısındaki biyomoleküllerdir. Enzimlerle reaksiyona giren moleküllere substrat denir. Substratlar enzimlerle girdikleri reaksiyonların sonucunda farklı moleküllere dönüşür. Bir canlı hücredeki tepkimelerin hemen hemen tamamı, yeterince hızlı olabilmek için enzimlere gerek duymaktadır (Kordikowski *et al.* 1999; Nelson *et al.* 2008).

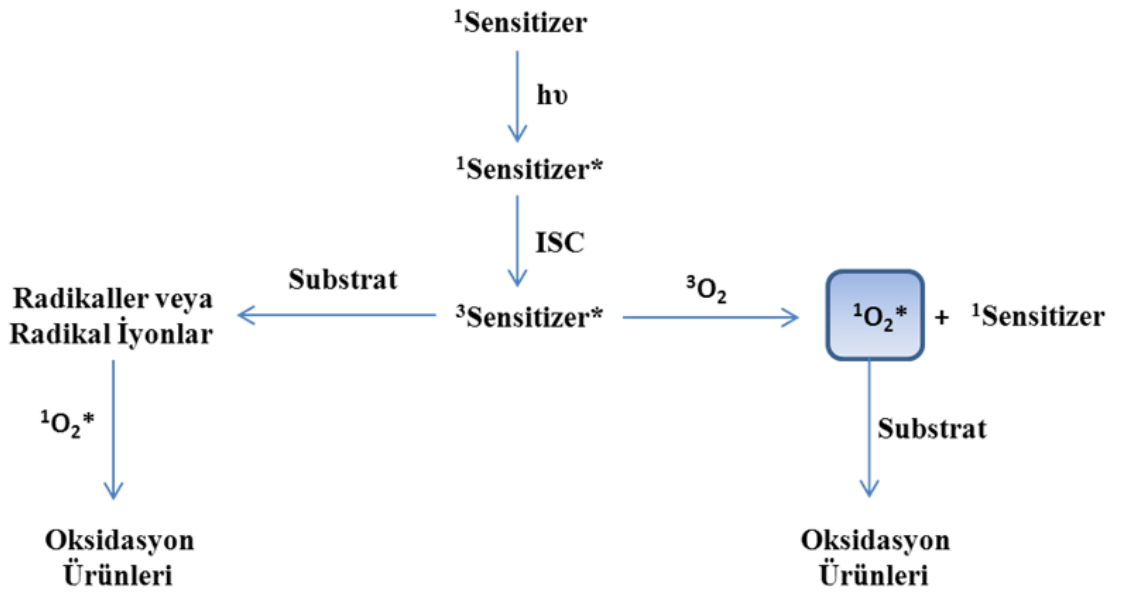
Vücut içerisinde çok önemli bir rol üstlenen enzimler, saflaştırılarak laboratuvar ortamında *in vitro* şartlarda kullanılmaktadır. Organik kimyada enzimlerin vermiş olduğu bu kimyasal tepkimelerden yararlanılarak çeşitli reaksiyonlar gerçekleştirilmektedir. Örneğin enzim katalizörlüğünde rasemik bileşiklerin kinetik resolüsyonuyla stereomerkez içeren optikçe aktif bileşiklerin sentezi, diğer yöntemlere alternatif olarak kullanılmaktadır (Gotor *et al.* 2008; Drauz and May 2012).

1.4. Singlet Oksijenin Sentezi

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ilk olarak 1924 yılında gözlemlenmiş ve sonraki dönemlerde oksijen molekülünün aktif formu olarak tanımlanmıştır (Wasserman 1979). Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir ve yüksek enerjili bir moleküler oksijen türüdür. Bu yüksek enerjili ara ürün kimyasal ve biyokimyasal

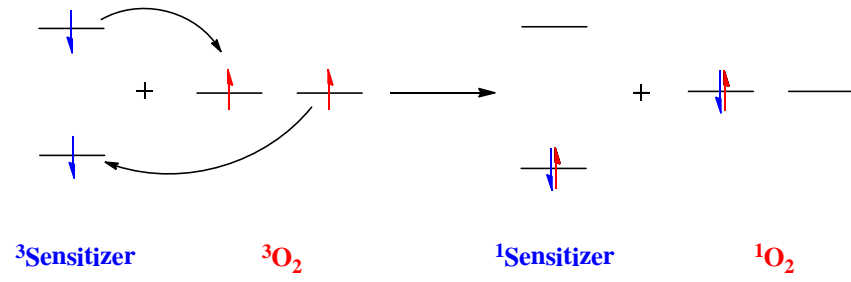
reaksiyonlarda oldukça aktiftir. Hatta hava oksijeninden daha aktif bir biyolojik moleküldür. Aldığı enerjiyi çok rahat bir şekilde çevreye verebilir ve verilen bu enerji ise farklı bir alanda kullanılabilir. Bu nedenle singlet oksijen kimyacıların ve biyokimyacıların ilgi odağı olmuştur (Stephenson and Knight 1980).

Fotouyarma metodu ile $^1\text{O}_2$ 'in sentezi için bazı aktifleştiricilere (sensitizer) ihtiyaç vardır. Bu aktifleştiricilerin triplet enerjileri 30-70 kcal/mol civarındadır. Singlet oksijen sentezinde, içinde aktifleştirici bulunan çözelti ortamına gönderilen oksijen gazı ışınlandırılır. Böylece aktifleştirici uyarılmış singlet hale geçer ve ISC (Inter System Crossing) ile triplet hale dönüşür. Triplet uyarılmış aktifleştirici, triplet oksijen ile etkileşerek singlet oksijeni oluşturur (Şekil 1.10) (Balci 1981; Balci *et al.* 1989).



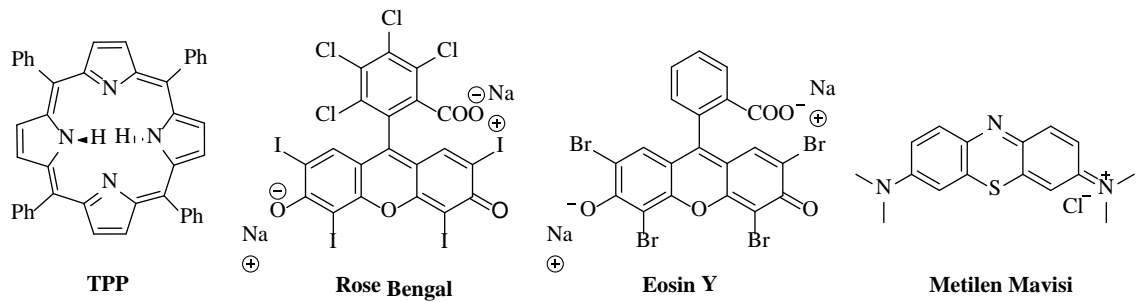
Şekil 1.10. Fotouyarma metodu ile singlet oksijen eldesi

Fotouyarma metodu ile elde edilen singlet oksijen için son aşamanın elektron değişim mekanizmasına göre oluştuğu kabul edilmektedir (Şekil 1.11) (Stephenson and Knight 1980)



Şekil 1.11. Elektron değişim mekanizması

Aktifleştirici ışını absorplayarak uyarılır ve bir üst orbitale geçer. Bu kademede aktifleştirici triplet konumundan singlete dönüşürken, temel halde triplet olan oksijen ise singlet konumuna geçmektedir. Bu amaçla kullanılan aktifleştiriciler; TPP (*meso*-tetrafenil porfirin), Rose Bengal, Eosin Y, Metilen Mavisi gibi moleküllerdir (Şekil 2.12)

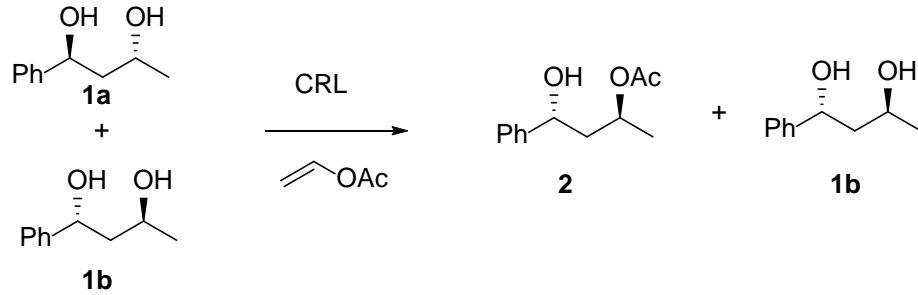


Şekil 1.12. Bazı sensitizer “uyarıcı” moleküllerin yapıları

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Optikçe Saf Bileşiklerin Kinetik Rezolüsyonla Sentezleri

Alkollerin enantiyo selektif sentezlerinde birçok enzim kullanılmaktadır. Bu enzimler özellikle reaksiyon şartları ve molekül yapısına bağlı olarak seçilmektedir. *Candida Cylindracea Lipase* (CCL) ve *Candida Rugosa Lipase* (CRL) enzimleri normal laboratuvar şartlarında kolaylıkla reaksiyon verebilmektedirler. Bu enzimler sayesinde özellikle sekonder alkollerin enantiyo selektif korunmasına literatürde sıkça rastlamak mümkündür. İlgili enzimler ticari olarak satın alınabilmekte ve derin dondurucuda uzun süre bozunmadan saklanabilmektedir (Papageorgiou and Benezra 1985).

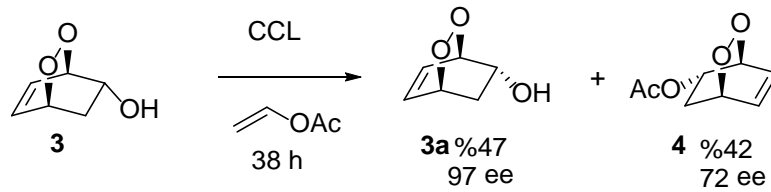


Şekil 2.1. Lipaz enzimi (CRL) kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon

Çizelge 2.1. Lipaz enzimi (CRL) kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon

Süre	2		1b	
	Verim %	ee %	Verim %	ee %
20 dakika	49	94	51	74
6 saat	57	71	43	>99
18 saat	59	48	41	>99

Lipaz enzimi olan *Candida Rugosa lipase* (CRL) kullanılarak vinilasetatlı ortamda yapılan bu çalışmada; ilgili rasemik sekonder alkol bileşiği (**1**) farklı sürelerde kinetik rezolüsyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Süre uzatıldıkça asetat bileşiğinin (**2**) enantiyomerik zenginliği azalırken, sekonder alkol bileşiğinin (**1b**) enantiyomerik zenginliği arttığı gözlenmiştir. Fakat verimler enantiyomerik zenginlikle ters orantılıdır (Chen *et al.* 2006) (Şekil 2.1)

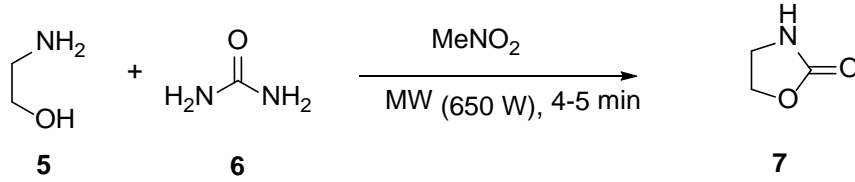


Şekil 2.2. Lipaz enzimi (CCL) kullanılarak yapılan kinetik rezolüsyon

Sekonder alkollerle daha iyi sonuçların (verim ve selektivite) elde edilmesi için proteinlerin doğal seleksiyon gücünün artırılması üzerine çalışmalar devam etmektedir (Christoffers and Baro 2005). Örneğin son yıllarda lipaz enzimi *Candida Cylindracea Lipase* (CCL) ve vinilasetat kullanılarak yapılan çalışmada, endoperoksit içeren bir sekonder alkolün (**3**) kinetik rezolüsyonu sonucu, farklı optikçe saflık ve verimlerle alkol (**3a**) ve asetat (**4**) bileşikleri sentezlenmiştir (Gultekin *et al.* 2004) (Şekil 2.2).

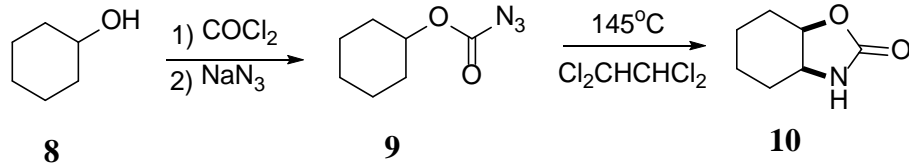
Bu çalışmaların yanı sıra bilgisayar teknolojisinin kullanımı ile enzimlerin aktif kısımlarının aydınlatılma çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir (Chen and Zhu 2013). Bu yolla istenen veriler elde edildikten sonra hangi enzimin hangi reaksiyon ya da reaksiyonlarda daha etkili olabileceği hakkında daha fazla bilgi sahibi olunacağı düşünülmektedir. Genel olarak bakıldığında bu alanda yapılan çalışmaların henüz başlangıç aşamasında olduğu ve zamana ihtiyacı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.2. Oksazolidinonların Sentezleri



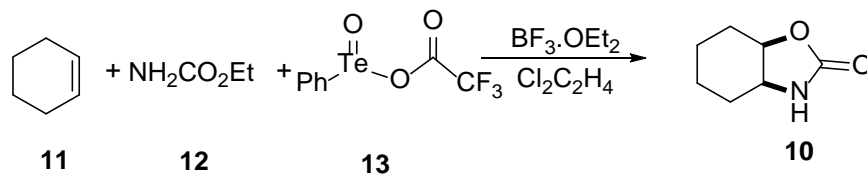
Şekil 2.3. Mikrodalga kullanılarak rasemik oksazolidinon 7'nin sentezi

Bratulescu tarafından yapılan bu çalışmada; oksazolidinon türevi 7 nolu molekül katalitik miktarda nitrometan varlığında üre (6) ve aminoalkol (5) bileşikleri kullanılarak sentezlenmiştir. Çalışma organik çözücü ve metal katalizör olmadan mikrodalgada ortalama 5 dakikada gerçekleştirilmiştir (Bratulescu 2007) (Şekil 2.3).



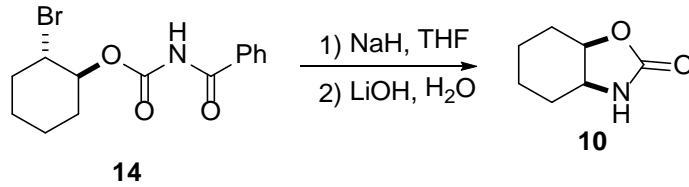
Şekil 2.4. Fosgen kullanılarak rasemik oksazolidinon 10'un sentezi

Oksazolidinonların elde edilme yöntemlerine literatürde sıkça rastlamak mümkündür. Bunlardan biriside sikloheksanol (8) bileşiğinin önce fosgen, sonrada sodyum azid ile reaksiyonu sonucu sikloheksil karbonazit (9) bileşiği sentezlenmiştir. Ardından karbonazit bileşiği yüksek sıcaklıkta tetrakloroetanlı ortamda ısıtıldığında rasemik 10 nolu oksazolidinon bileşiği %90 verimle elde edilmiştir (Das *et al.* 1987; Marais and Meth-Cohn 1987) (Şekil 2.4).



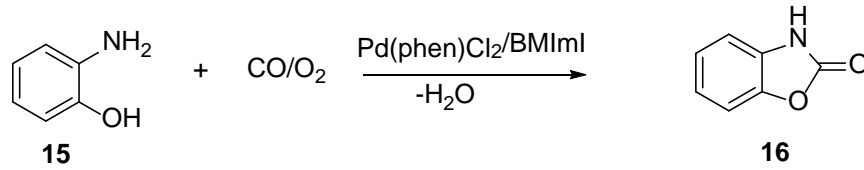
Şekil 2.5. Organotellür bileşiği 13 ile rasemik oksazolidinon 10'un sentezi

Hu ve grubu tarafından yapılan bu çalışmada ise sikloheksen (**11**) bileşiğinin **13** nolu organo tellür bileşiği ile Lewis asiti ve amin esterler (**12**) kullanılan tepkimesinden %86 verim ile **10** nolu oksazolidinon bileşiği sentezlenmiştir (Hu *et al.* 1989) (Şekil 2.5).

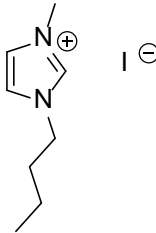


Şekil 2.6. Halohidrin türevi bileşikler ile rasemik oksazolidinon **10**'un sentezi

1987 yılında yapılan çalışmada ise, rasemik 2-bromosikloheksil benzoilkarbammat bileşiğinden (**14**) intramoleküler süstitüsyon reaksiyonu ile %55 verim ile **10** nolu rasemik oksazolidinon bileşiği sentezlenmiştir (Knapp *et al.* 1987) (Şekil 2.6).



BMImI: 1-butil-3-metil-imidazolyum iyodür^f

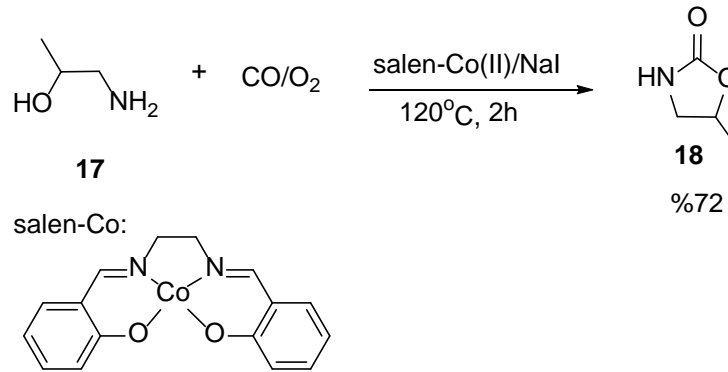


Şekil 2.7. İyonik Sıvılar ile oksazolidinon **16**'nın sentezi

15 nolu β -aminoalkollerin çıkış bileşiği olarak kullanıldığı bir çalışmada ise; palladyum kompleksi katalizörlüğünde iyonik bir sıvı olan 1-butil-3-metil-imidazolyum iyodür (BMImI)'un içerisinde gerçekleştirilen tepkimede su çıkışı sonucu oksidatif siklokarbonilizasyon reaksiyonu sonucu **16** nolu oksazolidinon bileşiği sentezlenmiştir (Li and Xia 2007) (Şekil 2.7).

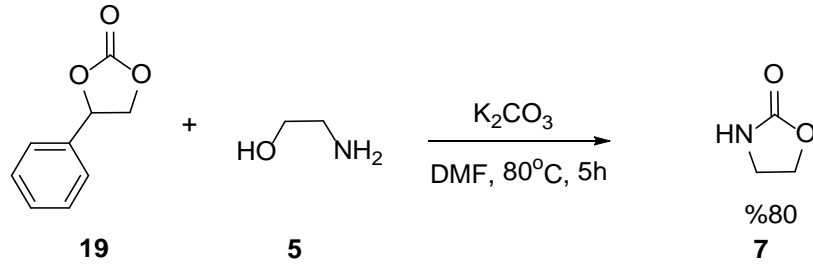
İyonik sıvılar oda sıcaklığında sıvı halde bulunurlar. Tekrar geri kazanılabilir ve kullanılabilir. Ayrıca organik çözücülere göre reaksiyon hızlarını arttırdığı literatürden bilinmektedir (Chauvin and Olivierbourbigou 1995; Leones *et al.* 2013). Birçok reaksiyon için çözücü ve katalizör yardımcısı (Jain *et al.* 2005), elektrokimya alanında batarya (Mendez *et al.* 2010), yakıt (Chrobok *et al.* 2010) ve güneş pilleri için elektrolit (Xue *et al.* 2004), enzimlerin bağlanması için destek madde (Feher *et al.* 2009), ekstraksiyon işlemleri için çözücü (Gonzales *et al.* 2009), gaz kromatografisinde duran faz bileşeni (Armstrong *et al.* 1999), likit kromatografisinde hareketli faz bileşeni (Jackson *et al.* 1999) gibi daha birçok kullanım alanı bulunmaktadır.

Aseton, diklorometan ve su gibi çözücüler moleküler yapıya sahipken iyonik sıvılar pozitif ve negatif yüklü iyonların zayıf bağlanmasından meydana gelirler ve oldukça polar çözücülerdir. Bundan dolayı hem inorganik hemde organik maddelerin büyük bir kısmı için iyi birer çözücüdürler. Örneğin; yağ, protein, yüzey aktif madde, polisakkarit, plastik ve tuz gibi inorganik maddeleri kolayca çözebilirler (Haerens *et al.* 2010).



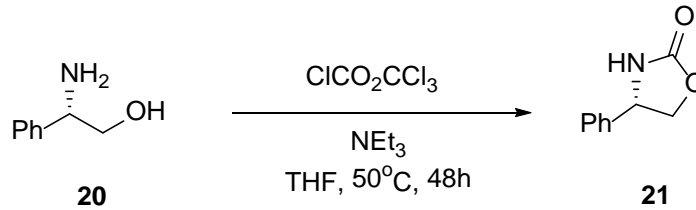
Şekil 2.8. Salen-Co(II) kompleksi ile *rasemik* oksazolidinon **18**'ın sentezi

Liu ve grubu tarafından yapılan bir başka çalışmada ise; β -aminoalkollerin (**17**) karbonmonoksit ve oksijen varlığında katalizör olan salen-Co(II) kompleksi ile oksidatif karbonilasyon sonucu **18** no'lu oksazolidinon bileşiği %72 verimle sentezlenmiştir. Reaksiyon, katalizörsüz yani salen-Co(II) kompleksi olmaksızın denendiğinde gerçekleşmediği gözlenmiştir (Liu *et al.* 2007) (Şekil 2.8).



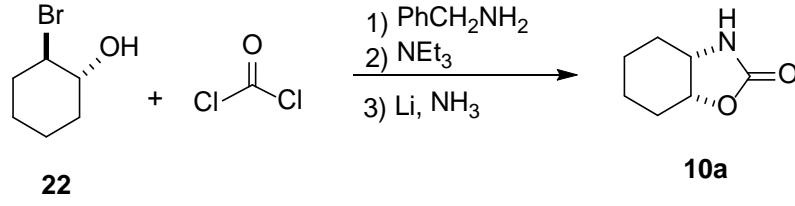
Şekil 2.9. Siklik karbonatlardan oksazolidinon **7**'nin sentezi

2007 yılında yapılan bu çalışmada ise; siklik karbonat (**19**) bileşiği etanolamin (**5**) ve potasyum karbonat varlığında, dimetil formamid çözücüsünde ilgili **7** nolu oksazolidinon bileşiği %80 verimle $80^\circ C$ 'de sentezlenmiştir. Potasyum karbonat kullanılmadığı zaman reaksiyon veriminin %8'lere kadar düştüğü gözlenmiştir (Xiao *et al.* 2007) (Şekil 2.9).



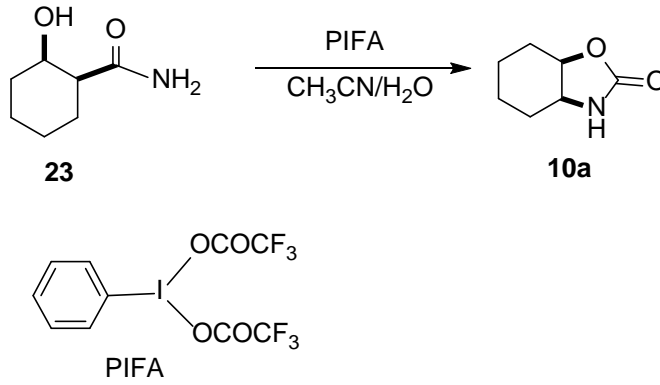
Şekil 2.10. Açıl klorür ile optikçe saf oksazolidinon **21**'in sentezi

Rasemik olarak gerçekleştirilen oksazolidinon çalışmaları asimetric sentezlere nazaran daha az ilgi görmüştür. Asimetric çalışmaların önemi biyolojik aktiviteye sahip olmalarıdır. Bu yüzden kiral çalışmalar literatürde çok fazla rağbet görmektedir. Böyle bir asimetric çalışmada, Alouane ve grubu açıl klorür optikçe saf aminalkol bileşiği (**20**) ile reaksiyonu sonucu optikçe saf oksazolidinon türevi bileşiğini (**21**) gram ölçekli hazırlanması, 2006 yılında literatüre kazandırılmıştır (Alouane *et al.* 2006) (Şekil 2.10).



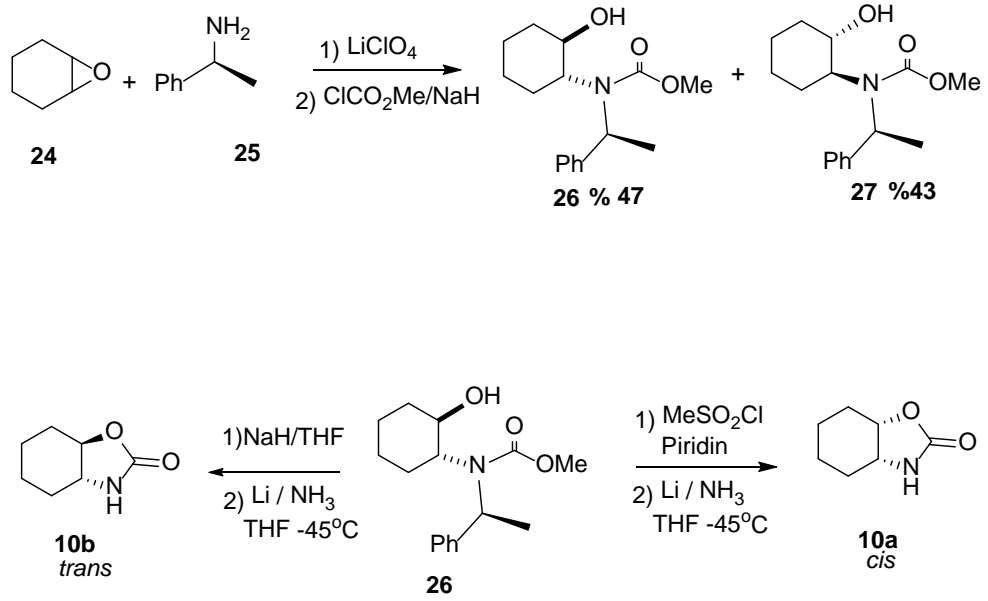
Şekil 2.11. *trans*-Halohidrin bileşiği **22** kullanılarak *cis*-oksazolidinon **10a**'nın sentezi

trans-Halohidrin bileşiği **22** fosgen ve benzilamin kullanılarak oksazolidinon *N*-benzilkarbamat bileşiğine dönüştürülmüştür. Ardından benzilkarbamatın Li/NH₃ varlığında hidrolizi gerçekleştirilerek rasemik *cis*-oksazolidinon **10a** bileşiği elde edilmiştir. Bu çalışmada fosgenin toksik olması dezavantajdır (Das 1988) (Şekil 2.11).



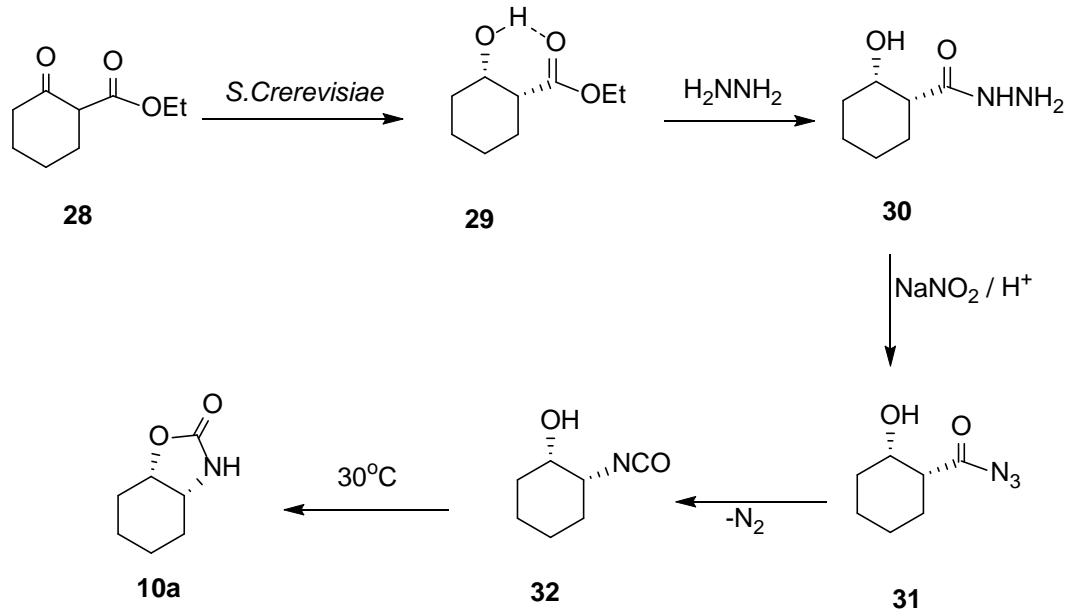
Şekil 2.12. Hipervalent iyot bileşiği ile *cis*-oksazolidinon (**10a**) sentezi

Oksazolidinonların sentezinde kullanılan reaktiflerden biri de, hipervalent iyot (III) bileşiği olan PIFA ([Bis(trifluoroasetoksi)iyodo]benzen), *cis*-2-hidroksisikloheksan-1-karboksiamid bileşiği (**23**) ile Hoffmann düzenlenmesi sonucu izosiyanat bileşiğine, ardından molekül içi sübsitüsyonu sonucu *cis*-oksazolidinon bileşiği **10a** %88 verim ile sentezlenmiştir (Yu *et al.* 2001) (Şekil 2.12).



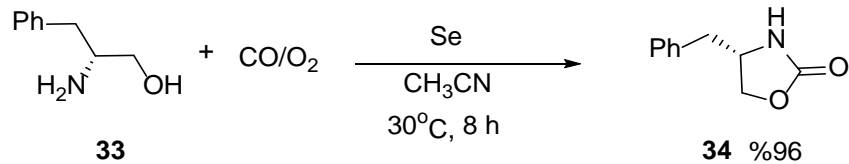
Şekil 2.13. Diastereomerlerine çevrilerek *cis* ve *trans*-oksazolidinonların (**10a** ve **10b**) sentezi

Enantiyomerleri saflaştırılma metodlarından biri de diastereomerlerine çevirmektir. Bilindiği üzere diastereoizomerlerin kromatografik ayrımı mümkündür. 1997 yılında yapılan bir çalışmada, optikçe saf (*S*)-1-feniletan-1-amin (**25**) epoksit açılmasında kullanılarak iki diastereomerik izomer **26** ve **27** oluşturulmuştur. Kromatografik olarak saflaştırılan iki stereoizomerden **26** nolu bileşik sodyum hidrür ile enolatına çevrilmiştir. Oluşan enolat molekül içi sübsitüsyonu ile karbonil gurubuna atağı sonucu *trans*-oksazolidinon bileşiği (**10b**) sentezlenmiştir. *cis*-Oksazolidinon bileşiğini (**10a**) sentezlemek için ise metan sülfonil klorür piridinli ortamda alkol kolay çıkan grup olan mesilatına çevrilmiş ve *cis*-oksazolidinon bileşiği **10a** elde edilmiştir. (deParrodi *et al.* 1997) (Şekil 2.13).



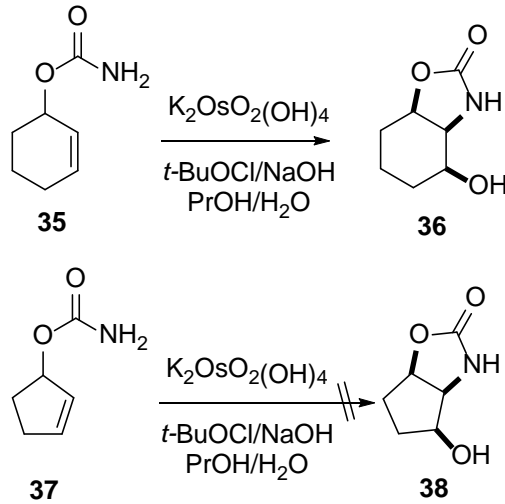
Şekil 2.14. Kinetik rezolüsyon ile optikçe saf *cis*-oksazolidinon **10a**'nın sentezi

Kinetik rezolüsyon ile yapılan bir diğer çalışma ise; α -ketoazitler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle göre ilk önce β -ketoester **28** nolu bileşiğinin karbonil grubu *S. Crerevisiae* enzimi ile enantiyoselektif olarak indirgenerek **29** nolu β -hidroksi ester bileşiği elde edilmiş ve hidrazinle reaksiyonu sonucu karbohidrazin **30** nolu bileşik sentezlenmiştir. Ardından $NaNO_2$ ile asidik ortamda karbohidrazinin reaksiyonu sonucu α -ketoazit **31** nolu bileşik sentezlenerek, Curtius düzenlenmesi sonucu **32** nolu izosiyanat bileşiği elde edilmiştir. Ardından **32** nolu bileşiğin ısıtılması sonucu optikçe saf *cis*-oksazolidinon bileşiği **10a** %87 verim ile sentezlenmiştir (Bertau *et al.* 2001) (Şekil 2.14).



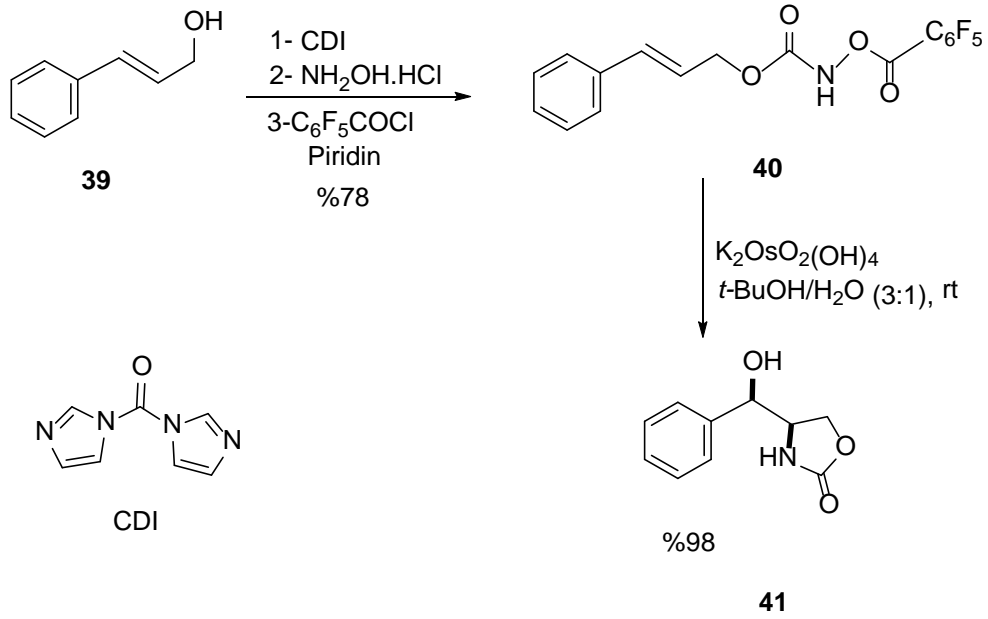
Şekil 2.15. Selenyum katalizli siklokarbonilizasyon ile oksazolidinon **34**'ün sentezi

Optikçe saf β -aminoalkollerin (**33**) selenyum katalizli siklokarbonilizasyonu karbonmonoksit ve oksijen (10:1) varlığında, asetonitril içerisinde 30°C’de 8 saatte ilgili optikçe saf **34** nolu oksazolidinon bileşiği %96 verimle sentezlenmiştir. Oksijensiz ortamda reaksiyonun gerçekleşmediği gözlenmiştir (Li *et al.* 2007) (Şekil 2.15).



Şekil 2.16. Potasyum osmat(IV) dihidrat ile oksazolidin **36**'nın sentezi

35 nolu karbamat bileşiği *tert*-butil hipoklorit ve sodyum hidroksit varlığında, katalitik miktarda potasyum osmat(IV) dihidrat ile reaksiyonu sonucu **36** nolu oksazolidinon %61 verimle sentezlenmiştir. Aynı yöntemle **38** nolu oksazolidinon bileşiği sentezlenememiştir. Bunun sebebi olarak beş halkalı aminohidroksilasyon reaksiyonunun gergin halkalı oluşundan kaynaklandığı rapor edilmiştir (Donohoe *et al.* 2002).



Şekil 2.17. Potasyum osmat(IV) dihidrat ile oksazolidin **41**'in sentezi

Donohoe ve grubunun yaptığı bir başka çalışmada ise, alil alkol **39**, *N,N'*-karbonildiimidazol (CDI) ve hidroksil amin ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) ile reaksiyonunun ardından benzoil klorür ile açilasyonu sonucu ilgili **40** nolu karbamat bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. **40** nolu benzoil karbamat bileşiğinin potasyum osmat(IV) dihidrat ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$) ile oksidasyonu ile gerçekleştirilmiş ve **41** nolu rasemik oksazolidinon bileşiği %98 verim ile elde edilmiştir. Şekil 2.16'da görüldüğü gibi reaksiyon hem ılıman şartlarda hem de yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin avantajlarından biri de potasyum osmat(IV) dihidratın, osmiyum tetraoksit gibi toksik etkiye sahip olmamasıdır (Donohoe *et al.* 2007) (Şekil 2.17).

2.2. Çalışmanın Amacı

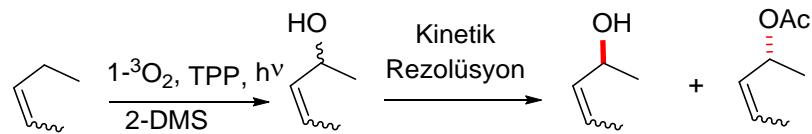
Tez kapsamında, yeni bir yaklaşımla optikçe saf oksazolidinonların sentezi hedeflenmektedir. Oksazolidinonlar, amino alkollerin korunmuş şekilleridir ve sentetik organik kimyada kiral yardımcıları olarak bilinirler. Ayrıca oksazolidinonlar, antibiyotik ve antibakteriyal olarak bilinen birçok ilacın iskelet yapılarında bulunmaktadır. Bir ilacın optikçe saf olmasının örnekleri, günümüzde daha iyi bilinmektedir.

Optikçe saf oksazolidinon sentezleri için ilk önce ilgili alkenlerden fotooksjenasyon reaksiyonu sonucu ilgili rasemik sekonder alilik hidroperoksitler, ardından rasemik sekonder alilik hidroperoksitin indirgenmesi sonucu ilgili rasemik sekonder alil alkollerin sentezleri gerçekleştirilecektir. Bu rasemik sekonder alilik alkoller çeşitli lipaz enzimleri kullanılarak (CRL ve CCL) kinetik rezolüsyonu sonucu optikçe saf sekonder alilik alkoller sentezlenecektir. Bu reaksiyon ile tek bir merkezde optikçe saflık sağlanmış olacaktır. Sentezlenecek olan optikçe saf sekonder alilik alkollerden potasyum osmat(IV) dihidrat ($K_2OsO_2(OH)_4$) ile oksidasyonundan ilgili optikçe saf oksazolidinonların sentezi gerçekleştirilecektir.

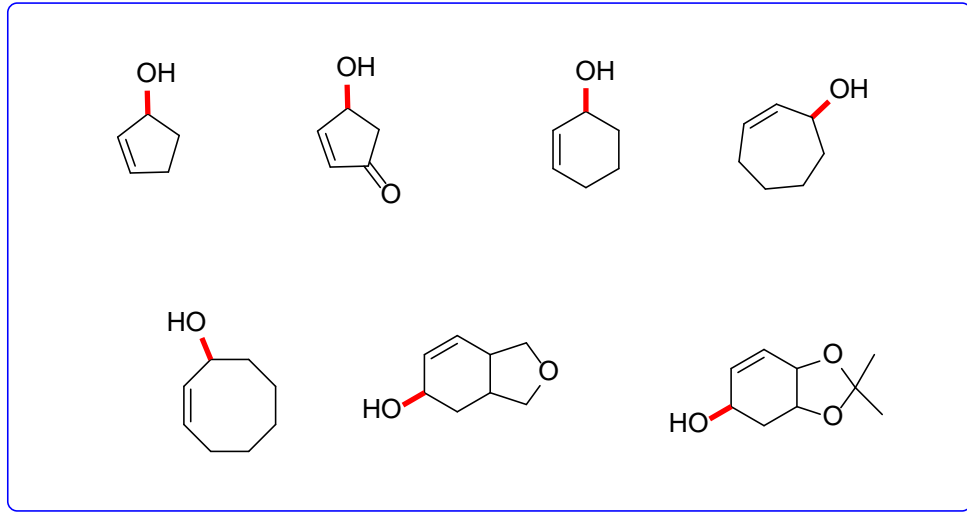
Optikçe saf bileşikleri sentezlemek veya satın almak pahalı olduğu için ilk olarak rasemik sentezleri gerçekleştirilecek ve daha sonra optikçe saf oksazolidinon sentezleri yapılacaktır. Çünkü rasemik olarak sentezlenecek sekonder alilik alkollerde karşılaşılabilecek güçlükler, çalışmamızın optikçe saf basamaklarında kolaylıklar sağlayacaktır.

Çalışma planımızı dört başlık halinde sıralarsak;

- 1- Rasemik sekonder alilik alkollerin sentezi,
- 2- Rasemik sekonder alilik alkollerin çeşitli lipaz enzimleri ile enzimatik rezolüsyonu
- 3- Potasyum osmat(IV) dihidrat ile rasemik sekonder alilik alkollerin oksidasyonu ile rasemik oksazolidinonların sentezi,
- 4- Potasyum osmat(IV) dihidrat ile enantiyosaf alilik alkollerin oksidasyonları ile optikçe aktif oksazolidinonların sentezleri,

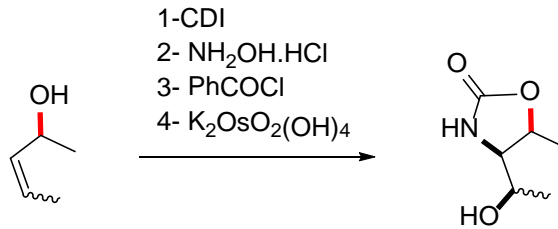


Şekil 2.18. Sentezlenecek optikçe saf sekonder alilik alkollerin sentez planı

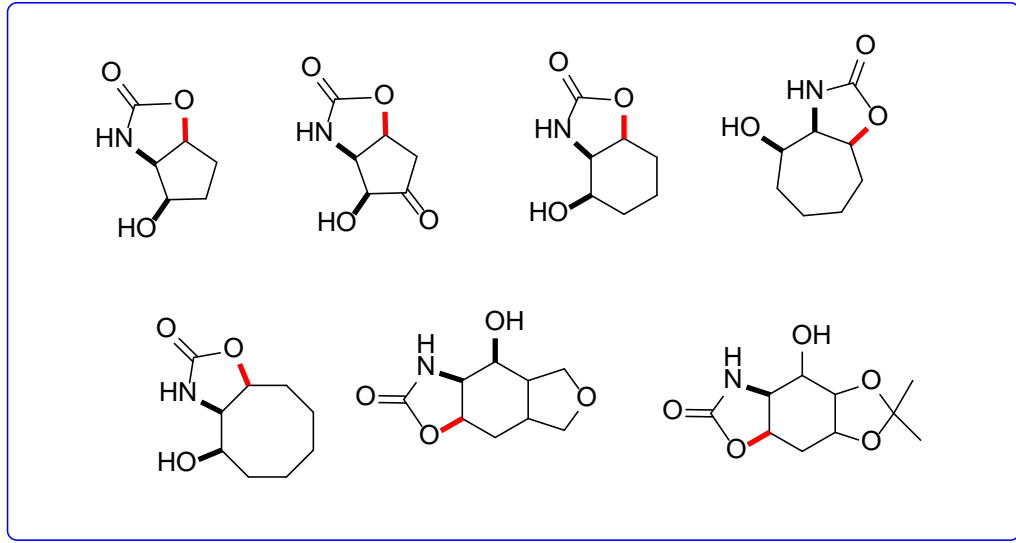


Şekil 2.19. Sentezlenmesi planlanan optikçe saf sekonder alilik alkol bileşikleri

Şekil 2.19’da belirtilen rasemik alilik alkollerin sentezlerinin çoğu literatürde bilinmektedir. Bizde bu literatürlerden faydalanarak rasemik alilik alkoller sentezi gerçekleştirilenecek ve bu bileşiklerin çeşitli lipaz enzimleri ile kinetik rezolüsyonu sonucu optikçe saf alilik alkollere dönüştürülmesi sağlanacaktır.



Şekil 2.20. Sentezlenecek optikçe saf oksazolidinon bileşiklerinin sentez planı



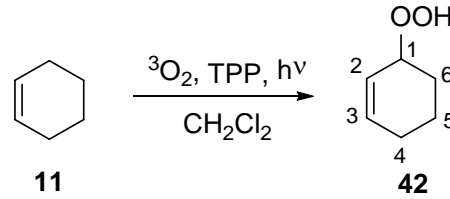
Şekil 2.21. Sentezlenmesi planlanan optikçe saf oksazolidinon bileşikleri

Optikçe aktif sekonder alilik alkol bileşiklerinin çeşitli transformasyon reaksiyonları gerçekleştirilerek optikçe aktif oksazolidinon türevlerine dönüştürülmesi hedeflenmektedir. Literatürde optikçe saf oksazolidinon bileşiklerine nadiren rastlanmaktadır. Bu sentez yöntemi literatürde rasemik olarak gerçekleştirilmiştir. Bizde kinetik rezolüsyonu sonucu enantiyomerikçe zengin alil alkol bileşiklerimizden optikçe saf oksazolidinon bileşiklerinin sentezi literatüre kazandırılacaktır.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

Siklik olefinlerin singlet oksijen ile en-katılma reaksiyonları yapılarak rasemik sekonder alilik hidroperoksitlerin sentezi ve alilik hidroperoksitlerinde indirgenmesi ile de rasemik sekonder alilik alkollerin sentezleri gerçekleştirildi. Sentezlenen rasemik sekonder alilik alkoller kinetik rezolüsyonu ile optikçe saf sekonder alilik alkollere çevrildi. Ardından optikçe saf sekonder alilik alkollerin transformasyon reaksiyonları sonucu optikçe saf *cis*-oksazolidinonların sentezi gerçekleştirildi.

3.1. Rasemik 3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (42) Bileşiğinin Sentezi

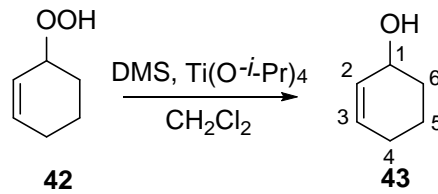


Şekil 3.1. Rasemik 3-hidroperoksi sikloheks-1-en (42) bileşiğinin sentezi

Siklohekzen (11) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınılandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı, %45 verim ile rasemik 3-hidroperoksi sikloheks-1-en (42) bileşiği elde edildi. Rasemik 3-hidroperoksi sikloheks-1-en bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde hidroperoksi grubu (-OOH proton) δ =7.96 ppm'de geniş singlet olarak rezonans olmaktadır. Olefinik protonlardan H2 protonu daha aşağı alanda δ =6.01 ppm'de multipler şeklinde rezonans olurken diğer olefinik H3 protonu δ =5.73 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. H1 protonu ise, hem olefin hem de hidroperoksit grubunun etkisinden dolayı aşağı alanda δ =4.48 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki H4, H5 ve H6 protonları (6 proton) ise δ =1.22-2.14 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuşturlardır. Rasemik 3-hidroperoksit sikloheks-1-en bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumdaki 6 sinyal yapı ile uyum içerisindedir.

Olefinik C2 ve C3 karbonları $\delta = 126.1$, $\delta = 135.3$ ppm'de, hidroperoksinin bağılı olduğu C1 karbonu $\delta = 80.4$ ppm'de, metilenik C4, C5 ve C6 karbonları $\delta = 28.4$, 27.3 ve 20.4 ppm'de rezonans olmuşlardır (Chambers *et al.* 1996).

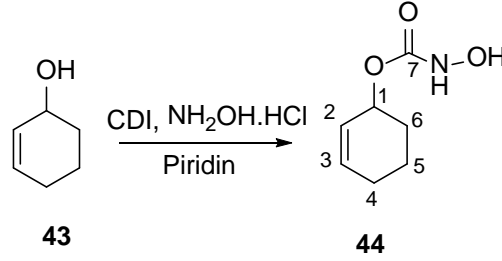
3.2. Rasemik Siklohekzenol (43) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.2. Rasemik siklohekz-2-enol (43) bileşiğinin sentezi

Rasemik 3-hidroperoksi siklohekz-1-en (42) bileşiği metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10 CH₂Cl₂:hekzan ile saflaştırıldı. Rasemik siklohekz-2-enol (43) bileşiği %85 verimle elde edildi. Rasemik siklohekz-2-enol (43) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde olefinik protonlardan H2 protonu daha aşağı alanda $\delta = 5.78$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olurken, diğer olefinik H3 protonu $\delta = 5.76$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. H1 protonu ise, hem olefin hem de hidroksi grubunun etkisinden dolayı $\delta = 4.15$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki H4, H5 ve H6 protonları (6 proton) ise $\delta = 1.54-2.02$ ppm'leri arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Rasemik siklohekz-2-enol bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumdaki 6 sinyal yapı ile uyum içerisindedir. Olefinik C2 ve C3 karbonları $\delta = 130.2$, $\delta = 130.6$ ppm'de, hidroksi grubunun bağılı olduğu C1 karbonu $\delta = 65.7$ ppm'de, metilenik C4, C5 ve C6 karbonları $\delta = 32.2$, 25.2 ve 19.2 ppm'de rezonans olmuşlardır (Parladar *et al.* 2006; Tay *et al.* 2013).

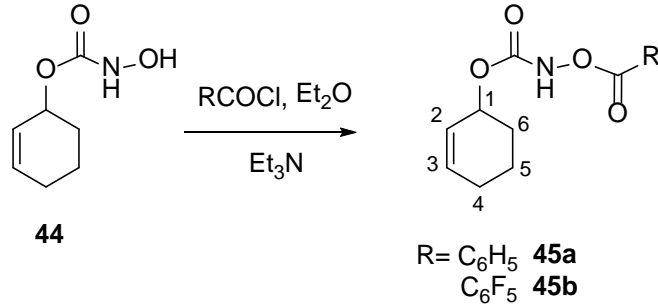
3.3. Rasemik Sikloheks-2-en Hidroksikarbamat (44) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.3. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (44) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloheks-2-enol bileşiği (43) piridinde çözüldü. *N,N'*-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon karışımı yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat bileşiği (44) %75 verimle elde edildi. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (44) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karbamat grubundaki (-NH) proton δ =7.12 ppm'de geniş singlet olarak rezonans olurken, olefinik protonlardan H2 protonu karbamat grubunda etkisi ile daha aşağı alanda, δ =5.97 ppm'de multipler şeklinde rezonans olurken, diğer olefinik H3 protonu δ =5.74 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. H1 protonu ise, hem olefin hem de karbamat grubunun etkisinden dolayı δ =5.20 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki H4, H5 ve H6 protonları (6 proton) ise δ =1.21-2.15 ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumundaki 7 sinyal yapı ile uyum içerisindedir. Karbamat karbonili C7 δ =159.4 ppm'de rezonans olurken, olefinik C2 ve C3 karbonları δ =133.4, δ =125.5 ppm'de, karbamatın bağlı olduğu C1 karbonu δ =70.3 ppm'de, metilenik C4, C5 ve C6 karbonları δ =31.0, 29.9 ve 28.6 ppm'de rezonans olmuşlardır. Bu bileşik literatürde izole edilmemiştir.

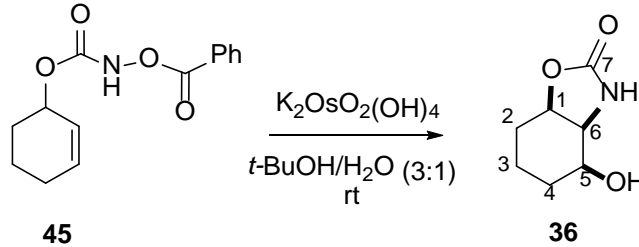
3.4. Rasemik Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.4. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (45) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (44) bileşiği 10 mL dietileter’de çözülerek 0°C’de Et₃N ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına benzoil klorür (C₆H₅COCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (45a) bileşiği %68 verimle sentezlendi. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (45a) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karbamat grubundaki (–NH) proton δ =8.36 ppm’de geniş singlet olarak rezonans olurken, aromatik 5H protonları δ =8.09 ppm’de, δ =8.09 ppm’de ve δ =7.63 ppm’de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Olefinik protonlardan H2 protonu karbamat grubunun etkisi ile daha aşağı alanda δ =5.98 ppm’de multipler şeklinde rezonans olurken diğer olefinik H3 protonu δ =5.77 ppm’de multipler şeklinde rezonans olmuştur. H1 protonu ise, hem olefin hemde karbamat grubunun etkisinden dolayı δ =5.30 ppm’de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki H4, H5 ve H6 protonları (6 proton) ise δ =1.60-2.07 ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumundaki 12 sinyal yapı ile uyum içerisindedir. Aromatik, olefinik ve karbonil karbonları δ =165.9, 156.4, 134.2, 133.6, 130.0, 128.7, 126.8 ve 124.9 ppm’de rezonans olmuştur. C1 karbonu δ =71.0 ppm’de, metilenik C4, C5 ve C6 karbonları δ =28.2, 24.8 ve 18.6 ppm’de rezonans olmuşlardır (Donohoe *et al.* 2007).

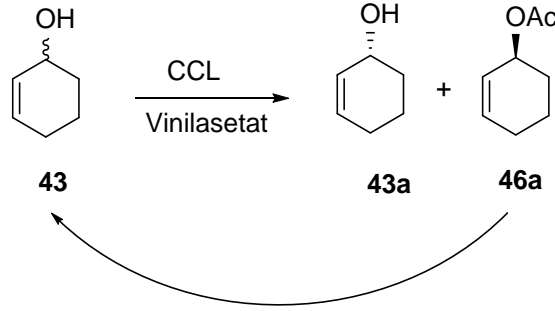
3.5. Rasemik 4-Hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on (36) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.5. Rasemik 4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on (36) bileşiğinin sentezi

Rasemik siklohekz-2-en benzoksikarbamat (**45a**) bileşiği *t*-butanol:H₂O'da (3:1) çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Su içerisinde katalitik miktarda potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Rasemik 4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on (**36**) bileşiği %98 verimle elde edildi. Rasemik 4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on (**36**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karbamat halkasındaki oksijen atomunun bağlı olduğu karbon atomunun protonu H1 daha aşağı alanda δ =4.70 ppm'de multipler şeklinde rezonans olurken, NH grubunun bağlı olduğu karbon atomunun protonu H6 δ =3.92 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. –OH grubunun bağlı olduğu karbon atomunun protonu H5 ise δ =3.84 ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki diğer protonları H2, H3 ve H4 (6 proton) ise δ =1.25-2.18 ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Rasemik 4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumundaki 7 sinyal yapı ile uyum içerisindedir. Karbamat karbonili C7 δ =160.4, diğer karbonları δ =76.2, 68.4, 55.8, 27.2, 26.0 ve 16.3 ppm'de rezonans olmuştur (Donohoe *et al.* 2007).

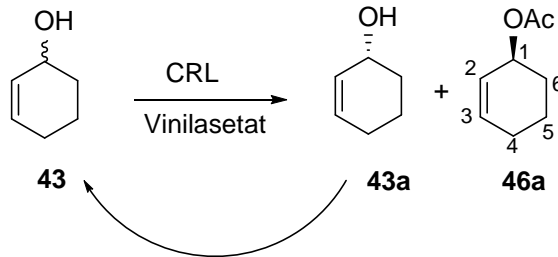
3.6. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CCL (*Candida Cylindrica Lipase*) İle Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu



Şekil 3.6. (R)-(+)-Sikloheks-2-enol (43a) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloheks-2-enol (43) bileşiği vinil asetat içinde, CCL enzimi ilave edildi. 10°C de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon ¹H-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 (43a) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede 43a bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = 16.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlenirken, *S* izomer olan asetat molekülünün (46a) çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -4.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

3.7. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu



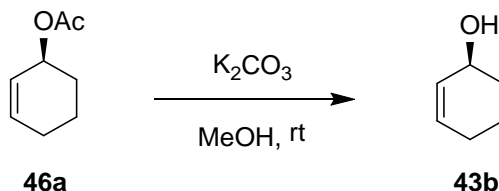
Şekil 3.7. (S)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (46a) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloheks-2-enol (**43**) bileşiği vinil asetat ilave edilerek, CRL enzimi ilave edildi. 10 °C de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon ¹H-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 %20 etilasetat/*n*-hekzan karışımı ile ayrıldı. (*S*)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (**46a**) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede **46a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -60.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi. Polarimetrede **43a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = 10.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

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

(*S*)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (**46a**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde olefinik protonlardan H2 protonu daha aşağı alanda $\delta = 5.91$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olurken diğer olefinik H3 protonu $\delta = 5.65$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. H1 protonu ise, hem olefin hem de hidroksi grubunun etkisinden dolayı $\delta = 5.27$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuştur. Moleküldeki asetat metil grubu ise $\delta = 2.02$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Moleküldeki H4, H5 ve H6 protonları (6 proton) ise $\delta = 1.57-1.99$ ppm'leri arasında multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Rasemik sikloheks-2-enol bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumdaki 8 sinyal yapı ile uyum içerisindedir. Karbonil karbonu $\delta = 171.1$ ppm'de rezonans olurken, olefinik C2 ve C3 karbonları $\delta = 132.9$, $\delta = 125.8$ ppm'de, hidroksit grubunun bağlı olduğu C1 karbonu $\delta = 68.3$ ppm'de, metil ve metilenik karbonları $\delta = 28.5$, 25.1, 21.6 ve 19.0 ppm'de rezonans olmuşlardır.

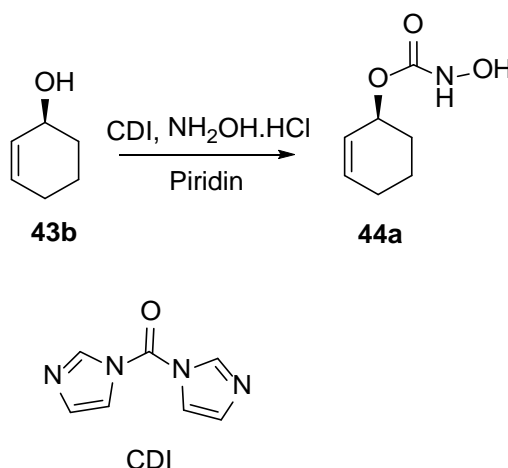
3.8. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol (43b) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.8. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol (**43b**) bileşiğinin sentezi

(S)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (**46a**) bileşiği metanol içerisinde çözüldükten sonra potasyum karbonat ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etilasetat/hekzan karışımı ile ayrıldı. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol (**43b**) izole edildi. Polarimetrede **43b** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -56.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi. Literatürde $[\alpha]_D^{25} = -117.1$ (*c* 2.0, CHCl₃) (S)-Sikloheks-2-enol olarak belirlenmiştir (Trost *et al.* 1995).

3.9. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol Hidroksikarbamat (44a) Bileşiğinin Sentezi

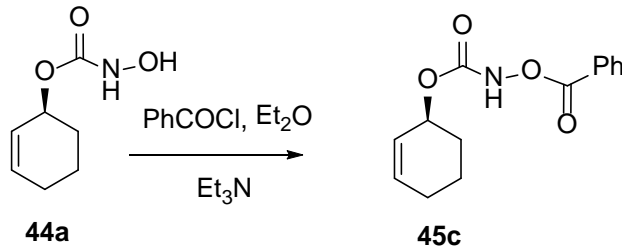


Şekil 3.9. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol hidroksikarbamat (**44a**) bileşiğinin sentezi

(S)-(-)-Alilik alkol **43b** bileşiği piridinde çözüldü. *N,N'*-karbonildiimidazol (CDI) ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra

hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C’de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. **44a** nolu (*S*)-(-)-alilik karbamat %75 verimle elde edildi. Polarimetrede **44a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -63.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

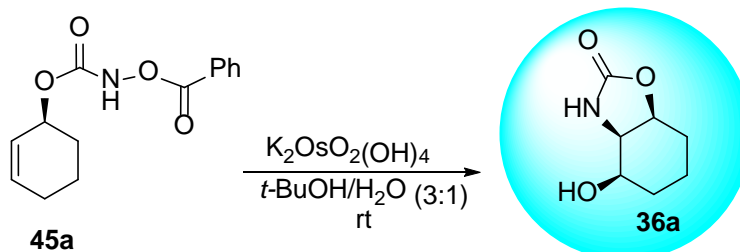
3.10. (*S*)-(-)-Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (**45c**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.10. (*S*)-(-)-Sikloheks-2-en benzoksikarbamat (**45c**) bileşiğinin sentezi

44a nolu (*S*)-(-)-alilik karbamat dietileter’de çözülerek 0°C’de trietilamin ilave edilerek, manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. (*S*)-(-)-Sikloheks-2-en benzoksikarbamat (**45c**) bileşiği %68 verimle sentezlendiği ve polarimetrede **45c** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -72.3$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

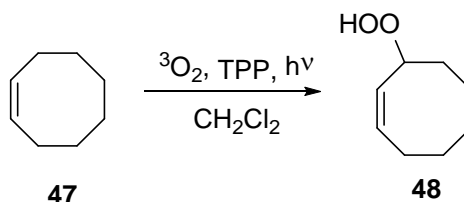
3.11. (3aR,4R,7aS)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (36a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.11. (3aR,4R,7aS)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (36a) bileşiğinin sentezi

(S)-(-)-Sikloheks-2-en benzoksikarbamat (45c) bileşiği (3:1) *t*-butanol:H₂O'da çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Su içerisinde katalitik miktarda potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörden uzaklaştırıldı. (3aR,4R,7aS)-(-)-4-hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (36a) bileşiği %98 verimle elde edildi. Polarimetrede 36a bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -58.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

3.12. Rasemik 3-Hidroperoksi sikloekt-1-en (48) Bileşiğinin Sentezi

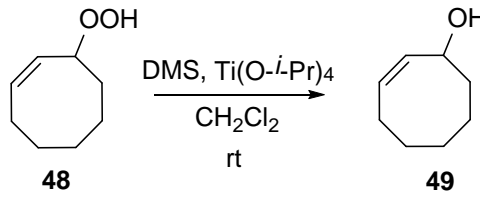


Şekil 3.12. Rasemik 3-hidroperoksi sikloekt-1-en (48) bileşiğinin sentezi

Sikloekten (47) bileşiği metilen klorür'de çözülerek, katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba

ile ışınlandırıldı. Reaksiyona, 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verim ile rasemik 3-hidroperoksi sikloekt-1-en (**48**) bileşiği elde edildi (Chambers *et al.* 1996).

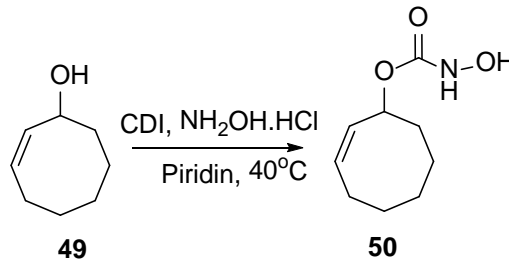
3.13. Rasemik Sikloekt-2-enol (**49**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.13. Rasemik sikloekt-2-enol (**49**) bileşiğinin sentezi

Rasemik 3-hidroperoksi sikloekt-1-en (**48**) bileşiği metilen klorür'de çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10 CH₂Cl₂/hekzan ile saflaştırıldı. Rasemik sikloekt-2-enol bileşiği (**49**) %85 verimle elde edildi.

3.14. Rasemik Sikloekt-2-en hidroksikarbamat (**50**) Bileşiğinin Sentezi

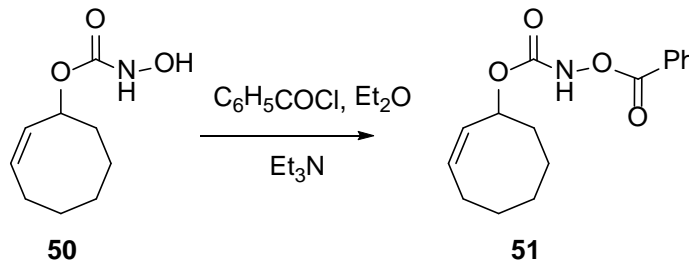


Şekil 3.14. Rasemik sikloekt-2-en hidroksikarbamat (**50**) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloekt-2-enol bileşiği (**49**) 50 mL piridinde çözümlenerek, *N,N'*-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona,

40°C’de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloekt-2-en hidroksikarbamat bileşiği (**50**) %75 verimle elde edildi.

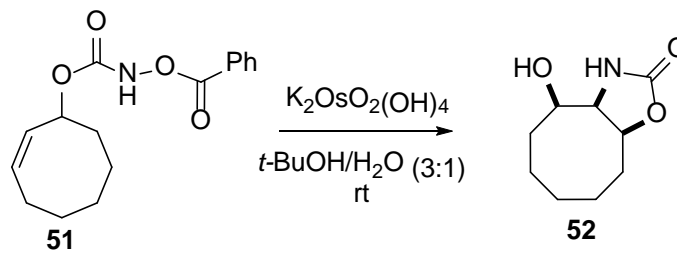
3.15. Rasemik Sikloekt-2-en Benzoksikarbamat (**51**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.15. Rasemik sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51**) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloekt-2-en hidroksikarbamat (**50**) bileşiği Et_2O ’da çözülerek 0°C’de Et_3N ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51**) bileşiği %70 verimle sentezlendiği belirlendi.

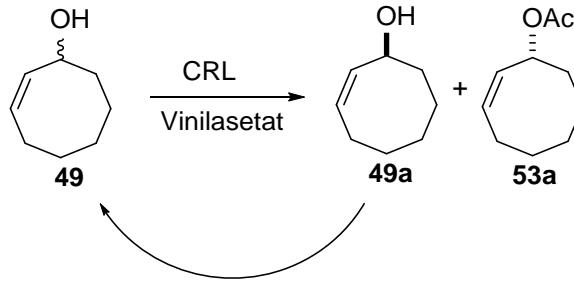
3.16. Rasemik 4-Hidroksioktahidrosikloektan[d]okzazol-2(3H)-on (**52**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.16. Rasemik 4-hidroksioktahidrosikloektan[d]okzazol-2(3H)-on (**52**) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51**) bileşiği (3:1) *t*-butanol:H₂O'da çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Su içerisinde katalitik miktarda potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Rasemik 4-hidroksioktahidrosikloektan[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (**52**) bileşiği %78 verimle elde edildi (Donohoe *et al.* 2002).

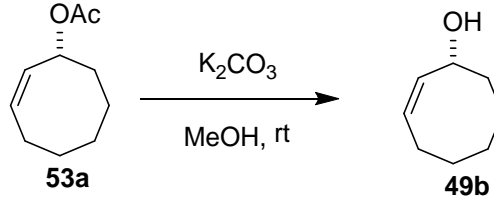
3.17. Rasemik Sikloektanol (**49**)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Kinetik Enzimatik Rezolüsyonu



Şekil 3.17. (*R*)-(-)-Sikloekt-2-en asetat (**53a**) bileşiğinin sentezi

Rasemik sikloekt-2-enol (**49**) bileşiği vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine CRL enzimi ilave edildi, 10 °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 kağıdından 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*)-(-)-Sikloekt-2-en asetat (**53a**) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede **53a** nolu bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -27.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi. **49a** bileşiğinin polarimetrede çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = 0.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak tespit edildi. Kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra tekrar enantiomerikçe zenginleştirmek için kinetik enzimatik rezolüsyon yapıldı.

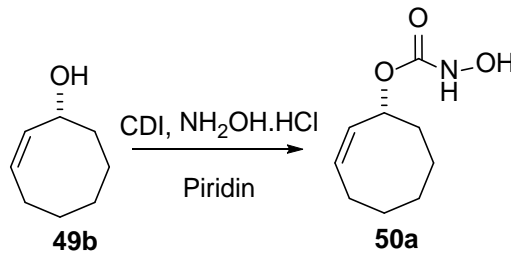
3.18. (R)-(-)-Siklookt-2-en Asetat (53a) Bileşiğinin Metanolizasyonu



Şekil 3.18. (R)-(-)-Siklookt-2-enol (**49b**) bileşiğinin sentezi

(R)-(-)-Siklookt-2-en asetat (**53a**) bileşiği metanol ilave edilerek çözüldü. Ardından K_2CO_3 ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etilasetat/n-hekzan karışımı ile ayrıldı. (R)-(-)-Siklookt-2-enol (**49b**) %95 verimle izole edildi. Polarimetrede **49b** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -25.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2) olarak belirlendi. Literatürde (S)-2-siklookten-1-ol $[\alpha]_D^{25} = 51.2$ (c 6.52, CH_2Cl_2) olarak belirlenmiştir (Whitesell *et al.* 1990).

3.19. (R)-(-)-Siklookt-2-en Hidroksikarbamat (50a) Bileşiğinin Sentezi

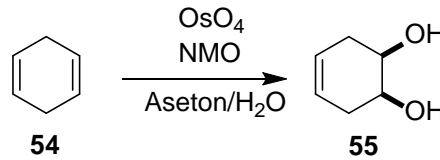


Şekil 3.19. (R)-(-)-Siklookt-2-en hidroksikarbamat (**50a**) bileşiğinin sentezi

(R)-(-)-Siklookt-2-enol bileşiği (**49b**) piridinde çözümlenerek, *N,N'*-karbonildiimidazol ilavesinin ardından reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (R)-(-)-Siklookt-2-en

(*R*)-(-)-Sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51a**) bileşiği (3:1) *t*-butanol:H₂O'da çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Su içerisinde katalitik miktarda potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. (3*aS*,4*S*,9*aR*)-(-)-4-hidroksioktahidrosikloektan[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (**52a**) bileşiği %78 verimle elde edildi. Polarimetrede **52a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -28.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

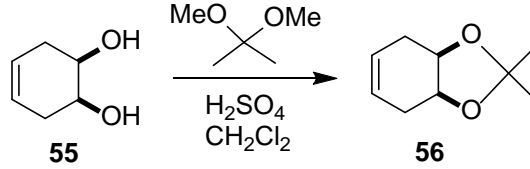
3.22. *mezo*-1,2-Diol Sikloheks-4-en (**55**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.22. *mezo*-1,2-diol sikloheks-4-en (**55**) bileşiğinin sentezi

1,4-Sikloheksadien (**54**) asetonda çözümlenerek manyetik olarak oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımına ekivalent miktarda *N*-metil morfolin oksit suda çözümlenerek ilave edildi. Daha sonra manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına katalitik miktarda OsO₄ ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat devam edildi ve molekül %84 verimle *mezo*-1,2-diol sikloheks-4-en (**55**) bileşiği elde edildi (Maras *et al.* 1998).

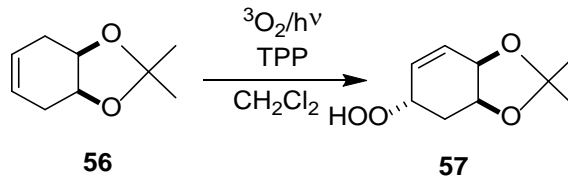
3.23. *mezo*-2,2-Dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (56) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.23. *mezo*-2,2-Dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**56**) bileşiğinin sentezi

mezo-1,2-diol sikloheks-4-en (**55**) bileşiği metilen klorürde çözülerek ekivalent miktarda 2,2-dimetoksipropan ilave edildi ve reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına derişik H₂SO₄ eklenip oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra NaHCO₃ ilave edilerek katı kısım süzöldü. Çözöcü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra %85 verimle *mezo*-2,2-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**56**) bileşiği sentezlendi (Maras *et al.* 1998).

3.24. Rasemik 5-Hidroperoksi 2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**57**) Bileşiğinin Sentezi

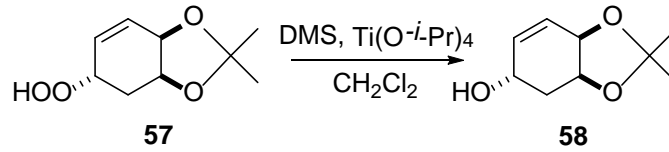


Şekil 3.24. Rasemik 5-hidroperoksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**57**) bileşiğinin sentezi

mezo-2,2-dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**56**) bileşiği metilen klorürde çözölererek, katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözöcüsü evaporatörde

uzaklaştırıldı. %89 verim ile rasemik 5-hidroperoksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**57**) bileşiği elde edildi (Maras *et al.* 1998).

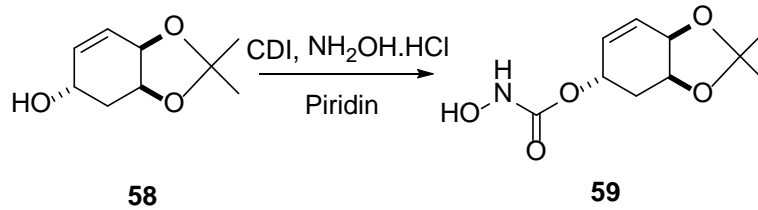
3.25. Rasemik 5-Hidroksi 2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**58**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.25. Rasemik 5-hidroksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**58**) bileşiğinin sentezi

Rasemik 5-hidroperoksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**57**) bileşiği metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH₂Cl₂/hekzan ile saflaştırıldı. Rasemik 5-hidroksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3] diokzol bileşiği (**58**) %87 verimle elde edildi.

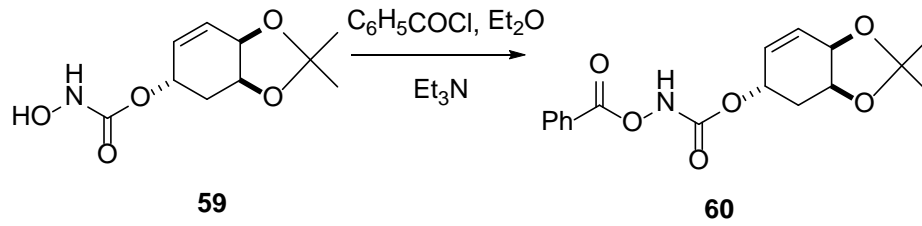
3.26. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (**59**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.26. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (**59**) bileşiğinin sentezi

Rasemik 5-hidroksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol bileşiği (**58**) piridinde çözümlenerek, *N,N'*-karbonildiimidazol ilave edildi. Reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat molekülü (**59**) %75 verimle elde edildi.

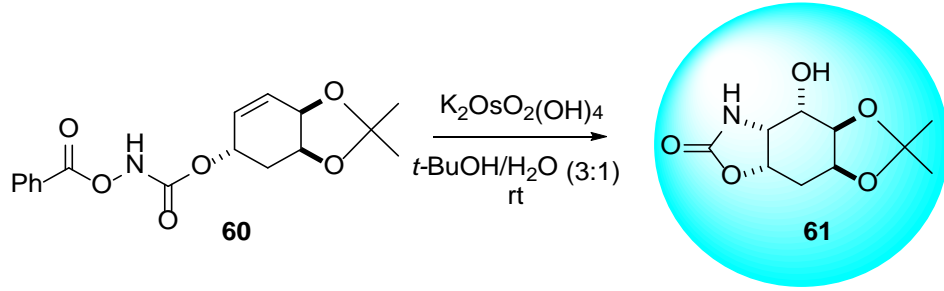
3.27. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (**60**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.27. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (**60**) bileşiğinin sentezi

Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (**59**) bileşiği dietileterde çözümlenerek 0°C'de trietilamin ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (**60**) bileşiği %89 verimle elde edildi.

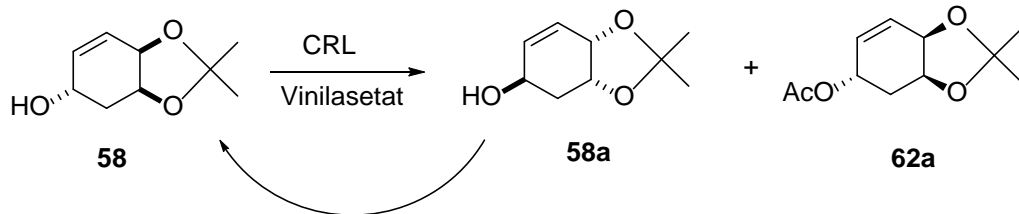
3.28. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okkazol-2(3*H*)-on (61) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.28. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okkazol-2(3*H*)-on (61) bileşiğinin sentezi

Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (60) bileşiği (3:1) *t*-butanol:H₂O'da çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Su içerisinde potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımını sodyum sülfite eklenerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okkazol-2(3*H*)-on (61) bileşiği %72 verimle elde edildi.

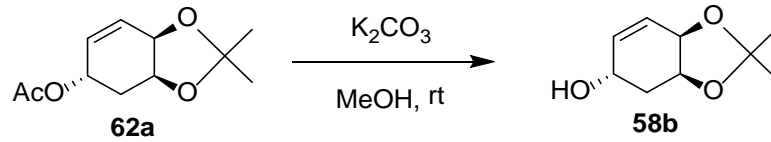
3.29. Rasemik 5-Hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (61a)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Kinetik Enzimatik Rezolüsyonu



Şekil 3.29. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (62a) bileşiğinin sentezi

Rasemik 5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**58**) bileşiği vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine CRL enzimi ilave edildi. 10 °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 kağıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etil asetat evaporatörde (35 °C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel ince tabaka kromatografisi ile %15 etil asetat/hekzan karışımı ile ayrıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol ürünü (**62a**) %45 verimle izole edildi. Polarimetrede **62a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -20.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi. **58a** bileşiğinin polarimetrede çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = 1.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak tespit edildi. Kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra tekrar enantiomerikçe zenginleştirmek için enzimatik rezölüsyon yapıldı.

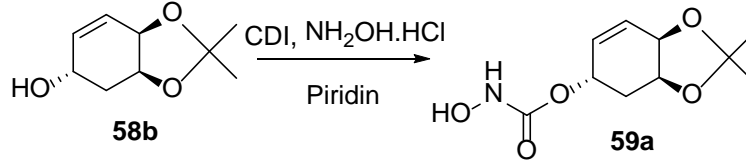
3.30. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**62a**) Bileşiğinin Metaolizi



Şekil 3.30. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**58b**) bileşiğinin sentezi

(3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**62a**) bileşiği metanolde çözüldükten sonra K₂CO₃ ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etilasetat/n-hekzan karışımı ile ayrıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**58b**) %96 verimle izole edildi. Polarimetrede **58b** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -21.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi. Literatürde (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**58b**) $[\alpha]_D^{25} = -25.3$ (*c* 0.4, CHCl₃) olarak belirlenmiştir (de Sousa *et al.* 2002).

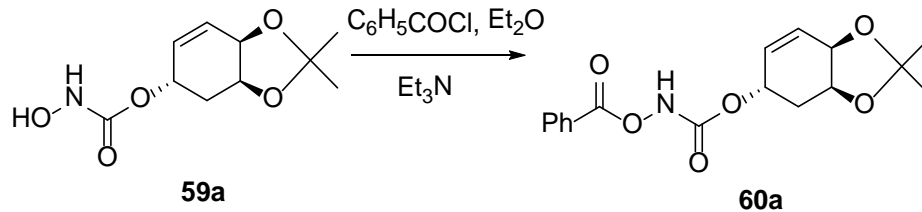
3.31. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (59a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.31. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat molekülü (**59a**) bileşiğinin sentezi

(3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol bileşiği (**58b**) piridinde çözülerek, *N,N'*-karbonildiimidazol ilavesi sonucu reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat molekülü (**59a**) %75 verimle elde edildi. Polarimetrede **59a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -25.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

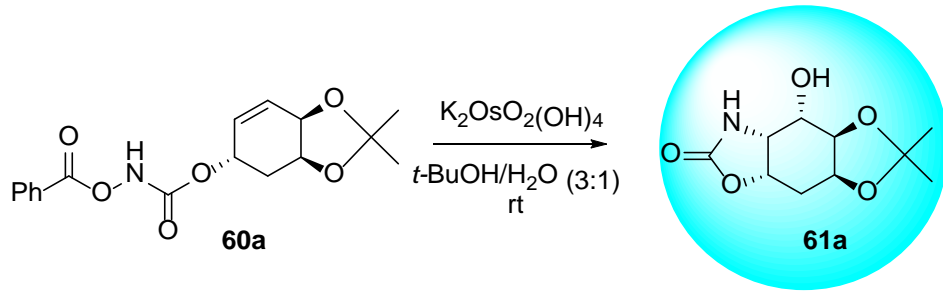
3.32. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (60a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.32. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (**60a**) bileşiğinin sentezi

(3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (**59a**) bileşiği dietileter çözümlenerek 0°C’de trietilamin ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (**60a**) bileşiği %89 verimle sentezlendiği belirlendi. Polarimetrede **60a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -28.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

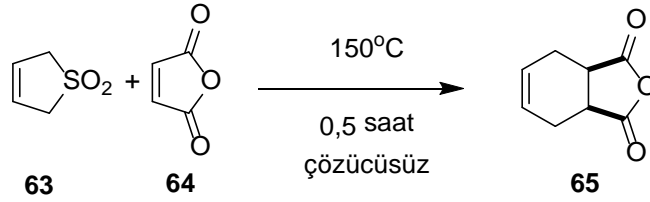
3.33. (3a*S*,4a*S*,7a*R*,8*S*,8a*R*)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilhekzahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5] benzo[1,2-*d*]oksazol-6(3a*H*)-on (**61a**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.33. (3a*S*,4a*S*,7a*R*,8*S*,8a*R*)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilhekzahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5] benzo[1,2-*d*]oksazol-6(3a*H*)-on (**61a**) bileşiğinin sentezi

(3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (**60a**) bileşiği (3:1) *t*-butanol:H₂O’da çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Su içerisinde potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. (3a*S*,4a*S*,7a*R*,8*S*,8a*R*)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilhekzahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5] benzo[1,2-*d*]oksazol-6(3a*H*)-on (**61a**) bileşiği %72 verimle elde edildi. Polarimetrede **61a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -24.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi.

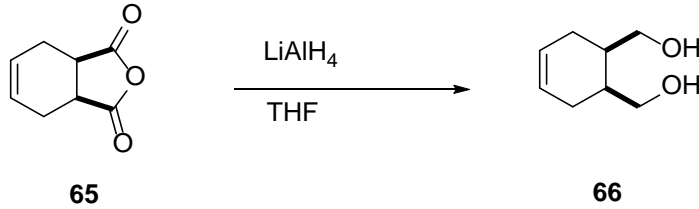
3.34. Sülfolen'in (63) Maleikanhidrit (64) ile Diels Alder Reaksiyonu



Şekil 3.34. 3a,4,7,7a-Tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (**65**) bileşiğinin sentezi

Sülfolen (**63**) bileşiği ve maleikanhidrit (**64**) termoliz tüpüne alınarak, çözücüsüz olarak 150°C'de 30 dakika termoliz edildi. Ardından reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (**65**) bileşiği %93 verimle elde edildi (Zhang *et al.* 2008).

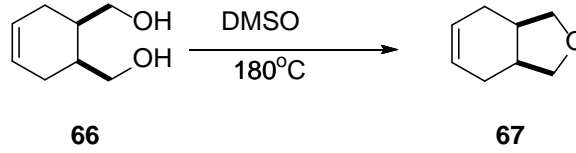
3.35. 3a,4,7,7a-Tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (66) Bileşiğinin İndirgenmesi



Şekil 3.35. Siklohekz-4-ene-1,2-dimetanol (**66**) bileşiğinin sentezi

3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (**65**) bileşiği tetrahidrofuran (THF) içerisinde çözülerek buz banyosunda manyetik olarak karıştırılan reaksiyona LiAlH₄ kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyona oda sıcaklığında 12 saat devam edildi. Daha sonra LiAlH₄'ün fazlasını uzaklaştırmak için su reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Su ilavesi sonucunda oluşan katı kısım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülerek çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Siklohekz-4-ene-1,2-dimetanol (**66**) bileşiği %80 verimle sentezlendi (Ko *et al.* 2007).

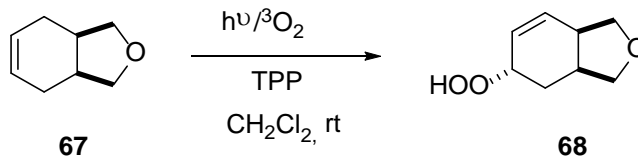
3.36. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (67) Bileşiminin Sentezi



Şekil 3.36. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (**67**) bileşiminin sentezi

Sikloheks-4-ene-1,2-dimetanol (**66**) bileşiği dimetilsülfoksit'te çözülerek, 180°C'de refluks edilerek 12 saat reaksiyona devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (**67**) bileşiği %90 verimle sentezlendi (Miyafuji *et al.* 2000).

3.37. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (68) Bileşiminin Fotooksisjenasyonu

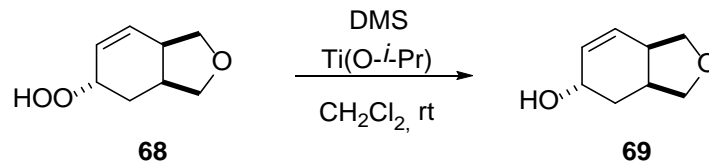


Şekil 3.37. 5-Hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (**68**) bileşiminin sentezi

1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran (**67**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %90 verim ile 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (**68**) bileşiği sentezlendi.

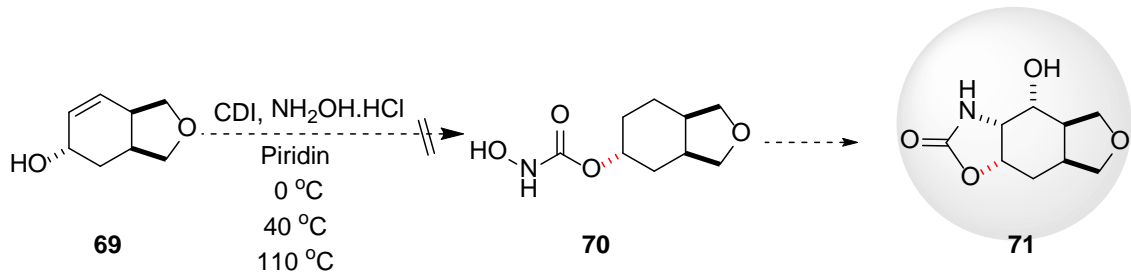
SciFinder taramalarımız sonucunda, 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (**68**) bileşiği grubumuz tarafından ilk kez sentezlendiği belirlendi.

3.38. Rasemik 5-Hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (**69**) Bileşiğinin İndirgenmesi



Şekil 3.38. Rasemik 1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroisobenzofuran-5-ol (**69**) bileşiğinin sentezi

Rasemik 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroisobenzofuran (**68**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran-5-ol (**69**) %80 verimle sentezlendi.

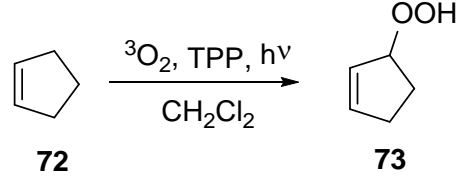


Şekil 3.39. 71 nolu bileşiğin sentez planı

Sentezlenen rasemik 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran-5-ol (**69**) bileşiğinden ilgili oksazolidinon türevi **71** nolu bileşiğinin sentez planı Şekil 3.39'da gösterildiği gibi

pılanlandı. Fakat **70** nolu karbamat bileşiğinin sentezi gerçekleştirilemediği için **71** nolu bileşiğin bu yöntemle sentezlenemeyeceği anlaşıldı.

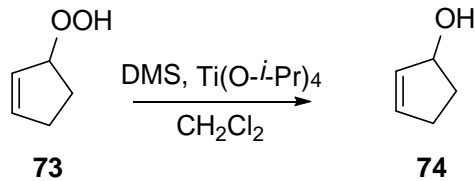
3.39. Rasemik 3-Hidroperoksi siklopent-1-en (**73**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.40. Rasemik 3-hidroperoksi siklopent-1-en (**73**) bileşiğinin sentezi

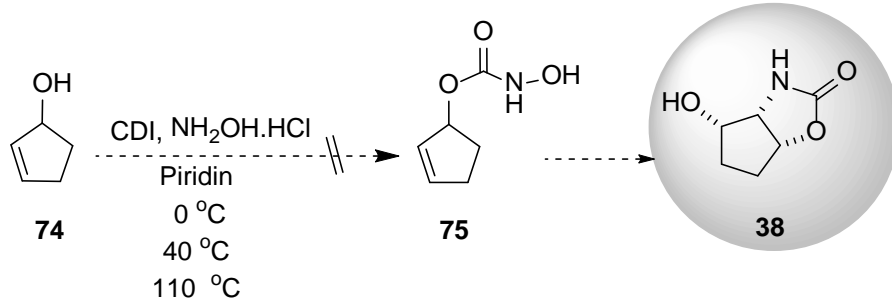
Siklopenten (**72**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %75 verim ile rasemik 3-hidroperoksi siklopent-1-en (**73**) bileşiği elde edildi (Chambers *et al.* 1996).

3.40. Rasemik Siklopent-2-enol (**74**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.41. Rasemik siklopent-2-enol (**74**) bileşiğinin sentezi

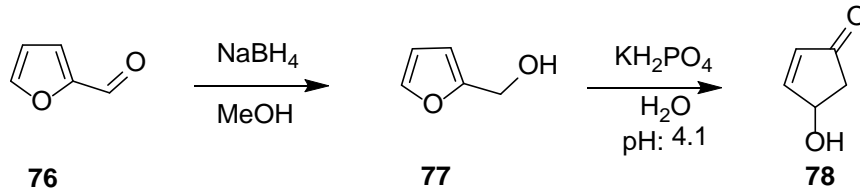
Rasemik 3-hidroperoksi siklopent-1-en (**73**) bileşiği metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH₂Cl₂/hekzan ile saflaştırıldı. Rasemik siklopent-2-enol (**74**) bileşiği %85 verimle elde edildi (Adam and Pasquato 1987).



Şekil 3.42. **38** nolu bileşiğin sentez planı

Siklopent-2-en-hidroksi karbamat (**75**) bileşiği sentezlenmek istendi. Reaksiyonun sıcaklık değerlerinin değiştirilmesine rağmen **38** nolu bileşiğinin sentezi başarısız oldu. Oluşacak **38** nolu oksazolidinon bileşiğinin gergin olmasından dolayı reaksiyonun gerçekleşmediğini düşünülmektedir. Fakat farklı bir türev olan beş halkalı bileşik üzerinden devam etmek istedik. Bunun içinde 4-hidroksi-2-siklopentenon (**78**) bileşiği sentezlemeye çalışıldı.

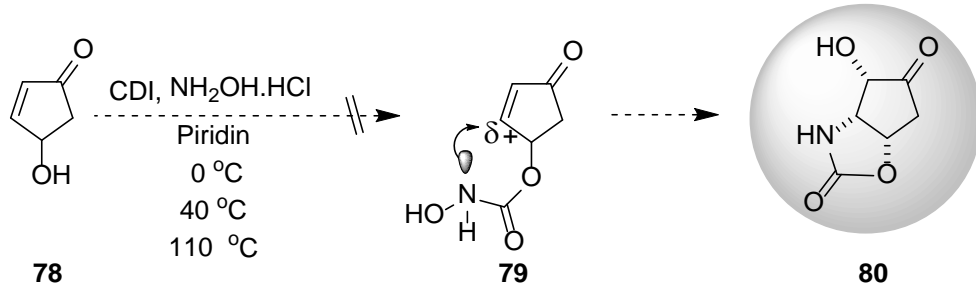
3.41. 4-Hidroksi-2-siklopentenon (**78**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.43. 4-Hidroksi-2-siklopentenon (**78**) bileşiğinin sentezi

Furfural aldehit (**76**) metanolde çözülerek, reaksiyon buz banyosuna konarak manyetik olarak karıştırıldı. Ardından NaBH₄ parça parça 15 dakikalık periyotlar halinde ilave edilerek reaksiyon karışımı 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. %90 verimle furfural alkol (**77**) elde edildi. Furan-2-metanol (**77**) saf suda çözülerek üzerine KH₂PO₄ ilave edilerek manyetik olarak karıştırıldı. Bu karışıma pH: 4.1 olana kadar H₃PO₄ ilave edilerek sıcaklık 90 °C ye çıkartıldı. Reaksiyon karışımı manyetik olarak 40 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım metilen klorür ile ekstraksiyonu yapılarak su fazı

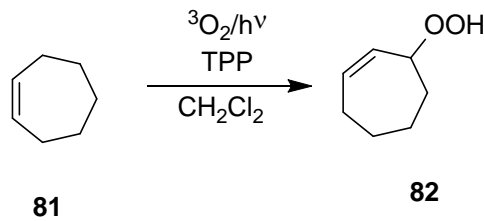
toplandı. Ardından su fazı evaporatörde çektirilerek metilen klorürde çözümlenerek Na_2SO_4 ilave edildi. Karışım filtre edilerek çektirildi. 4-hidroksi-2-siklopentenon (**78**) bileşiği %53 verimle elde edildi (Nazef *et al.* 2012).



Şekil 3.44. **80** nolu bileşiğin sentez planı

4-Hidroksi-2-siklopentenon (**78**) bileşiği başarı ile sentezlendi. **78** nolu bileşiğin α,β doymamış sistem olmasından dolayı β -pozisyonu kısmı pozitif yüklü olacaktır. Bundan polarizasyonundan dolayı reaksiyonun gerçekleşmesini tahmin ettik. Fakat **79** nolu karbamat bileşiğine dönüştürmek istediğimizde bu reaksiyonunda gerçekleşmediği ve beşli halkalarda böyle bir reaksiyonun gerçekleşmediği belirlendi.

3.42. Siklohepten (**81**) Bileşiğinin Fotooksisjenasyonu

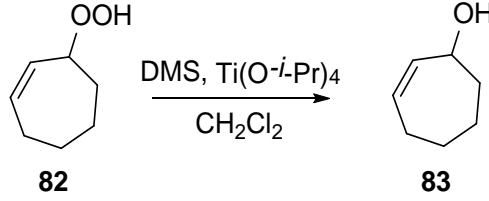


Şekil 3.45. Rasemik 3-hidroperoksi siklohept-1-en (**82**) bileşiğinin sentezi

Siklohepten (**81**) bileşiği metilen klorürde çözümlenerek, katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözümlenenden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun

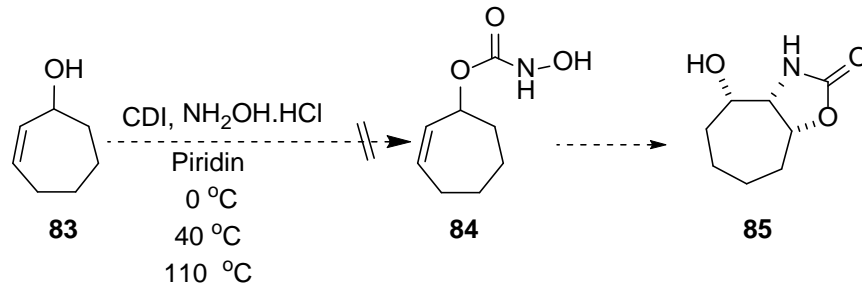
çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %75 verim ile rasemik 3-hidroperoksi siklohept-1-en (**82**) bileşiği elde edildi (Chambers *et al.* 1996).

3.43. Rasemik Siklohept-2-enol (**83**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.46. Rasemik siklohept-2-enol (**83**) bileşiğinin sentezi

Rasemik 3-hidroperoksi siklohept-1-en (**82**) bileşiği metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH_2Cl_2 /hekzan ile yürütüldü. Rasemik siklohept-2-enol (**83**) bileşiği %85 verimle elde edildi.



Şekil 3.47. **85** nolu bileşiğin sentez planı

Siklohept-2-en-hidroksi karbamat bileşiğini (**84**) sentezlemek istedik. Reaksiyonun sıcaklık değerlerini değiştirmemize rağmen reaksiyonun olmadığını gözlemledik. Oluşacak karbamat molekülünün konfigürasyon yapısından dolayı reaksiyonun gerçekleşmediğini düşünmektir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

DeneYlerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri, literatürde belirtilen Şekilde yapıldı (Armerago and Chai 2003).

4.2. Kromotografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromotografisi

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.2.2. İnce tabaka kromotografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆(preperatif)(Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Spektrumları

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

¹³C-NMR Bruker 100 MHz spektrometre

IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrofotometre

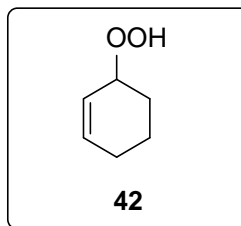
Polarimetre

ADP220 Bs Polarimeter

4.4. Deneyler

4.4.1. Singlet Oksijen ile Rasemik 3-Hidroperoksit Siklohekz-1-en (42) Bileşiğinin Sentezi

3 gram (0.03 mol) siklohekzen (**11**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltilerden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verim ile 1.87 gram rasemik 3-hidroperoksi siklohekz-1-en (**42**) bileşiği elde edildi (**EK 1.1**) (Chambers *et al.* 1996).



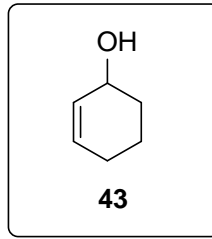
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.22-2.14 (m, 6H), 4.48 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 7.96 (bs, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 20.4, 27.3, 28.4, 80.4, 126.1, 135.3.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2920, 2853, 1716, 1681, 1447, 1272, 1256, 750.

4.4.2. Rasemik 3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (42) Bileşğinin DMS ile İndirgenmesi

1 gram (0.008 mol) rasemik 3-hidroperoksi sikloheks-1-en (42) bileşği 100 mL metilen klorürde çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH₂Cl₂:hekzan ile yürütüldü. rasemik sikloheks 2-enol (43) bileşği %85 verimle 0.73 gram elde edildi (EK 1.2).



¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Kolodiazhna *et al.* 2013).

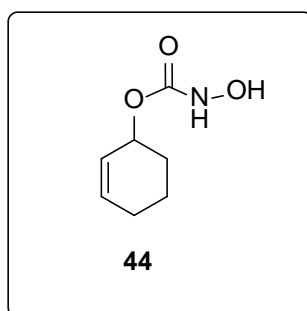
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.54-2.02 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.78 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 19.2, 25.2, 32.2, 65.7, 130.2, 130.6.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3026, 2861, 2859, 2684, 2668, 1650, 1450, 1437, 1365, 1348, 1288, 1181, 1003, 928.

4.4.3. Rasemik Sikloheks-2-en Hidroksikarbamat (44) Bileşiminin Sentezi

1 gram (0.01 mol) rasemik sikloheks-2-enol (**43**) bileşiği 50 mL piridinde çözülerek 40°C'de 2.48 gram (0.015 mol) *N,N'*-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.76 gram (0.025 mol) hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 2x50 mL %5'lik HCl ve 2x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (**44**) molekülü %75 verimle 1.2 gram sentezlendiği belirlendi (**EK 1.3**).



¹H-NMR (2400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.2-2.1 (m, 6H), 5.20 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.97 (m, 1H)

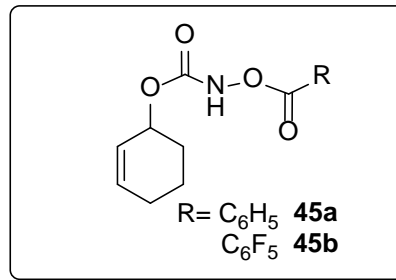
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 28.6, 29.9, 31.0, 70.3, 125.5, 133.4, 159.4.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3035, 2859, 2684, 2668, 1650, 1450, 1437, 1365, 1348, 1288, 1181

4.4.4. Rasemik Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45a) Bileşiminin Sentezi

1 gram (0.006 mol) rasemik sikloheks-2-en hidroksikarbamat (**44**) bileşiği 10 mL Et₂O çözülerek 0°C'de 0.58 gram Et₃N (0.0057 mol) ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına 1.31 gram (0.0057 mol) 2,3,4,5,6 pentaflorobenzoil klorür damla

damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 2x50 mL %5'lik HCl ve 2x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (**45a**) molekülü %70 verimle 1.56 gram sentezlendiği belirlendi (**EK 1.4**).



45a'nın spektrum verileri;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.60\text{-}2.07$ (m, 6H), 5.30 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.33 (bs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 18.6, 24.8, 28.2, 71.0, 124.9, 126.8, 128.7, 130.0, 133.6, 134.2, 156.4, 165.9$.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3252, 2944, 1784, 1741, 1653, 1525, 1426, 1329, 1184, 1102, 1060.

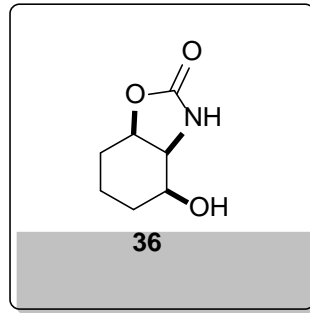
$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Donohoe *et al.* 2007). **45b**'nin spektrum verileri;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.62\text{-}2.06$ (m, 6H), 5.30-5.33 (m, 1H), 5.73-5.80 (m, 1H), 5.97-6.02 (m, 1H), 8.39 (bs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 18.6, 25.0, 28.3, 71.4, 124.3, 135.5, 136.5$ (m), 139.2 (m), 144.8 (m), 147.3, 155.9, 158.7

4.4.5. Rasemik 4-Hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on (36) Bileşiğinin Sentezi

1 gram (0.003 mol) rasemik sikloheks-2-en benzoksikarbamat (**45a**) bileşiği 20 mL (3:1) *t*-Butanol:H₂O'da çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 0.5 mL su içerisinde 4 mg potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 200 mg sodyum sülfite eklenerek 2x50 mL Toluen ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik 4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2-(3*H*)-on (**36**) bileşiği %98 verimle 0.44 gram sentezlendiği belirlendi (**EK 1.5**).



¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Donohoe *et al.* 2007).

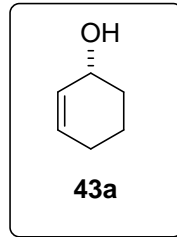
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.25-2.18 (m, 6H), 3.84 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.70 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =160.4, 76.2, 68.4, 55.8, 27.2, 26.0, 16.3

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3380, 2927, 1730, 1071

4.4.6. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CCL (*Candida Cylindrica Lipase*) İle Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu

Rasemik 0.5 gram sikloheks-2-enol (43) bileşiği 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 20 ml vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 50 mg CCL enzimi ilave edildi. 10°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 kağıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel ince tabaka kromatografisi ile %15 etil asetat/hekzan karışımı ile ayrıldı. (R)-(+)-Sikloheks-2-enol (43a) %46 verimle izole edildi. Polarimetrede 43a bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = 16.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (EK 1.6).



¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Kolodiazhna *et al.* 2013).

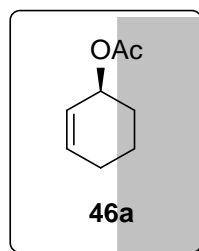
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 1.54-2.02$ (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.78 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 19.2, 25.2, 32.2, 65.7, 130.2, 130.6$.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3026, 2861, 2859, 2684, 2668, 1650, 1450, 1437, 1365, 1348, 1288, 1181, 1003, 928.

4.4.7. Rasemik Sikloheks-2-enol (43)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Enzimatik Kinetik Rezolüsyonu

Rasemik 1 gram sikloheks-2-enol (43) bileşiği 50 mL'lik dibi yuvarlak bir balona alınarak 20 mL vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 50 mg CRL enzimi ilave edildi. 10°C de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon ¹H-NMR ile kontrol edildi. 24 saat sonunda %50 alkol-asetat oluşumunun gözlenmesi ile karışımın üzerine etil asetat ilave edilip, süzgeç kağıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etil asetat/hekzan karışımı ile ayrıldı. Ayrılan alkol (43a) ve asetat (46a) ürünlerinin polarimetre ile çevirme açıları tespit edildi. Alkol ürününün rasemik olduğu, (S)-asetat (46a) ürününün ise $[\alpha]_D^{25} = -60.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (EK 1.7).



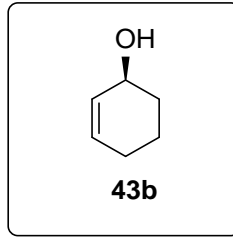
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 5.90-5.96$ (m, 1H), 5.62-5.67 (m, 1H), 5.22-5.26 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.57 (s, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 171.1, 132.9, 125.8, 68.3, 28.5, 25.1, 21.6, 19.0,$

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2939, 2869, 1729, 1434, 1371, 1242, 1030

4.4.8. (S)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (46a) Bileşğinin Metanolizi

0.4 gram (S)-(-)-Sikloheks-2-en asetat (46a) bileşğii 50 mL'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 20 mL metanol ilave edilerek çözüldü. Ardından 0.1 gram K₂CO₃ ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etil asetat/ hekzan karışımı ile ayrıldı. (S)-(-)-Sikloheks-2-enol (43b) izole edildi. Polarimetrede 43b bileşğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -56.7$ (c 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (EK 1.6).



¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Kolodiazhna *et al.* 2013).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 1.54-2.02$ (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.78 (m, 1H).

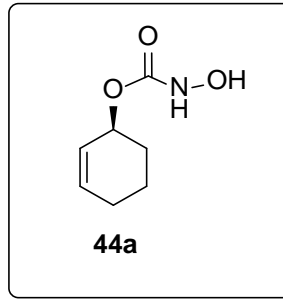
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 19.2, 25.2, 32.2, 65.7, 130.2, 130.6$.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3026, 2861, 2859, 2684, 2668, 1650, 1450, 1437, 1365, 1348, 1288, 1181, 1003, 928.

4.4.9. (S)-(-)-Sikloheks-2-en Hidroksikarbamat (44a) Bileşğinin Sentezi

1 gram (0.01 mol) (S)-(-)-sikloheks-2-enol (43b) bileşğii 50 mL piridinde çözümlenerek 40°C'de 2.48 gram (0.015 mol) N,N'-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon

yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.76 gram (0.025 mol) hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 2x50 mL %5'lik HCl ve 2x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (S)-(-)-Sikloheks-2-en hidroksikarbamat (**44a**) molekülü %75 verimle 1.2 gram sentezlendiği belirlendi. Polarimetrede **44a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -63.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.8**).



¹H-NMR (2400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 1.2-2.1$ (m, 6H), 5.20-5.24 (m, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H), 5.96-5.99 (m, 1H)

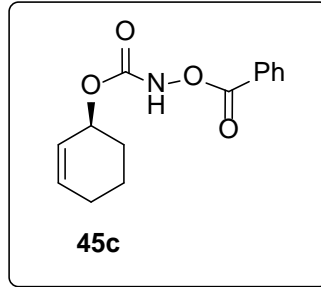
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 28.6, 29.9, 31.0, 70.3, 125.5, 133.4, 159.4$.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3035, 2859, 2684, 2668, 1650, 1450, 1437, 1365, 1348, 1288, 1181

4.4.10. (S)-(-)-Sikloheks-2-en Benzoksikarbamat (45c) Bileşiğinin Sentezi

1 gram (0.006 mol) (S)-(-)-sikloheks-2-en hidroksikarbamat (**44a**) bileşiği 10 mL Et₂O çözümlenerek 0°C'de 0.58 gram Et₃N (0.0057 mol) ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına 1.31 gram (0.0057 mol) benzoil klorür molekülü damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 2x50 mL %5'lik HCl ve 2x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (S)-(-)-Sikloheks-2-en benzoksikarbamat (**45c**) molekülü %68 verimle 1.56 gram sentezlendiği belirlendi.

Polarimetrede **45c** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -72.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2) olarak belirlendi (**EK 1.9**).



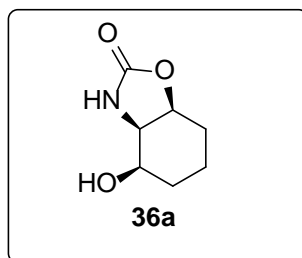
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.60\text{-}2.07$ (m, 6H), 5.30 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.33 (bs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 18.6, 24.8, 28.2, 71.0, 124.9, 126.8, 128.7, 130.0, 133.6, 134.2, 156.4, 165.9$.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3252, 2944, 1784, 1741, 1653, 1525, 1426, 1329, 1184, 1102, 1060.

4.4.11. (3aR,4R,7aS)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (**36a**) Bileşiğinin Sentezi

1 gram (0.003 mol) (*S*)-(-)-sikloheks-2-en benzoksikarbamat (**45c**) bileşiği 20 mL (3:1) *t*-Butanol: H_2O 'da çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 0.5 mL su içerisinde 4 mg potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 200 mg sodyum sülfite eklenerek 2x50 mL Toluene ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (3aR,4R,7aS)-(-)-4-Hidroksiheksahidrobenzo[d]okzazol-2-(3H)-on (**36a**) bileşiği %98 verimle 0.44 gram sentezlendiği belirlendi. Polarimetrede **36a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -58.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2) olarak belirlendi (**EK 1.10**).



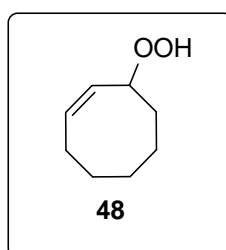
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.25-2.18 (m, 6H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 160.4, 76.2, 68.4, 55.8, 27.2, 26.0, 16.3

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3380, 2927, 1730, 1071

4.4.12. Singlet Oksijen ile 3-Hidroperoksi Siklookt-1-en (48) Bileşiğinin Sentezi

3 gram (0.03 mol) siklookten (**47**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %30 verim ile 1.16 gram rasemik 3-hidroperoksi siklookt-1-en (**48**) bileşiği elde edildi (**EK 1.11**) (Chambers *et al.* 1996).



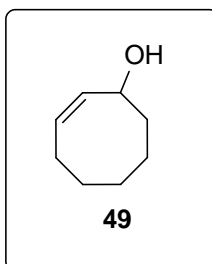
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.13-2.2 (m, 10H), 4.91-4.97 (m, 1H), 5.68-5.73 (m, 2H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =25.4, 28.1, 28.4, 30.8, 34.8, 85.3, 132.3, 133.4

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3395, 2931, 2858, 1710, 1664, 1452, 1359, 1282, 1038.

4.4.13. Rasemik 3-Hidroperoksi Siklookt-1-en (48) Bileşğinin DMS ile İndirgenmesi

1 gram (0.008 mol) rasemik 3-hidroperoksi siklookt-1-en (48) bileşği 100 mL metilen klorürde çözülerak oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH_2Cl_2 /hekzan ile yürütüldü. Rasemik siklookt-2-enol (49) bileşği %85 verimle 0.74 gram elde edildi (EK 1.12).



^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Olivo *et al.* 2013)

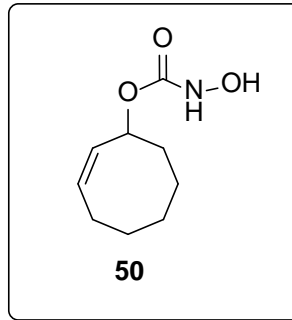
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.3-2.17 (m, 10H), 4.64-4.72 (m, 1H), 5.58-5.65 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =23.9, 26.1, 26.5, 29.3, 28.8, 69.7, 128.9, 135.2.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3028, 2859, 2683, 2662, 1651, 1449, 1420, 1184, 1021, 933.

4.4.14. Rasemik Siklookt-2-en hidroksikarbamat (50) Bileşğinin Sentezi

1 gram rasemik siklookten-2-enol bileşği (49) 50 mL piridinde çözüldü. 40°C’de (0.015 mol) 1.5 gram *N,N'*-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.8 gram hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C’de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik siklookt-2-en hidroksikarbamat molekülü (50) %75 verimle 1.1 gram elde edildi (EK 1.13).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.5 (bs, 2H), 5.57-5.67 (m, 2H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 2.27-1.24 (m, 10H).

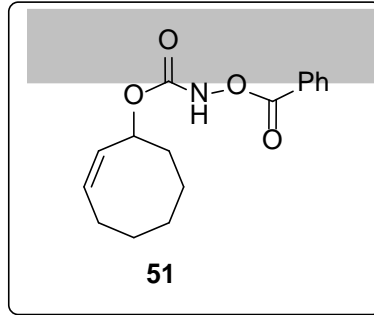
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =159.3, 130.4, 130.1, 74.9, 35.4, 28.9, 26.5, 25.9, 23.4.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3300, 2928, 2858, 1714, 1461, 1269, 1119, 1025.

4.4.15. Rasemik Siklookt-2-en Benzoksikarbamat (51) Bileşğinin Sentezi

1 gram rasemik siklookt-2-en hidroksikarbamat (50) bileşği 10 mL Et₂O çözümlenerek 0°C’de 250 mg Et₃N ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına 0.5 gram benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha

sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51**) molekülü %70 verimle 1.2 gram sentezlendiği belirlendi (**EK 1.14**).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.15-8.18 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 5.61 (dd, 2H, $J=9.88$, 17.2 Hz), 5.2 (dd, 1H, $J=7.32$, 10.25 Hz), 2.16-1.12 (m, 10H).

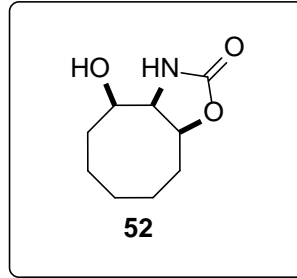
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =167.4, 164.2, 134.6, 132.5, 130.7, 130.5, 129.0, 128.7,128.4, 77.4, 34.8, 28.8, 26.5, 25.8, 23.2.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3527, 2929, 2857, 1774, 1755, 1714, 1451, 1316, 1242, 1126, 1012, 945

4.4.16. Rasemik 4-Hidroksioktahidrosikloektan[d]okzazol-2(3H)-on (**52**) Bileşiminin Sentezi

1 gram rasemik sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51**) bileşiği 20 mL (3:1) *t*-Butanol: H_2O 'da çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 0.5 mL su içerisinde 4 mg potasyum osmat(IV)dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek Toluen ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. 0.5 gram rasemik 4-

hidroksioktahidrosiklooktan[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (**52**) bileşiği %78 verimle elde edildi (**EK 1.15**) (Donohoe *et al.* 2002).



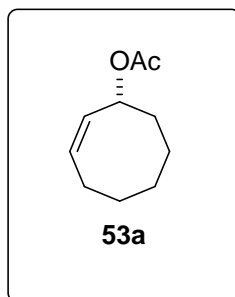
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.7 (bs, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 1.85-1.24 (m, 10H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 128.5, 76.9, 76.8, 61.7, 34.0, 29.5, 26.6, 24.9, 19.5

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3398, 2929, 1730, 1452, 1262, 1124, 1035, 980

4.4.17. Rasemik Siklooktenol (**49**)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Kinetik Enzimatik Rezolüsyonu

Rasemik 1 gram siklookt-2-enol (**49**) bileşiği 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 20 ml vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 50 mg CRL enzimi ilave edildi. 10°C de çalkalayıcı ile karıştırılan reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 24 saat sonunda %50 alkol-asetat oluşumunun gözlenmesi ile karışımın üzerine etilasetat ilave edilip, süzgeç kağıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etilasetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etilasetat/n-hekzan karışımı ile ayrıldı. Ayrılan alkol (**49a**) ve asetat (**53a**) ürünlerinin polarimetre ile çevirme açıları tespit edildi. Alkol ürününün rasemik olduğu, (*R*)-asetat (**53a**) ürününün ise $[\alpha]_D^{25} = -27.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak %46 verimle sentezlendi (**EK 1.17**).



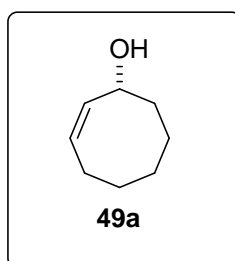
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.63-5.67 (m, 2H), 5.40-5.56 (m, 1H), 2.27-2.01 (m, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.99-1.21 (m, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 170.6, 130.9, 129.9, 72.5, 35.3, 28.9, 26.5, 26.0, 23.5, 21.6

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3395, 2931, 2858, 1710, 1664, 1452, 1359, 1282, 1038

4.4.18. (R)-(-)-Siklookt-2-en Asetat (53a) Bileşğinin Metanolizi

0.4 gram (R)-(-)-Siklookt-2-en asetat (**53a**) bileşğii 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 20 ml metanol ilave edilerek çözüldü. Ardından 0.1 gram K₂CO₃ ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etil asetat-n-hekzan karışımı ile ayrıldı. (R)-(-)-Siklookt-2-enol (**49b**) %95 verimle 0.35 gram izole edildi. Polarimetrede **49b** bileşğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -25.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.16**) (Sodergren *et al.* 2000).



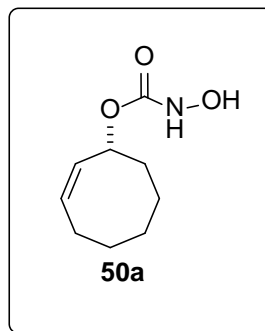
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.3-2.17 (m, 10H), 4.64-4.72 (m, 1H), 5.58-5.65 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 23.9, 26.1, 26.5, 29.3, 28.8, 69.7, 128.9, 135.2.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3028, 2859, 2683, 2662, 1651, 1449, 1420, 1184, 1021, 933.

4.4.19. (*R*)-(-)-Siklookt-2-en Hidroksikarbamat (**50a**) Bileşiğinin Sentezi

1 gram (*R*)-(-)-siklookten 2-enol bileşiği (**49b**) 50 mL piridinde çözüldü. 40°C'de (0.015 mol) 1.5 gram *N,N'*-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.8 gram hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C'de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (*R*)-(-)-Siklookt-2-en hidroksikarbamat molekülü (**50a**) %75 verimle 1.1 gram elde edildi. Polarimetrede **50a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -30.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.18**).



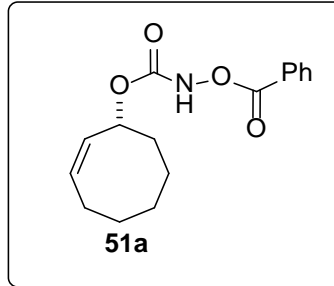
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.5 (bs, 2H), 5.57-5.67 (m, 2H), 5.02-5.13 (m, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 2.27-1.24 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =159.3, 130.4, 130.1, 74.9, 35.4, 28.9, 26.5, 25.9, 23.4.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3300, 2928, 2858, 1714, 1461, 1269, 1119, 1025.

4.4.20. (*R*)-(-)-Sikloekt-2-en Benzoksikarbamat (**51a**) Bileşğinin Sentezi

1 gram (*R*)-(-)-Sikloekt-2-en hidroksikarbamat (**50a**) bileşğii 10 mL Et_2O çözülererek 0°C 'de 250 mg Et_3N ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına 0.5 gram benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (*R*)-(-)-Sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51a**) molekülü %70 verimle 1.2 gram sentezlendiğii belirlendi. Polarimetrede **51a** bileşğinin çevirme açısı $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2) olarak belirlendi (**EK 1.19**).



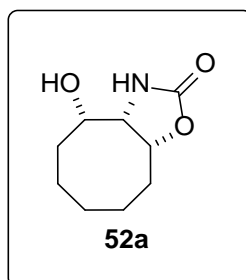
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.15-8.18 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 4H), 5.61 (dd, 2H, $J=9.88$, 17.2 Hz), 5.2 (dd, 1H, $J=7.32$, 10.25 Hz), 2.16-1.12 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =167.4, 164.2, 134.6, 132.5, 130.7, 130.5, 129.0, 128.7, 128.4, 77.4, 34.8, 28.8, 26.5, 25.8, 23.2.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3527, 2929, 2857, 1774, 1755, 1714, 1451, 1316, 1242, 1126, 1012, 945

**4.4.21. (3a*S*,4*S*,9a*R*)-(-)-4-Hidroksioktahidrosiklooktan[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (52a)
Bileşiminin Sentezi**

1 gram (*R*)-(-)-sikloekt-2-en benzoksikarbamat (**51a**) bileşiği 20 mL (3:1) *t*-butanol:H₂O'da çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 0.5 mL su içerisinde 4 mg potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek toluen ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. 0.5 gram (3a*S*,4*S*,9a*R*)-(-)-4-Hidroksioktahidrosiklooktan[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (**52a**) bileşiği %78 verimle elde edildi. Polarimetrede **52a** bileşiminin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -28.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.20**).



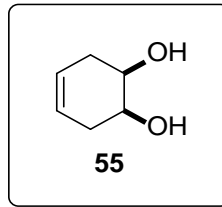
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 6.7$ (bs, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 1.85-1.24 (m, 10H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 161.2, 76.9, 76.8, 61.7, 34.0, 29.5, 26.6, 24.9, 19.5$

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3398, 2929, 1730, 1452, 1262, 1124, 1035, 980

4.4.22. *mezo*-1,2-Diol Sikloheks-4-en (55) Bileşığının Sentezi

1 gram 1,4-Sikloheksadien (54) 100 ml'lik bir balona alınıp asetonda çözülerek manyetik olarak oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından reaksiyon karışımına ekivalent miktarda 1.8 gram *N*-metil morfolin oksit suda çözülerek ilave edildi. Daha sonra manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına katalitik miktarda OsO₄ ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat devam edildi ve molekül %84 verimle 1.2 gram *mezo*-1,2 diol sikloheks-4-en (55) molekülü sentezlendi (EK 1.21) (Kueh *et al.* 2009).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.5 (s, 2H), 4.2 (bs, 2H), 3.88 (t, 2H, *J*=5.13 Hz), 2.3-2.16 (m, 4H).

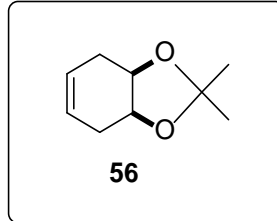
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 119.3, 64.2, 26.4

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3390, 3029, 2914, 1652, 1430, 1341, 1211, 1070, 978, 897

4.4.23. *mezo*-2,2-Dimetil-3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (56) Bileşığının Sentezi

1 gram *mezo*-1,2 diol sikloheks-4-en (55) bileşığı 100 ml'lik dibi yuvarlak bir balonda çözüldü. 1.1 ekivalent 0.9 gram 2,2-dimetoksiopropan ilave edildi ve reaksiyon karışımı manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 1 damla derişik H₂SO₄ eklenip oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Ardından NaHCO₃ ilave edilerek katı kısım süzöldü. Çözöcü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra %85 verimle 1.4 gram *mezo*-2,2-dimetil-

3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**56**) bileşiği sentezlendi (**EK 1.22**) (Krow *et al.* 1977).



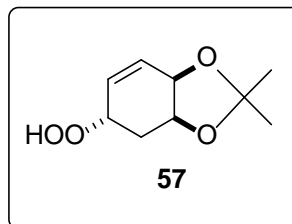
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.75 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 2.23 (d, 4H, *J*=2.9 Hz), 1.4 (s, 3H), 1.3 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =121.1, 68.5, 23.7, 22.5, 20.3

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3030, 2987, 1722, 1675, 1382, 1339, 1211, 1057, 978

4.4.24. Rasemik 5-Hidroperoksi 2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (**57**) Bileşiğinin Sentezi

1 gram *mezo*-2,2 dimetil 3a,4,7,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**56**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltilen oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %89 verim ile 1.1 gram rasemik 5-hidroperoksi 2,2-dimetil 3a,4,5,7a tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**57**) bileşiği elde edildi (**EK 1.23**) (Maras *et al.* 1998).

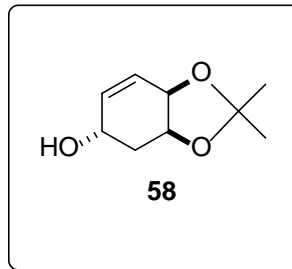


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.01 (dd, 1H, J =10.2, 1.1 Hz), 5.83 (dd, 1H, J =10.2, 1.1 Hz), 4.62-4.68 (m, 3H), 2.39-2.45 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =129.3, 109.1, 76.8, 72.6, 72.0, 71.6, 29.7, 28.0, 26.5

4.4.25. Rasemik 5-Hidroksi 2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (58) Bileşiğinin Sentezi

1 gram rasemik 5-hidroperoksi 2,2-dimetil 3a,4,5,7a tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (57) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1 ekivalent Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH₂Cl₂/hekzan ile yürütüldü. Rasemik 5-hidroksi 2,2-dimetil 3a,4,5,7a tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol bileşiği (58) %87 verimle 0.8 gram elde edildi (EK 1.24) (Maras *et al.* 1998).



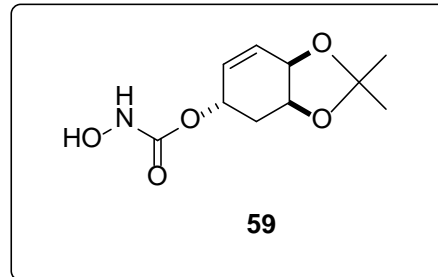
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.88 (d, 1H, J =10.5 Hz), 5.66 (d, 1H, J =10.5 Hz), 4.40-4.46 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.31 (d, 6H, J =4.8 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =134.4, 127.0, 109.1, 72.7, 71.6, 63.1, 35.3, 27.9, 26.5

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3505, 3003, 2252, 1712, 1420, 1363, 1223, 1062, 918

4.4.26. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-hidroksikarbamat (59) Bileşğinin Sentezi

1 gram rasemik 5-hidroksi 2,2-dimetil 3a,4,5,7a tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol bileşğii (58) 50 mL piridinde çözüldü. 40°C’de (0.015 mol) 0.8 gram *N,N*’-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 0.6 gram hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C’de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik 2,2-dimetil 3a,4,5,7a tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-hidroksikarbamat molekülü (59) %75 verimle 1.2 gram elde edildi (EK 1.25).

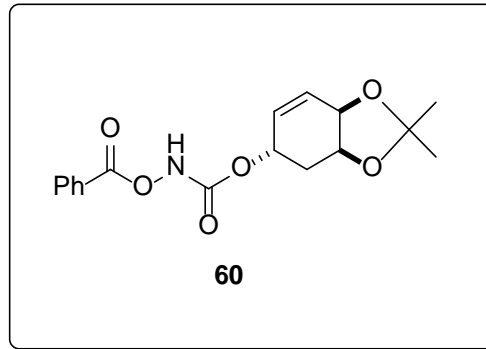


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.8 (bs, 1H), 5.84 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.75 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.30-5.36 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.0, 129.7, 128.9, 115.9, 72.4, 71.3, 68.4, 31.5, 27.9, 26.5.

4.4.27. Rasemik 2,2-Dimetil 3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol 5-benzoksikarbamat (60) Bileşiğinin Sentezi

1 gram rasemik 2,2-dimetil 3a,4,5,7a tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-hidroksikarbamat (59) bileşiği 10 mL Et₂O çözümlenerek 0°C'de Et₃N ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına 1 ekivalent 0.8 gram benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3] diokzol 5-benzoksikarbamat (60) molekülü %89 verimle 1.3 gram sentezlendiği belirlendi (EK 1.26).

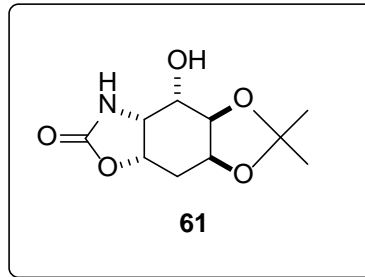


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.06-8.18 (m, 2H), 7.44-7.69 (m, 2H), 5.92 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.82 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.48 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 2.50.-2.61 (m, 2H), 1.13 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.3, 155.4, 134.5, 130.2, 129.0, 128.8, 127.8, 124.9, 109.2, 72.2, 71.2, 69.6, 31.7, 30.5, 29.9

**4.4.28. Rasemik 2,2-dimetil-4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (61)
Bileşiminin Sentezi**

1 gram rasemik 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-benzoksikarbamat (60) bileşiği 20 mL (3:1) *t*-Butanol:H₂O'da çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 0.5 mL su içerisinde 4 mg potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek Toluen ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Rasemik 2,2-dimetil 4-hidroksiheksahidrobenzo[*d*]okzazol-2(3*H*)-on (61) bileşiği %72 verimle 0.5 gram elde edildi (**EK 1.27**).



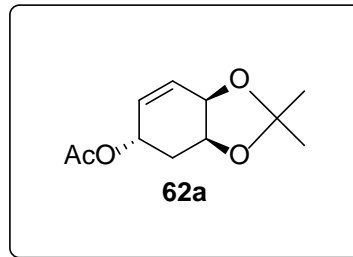
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.41 (bs, 1H), 5.93-6.02 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 5.72 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 5.34-5.42 (m, 1H), 4.61-4.45 (m, 3H), 2.50-2.61 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 160.2, 119.7, 80.6, 73.2, 72.6, 71.1, 66.4, 29.7, 28.8, 27.6

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3367, 2928, 1715, 1600, 1574, 1379, 1236, 1219, 1062, 1032, 878

4.4.29. Rasemik 5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]-diokzol (61a)'un CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ile Kinetik Enzimatik Rezolüsyonu

Rasemik 1 gram 5-hidroksi 2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**58**) bileşiği 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 20 ml vinil asetat ilave edilerek çözüldü. İçerisine 50 mg CRL enzimi ilave edildi. 10°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 kağıdından süzülerek reaksiyon sona erdirildi. Etil asetat evaporatörde (35°C, 20 mm-Hg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %15 etil asetat/hekzan karışımı ile ayrıldı. Ayrılan alkol ve asetat ürünlerinin polarimetre yardımı ile çevirme açıları tespit edildi. Alkol (**58a**) ürününün rasemik olduğu, asetat (**62a**) ürününün ise $[\alpha]_D^{25} = -20.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.29**).



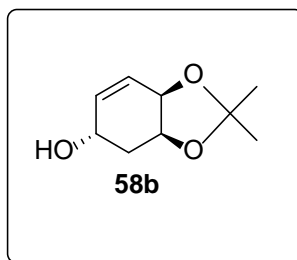
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 5.71$ (dm, AB sisteminin A kısmı, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.65 (dm, AB sisteminin B kısmı, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 2.31 (ddt, AB sisteminin A kısmı, *J* = 13.8, 5.5, 1.1 Hz, 1H), 1.65 (ddd, AB sisteminin B kısmı, *J* = 13.8, 9.1, 2.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 170.6, 129.9, 128.8, 109.1, 72.3, 71.3, 66.5, 31.5, 28.0, 26.6, 21.4.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2984, 1732, 1644, 1370, 1250, 1150, 1040.

4.4.30. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-Asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (62a) Bileşğinin Metanolizi

0.4 gram (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-asetoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**62a**) bileşğini 50 ml'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. İçerisine 20 ml metanol ilave edilerek çözüldü. Ardından 0,1 gram K₂CO₃ ilave edilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi ile %25 etil asetat/hekzan karışımı ile ayrıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol (**58b**) izole edildi. Polarimetrede **58b** bileşğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -21.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi. Literatürde çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -15.3$ (c 0.4, CH₃Cl) olarak belirlenmiştir (**EK 1.28**) (de Sousa *et al.* 2002).



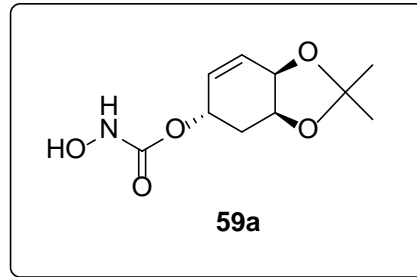
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 5.88$ (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 5.66 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), $4.40-4.46$ (m, 2H), $2.45-2.51$ (m, 1H), $1.65-1.73$ (m, 1H), 1.31 (d, 6H, $J=4.8$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 134.4, 127.0, 109.1, 72.7, 71.6, 63.1, 35.3, 27.9, 26.5,$

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3505, 3003, 2252, 1712, 1420, 1363, 1223, 1062, 918

4.4.31. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-hidroksikarbamat (59a) Bileşiminin Sentezi

1 gram (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-5-hidroksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol bileşiği (58a) 50 mL piridinde çözüldü. 40°C’de (0.015 mol) 0.8 gram *N,N*'-karbonildiimidazol ilave edilerek reaksiyon yaklaşık 2 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 0.6 gram hidroksilamin hidroklorür reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyona 40°C’de 24 saat daha devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-hidroksikarbamat molekülü (59a) %75 verimle 1.2 gram elde edildi. Polarimetrede 59a bileşiminin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -25.6$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (EK 1.30).

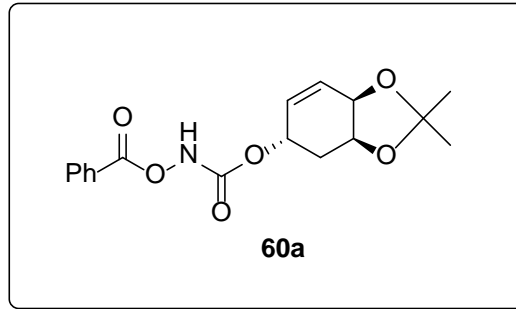


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 7.8$ (bs, 1H), 5.84 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.75 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.30-5.36 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 159.0, 129.7, 128.9, 115.9, 72.4, 71.3, 68.4, 31.5, 27.9, 26.5$.

4.4.32. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-Dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-benzoksikarbamat (60a) Bileşğinin Sentezi

1 gram (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-hidroksikarbamat (**59a**) bileşğii 10 mL Et₂O çözülecek 0°C'de Et₃N ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımına 1 ekivalent 0.8 gram benzoil klorür damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı HCl ve etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3] diokzol 5-benzoksikarbamat (**60a**) molekülü %89 verimle 1.3 gram sentezlendiğii belirlendi. Polarimetrede **60a** bileşğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -28.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.31**).

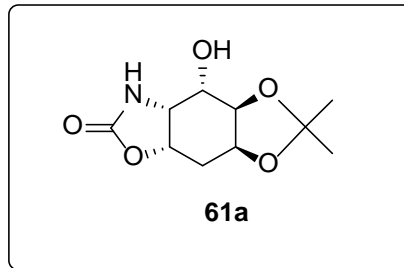


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.06-8.18 (m, 2H), 7.44-7.69 (m, 2H), 5.92 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.82 (d, 1H, *J*=10.5 Hz), 5.48 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 2H), 1.13 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 166.3, 155.4, 134.5, 130.2, 129.0, 128.8, 127.8, 124.9, 109.2, 72.2, 71.2, 69.6, 31.7, 30.5, 29.9

4.4.33. (3a*S*,4a*S*,7a*R*,8*S*,8a*R*)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilhekzahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5]-benzo[1,2-d]oksazol-6(3a*H*)-on (61a) Bileşiğinin Sentezi

1 gram (3a*S*,4*S*,7a*R*)-(-)-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidrobenzo[*d*][1,3]diokzol 5-benzoksikarbamat (**60a**) bileşiği 20 mL (3:1) *t*-Butanol:H₂O'da çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. 0.5 mL su içerisinde 4 mg potasyum osmat(IV) dihidrat reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyona 24 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı sodyum sülfite eklenerek Toluen ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. (3a*S*,4a*S*,7a*R*,8*S*,8a*R*)-(-)-8-hidroksi-2,2-dimetilhekzahidro-[1,3]dioksol [4',5':4,5] benzo[1,2-d]oksazol-6(3a*H*)-on (**61a**) bileşiği %72 verimle 0.5 gram elde edildi. Polarimetrede **61a** bileşiğinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = -24.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) olarak belirlendi (**EK 1.32**).



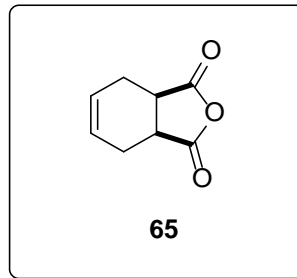
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 7.41$ (bs, 1H), 5.93-6.02 (m, 1H), 5.81 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 5.72 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 5.34-5.42 (m, 1H), 4.61-4.45 (m, 3H), 2.50-2.61 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 160.2, 119.7, 80.6, 73.2, 72.6, 71.1, 66.4, 29.7, 28.8, 27.6$

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3367, 2928, 1715, 1600, 1574, 1379, 1236, 1219, 1062, 1032, 878

4.4.34. Sülfolen'in (63) Maleikanhidrit (64) ile Diels Alder Reaksiyonu

1 gram Sülfolen (63) bileşiği ve 0.83 gram maleikanhidrit (64) termoliz tüpüne alınarak 150°C'de 30 dakika termoliz edildi. Ardından reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (65) bileşiği %93 verimle 1.2 gram elde edildi (EK 1.33) (Tan *et al.* 2011).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.96-6.05 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.27 (m, 1H).

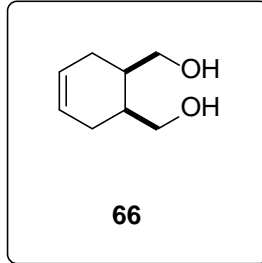
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 174.6, 127.8, 39.7, 23.5

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2959, 2904, 2851, 1862, 1840, 1771, 1697, 1445, 1380, 1342, 1314, 1262, 1238, 1209, 1182, 1146, 1090, 997, 964, 933

4.4.35. 3a,4,7,7a-Tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (65) Bileşiğinin İndirgenmesi

1.0 gram 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (65) bileşiği 50 mL tetrahidrofuran içerisinde çözülerek buz banyosunda manyetik olarak karıştırılan reaksiyona 2 ekivalent 0.5 gram LiAlH₄ reaksiyon karışımına kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyona oda sıcaklığında 12 saat devam edildi. Daha sonra LiAlH₄'nın fazlasını uzaklaştırmak için 10 mL su reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Su ilave sonucunda oluşmuş olan katı kısım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülerek

çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Siklohekz-4-ene-1,2-dimetanol bileşiği (**66**) %80 verimle 0.75 gram sentezlendi (**EK 1.34**) (Ochiai *et al.* 2004).



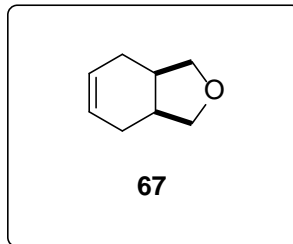
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.59-5.68 (m, 2H), 4.06 (bs, 2H), 3.67 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, $J=10.98$ Hz, 6.59 Hz), 3.54 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, $J=11.34$ Hz, 3.3 Hz), 2.12-1.98 (m, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 125.7, 63.3, 37.8, 27.0,

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3337, 2891, 1438, 1390, 1118

4.4.36. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (**67**) Bileşiğinin Sentezi

1 gram siklohekz-4-ene-1,2-dimetanol (**66**) bileşiği 30 mL dimetilsülfoksit'te çözüldü. 180°C'de refluks edilerek 12 saat reaksiyona devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran (**67**) bileşiği %90 verimle 0.8 gram sentezlendi (**EK 1.35**) (Miyafuji *et al.* 2000).



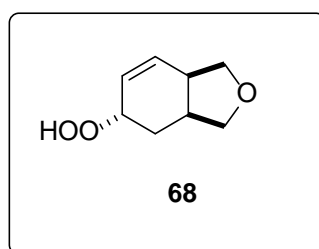
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.67-5.81 (m, 2H), 3.87 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, $J=7.32$ Hz, 6.59 Hz), 3.53 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, $J=7.32$ Hz, 5.5 Hz), 2.37-1.91 (m, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 125.2, 73.4, 35.5, 24.3,

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2923, 2879, 1753, 1600, 1130, 1027

4.4.37. 1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidroisobenzofuran (67) Bileşiğinin Fotooksjenasyonu

1 gram 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran (67) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltilen oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %90 verim ile 1.14 gram 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (68) bileşiği diastereomerik karışım olarak sentezlendi (EK 1.36).



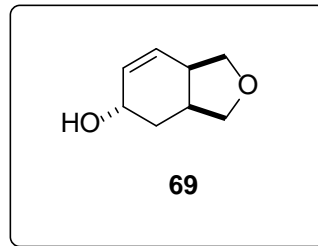
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.07 (bs, 1H), 5.79-5.61 (m, 2H), 4.4-4.26 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.59-3.28 (m, 2H), 2.67-2.34 (m, 2H), 1.95-1.47 (m, 2H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 132.3, 129.1, 128.2, 125.3, 79.2, 76.2, 73.7, 73.2, 72.3, 72.1, 39.1, 38.9, 35.9, 33.3, 28.3, 27.2

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3418, 2939, 1673, 1394, 1252, 1069

4.4.38. Rasemik 5-Hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (69) Bileşiminin İndirgenmesi

1 gram 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (68) bileşiği alınıp, 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1 ekivalent Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,5,7a-Hekzahidroisobenzofuran-5-ol (69) %80 verimle 0.80 gram diastereomerik karışım olarak sentezlendi (EK 1.37).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.87-5.26 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.65-3.3 (m, 2H), 2.74-2.41 (m, 2H), 1.94-1.41 (m, 2H),

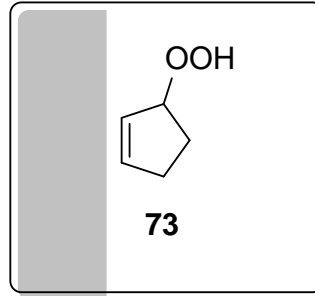
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 133.5, 130.7, 129.5, 126.3, 77.5, 74.3, 72.8, 72.6, 72.4, 66.5, 63.0, 50.5, 38.8, 38.7, 36.5, 34.5, 33.8, 32.3

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3380, 2930, 2962, 1651, 1389, 1061

4.4.39. Rasemik 3-Hidroperoksi siklopent-1-en (73) Bileşiminin Sentezi

3 gram Siklopenten (72) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra

reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %75 verim ile 3.3 gram 3-hidroperoksi siklopent-1-en (**73**) bileşiği elde edildi (**EK 1.38**).



$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Chambers *et al.* 1996).

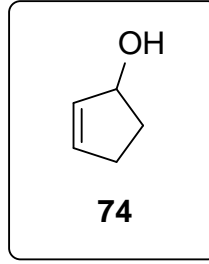
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.78$ (bs, 1H), 6.15-6.28 (m, 1H), 5.82-5.96 (m, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 1.33-2.45 (m, 4H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 141.0, 130.2, 92.9, 33.2, 29.9$.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3395, 2931, 2858, 1710, 1664, 1452, 1359, 1282, 1038.

4.4.40. Rasemik Siklopent-2-enol (**74**) Bileşiğinin Sentezi

3 gram 3-hidroperoksi siklopent-1-en (**73**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözümlenerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH_2Cl_2 /hekzan ile yürütüldü. 2 gram siklopent-2-enol (**74**) bileşiği %85 verimle elde edildi (**EK 1.39**).



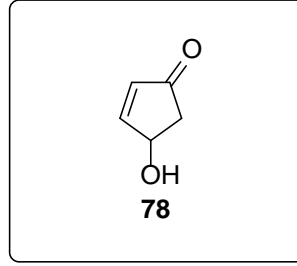
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.91-6.08 (m, 1H), 5.77-5.86 (m, 1H), 4.80-4.93 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 2H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 135.1, 133.5, 77.6, 33.3, 31.2.

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2920, 2853, 1716, 1681, 1447, 1272, 1256, 750.

4.4.41. 4-Hidroksi-2-siklopentenon (78) Bileşiminin Sentezi

5 gram Furfural aldehit (**76**) 100 ml'lik balona alınarak 45 ml metanolde çözüldü. Daha sonra reaksiyon buz banyosuna konarak manyetik olarak karıştırıldı. Ardından 1 ekivalent 2 gram NaBH₄ 4 parça halinde 15 dakikalık periyotlar halinde ilave edilerek reaksiyon 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. %90 verimle 4.6 gram furfural alkol (**77**) elde edildi. 5 gram furfural alkol (**77**) 140 mL saf suda çözümlenerek üzerine 0.25 gram KH₂PO₄ ilave edilerek manyetik olarak karıştırıldı. Bu karışıma pH:4.1 olana kadar H₃PO₄ ilave edilerek sıcaklık 90°C ye çıkartıldı. Reaksiyon karışımı manyetik olarak 40 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım metilen klorür ile ekstraksiyon yapılarak su fazı toplandı. Ardından su fazı evaporatörde çektirilerek metilen klorürde çözülerek Na₂SO₄ ilave edildi. Karışım filtre edilerek çektirildi. 4-hidroksi-2-siklopentenon (**78**) bileşiği %53 verimle 2.2 gram elde edildi (**EK 1.40**) (Nazef *et al.* 2012).

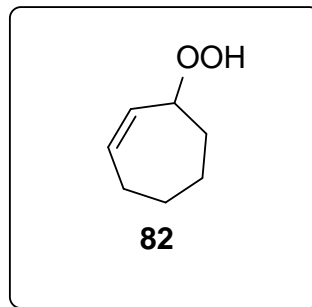


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 7.57$ (dd, 1H, $J=2.3, 5.7$ Hz), 6.24 (dd, 1H, $J=1.0, 5.7$ Hz), $5.09-5.06$ (m, 1H), $2.80-2.76$ (m, 1H), $2.29-2.27$ (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 206.8, 163.3, 135.1, 70.4, 44.2$

4.4.42. 3-Hidroperoksi siklohept-1-en (82) Bileşiğın Sentezi

3 gram Siklohepten (**81**) bileşiğı 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında triplet oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %75 verim ile 3.3 gram 3-hidroperoksi siklohept-1-en (**82**) bileşiğı elde edildi (**EK 1.41**).



¹H -NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatür ile uyum içerisindedir (Inoue *et al.* 1984).

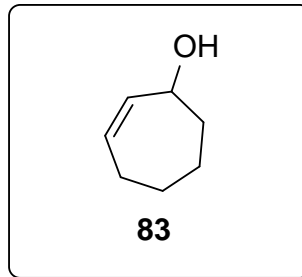
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 9.8$ (bs, 1H), $5.87-5.78$ (m, 2H), $4.62-4.60$ (m, 1H), $1.32-2.20$ (m, 8H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 132.7, 132.1, 85.4, 30.9, 28.7, 26.8, 26.7

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3369, 2928, 2856, 1650, 1446, 1396, 1201

4.4.43. Rasemik Siklohept-2-enol (**83**) Bileşığının Sentezi

3 gram 3-hidroperoksi siklohept-1-en (**82**) bileşığı 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH₂Cl₂/hekzan ile yürütüldü. 2 gram siklohept-2-enol (**83**) bileşığı %85 verimle elde edildi (**EK 1.42**).



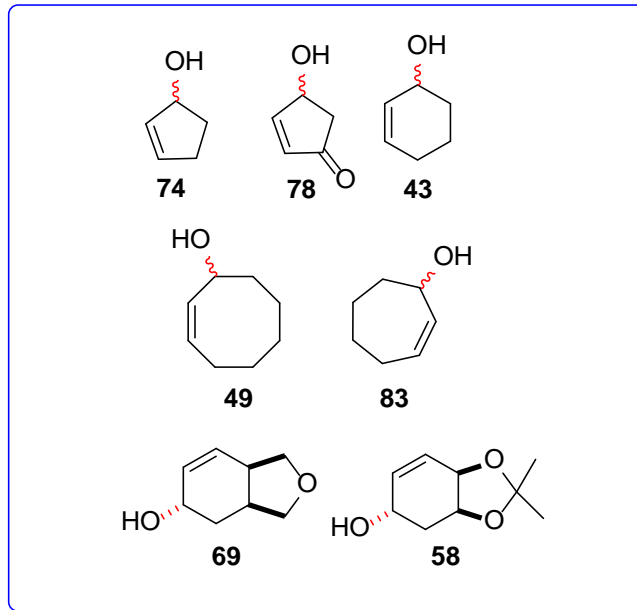
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.73-5.75 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 2.28-1.25 (m, 8H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =137.9, 129.9, 72.1, 36.7, 28.6, 26.8, 26.7.

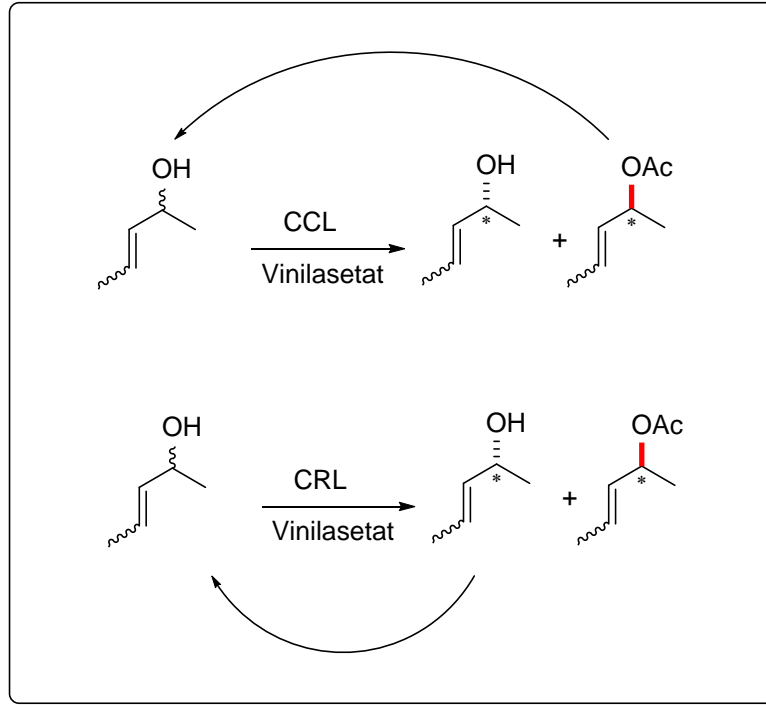
IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2920, 2853, 1716, 1681, 1447, 1272, 1256, 750.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez kapsamında **43**, **49**, **58**, **69**, **74** ve **82** nolu rasemik sekonder alilik alkoller, ilgili alkenler singlet oksijen varlığında fotooksjenasyon yöntemi ile hidroperoksitlerine, ardından hidroperoksitin DMS ile indirgenmesi sonucu başarıyla sentezlenmiştir. **78** nolu bileşiğin sentezi ise **76** nolu furfural aldehit kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



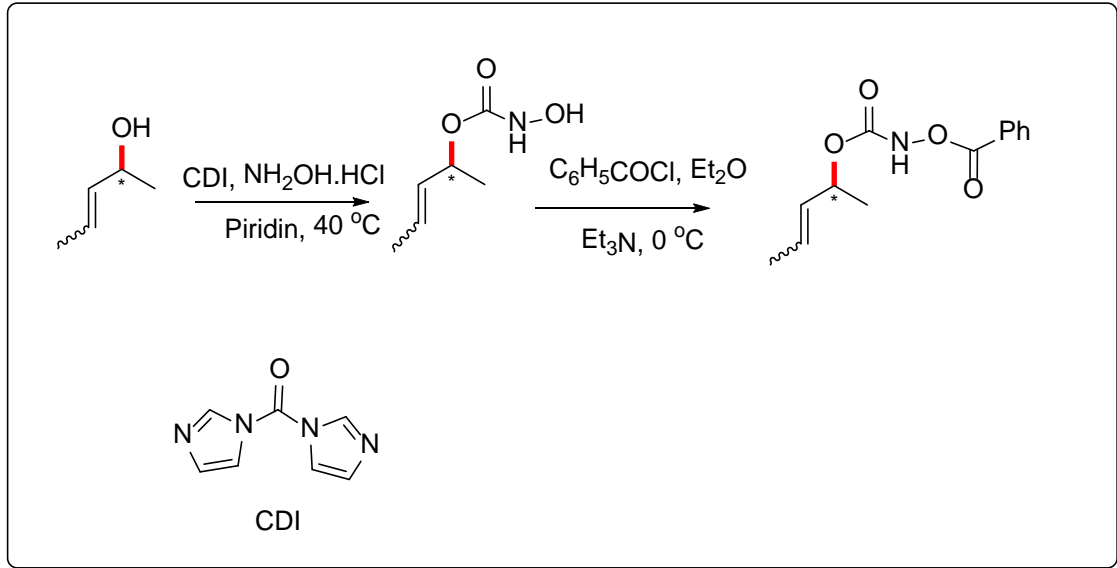
Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen rasemik sekonder alilik alkoller



Şekil 5.2. Kinetik rezolüsyonda kullanılan enzimlerin çalışma prensibi

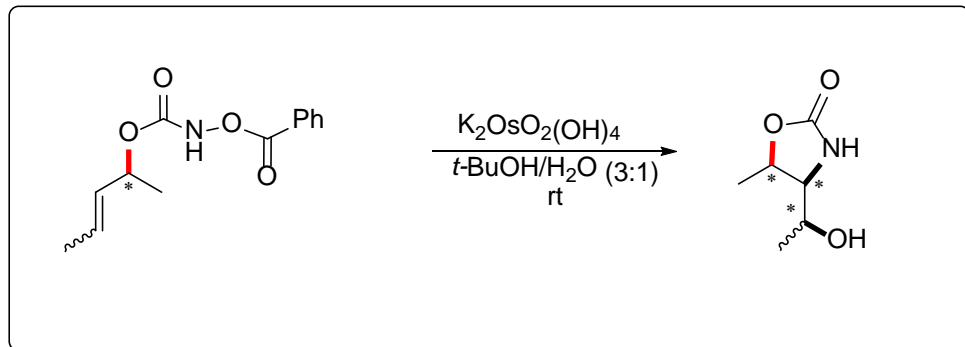
Optikçe aktif sekonder alilik alkol **43a**, **49a** ve **58a** nolu bileşiklerin sentezleri, rasemik sekonder alilik alkollerin kinetik rezolüsyon yöntemi ile lipaz enzimleri kullanılarak başarıyla gerçekleştirildi. Kinetik rezolüsyonu için literatürde sıkça kullanılan iki lipaz enzim tercih edildi. Bunlar CRL (*Candida Rugosa Lipase*) ve CCL (*Candida Cylindrica Lipase*) enzimleridir. CCL enzimi ile gerçekleştirilen sekonder alil alkollerin kinetik rezolüsyonu reaksiyonunda yüksek çevirme açısı gözlenmedi. CRL enzimi kullanıldığında ise oluşan asetat bileşiğinin ve bu bileşiğin hidrolizi sonucunda sekonder alilik alkol bileşiği daha yüksek çevirme açısına sahip olduğu belirlendi. Böylece yüksek çevirme açısı veren CRL (*Candida Rugosa Lipase*) enzimi çalışmaların devamında kullanılmı belirlendi Bu tez kapsamında optikçe saf sekonder alil alkollerin CRL enzimi ile daha enantiyo seçici olarak sentezi gerçekleştirildi.

Asimetrik çalışmaların maliyeti daha yüksek olduğu için, çalışmamızda ilk olarak rasemik oksazolidinonların sentezleri gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlardan edineceğimiz tecrübe bize optikçe saf oksazolidinonların sentezlerinde rehber olmuştur



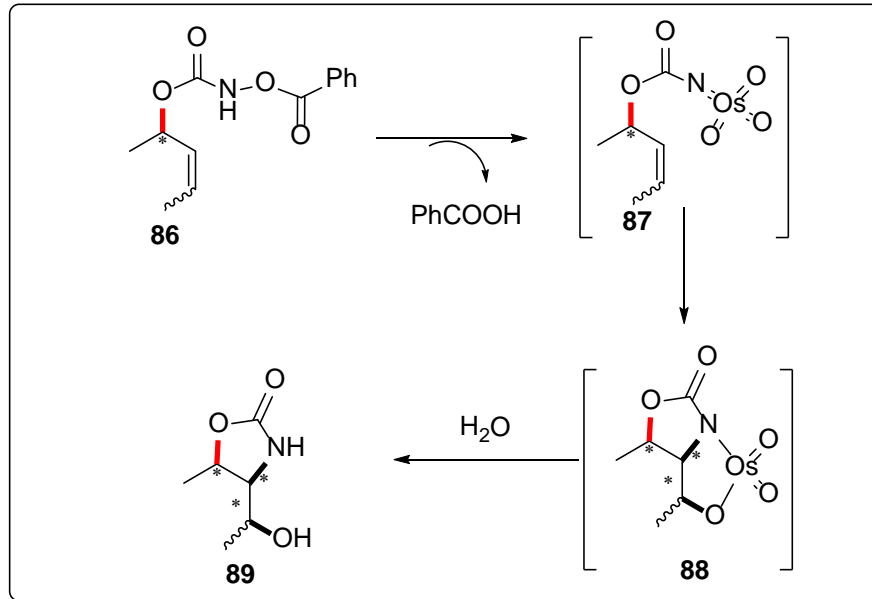
Şekil 5.3. Benzoksikarbamat bileşiklerinin sentez planı

Optikçe saf sekonder alilik alkol bileşikleri kullanılarak sırası ile karbonildiimidazol ve hidroksil aminle piridin çözücüsünde ilgili optikçe saf sekonder karbamat bileşiklerinin sentezleri başarıyla gerçekleştirildi. Ardından benzoil klorürü kullanarak optikçe saf sekonder benzoksikarbamat **45a**, **51a** ve **60a** nolu bileşikleri sentezlendi. Ayrıca çalışmalarımızda daha düşük maliyetli benzoil klorüründe kullanılabileceğininde belirlenmiştir.



Şekil 5.4. Oksazolidinon bileşikleri için sentez planı

36a, **52a** ve **61a** nolu oksazolidinon bileşiklerinin sentezi için son aşama ise, Potasyum osmat(IV) dihidrat ($K_2OsO_2(OH)_4$) gerçekleştirildi. Bu yöntemle ilk optikçe saf korunmuş aminoalkol olan oksazolidinonun sentezi başarı ile gerçekleştirilmiş oldu. Çalışmalarımızda oksazolidinonların sentezleri genellikle yüksek verim gerçekleştiği belirlendi. Bu yöntemin avantajlarından biride potasyum osmat(IV) dihidratın, osmiyum tetraoksit gibi toksik etkiye sahip olmamasıdır. Reaksiyon şemasından da görüleceği gibi reaksiyon hem ılıman şartlarda hem de yüksek verimle gerçekleşmiştir. Burada enantiyomerik oranlar HPLC yardımı ile belirlenemedi. Çünkü sentezlenen oksazolidinon bileşikleri UV olarak aktif değillerdi. Bundan dolayı sadece polarimetrede optikçe çevirme açıları belirlendi. Enantiyosafılları ve konfigrasyonları literatürle karşılaştırılarak değerlendirildi.

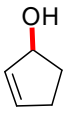
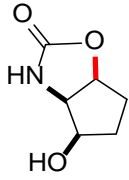
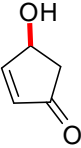
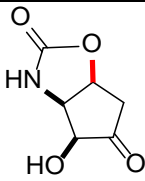
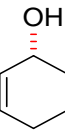
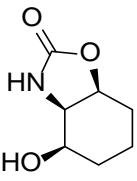
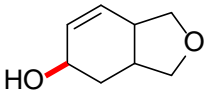
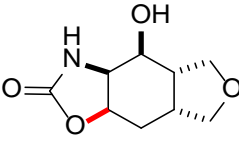
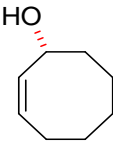
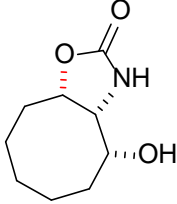
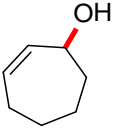
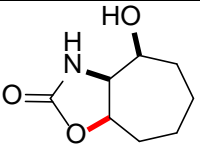
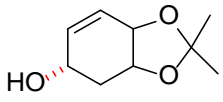
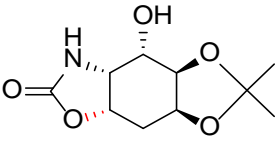


Şekil 5.5. Oksazolidinon sentezi için önerilen mekanizma

Önerilen mekanizma Şekil 5.5’de görüldüğü üzere kolay çıkan grup olan benzoik asitin çıkması ile potasyum osmat(IV) dihidrat karbamat ile **87** nolu ara ürün oluşmuştur. Ardından çift bağın osmiyum kompleksi ile reaksiyonu sonucu **88** nolu ara ürün oluşmaktadır. Ardından osmiyum kompleksinin hidrolizi sonucu **89** nolu oksazolidinon oluşmuştur. Asimetrik karbon üzerinden reaksiyon gerçekleşmediği için optikçe saflık kaybolmamaktadır (Donohoe *et al.* 2002).

Gerçekleşmeyen reaksiyonlarda ise yapılan literatür çalışmalarında bu bileşiklerin ne bu yöntemle ne de başka bir yöntemle sentezlendiği gözlenmemiştir. Bu reaksiyonların gerçekleşmeme sebeplerinin geometrik yapılarından kaynaklandığını düşünülmektedir. 2002 yılında Donohoe ve grubu tarafından yapılan çalışmada siklopentenol bileşiğinin benzer yöntemle sentezlenemeyeceği rapor edilmiştir (Donohoe *et al.* 2002). Bizde bu çalışmada **78** nolu 4-hidroksi-2-pentenon bileşiğindeki β -pozisyonundaki kısmı pozitifliğin bu reaksiyonun gerçekleşmesine etki gösterebileceği için bu molekülü tercih ettik. Fakat moleküldeki gerginin beş'li halka oluşumuna izin vermediği deneysel olarak belirlendi.

Sonuç olarak literatüre optikçe saf **36a**, **52a** ve **61a** nolu oksazolidinon bileşikleri başarıyla sentezlendi. Bu bileşikler gram ölçekli olarak ilaç sanayide kullanılacak kadar yüksek verimdedirler. **38**, **70**, **80** ve **85** nolu bileşiklerinin bu ve benzeri yöntemlerle sentezlenemeyeceği belirlenmiştir.

Reaktant	Ürün	Sonuç
		Reaksiyon gerçekleşmedi.
		Reaksiyon gerçekleşmedi.
		$[\alpha]_D^{25} = -58.5$ (<i>c</i> 1.0, CH ₂ Cl ₂)
		Reaksiyon gerçekleşmedi.
		$[\alpha]_D^{25} = -28.1$ (<i>c</i> 1.0, CH ₂ Cl ₂)
		Reaksiyon gerçekleşmedi.
		$[\alpha]_D^{25} = -24.2$ (<i>c</i> 1.0, CH ₂ Cl ₂)

KAYNAKLAR

- Adam, W. and Pasquato, L., 1987. 3,4-Epoxy-5-Hydroxycyclopentene Via Titanium(Iv)-Catalyzed Photooxygenation and Its Pyrolysis to 2,4-Pentadienoic Acid. *Tetrahedron Letters*, 28 (3), 311-314.
- Alouane, N., Boutier, A., Baron, C., Vrancken, E. and Mangeney, P., 2006. Remarkably efficient charcoal-promoted ring-closing carbonylations. *Synthesis-Stuttgart* (5), 885-889.
- Armarego, W.L.F, Chai, C.L.L. 2003 *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier.
- Armstrong, T., Guggilla, S. and Manthiram, A., 1999. Oxygen permeation studies of Sr₄Fe_{6-x}CoxO₁₃. *Materials Research Bulletin*, 34 (6), 837-844.
- Arora, V., Salunkhe, M.M., Sinha, N., Sinha, R.K. and Jain, S., 2004. Synthesis and antibacterial activity of some aryloxy/thioaryloxy oxazolidinone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (18), 4647-4650.
- Bae, S.K., Kwon, J.W., Kim, W.B., Lee, I. and Lee, M.G., 2006. Effects of acute renal failure on the pharmacokinetics of DA-7867, a new oxazolidinone, in rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 27 (1), 29-37.
- Balci, M., 1981. Bicyclic Endoperoxides and Synthetic Applications. *Chemical Reviews*, 81 (1), 91-108.
- Balci, M., Taskesenligil, Y. and Harmandar, M., 1989. A Novel Dioxetane-Hydroperoxide Rearrangement - Photooxygenation of 3-Tert-Butoxy (and Methoxy)-6,7-Benzobicyclo[3,2,1]Octa-2,6-Dienes. *Tetrahedron Letters*, 30 (25), 3339-3342.
- Ban, N., Nissen, P., Hansen, J., Moore, P.B. and Steitz, T.A., 2000. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 angstrom resolution. *Science*, 289 (5481), 905-920.
- Berredjem, M., Regainia, Z., Dewynter, G., Montero, J.L. and Aouf, N.E., 2006. Simple and efficient synthesis of new chiral N,N '-sulfonyl bis-oxazolidin-2-ones. *Heteroatom Chemistry*, 17 (1), 61-65.
- 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.
- Bratulescu, G., 2007. An excellent procedure for the synthesis of oxazolidin-2-ones. *Synthesis-Stuttgart* (20), 3111-3112.
- Brent, R.L., Bragonie.Jr and Frank, M.M., 1970. Production of Congenital Malformations Using Tissue Antisera .9. Effectiveness of Structurally Modified Antikidney Antibodies. *Teratology*, 3 (2), 198-&.
- Buttar, H.S., Dupuis, I. and Khera, K.S., 1976. Fetotoxicity of Trimethadione and Paramethadione in Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 37 (1), 126-126.
- Cesa, S., Mucciante, V. and Rossi, L., 1999. Tetraethylammonium hydrogen carbonate in organic synthesis: Synthesis of oxazolidine-2,4-diones. *Tetrahedron*, 55 (1), 193-200.

- Chambers, R.D., Sandford, G. and Shah, A., 1996. Perfluorocarbons as novel reaction media for photooxidation reactions. *Synthetic Communications*, 26 (10), 1861-1866.
- Chauvin, Y. and Olivierbourbigou, H., 1995. Nonaqueous Ionic Liquids as Reaction Solvents. *Chemtech*, 25 (9), 26-30.
- Chen, P.R. and Zhu, X.Y., 2013. Kinetic resolution of propargylic alcohols via stereoselective acylation catalyzed by lipase PS-30. *Journal of Molecular Catalysis B-Enzymatic*, 97, 184-188.
- Chen, Y.H., Joly, S., Huang, P.M. and Sung, K.S., 2006. Regio- and stereo-selectively kinetic resolution of four stereoisomers of 1-phenylbutan-1,3-diol by *Candida rugosa* lipase. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie*, 84 (8), 1031-1035.
- Chrobok, A., Baj, S., Pudlo, W. and Jarzebski, A., 2010. Supported ionic liquid phase catalysis for aerobic oxidation of primary alcohols. *Applied Catalysis a-General*, 389 (1-2), 179-185.
- Collet, M., Genisson, Y. and Baltas, M., 2007. New approach to carbamoyl-polyoxamic acid derivatives through an oxazolidinone synthon. *Tetrahedron-Asymmetry*, 18 (11), 1320-1329.
- Corey, E.J., Mccaully, R.J. and Sachdev, H.S., 1970. Studies on Asymmetric Synthesis of Alpha-Amino Acids .1. A New Approach. *Journal of the American Chemical Society*, 92 (8), 2476-+.
- Das, J., 1988. A General-Method for Stereo-Specific and Regio-Specific Oxyamination of Olefins. *Synthetic Communications*, 18 (9), 907-915.
- Das, J., Haslanger, M.F., Gougoutas, J.Z. and Malley, M.F., 1987. Synthesis of Optically-Active 7-Oxabicyclo[2.2.1]Heptanes and Assignment of Absolute-Configuration. *Synthesis-Stuttgart* (12), 1100-1103.
- de Sousa, S.E., O'Brien, P. and Pilgram, C.D., 2002. Optimisation of enantioselectivity for the chiral base-mediated rearrangement of bis-protected meso-4,5-dihydroxycyclohexene oxides: asymmetric synthesis of 4-deoxyconduritol and conduritol F. *Tetrahedron*, 58 (23), 4643-4654.
- deParrodi, C.A., Juaristi, E., Quintero, L. and ClaraSosa, A., 1997. Preparation of enantiomerically pure cis- and trans-N-(propionyl)hexahydrobenzoxazolidin-2-ones. *Tetrahedron-Asymmetry*, 8 (7), 1075-1082.
- Diekema, D.J. and Jones, R.N., 2000. Oxazolidinones - A review. *Drugs*, 59 (1), 7-16.
- Donohoe, T.J., Bataille, C.J.R., Gattrell, W., Kloesges, J. and Rossignol, E., 2007. Tethered aminohydroxylation: Dramatic improvements to the process. *Organic Letters*, 9 (9), 1725-1728.
- 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.
- Drauz, K. and May, O., 2012. *Enzyme catalysis in organic synthesis*, 1. Wiley-VCH.
- Feher, C., Kuik, A., Mark, L., Kollar, L. and Skoda-Foldes, R., 2009. A two-step synthesis of ferrocenyl pyrazole and pyrimidine derivatives based on carbonylative Sonogashira coupling of iodoferrocene. *Journal of Organometallic Chemistry*, 694 (25), 4036-4041.

- Fujioka, H., Nagatomi, Y., Kotoku, N., Kitagawa, H. and Kita, Y., 2000. Asymmetric desymmetrization of saturated and unsaturated meso-1,2-diols. *Tetrahedron*, 56 (52), 10141-10151.
- Gokel, G., Hoffman, P., Kleimann, H., Klusacek, H., Marquard, D and Ugi, I., 1970. Stereoselective Syntheses .7. Remarks on Asymmetric Lithiation of (S)-1-Ferrocenylmethyl-2-Methylpiperidine and Related Subjects. *Tetrahedron Letters* (21), 1771-&.
- Gonzales, J., MacMahon, S., Lohne, J. and Svoronos, P., 2009. CHED 142-Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the detection of nitrofurantoin metabolites in shrimp. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 238.
- Gotor, V., Alfonso, I. and García-Urdiales, E., 2008. *Asymmetric organic synthesis with enzymes*. Wiley-VCH.
- Gultekin, M.S., Celik, M., Turkut, E., Tanyeli, C. and Balci, M., 2004. Resolution of (+/-)-anti-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-ol via *Candida cylindracea* lipase: synthesis of (-)- and (+)-pro to-quercitol (vol 15, pg 453, 2004). *Tetrahedron-Asymmetry*, 15 (12), 1959-1960.
- Gyllenhaal, O., König, W.A. and Vessman, J., 1985. Enantiomer Separation of Metoprolol and Its Analogs and Metabolites by Capillary Column Gas-Chromatography after Derivatization with Phosgene. *Journal of Chromatography*, 350 (1), 328-331.
- Haerens, K., Van Deuren, S., Matthijs, E. and Van der Bruggen, B., 2010. Challenges for recycling ionic liquids by using pressure driven membrane processes. *Green Chemistry*, 12 (12), 2182-2188.
- Hiroi, K., Watanabe, K., Abe, I. and Koseki, M., 2001. New chiral sulfoxide ligands in catalytic asymmetric Diels-Alder reactions: double acceleration by the chiralities of the sulfoxides and oxazolines. *Tetrahedron Letters*, 42 (43), 7617-7619.
- Hu, N.X., Aso, Y., Otsubo, T. and Ogura, F., 1989. Organotelluriums .20. Aminotellurinylation of Olefins and Its Utilization for Synthesis of 2-Oxazolidinones. *Journal of Organic Chemistry*, 54 (18), 4398-4404.
- Inoue, Y., Ueoka, T. and Hakushi, T., 1984. A Novel Oxygen-Catalyzed Trans-Cis Thermal-Isomerization of Trans-Cycloheptene. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2* (12), 2053-2056.
- Jackson, D.C., Goldberger, Z., Visuri, S. and Armstrong, R.N., 1999. Ionic exchanges of turtle shell in vitro and their relevance to shell function in the anoxic turtle. *Journal of Experimental Biology*, 202 (5), 513-520.
- Jain, N., Kumar, A. and Chauhan, S.M.S., 2005. Metalloporphyrin and heteropoly acid catalyzed oxidation of C=NOH bonds in an ionic liquid: biomimetic models of nitric oxide synthase. *Tetrahedron Letters*, 46 (15), 2599-2602.
- Ji, C., Lin, W.M., Moraski, G.C., Thanassi, J.A., Pucci, M.J., Franzblau, S.G., Mollmann, U. and Miller, M.J., 2012. Syntheses and biological studies of novel spiro-piperazinyl oxazolidinone antibacterial agents using a spirocyclic diene derived acylnitroso Diels-Alder reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20 (11), 3422-3428.
- Knapp, S., Kukkola, P.J., Sharma, S. and Pietranico, S., 1987. N-Benzoylcarbamate Cyclizations. *Tetrahedron Letters*, 28 (45), 5399-5402.

- Ko, Y.J., Shim, S.B. and Shin, J.H., 2007. A mechanistic study on the intramolecular ionic Diels-Alder reaction of 2-methyl-3,9,11-tridecatriene-2-ol and 2,11-dimethyl-1,3,9,11-dodecatetraene. *Tetrahedron Letters*, 48 (5), 863-867.
- 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.
- Kordikowski, A., York, P. and Latham, D., 1999. Resolution of ephedrine in supercritical CO₂: A novel technique for the separation of chiral drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88 (8), 786-791.
- Krow, G.R., Carmosin, R. and Mancuso, A., 1977. Simple Synthesis of 4-Cyclohexene-1,2-Cis-Diol and Its Use as Precursor of a Functionalized Cyclohexenone Synthon. *Organic Preparations and Procedures International*, 9 (6), 285-288.
- Kueh, J.T.B., O'Connor, P.D., Hugel, H. and Brimble, M.A., 2009. Synthetic studies towards the anti-inflammatory agent, oleocanthal using a Johnson-Claisen (orthoester) rearrangement strategy. *Arkivoc*, 58-71.
- Leones, R., Costa, C.M., Machado, A.V., Esperanca, J.M.S.S., Silva, M.M. and Lanceros-Mendez, S., 2013. Development of solid polymer electrolytes based on poly(vinylidene fluoride-trifluoroethylene) and the [N-1 1 1 2(OH)][NTf₂] ionic liquid for energy storage applications. *Solid State Ionics*, 253, 143-150.
- Li, F.W. and Xia, C.G., 2007. Pd(Phen)Cl₂ stabilized by ionic liquid: an efficient and reusable catalyst for biphasic oxidative cyclocarbonylation of beta-aminoalcohols and 2-aminophenol. *Tetrahedron Letters*, 48 (28), 4845-4848.
- Li, P., Yuan, X.H., Wang, S.D. and Lu, S.W., 2007. A novel way to chiral 2-oxazolidinones: selenium-catalyzed cyclocarbonylation of 2-aminoethanols. *Tetrahedron*, 63 (50), 12419-12423.
- Liu, J.M., Peng, X.G., Liu, J.H., Zheng, S.Z., Sun, W. and Xia, C.G., 2007. Synthesis of 2-oxazolidinones by salen-Co-complexes catalyzed oxidative carbonylation of beta-amino alcohols. *Tetrahedron Letters*, 48 (6), 929-932.
- Marais, P.C. and Meth-Cohn, O., 1987. Alkoxy-carbonylnitrenes as selective intramolecular CH-insertion reagents in alicyclic chemistry. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (0), 1553-1560.
- Maras, A., Secen, H., Sutbeyaz, Y. and Balci, M., 1998. A convenient synthesis of (+/-)-talo-quercitol (1-deoxy-neo-inositol) and (+/-)-vibo-quercitol (1-deoxy-myoinositol) via ene reaction of singlet oxygen. *Journal of Organic Chemistry*, 63 (6), 2039-2041.
- Mendez, M.A., Partovi-Nia, R., Hatay, I., Su, B., Ge, P.Y., Olaya, A., Younan, N., Hojeij, M. and Girault, H.H., 2010. Molecular electrocatalysis at soft interfaces. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12 (46), 15163-15171.
- Miyafuji, A., Ito, K. and Katsuki, T., 2000. Application of oxidative desymmetrization of meso-tetrahydrofurans: Syntheses of functionalized chiral building blocks and of (-)-alloyohimbane. *Heterocycles*, 52 (1), 261-272.
- Moss, G.P., 1996. Basic terminology of stereochemistry. *Pure and Applied Chemistry*, 68 (12), 2193-2222.
- Nazef, N., Davies, R.D.M. and Greaney, M.F., 2012. Formal Synthesis of Merrilactone A Using a Domino Cyanide 1,4-Addition-Aldol Cyclization. *Organic Letters*, 14 (14), 3720-3723.

- Nelson, D.L., Nelson, D.L., Lehninger, A.L. and Cox, M.M., 2008. *Lehninger principles of biochemistry*. W.H. Freeman.
- Ochiai, H., Ohtani, T., Ishida, A., Kishikawa, K., Yamamoto, S., Takeda, H., Obata, T., Nakai, H. and Toda, M., 2004. Orally active PDE4 inhibitor with therapeutic potential. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (7), 555-571.
- Olivo, G., Lanzalunga, O., Mandolini, L. and Di Stefano, S., 2013. Substituent Effects on the Catalytic Activity of Bipyrrolidine-Based Iron Complexes. *Journal of Organic Chemistry*, 78 (22), 11508-11512.
- Papageorgiou, C. and Benezra, C., 1985. Use of Enzymatic-Hydrolysis of Dimethyl Malates for a Short Synthesis of Tulipalin-B and of Its Enantiomer. *Journal of Organic Chemistry*, 50 (7), 1144-1145.
- Parladar, V., Gultekin, M.S. and Celik, M., 2006. Synthesis of 4-hydroxy-4-methylcyclohex-2-en-1-one. *Journal of Chemical Research-S* (1), 10-11.
- Shang, J.P., Liu, S.M., Lu, L.J., Ma, X.Y., He, Y.D. and Deng, Y.Q., 2012. Efficient synthesis of 2-oxazolidinone from epoxides and carbamates with binary Mg-Fe oxides as a magnetic solid base catalyst. *Catalysis Communications*, 28, 13-17.
- Shing, T.K.M., Lo, H.Y. and Mak, T.C.W., 1999. Diels-Alder reaction of R-(-)-carvone with isoprene. *Tetrahedron*, 55 (15), 4643-4648.
- Sodergren, M.J., Bertilsson, S.K. and Andersson, P.G., 2000. Allylic alcohols via catalytic asymmetric epoxide rearrangement. *Journal of the American Chemical Society*, 122 (28), 6610-6618.
- Stephenson, M.J. and Knight, A.W., 1980. The Effect of Temperature and Salinity on Oxygen-Consumption of Post-Larvae of *Macrobrachium-Rosenbergii* (Demam) (Crustacea, Palaemonidae). *Comparative Biochemistry and Physiology a-Physiology*, 67 (4), 699-703.
- Strauss, U.T., Felfer, U. and Faber, K., 1999. Biocatalytic transformation of racemates into chiral building blocks in 100% chemical yield and 100% enantiomeric excess. *Tetrahedron-Asymmetry*, 10 (1), 107-117.
- Tan, A., Koc, B., Sahin, E., Kishali, N.H. and Kara, Y., 2011. Synthesis of New Cantharimide Analogues Derived from 3-Sulfolene. *Synthesis-Stuttgart* (7), 1079-1084.
- Tao, B., Schlingloff, G. and Sharpless, K.B., 1998. Reversal of regioselection in the asymmetric aminohydroxylation of cinnamates. *Tetrahedron Letters*, 39 (17), 2507-2510.
- Tay, D.W., Tsoi, I.T., Er, J.C., Leung, G.Y.C. and Yeung, Y.Y., 2013. Lewis Basic Selenium Catalyzed Chloroamidation of Olefins Using Nitriles as the Nucleophiles. *Organic Letters*, 15 (6), 1310-1313.
- Trost, B.M., Organ, M.G. and Odoherly, G.A., 1995. Asymmetric-Synthesis of Allylic Sulfones - Useful Asymmetric Building-Blocks. *Journal of the American Chemical Society*, 117 (38), 9662-9670.
- Tsui, G.C., Ninnemann, N.M., Hosotani, A. and Lautens, M., 2013. Expedient Synthesis of Chiral Oxazolidinone Scaffolds via Rhodium-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening with Sodium Cyanate. *Organic Letters*, 15 (5), 1064-1067.
- Wasserman, H.H., 1979. Reactions of Singlet Oxygen with Heterocyclic-Systems. *Heterocycles*, 12 (1), 133-134.

- 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.
- Wookey, A., Turner, P.J., Greenhalgh, J.M., Eastwood, M., Clarke, J. and Sefton, C., 2004. AZD2563, a novel oxazolidinone: definition of antibacterial spectrum, assessment of bactericidal potential and the impact of miscellaneous factors on activity in vitro. *Clinical Microbiology and Infection*, 10 (3), 247-254.
- Xiao, L., Xu, L. and Xia, C., 2007. A method for the synthesis of 2-oxazolidinones and 2-imidazolidinones from five-membered cyclic carbonates and beta-aminoalcohols or 1,2-diamines. *Green Chemistry*, 9 (4), 369-372.
- Xue, B.F., Wang, H.X., Hu, Y.S., Li, H., Wang, Z.X., Meng, Q.B., Huang, X.J., Sato, O., Chen, L.Q. and Fujishima, A., 2004. An alternative ionic liquid based electrolyte for dye-sensitized solar cells. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 3 (10), 918-919.
- Yu, C.Z., Jiang, Y.Y., Liu, B. and Hu, L.Q., 2001. A facile synthesis of 2-oxazolidinones via Hofmann rearrangement mediated by bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene. *Tetrahedron Letters*, 42 (8), 1449-1452.
- Zhang, Q.Y., Li, W.M., Wang, J.H. and Zhang, S.B., 2008. Synthesis of isomeric bis(amine anhydride)s for novel poly(amine imide)s by Pd-catalyzed amination of 4-chlorophthalic anhydride. *Polymer*, 49 (5), 1191-1198.
- Zhou, J.C., Bhattacharjee, A., Chen, S.L., Chen, Y., Duffy, E., Farmer, J., Goldberg, J., Hanselmann, R., Ippolito, J.A., Lou, R.L., Orbin, A., Oyelere, A., Salvino, J., Springer, D., Tran, J., Wang, D.P., Wu, Y.S. and Johnson, G., 2008. Design at the atomic level: Design of biaryloxazolidinones as potent orally active antibiotics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (23), 6175-6178.

ÖZGEÇMİŞ

1984 Yılında Erzurum merkezde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurumda tamamladı. 2002 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2006 yılında mezun oldu. 2006 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2009 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Organik Kimya bilim dalında doktora eğitimine başladı. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Uzman olarak göreve başladı.