

**4-ETİL-HEKZAHİDRO-1-OKZA-4-AZA-
SİKLOPROPA[7]İNDEN-3,5-DİON VE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Birgöl KOÇ

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Doç. Dr. Nurhan KİSHALI
2012
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

4-ETİL-HEKZAHİDRO-1-OKZA-4-AZA-SİKLOPROPA[*f*]İNDEN-
3,5-DİON VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Birgül KOÇ

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM
2012

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

4-ETİL-HEKZAHİDRO-1-OKZA-4-AZA-SİKLOPROPAJİNDEN-3,5-DİON VE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Doç. Dr. Nurhan KİSHALI danışmanlığında, Birgül KOÇ tarafından hazırlanan bu çalışma *14.02.2012* tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği/oy çokluğu (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Zühal GÜVENALP

İmza :

Üye : Doç. Dr. Ebru METE

İmza :

Üye : Doç. Dr. Nurhan KİSHALI

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

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

Yüksek Lisans Tezi

4-ETİL-HEKZAHİDRO-1-OKZA-4-AZA-SİKLOPROPA[f]İNDEN-3,5-DİON VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Birgül KOÇ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nurhan KİSHALI

Çok sayıda kantarimitin biyolojik aktivitesi üzerine çalışma yapılmıştır. Örneğin N-metilkantarimit hayvanlarda tümör önleyici etki göstermektedir. Bazı kantarimitler de trombin, araşidonik asit ve kollajen oluşumuna inhibitör etki gösterirken trombosit oluşumuna da aktive edici etki gösterdiği belirlenmiştir. Sentetik olarak türevleri elde edilen norkantaridin ve norkantarimitler de birçok kanser türünde potansiyel anti-kanser özellik gösterdiği belirlenmiştir.

Bu tez kapsamında 3-sülfolenden çıkılarak norkantarimitin yeni bir analogu olan 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion ve onun türevleri sentezlenmiş ve ürün yapıları aydınlatılmıştır.

2012, 70 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kantarimit, norkantarimit, epoksidasyon.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF 4-ETHYL-HEXAHYDRO-1-OXA-4-AZA-
CYCLOPROPA[*f*]INDENE-3,5-DIONE AND DERIVATIVES

Birgöl KOÇ

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nurhan KİSHALI

A large number of studies have been performed on cantharimides biological activity. For example, N-methylcantharimide has tumor-preventive effect on animals. Some cantharimides showed an inhibitory effect on the formation of thrombin, arachidonic acid, collagen and the formation of platelet-activating effects observed. Derivatives of norcantharidins and norcantharimides, which was synthesised synthetically, were observed potential anticancer properties in many types of cancers.

In this thesis we report the synthesis and characterization of new norcantharimide analogue 4-ethyltetrahydro-1a*H*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-dione and their derivatives.

2012, 70 pages

Keywords: Cantharimide, norcantharimide, epoxidation.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü tarafından desteklenmiş olup yine Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nurhan KİSHALI'ya ve Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya,

Laboratuar çalışmalarımda ve tez yazımda her türlü desteği sağlayan ve aralarında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Sayın Ufuk KARAVAIZOĞLU, Sayın Işıl Gökçen KIZILKAYA, Sayın Sevgi Gülşah ŞURGUN, Sayın Arş. Gör. Kadir AKSU, Sayın Arş. Gör. Bünyamin ÖZGERİŞ, Sayın Arş Gör. Selçuk EŞSİZ, Sayın Yusuf AKBABA ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA'ya,

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. Barış ANIL ve Sayın Uzm. Murat ACAR'a, IR spektrumlarının alınmasında Sayın Nejat ARÇELİK, Sayın Arş. Gör. Aytekin KÖSE ve Sayın Arş. Gör. Kader DAĞCI'ya, Elementel Analizlerin alınmasında Sayın Uzm. Ufuk ATMACA'ya, X-Ray Analizlerinin alınmasında Sayın Doç. Dr. Ertan ŞAHİN'e göstermiş oldukları titiz çalışmalardan dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca bütün hayatım boyunca benden maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen, hep yanımda olan, ferdi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum KOÇ ailesine, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan sevgili arkadaşlarıma, en önemlisi sevgili annem Nilgün KOÇ ve sevgili babam Cemal KOÇ'a sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Birgül KOÇ

Eylül, 2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Kantaridinler.....	1
1.2. Kantarimitler	4
1.3. Norkantaridinler	6
1.4. Norkantarimitler	7
2. KAYNAK ÖZETLERİ	10
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	18
3.1. 3a,4,7,7a-Tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (58)'un Sentezi	18
3.2. 2-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (17), 2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (18) ve 2-(2-hidroksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion'ların (19) Sentezi.....	18
3.3. 2-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (17), 2-Fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (18) ve 2-(2-asetoksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (59) Bileşiklerinin Epoksidasyonu	20
3.4. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (60a), 4-feniltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (61a), 1-(3,5-diokzodihidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-4(2H,5H,5aH,6H,6aH)-yl) propan-2-yl Asetat (62a) Epoksitlerinin Asidik Ortamda Reaksiyonları.....	21
3.5. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (60a)'dan Metoksi Türevi (66) Sentezi.....	22
3.6. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (60a)'un NaN ₃ İle Reaksiyonu.....	23
3.7. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (60a)'un OsO ₄ İle Reaksiyonu.....	25

3.8. (5R,6S)-2-Etil-1,3-diokzooktahidro-1 <i>H</i> -izoindol-5,6 Diasetat' ın (71) Sentezi .	25
3.9. (5R,6S)-1,3-Diokzo-2-feniloktahidro-1 <i>H</i> -izoindol-5,6 Diasetat' ın (72) Sentezi	26
3.10. 5,6-Dibromo-2-etilhekzahidro-1 <i>H</i> -izoindol-1,3(2 <i>H</i>)-dion'un (73) Sentezi	26
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	28
4.1. Saflaştırma.....	28
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	28
4.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi	28
4.3. Spektrumlar	28
4.4. Deneysel Kısım	29
4.4.1. 3a,4,7,7a-Tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion'un (58) sentezi	29
4.4.2. 2-Etil-3a,4,7,7a-Tetrahidro-izoindol-1,3-dion'un (17) sentezi	30
4.4.3. 2-Fenil-3a,4,7,7a-Tetrahidro-izoindol-1,3-dion'un (18) sentezi	31
4.4.4. 2-(2-Hidoksi-propil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion'un (19) sentezi .	32
4.4.5. 2-(2-asetoksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (59) sentezi	32
4.4.6. 4-etiltetrahidro-1 <i>aH</i> -oksireno[2,3- <i>f</i>]izoindol-3,5(4 <i>H</i> ,5 <i>aH</i>)-dion (60) sentezi ..	33
4.4.7. 4-Fenil tetrahidro-1 <i>aH</i> -oksireno[2,3- <i>f</i>]izoindol-3,5(4 <i>H</i> ,5 <i>aH</i>)-dion (61) sentezi	35
4.4.8. 1-(3,5-diokzodihidro-1 <i>aH</i> -oksireno[2,3- <i>f</i>]izoindol-4(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,5 <i>aH</i> ,6 <i>H</i> ,6 <i>aH</i>)-yl) propan-2-yl asetat (62) sentezi	36
4.4.9. 6,7-Diasetoksi-2-etil-1,3-dioksa-oktahidro-izoindol'un (63) sentezi.....	38
4.4.10. 5-Asetoksi-2-etil-6-metoksi-1,3-dioksa-oktahidro-izoindol'un (66) sentezi .	39
4.4.11. 5-asetoksi-6-azido-2-etil-1,3-diokzo-oktahidro-izoindol'un (68) sentezi	40
4.4.12. 6-Etil-2,2-dimetil-hekzahidro-[1,3]dioksolo[4,5- <i>f</i>]izoindol-5,7-dion'un (70) sentezi	41
4.4.13. (5R,6S)-2-etil-1,3-diokzooktahidro-1 <i>H</i> -izoindol-5,6-diasetat' ın (71) sentezi	42
4.4.14. 5,6-diasetoksi-1,3-diokzo-2-fenil-oktahidro-izoindol'un (72) sentezi	43
4.4.15. 5,6-Dibromo-2-etilhekzahidro-1 <i>H</i> -izoindol-1,3(2 <i>H</i>)-dion'un (73) sentezi....	44
4.4.16. 5-amino-2-etil-6-hidroksi-hekzahidro-izoindol-1,3-dion'un (74) sentezi.....	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR	49
EKLER	51

EK 1.....	51
EK 2.....	68
ÖZGEÇMİŞ	71

SİMGELER DİZİNİ

AcCl	Asetilchlorür
Ac ₂ O	Asetik anhidrit
AlCl ₃	Alüminyumchlorür
APT	Attached Proton Test
Br ₂	Brom
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
CH ₃ COCl	Asetil chlorür
CH ₃ OH	Metanol
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMA	Dimetilasetilen
E.N.	Erime noktası
Et	Etil
EtOAc	Etil asetat
EtO ₂	Dietileter
EtOH	Etanol
H ₂ O	Su
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
H ₂ SO ₄	Sülfürik asit
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy
HIO ₄	Hidrojen periyodat
IR	İnfrared
KMnO ₄	Potasyumpermanganat

LiAlH ₄	Lityumalüminyumhidrür
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -klor perbenzoik asit
MgSO ₄	Magnezyum sülfat
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
NaN ₃	Sodyum azit
Na ₂ SO ₄	Sodyum sülfat
NH ₄ Cl	Amonyum klorür
NEt ₃	Trietilamin
NMO	N-Metil Morfolin Oksit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NOSY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OsO ₄	Osminyumtetroksit
Pd/C	Paladyum/Karbon
Ph	Fenil
PhLi	Fenillityum
q	Kuartet
s	Singlet
UV	Ultraviyole
X-Ray	X-radiation

ŞEKİLLER DİZİNİ

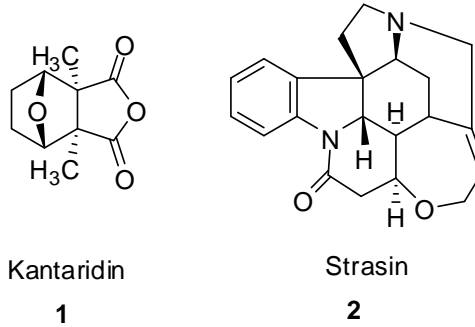
Şekil 1.1. Kantaridin (1) ve strasin'in (2) yapısı.....	1
Şekil 1.2. Fostriesin'in (3) yapısı.....	3
Şekil 1.3. Microcystin'in (4) yapısı.	3
Şekil 1.4. Kantarimit'in (5) yapısı.	4
Şekil 1.5. Anti-kanser özelliği olan bazı kantarimit türevleri.....	5
Şekil 1.6. Norkantaridin'in (9) yapısı.	6
Şekil 1.7. Norkantarimit (10) sentezi.....	7
Şekil 1.8. Karaciğer tümörleri üzerinde etkisi bulunan bir tür norkantarimit türevinin sentezi.....	8
Şekil 1.9. Norkantarimit analogları.....	9
Şekil 2.1. Seskiterpenik alkol türevi.	10
Şekil 2.2. Farnesol'un (21) yükseltgenme mekanizması.	10
Şekil 2.3. Endothall diasit yapısı.	11
Şekil 2.4. Kantaridin (1) oluşum mekanizması.....	12
Şekil 2.5. Kantaridin'in (1) retro Diels-Alder mekanizması.....	12
Şekil 2.6. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının ilk safhası	13
Şekil 2.7. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının ikinci safhası.....	13
Şekil 2.8. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının üçüncü safhası	13
Şekil 2.9. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının dördüncü safhası.....	14
Şekil 2.10. Dauben'in kantaridin sentez mekanizması	14
Şekil 2.11. McClusky'nin biyolojik aktiviteye sahip aminoasit norkantarimitlerin sentez mekanizması.....	14
Şekil 2.12. Norkantaridin sentezi.....	15
Şekil 2.13. Anti-kanser ilaç etkisi gösteren bazı norkantarimitlerin sentezi.....	15
Şekil 2.14. Amin kısmı –OH içeren bazı norkantarimit türevleri.....	16
Şekil 2.15. Amin kısmı aromatik halka içeren bazı norkantarimit türevleri.....	16
Şekil 2.16. Norkantarimitin <i>L</i> -Histidin türevi.....	17
Şekil 2.17. Demetile norkantarimit türevlerinin sentezi.	17
Şekil 3.1. 3-Sülfolen (16) ile maleik anhidritin (12) [4+2] katılma reaksiyonu.	18

Şekil 3.2. Norkantaridinden norkantarimit sentezi.	19
Şekil 3.3. Norkantarimit (10) molekülü.	20
Şekil 3.4. Norkantarimit türevlerinin epoksidasyonu.	20
Şekil 3.5. Norkantarimit türevleri.	21
Şekil 3.6. Metoksi asetat (66) molekülünün oluşum mekanizması.	22
Şekil 3.7. Azido asetat (68) bileşiğinin oluşum mekanizması.	24
Şekil 3.8. 68 molekülündeki N ₃ 'ün Pd/C varlığında NH ₂ 'ye dönüşümü.	24
Şekil 3.9. Etil ketal amin'in (70) yapısı.	25
Şekil 3.10. Etil cis-asetatın (71) yapısı.	26
Şekil 3.11. Fenil 18'in OsO ₄ ile reaksiyonu	26
Şekil 3.12. Etil 17'in brominasyonu	27
Şekil 5.1. N-süstitüe norkantarimit	46
Şekil 5.2. İmit bileşiklerinin oksidasyonu.	46
Şekil 5.3. Epoksit halkasından trans hidroksi türevi elde edilmesi.	47
Şekil 5.4. Epoksit halkasının açılma reaksiyonları.	47
Şekil 5.5. İmit bileşiğinin dihidroksi türevleri.	48

1. GİRİŞ

1.1. Kantaridinler

Meloidae ailesinden *Coleoptera* böceklerinin antik çağlardan bu yana potansiyel toksik koruma ajanı ürettikleri bilinir. Şimdi ise bunlar “Kantaridin (*Cantharidine*) (1)” olarak bilinir. (McCluskey 2002). Bir tür terpenoid olan kantaridin, *Blister* böceği ve en önemlisi *Spanish Fly* olan *Lytta Vesicatoria* gibi birçok böcek türü tarafından salgılanan zehirli bir kimyasal bileşiktir. *False blister* böcekleri ve *Cardinal* böcekleri de kantaridin içerir. Kantaridin ilk *Lytta Vesicatoria*'dan Paris'te yaşayan bir Fransız kimyager olan Pierre Robiquet tarafından 1810 yılında izole edilmiştir (Robiquet 1810). Robiquet, kantaridinin *Lytta vesicatoria* böceğinin yumurtalarının salgısında olan ve deriyi kabartan bir özelliği olduğunu ve 19. yüzyılda bilinen en şiddetli zehirler olan *Strasin* (*Strychnine*) ile karşılaştırılabilir oranda toksik özelliğe sahip olduğunu belirtmiştir (Robiquet 1810).



Şekil 1.1. Kantaridin (1) ve strasin'in (2) yapısı.

Bu böcekte elde edilen kantaridin oda sıcaklığında renksiz, kokusuz ve katı özelliktedir. Erkek *blister* böceği (*Coleoptera*) tarafından salgılanır ve çiftleşme sırasında dişi böceğe verilir. Daha sonra dişi böcek yumurtasını bu salgı ile yırtıcılara karşı savunmaktadır. Bu kompleks biyosentezin mekanizması henüz tam bilinmemektedir (Robiquet 1810). *Blister* böceklerinde kantaridin seviyesi oldukça değişken olabilir: Colorado cinsi *Epicautablister* böcekler arasında, *E. pennsylvanica*

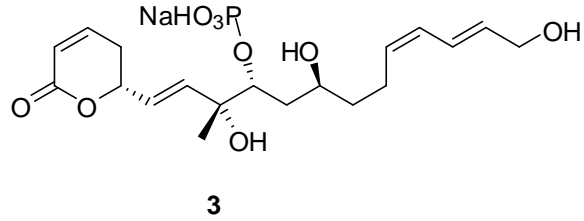
yaklaşık 0.2 mg içerirken *E. maculata* 0.7 mg içerir ve *E. Immaculata* böceği ortalama 4.8 mg içerir. Erkek böcekler dişi böceklere göre daha yüksek seviyelerde kantaridin salgısına sahiptir.

Kantaridinin seyreltik çözeltisi, siğil ve dövmeleeri silmek ayrıca *Molluscum contagiosum* gibi virüslerin sebep olduğu küçük kabarcıklı deri döküntülerinin tedavisinde topikal bir ilaç olarak kullanılabilir (Kligman 1958). Kantaridinin düşük dozları bazı toplumlar tarafından afrodizyak olarak kullanılmıştır. Ancak afrodizyak olarak kantaridinin kullanımında aşırı toksisitesi sebebiyle son derece tehlikeli sonuçlar ve hatta bazen ölüme bile neden olabilmektedir. Bu sebeple birçok ülkede kantaridin satmak veya kullanmak yasaktır.

Kantaridin potansiyel yan etkileri sebebiyle dermatologlar ve acil servis hekimlerince "sorunlu ilaçlar" listesine dahil edilmiştir. Çünkü cildin kantaridine maruz kalması ciltte su kabarcıklarının oluşmasına neden olurken, alınımı doza bağlı olarak karın ağrısı ve mide-bağırsak yolunun kanaması gibi fizyolojik semptomlar ortaya çıkarır. Genel olarak 10-65 mg arasında alınan bir doz 12-24 saat içerisinde ölüm ile sonuçlanan böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarına yol açar. Potansiyel toksisitesine rağmen Çinliler kantaridini 2000 yılı aşkın bir süredir tıbbi ajan, 1264 yılından beri de özellikle karaciğer tümörleri ve yemek borusu kanserleri tedavisinde anti-kanser ajan olarak kullanmışlardır. Hemen miyelosüpresyona yol açan diğer anti-kanser ilaçların aksine, kantaridin paradoksal olarak beyaz kemik iliği hücrelerinin oluşumunu uyarmaktadır (McCluskey 2002).

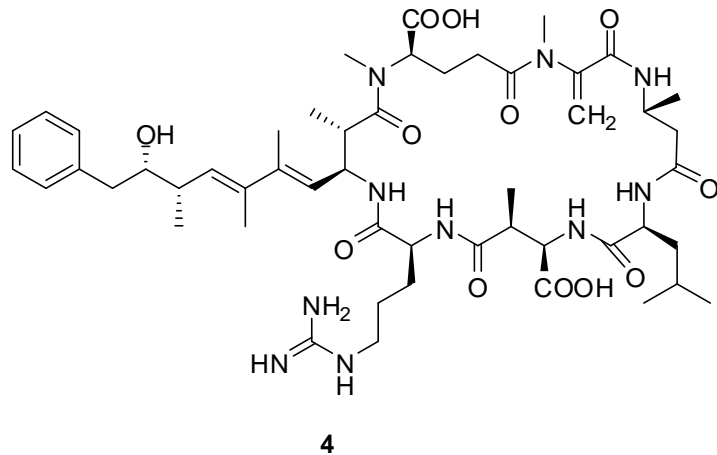
Kantaridin, protein fosfataz 1 (PP1) ve 2A (PP2A)'yı inhibe eder. Yapısal olarak farklı olan çok sayıda doğal toksinlerin ve ayrıca da protein fosfatazların inhibitörleridir. Buna okadaik asit (*marine dinoflagellate*= zehirli bir deniz yosunu türü), kalikulin A (deniz süngeri), totomisin (*streptomyces spiroverticillus*), mikrokistin-LR (siyanobakteri) ve fostriesin (*streptomyces pulveraceus*) de dahildir. Kantaridin ve fostriesin haricinde bu doğal toksinler klinik kullanım için çok fazla toksiktir. Fostriesin ile 20 hasta üzerinde EVRE-1 seviyesinde bir klinik deneme yapılmıştır (2-20 mg/m²/günde, iv 60 dakika,

1-5 gün arasında, 4 hafta aralıklarla). Sonuçta tümör yanıtı gözlenmemiş ve oksidatif bozunmanın muhtemel sonucu olarak tolere edilen doza ulaşamamıştır (McCluskey 2002).



Şekil 1.2. Fostriesin'in (3) yapısı

Yakın geçmişte, protein fosfataz, PP1 ve PP2A'nın serin/treonin sınıfının potansiyel ve selektif inhibitörlerinin gelişimi konusunda yoğun bir ilgi ortaya çıkmıştır. Bu girişimler Chamberlin tarafından geliştirilen *Microcystin* türevleri gibi daha karmaşık toksinleri içermektedir (Chamberlin 1999). Doğal olarak meydana geldiği bilinen toksinlerin çoğunun kompleks yapılı olmasına rağmen, kantaridin daha basit bir yapıya sahiptir. Bu sebeple sentetik olarak kantaridin sentezine ilgi artmıştır (Sakoff 2001).



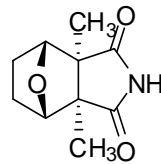
Şekil 1.3. Microcystin'in (4) yapısı.

Okadaik asit sınıfı bileşikler, protein fosfataz 1 (PP1) ve 2A (PP2A)'nın potansiyel inhibitörleri olan ve doğal olarak meydana gelen toksinlerin yapısal olarak farklı bir grubun göstergesidir. PP1 fosforlanmış proteinlerin seviyelerinin hücresel süreçlerinin

düzenlenmesi, tamamı için değilse bile çok sayıdaki hücrel fonksiyonlar için gereklidir (Sakoff 2001). Mevcut fosforilasyon seviyesi fosfataz ve kinazlar arasındaki hassas dengenin sonucudur. Kinazlar, serin, treonin veya tirozin kalıntısındaki tipik fosforilasyonla, bir fosfatı ATP'den proteine transfer ederler. Diğer bir deyişle, fosfatazlar fosfat grubunu çıkarırlar yani proteini fosforilden arındırırlar. Keşfedilen çok sayıda protein kinazların aksine, birbiriyle bağlantılı çok az miktarda protein fosfataz bilinmektedir. Bununla ilgili olarak, protein fosfatazlar, kinazların daha fakir grupları olarak değerlendirilir. Buna rağmen şu anda protein fosforilasyonunun, hem kinazların hem de fosfatazların koordine kontrolünü gerektirdiği ve fosfatazların düzeninin en az kinazlarındaki kadar karmaşık ve mükemmel olduğu bilinmektedir. Bu fosforilasyon-defosforilasyon olayı basitleştirilmesi gereken bir proses olmasına rağmen mevcut döngü moleküler bir açma-kapama anahtarı olarak değerlendirilebilir (Sakoff 2001). Tüm bu bağlantılı olayların sonucunda, glikojen metabolizması, kalsiyum transferi, kas daralması, gen ifadesi, protein sentezi, intraselüler taşıma, fototransdüksiyon (görsel algı iletimi), hücre döngüsünün ilerleyişi ve apoptoz (zarar görmüş veya ölmüş hücrelerin metabolizmadan atılımı) gibi birçok farklı hücrel döngünün denetimini düzenler (Chamberlin 1997).

1.2. Kantarimitler

Yapılan araştırmalar kantaridinlerin, farelerdeki etkisinin protein fosfataz 2A'nın karaciğer sitozolunun içine aktarılması ve fosforilaz-fosfataz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

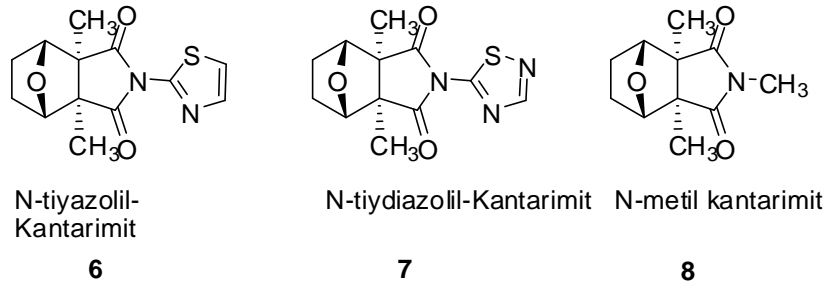


Kantarimit

5

Şekil 1.4. Kantarimit'in (5) yapısı.

Klinik incelemelerde karaciğer tümörlerine ve düşük yoğunluklarda doku kültüründeki KB hücre çizgisine karşı anlamlı bir etkisinin olduğu görülmüştür. Daha iyi çözünlüğe sahip olan *N*-tiyazolil (**6**) ve tiyadiazolil kantarimitler (**7**) ise insan hepatosellüler karsinom (karsinomlar, kötü huylu tümörlerin en sık görülenleridir) hücre çizgilerine karşı sitotoksite göstermiştir. Bu durum kantarimit türevlerinin sentezinin artmasına sebep olmuştur. *N*-metil-kantarimitler (**8**) hayvanlarda tümör inhibitörü etkisi göstermiştir. Bazı kantarimitlerin ayrıca trombin, araşidonik asit, kolajen ve trombosit aktive edici faktörlerinin olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Wang 2000).



Şekil 1.5. Anti-kanser özelliği olan bazı kantarimit türevleri.

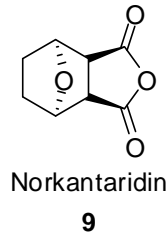
50 yıldan fazla süredir yapılan araştırmalarda kanser ilaçlarının keşfi ve gelişimi kötü huylu hastalıkların tedavisinde 100 kadar uygun ürün sağlamıştır. Birçok hastalığın, özellikle de hematolojik kötü huylularda, kemoterapik yönetimlerinde çok büyük avantajlara sahip olunmasına rağmen tedavi gören kanser hastalarının neredeyse yarısı tedaviye cevap vermemiş veya tedavi ölümle sonuçlanmıştır. Bu gibi hastalara daha iyi bir sistematik tedavi ile hayatta kalmalarını uzatmak veya sonuçta iyileşmek için tek bir şans önerilmiştir. Tümör hücre rezistansının birçok mekanizması geleneksel temsilcilerin DNA hücre siklusu olaylarındaki değişikliklerini gerektirmektedir. Yeni etkenler spesifik hücre siklusu olayları ile kemoterapi direnişini yenebilecek kapasiteye sahiptirler, belki de tek başlarına kullanıldıklarında tümör hücrelerinin ölümüne bile neden olabilirler. Bu ihtiyaçlar biyolojik etken ve immün tedavilerinin kombinasyonunda kullanılabilen yeni terapötik ürünlerin keşfini sağlayan araştırmaları devam ettirmektedir (McCluskey 2007). Yine, bazı kantarimitlerin kanın pıhtılaşmasında görev alan enzim olan trombinin, insanlar için esansiyel bir lipid olan

araşidonik asitin, doku hücrelerinin aralarındaki boşlukları dolduran, son derece esnek yapıdaki lifsi protein olan kolajenin ve kan pıhtılaşmasında görev alan trombositin oluşumunda aktive edici faktörlerinin olduğu belirtilmiştir (Wang 1989).

1.3. Norkantaridinler

Nefrotoksitesisi nedeniyle kantaridinler temel onkolojiye dâhil edilememişlerdir. Ancak kantaridinin demetile edilmiş analogu olan norkantaridin (**9**) anti-kanser etki gösterirken kemik iliğini oluşumunu uyardığı ve nefrotoksitesinin de mevcut olmadığı görülmüştür (McCluskey 2002).

Geçtiğimiz yıllarda protein fosfataz inhibisyonu (PP1 ve PP2A) ile antikanser aktivite arasındaki bağıntı bulunmuştur. Bu sebeple özellikle kantaridin (**1**) ve norkantaridinin (**9**) sentetik modifikasyonlarına odaklanılmıştır. Kantaridinin kliniksel değerlendirmeleri düşük konsantrasyondaki KB hücre duvarını ve karaciğer tümörleri tedavisindeki vaatleri işaret etmektedir (McCluskey 2007).



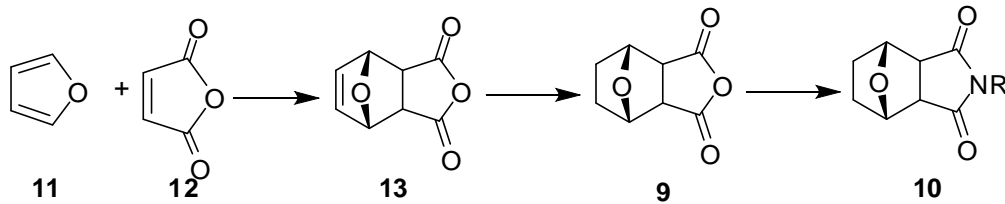
Şekil 1.6. Norkantaridin'in (**9**) yapısı.

Sonraki yıllarda, anti-kanser özelliği olan kantaridinin demetile türevi olan norkantaridin ve kantarimitlerin toksisitesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun üzerine norkantaridin ve kantarimitler antikanser madde olarak daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Bu sebeple norkantaridin ve kantarimitlerin sentezleri daha çok önem kazanmıştır.

Bu bileşikler hepatoma karşı anti-kanser ilaç olarak kullanılırlar. Norkantaridinlerle ilgili ilk olarak 1980'lerin başında Çin'de çalışılmaya başlanmıştır. Günümüzde norkantaridinlerin insan kanser hücreleri üzerindeki etkisi hakkındaki bilgiler çok sınırlıdır. Norkantaridinler, yapılan çalışmalar sonucunda üriner organlar üzerinde hiçbir yan etki göstermemişlerdir. Ayrıca çeşitli tümör hücrelerini inhibe edici ve tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyici özellikleri bulunmaktadır. Norkantaridin ile yapılan klinik denemelerde monoterapotik ajan olarak norkantaridin birincil hepatoma, yemek borusu kanseri ve mide kanseri gibi farklı kanser türlerine sahip hastalar üzerinde yararlı olduğu görülmüştür. Norkantaridinlerin kemik iliği hücreleri üzerinde hiçbir depresif etkisi yoktur. Bu bileşikler kemik iliğini uyararak beyaz kan hücresi sayısını artırabilirler ve diğer maddelerin neden olduğu lökopeni karşıtı bir etkiye sahiptirler (Sun 2000).

1.4. Norkantarimitler

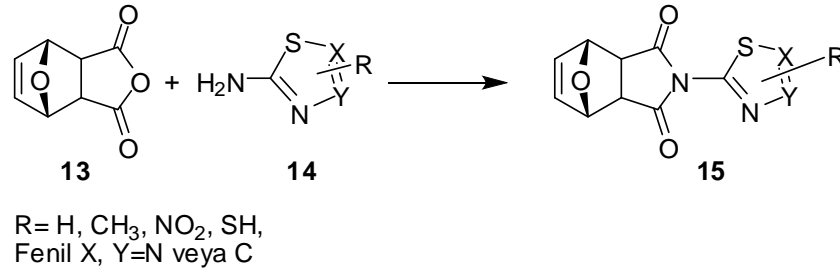
Anti kanser aktivite incelemeleri çok sayıda kantaridin (**1**) analogu üzerinde yapılmıştır. Bunlardan özellikle norkantarimit (**10**) türevlerinin daha çok sayıda kanser türüne daha yüksek derecede aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bu sebeple son yıllarda özellikle norkantarimit bileşiğinin N-türevlerinin sentezi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bunların çoğu da bir takım kanser türleri üzerine etki etmiştir. Bu alanda yapılan çalışmaların temel reaksiyonu aşağıdaki seri ile özetlenebilir (Hill 2007).



Şekil 1.7. Norkantarimit (**10**) sentezi.

R grubu olarak; siklopropil, alil, 4-aminobutil, 4-piridil, 3-piridil, 2-(4-metil)piridil, 2-(5-nitro)piridil, 4-(1-hidroksi)fenil, 4-bifenil, 2-naftil, 3-indenilet, gibi gruplar olabildiği gibi tüm aminoasitlerde kullanılmıştır (McClauskey 2001).

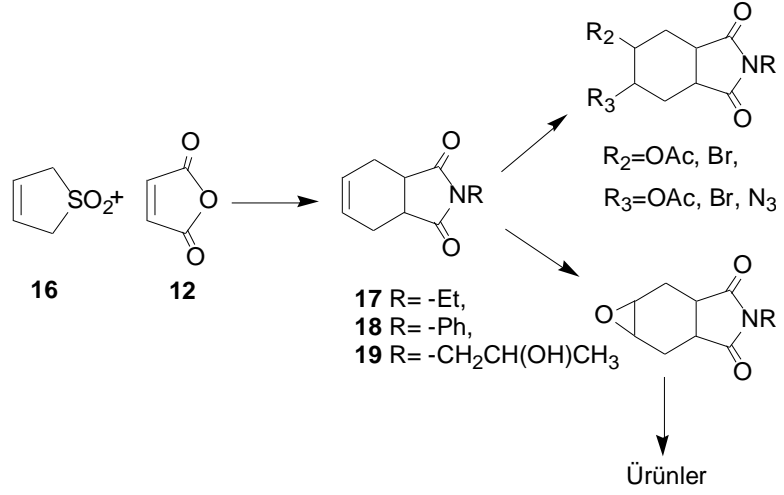
Pen-Yuan LIN ve çalışma arkadaşları da 2000 ve 2004 yıllarında yaptığı çalışmalarında birçok norkantarimit türevi sentezlemişlerdir. Bu çalışmalarda norkantarimit türevlerinin özellikle karaciğer tümörleri üzerine aktivite incelemelerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Lin 2004).



Şekil 1.8. Karaciğer tümörleri üzerinde etkisi bulunan bir tür norkantarimit türevinin sentezi.

Bu çalışmanın amacı, anti kanser aktivite içeren ve protein fosfat inhibitörü olarak bilinen norkantarimit türevi bileşikleri sentezlemek ve bu bileşiklerin kimyasal dönüşümleri incelemektir. Norkantarimitler, [2.2.1] bisiklik iskelet yapısı içeren imit bileşikleridir. Anti tümör aktivitelerini incelemek için ya azota bağlı alkil veya aril grupları değiştirilmeli ya da siklo heksan halkasına farklı fonksiyonel gruplar takılmalıdır. Bu şekilde norkantaridin ve norkantarimitlerin değişik türevleri sentezlenebilmektedir. Özellikle literatürdeki çalışmalar azota bağlı grupların değiştirilmesi yönündedir. Literatürde azota bağlı R grupları değiştirilmek suretiyle sentezlenen yani norkantarimit türevlerinin çeşitli tümör hücrelerine etkileri belirtilmektedir. Bu çalışmada ise literatürdeki yapılandan farklı olarak imit halkasında değil de sikloheksan halkasındaki türevlendirme üzerinde çalışılmıştır. Bu amaçla 3-sülfolenden çıkılarak, norkantarimit'e benzer bir yapı içeren 2-Alkil/Aril-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion (**17**, **18**, **19**) bileşikleri sentezlenerek bu bileşiklerin azot atomuna ve sikloheksan halkasına değişik fonksiyonel gruplar takılarak

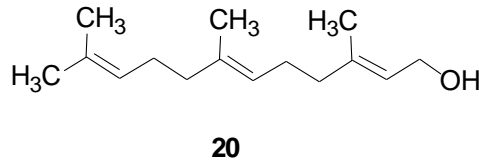
farklı türevlerin sentezi ve yapı karakterizasyonu planlanmıştır. Bu amaçla yeni bir sınıf norkantarimit analoglarının sentezi gerçekleştirilecektir. Bu şekilde kimyasal çeşitleme yoluyla anti-kanser aktivite ve protein fosfat inhibe etkisi olan norkantarimitlerin yeni analogları sentezlenmiştir.



Şekil 1.9. Norkantarimit analogları.

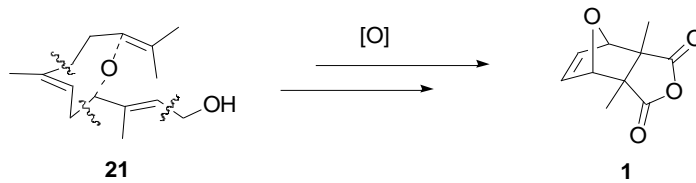
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Kantaridin ($C_{10}H_{12}O_4$) oda sıcaklığında kokusuz, renksiz ve katı bir bileşiktir. Erime noktası $218^{\circ}C$ 'dir. Böcekler arasında, kantaridin erkek tarafından üretilir, çiftleşme sırasında ise dişiye aktarılır ve kadın, yumurtalarını savunma amacıyla örter. Biyosentezinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda reaksiyonun seskiterpenik bir alkol olan **20** bileşiğin etkisi altında gerçekleştiği belirlenmiştir. Mekanizma kütle spektroskopisi kullanılarak ^{14}C , 3H , ^{18}O izotoplar yardımıyla kanıtlanmıştır.



Şekil 2.1. Seskiterpenik alkol türevi.

Aşağıdaki diyagram bu mekanizmanın bazı bölümleri ve kantaridine dönüşümüne imkân sağlayacak olan farnesolun yapısındaki oksijen eklemelerini gösterir.

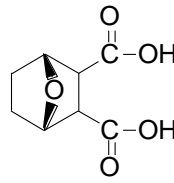


Şekil 2.2. Farnesol'un (21) yükseltgenme mekanizması.

Kantaridin iyi derecede anti-kanser aktivite gösteren bir bileşiktir; örneğin, son zamanlarda yapılan çalışmalarda melanom hücrelerinde apoptoz indükleyici etki gösterdiği belirlenmiştir. Kantaridinin yüksek renal toksisitesi bugüne kadar modern tıpta kullanımını engellemiştir. Bu sorun, daha az böbrek sitotoksitesisi olan ve anti-kanser özellik gösterecek kantaridin analoglarının araştırılmasına sebep olmuştur. Sentezlenen birçok kantaridin türevinde meme, yumurtalık, akciğer, deri, prostat, lösemi

ve kolon kanseri hücre hattı gibi kanser türleri için çalışma yapılmış ve aktivite gösterenler belirlenmiştir.

Endothall (su bitkisi), kantaridinin bir analogu olup, çok yüksek anti-plasmodial aktivitesi olan sentetik bir dikarboksilik asittir. Ayrıca ticari olarak da kullanılabilen bir herbisittir.

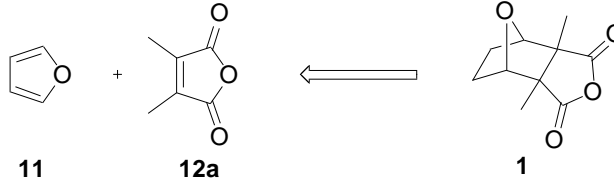


Şekil 2.3. Endothall diasit yapısı.

Endothall'e ek olarak, kantaridinin en iyi bilinen analogu norkantaridindir. Bu demetillenmiş kantaridin türevi olan norkantaridinin nefrotoksisitesi kantaridinden daha düşüktür. Norkantaridin daha güçlü ve seçici analogların geliştirilmesinde öncü bileşik olarak kullanılmıştır. Norkantaridin, kanser hücrelerine karşı kantaridinden 10 kat daha fazla etki göstermektedir. Ancak kantaridin kemik iliği tarafından beyaz hücre büyümesini uyarması bakımından daha etkilidir. Sentezlenen norkantarimit türevleri; açık halkalı esterler, açık halkalı amitler ve siklik amitler (norkantarimit) olarak sınıflandırılabilir.

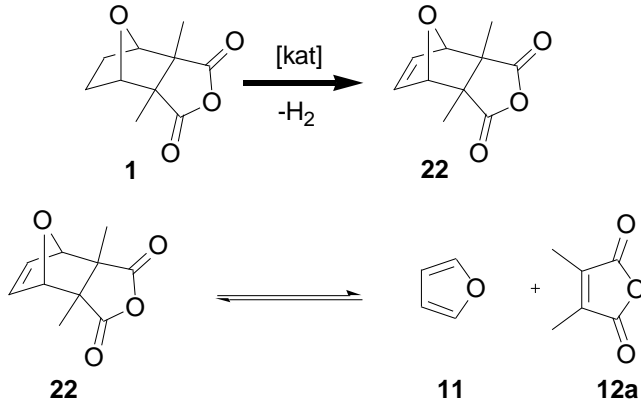
Kantaridin ve analogları, okadaik asit sınıfının üyeleri olan serin/threonin fosfataz inhibitörü olan en basit yapılu bileşikler olarak büyük ölçüde ilgi çekmektedir. Kantaridin, norkantaridin ve endothall özellikle memeli ve bitkilerde glikojen metabolizmasında etki gösteren PP1 ve PP2A'nın potansiyel inhibitörleridir (IC₅₀=1,8 ve 0,4 1M; 4 ve 0,09 1M). Anhidrit kısmı ile bağlı olan sınırlı sayıdaki sentetik varyasyonları ve metil grupları dışında diğer tüm yapısal birimleri bu bileşiğin inhibitör faaliyeti için çok önemli olduğunu göstermiştir. 5,6-etil köprünün kaldırılması da kantaridin analoglarını inaktif hale getirmektedir (Thaqi 2010).

Kantaridin sentezi için ilk çalışmaları Alman kimyacı Von Bruchhausen yapmıştır. Bu çalışmalar aşağıdaki retrosentetik analizlere dayanmaktadır.



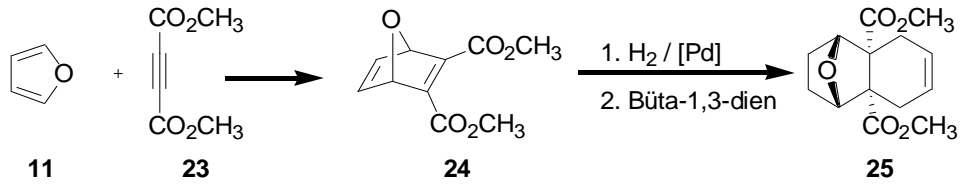
Şekil 2.4. Kantaridin (1) oluşum mekanizması.

Burada iki reaktif arasındaki Diels-Alder Reaksiyonu ürün için olumsuz bir denge oluşturmaktadır. Doğal kantaridinlerin dehidrojene olduğunda kendiliğinden bir retro Diels-Alder reaksiyonuna uğramasıyla bu olay doğrulanmıştır. Daha ileri incelemeler metil grupları ve hidrojenler arasındaki itme ürünün kararsızlığını oluşturduğunu göstermiştir.



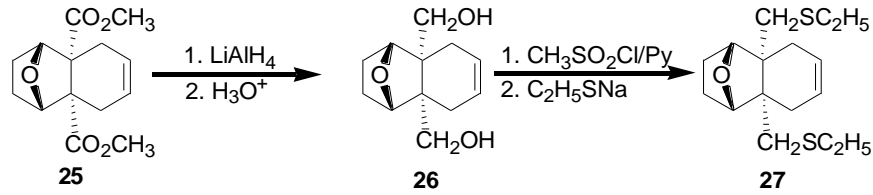
Şekil 2.5. Kantaridin'in (1) retro Diels-Alder mekanizması.

Kantaridinlerin ilk etkili sentezi Belçika kökenli bir Amerikalı kimyacı G. Stork tarafından 1951 yılında yapılmıştır. Sentezde tamamen doğrusal ve sadece klasik reaksiyonlar kullanılmıştır.



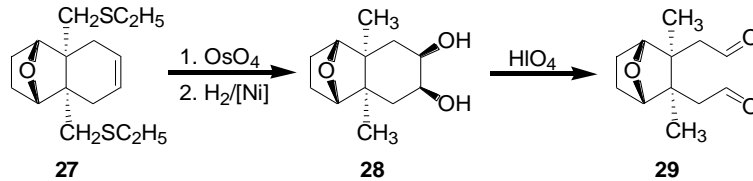
Şekil 2.6. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının ilk safhası

Öncelikle furan ve dimetil asetilen dikarboksilat ile katılma ürünü sentezlenmiş, oluşan ürüne 1,3-bütadienin katılmasıyla elde edilen üründeki ester grupları LiAlH_4 ile indirgenmiştir. Alkol fonksiyonel guruplarının metansülfonil klorürü ile sülfonilasyonu sayesinde, $-\text{OH}$ grubu kolay çıkan bir grup haline getirilerek tiyolat tarafından bir nükleofilik sübtütisyon gerçekleştirilmiştir.



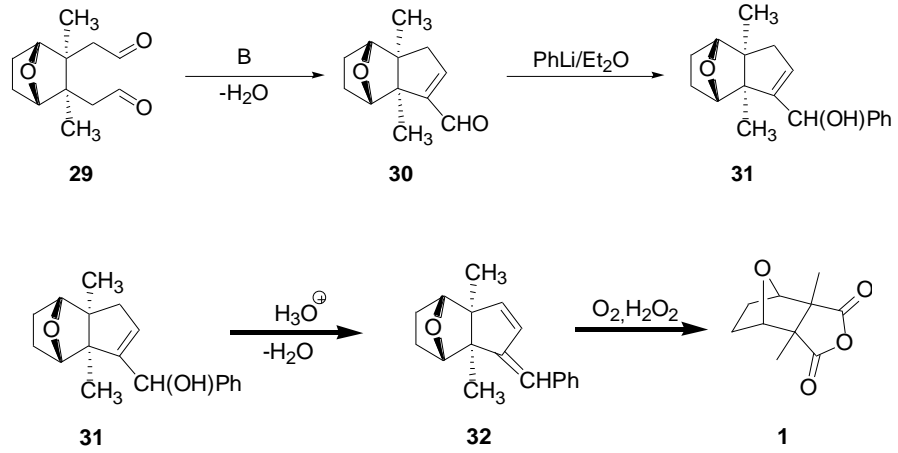
Şekil 2.7. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının ikinci safhası

Moleküldeki etilen bağlarının dihidroksilasyonu için OsO_4 reaktifi kullanılmıştır. Tiyoeter gruplarının indirgenmesi metil gruplarının molekülde kalmasına izin vermiştir. Burada HIO_4 ile ileri oksidasyon sonucu halka açılarak iki aldehit grubu oluşturulmuştur.



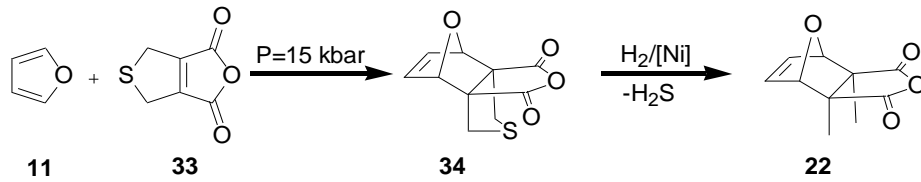
Şekil 2.8. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının üçüncü safhası

Takip eden reaksiyon serisinde de aldol kondenzasyonu ve aşağıda basamakları verilen reaksiyon dizisiyle ilk sentetik kantarimit elde edilmiştir.



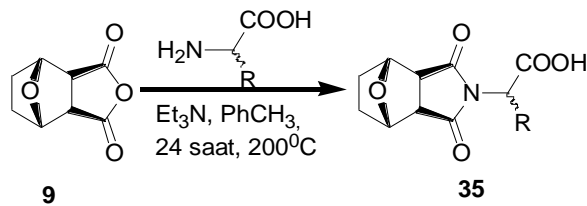
Şekil 2.9. Stork'un kantaridin sentezi mekanizmasının dördüncü safhası

Farklı bir kantaridin sentezi de Berkeley Üniversitesi'nden Amerikalı bir kimyager Dauben tarafından yapılmıştır. Dauben sentezlerinde yüksek basınç kullanmıştır. Literatürde Diels-Alder Reaksiyonunun gerçekleşmesi 15 kbar'lık bir basınçla mümkündür. Daha sonrasında kantaridin sentezi için yalnızca iki basamak gereklidir.



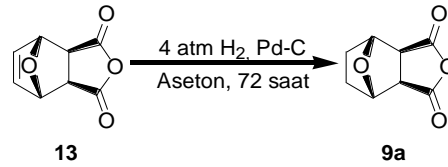
Şekil 2.10. Dauben'in kantaridin sentez mekanizması

Yakın geçmişte McCluskey ve grubunun yaptığı çalışmalarda norkantarimit bileşiklerini kısa yollardan sentezlemiştir. Bu amaçla çeşitli aminoasit yapıları ile birçok aminoasit kantaridin sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.



Şekil 2.11. McCluskey'nin biyolojik aktiviteye sahip aminoasit norkantarimitlerin sentez mekanizması

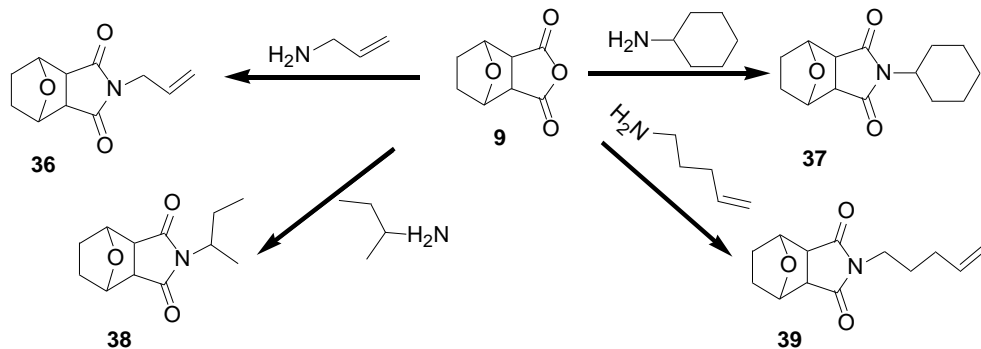
2007 yılında ise McClauskey ve grubu kantaridine göre daha etkili olarak tümör tedavisinde kullanılabilen ve toksisitesi daha düşük olan yeni bileşikler elde etmek ve bu türevleri geliştirmek için norkantaridini sentezlemişlerdir. Grubun yaptığı çalışmada **13**'teki çift bağı Pd-C yardımıyla indirgeyerek norkantaridin sentezlediği görülmüştür (Şekil:2.13).



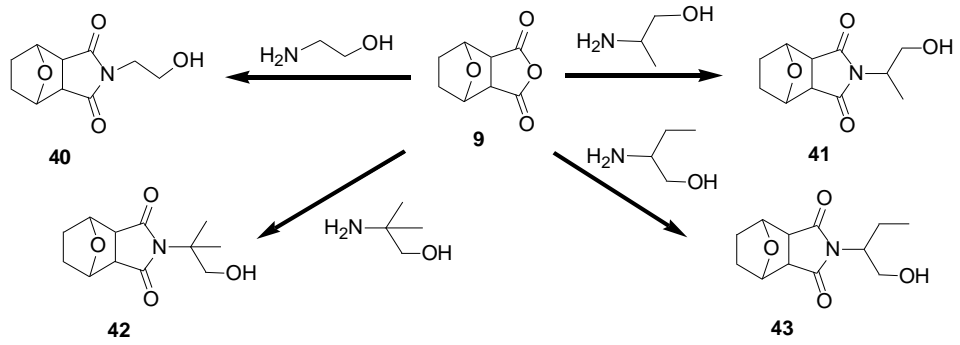
Şekil 2.12. Norkantaridin sentezi

50 yıldan fazla süredir devam eden çalışmalarda norkantaridinlerin anti kanser ilaç etkisi keşfedilmiştir. Bu sebeple 2007 yılında McClauskey ve grubunun yaptığı çalışmalarda norkantarimitler Şekil 2.14'te gösterilen reaksiyonlarla sentezlenmiştir.

Yine McClauskey ve grubunun 2007 yılında yaptığı çalışmanın diğer bir kısmı norkantarimitlerin amin kısmında –OH bulunan türevleri içermektedir. Bu dört norkantarimit türevinin sentezi Şekil 2.15'de verilen reaksiyonlar sonucu elde edilmektedir.

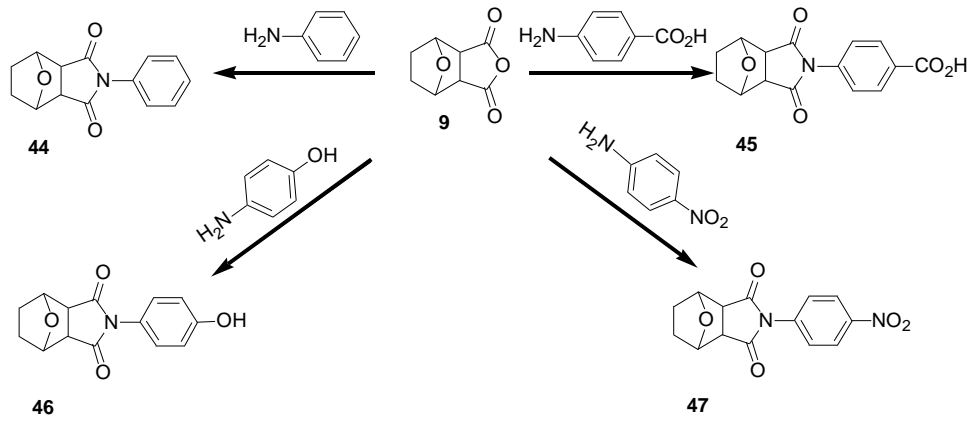


Şekil 2.13. Anti-kanser ilaç etkisi gösteren bazı norkantarimitlerin sentezi.



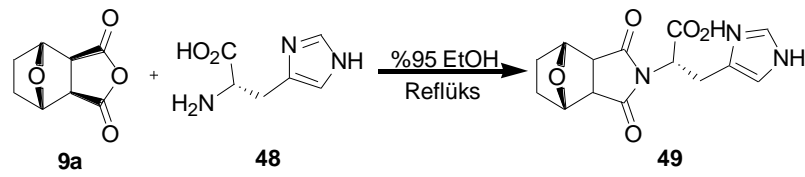
Şekil 2.14. Amin kısmı –OH içeren bazı norkantarimit türevleri.

McClauskey ve grubunun norkantarimitleri geliştirmek için 2007 yılında yaptığı bu çalışmada amin grubuna aromatik halkalar takılarak yeni türevler sentezlenmiştir (Şekil 2.16).



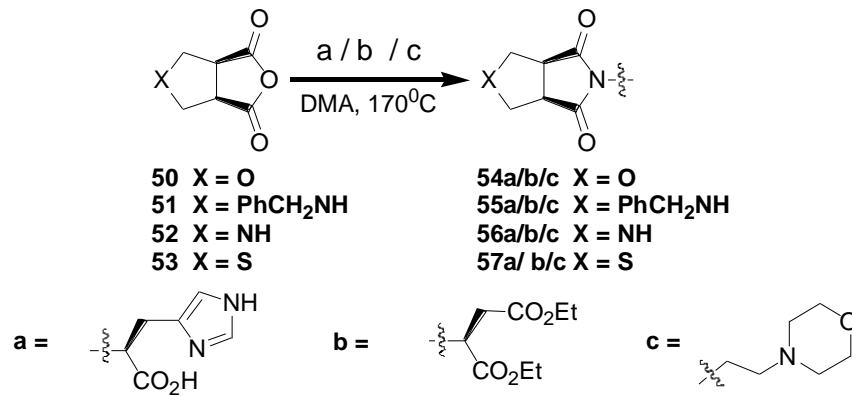
Şekil 2.15. Amin kısmı aromatik halka içeren bazı norkantarimit türevleri.

Farklı bir sentez yöntemi ise Xian ve grubu tarafından 2008 yılında yapılmıştır. Bu çalışma *L*-histidin gruplarını içermektedir ve sonuç ürünü olarak *L*-histidin norkantarimit sentezlenmiştir. Norkantaridin ve *L*-histidin arasındaki reaksiyondan Şekil 2.17'deki gibi bir kondenzasyon ürünü meydana gelmektedir.



Şekil 2.16. Norkantarimitin *L*-Histidin türevi.

McClauskey ve grubunun 2010 yılında yaptığı farklı bir çalışmada ise norkantaridin molekülündeki metilen köprüsü kaldırılıp yeni norkantarimit türevlerinin sentezi amaçlanmıştır (Şekil 2.18).

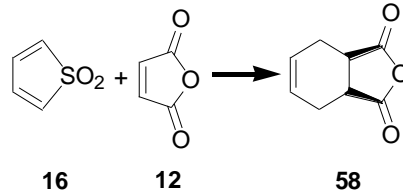


Şekil 2.17. Demetile norkantarimit türevlerinin sentezi.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. 3a,4,7,7a-Tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (58)'un Sentezi

Bu tez kapsamında antitümör aktiviteye sahip yeni norkantarimit türevleri sentezleneceği için öncelikle ana iskeleti oluşturmak için 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dione sentezlenmiştir. 1,3-bütadienin ticari olarak en kullanışlı şekli 3-sülfolen (**16**) Diels Alder katılmalarında çok kullanılan bir bileşiktir. Bu sebeple Arthur C. Cope ve Elbert C. Herric'in literatürde (Cope 1950) uyguladıkları yöntem bu çalışmada uygulandı. Klasik bir [4+2] uygulaması olan yöntemde ksilen varlığında 150°C'de maleik anhidrit (**12**) ile 3-sülfolenin (**16**) katılması gerçekleşmektedir. Oluşan ürün kristalizasyon ile saflaştırılmaktadır. Bu tür katılmanın sağladığı en büyük faydalardan birisi tek ürün olarak *syn* katılmış *endo* ürünün oluşmasıdır. Reaksiyon neticesinde 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) yüksek bir verimle elde edilmiştir. Moleküle ait spektral veriler **EK 1.1**'de görülmektedir.

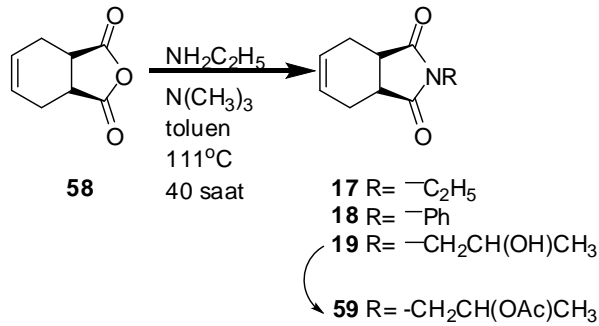


Şekil 3.1. 3-Sülfolen (**16**) ile maleik anhidritin (**12**) [4+2] katılma reaksiyonu.

3.2. 2-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**17**), 2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**18**) ve 2-(2-hidroksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion'ların (**19**) Sentezi

Amitlerin klasik sentez yöntemlerinden birisi karboksilik asit esterlerinin aminlerle reaksiyonudur. Bu sebeple 2-(alkil/aril)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dionların sentezi için bu yöntem kullanılmıştır. Aynı yöntem McCluskey ve çalışma grubunun 2007'de anti-kanser özelliklerinin belirlemek için yaptıkları bir seri norkantarimit

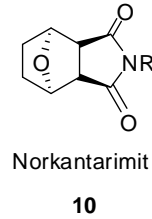
sentezinde de kullanılmıştır. Bu amaçla 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) 36 saat süre ile toluenli ortamda ilgili amin bileşiği varlığında refluks edilmektedir. Bu şekilde 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) sırası ile etilamin, fenil amin ve 2-hidroksi propanol amin ile muamele edilmiştir. Bu şekilde sırası ile ilgili amitler 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**17**), 2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**18**), ve 2-(2-hidroksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**19**) sentezlenmiştir. 2-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion' un (**17**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (**Ek 1.1**) 3.50 ppm deki quartet ($J = 7$ Hz) ve 1 ppm' deki triplet ($J = 7$ Hz) moleküle etil grubunun katıldığını göstermiştir. Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki (**Ek 1.1**) ilave 34.05 ve 13.24 ppm deki sinyaller istenen yapının oluştuğunu göstermiştir. 2-Fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**18**) bileşiğinin fenil grubuna ait sinyaller $^1\text{H-NMR}$ da (**Ek 1.2**) 7.43-7.22 ppm ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da (**Ek 1.2**) 132.3, 129.3, 128.8, 128.1 ppm'de görülmektedir. 2-(2-Hidroksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**19**) bileşiğinin sentezi yapıldıktan sonra azota bağlı 2-propanol grubundaki hidroksil asetat türevine (**59**) dönüştürülmüş ve spektroskopik veriler bu şekilde kaydedilmiştir (**Ek 1.3**).



Şekil 3.2. Norkantaridinden norkantarimit sentezi.

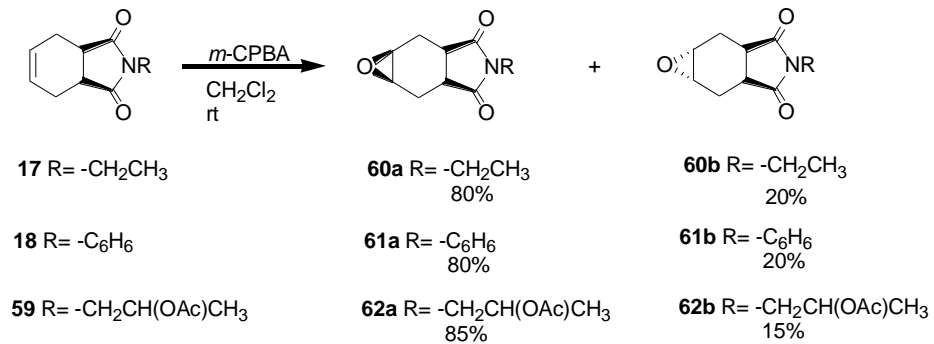
Asetat türevine (**59**) ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 5.63 ppm deki multipllet asetatin bağlı olduğu karbondaki protona aittir. Yine asetat grubunun 1.70 ppm de ve 0.99 ppm deki uç metile ait sinyalleri göstermektedir. **59** molekülüne ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki toplam 13 sinyal yapıyla uyumludur. (**Ek 1.3**).

3.3. 2-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (17), 2-Fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (18) ve 2-(2-asetoksipropil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (59) bileşiklerinin epoksidasyonu:



Şekil 3.3. Norkantarimit (**10**) molekülü.

4-(Alkil/aril)-10-okso-4-aza-trisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,5-dion yapısındaki norkantarimit bileşiğindeki 10-okza grubu yerine 1-oksa türevi sentezlemek için ilgili amit bileşiklerine (**17**, **18**, **59**) *m*-CPBA ile epoksidasyon reaksiyonu uygulandı. Sonuçta her üç bileşiğe ait ilgili 1-oksa türevleri sentezlenmiştir. Epoksit sentezi için amit bileşikleri **17** ve **18** metilenklorür içerisinde 6 saat süreyle **59** bileşiğinde ise 12 saat süreyle *m*-CPBA ile muamele edildi. Epoksidasyon reaksiyonu neticesinde tüm bileşikler için iki izomer karışımı elde edildi. Oluşan endo ve ekzo epoksit bileşikler kolon kromatografisi yöntemi ile ayrıldılar. Elde edilen her bir epoksitin yapısı NMR ve kristallendirilerek X-ray analizleri ile tam konfigürasyonları belirlenmiştir. (**Ek 2.1-2.2-2.3**) İlgili epoksitler için oluşan madde miktarı ve yapıları aşağıda verilmiştir.

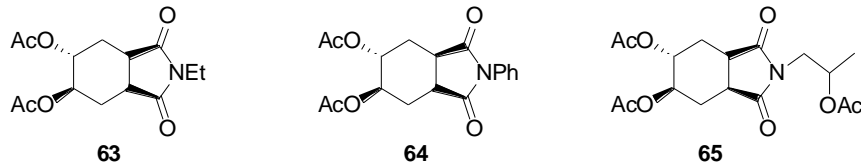


Şekil 3.4. Norkantarimit türevlerinin epoksidasyonu.

Epoksitlerin NMR spektrumlarında uzak mesafe etkileşmeleri sinyallerde çok fazla yarılmalara sebep olduğu için sinyaller çoğunlukla multipler olarak görülmektedir. Spektrumlarda sadece azota bağlı grupların sinyalleri net olarak görülmektedir. (**Ek 1.4**, **Ek 1.5**, **Ek 1.6**, **Ek 1.7**, **Ek 1.8**, **Ek 1.9**). Bu sebeple yapılar özellikle ilgili bileşiklerin kristallerinden alınan X-ray spektrumunun analizinden belirlenmiştir. (**Ek 2.1-2.2-2.3**) Daha sonraki reaksiyonlarda spektral veriler sadece etil türevi üzerinden verilecektir.

3.4. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (60a), 4-feniltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (61a), 1-(3,5-diokzodihidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-4(2H,5H,5aH,6H,6aH)-yl)propan-2-yl asetat (62a) Epoksitlerinin Asidik Ortamda Reaksiyonları

Norkantarimitlerin farklı türevlerini elde etmek amacıyla oluşan epoksitler öncelikle trans diasetat türevine dönüştürülmüştür. Bu amaçla epoksit bileşiği **60a**, **61a**, **62a** asidik ortamda asetik anhidritle muamele edilmiş ve ilgili diasetatlar sentezlenmiştir. Elde edilen her üç trans diasetat bileşiğide (**63**), (**64**), (**65**) sıvı olduğu için yapılar ileri NMR teknikleri ile aydınlatılmıştır.



Şekil 3.5. Norkantarimit türevleri.

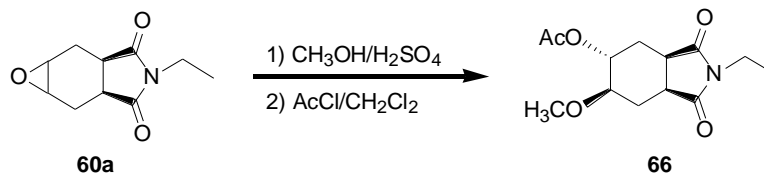
trans-Etil-diasetat (**63**) (5,6-diasetoksi-2-etil-1,3-diokzo-oktahidro-izoindol) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda (**Ek 1.10**) 4.96 ppm deki iki protonluk integrasyona sahip multipler asetatların bağlı olduğu karbondaki protonların çakışık sinyalini göstermektedir. Yine 2.09 ve 2.00 ppm deki iki singlet asetat metillerinin varlığını göstermektedir. *trans*-Diasetat molekülünün diğer protonları multipler olarak sinyal verdikleri için yapının tam karakterizasyonu COSY, HETCOR ve NOSY spektrumlarının yardımıyla olmuştur. Moleküle ait COSY spektrumu incelendiğinde H₅ protonu H₈ ile ve H₆ protonu ise sadece H₉ ile etkileşmektedir. Aynı şekilde H₄ ve H₇

protonları da sadece H₈ ve H₉ ile etkileşmektedir. COSY spektrumunda uzun mesafe etkileşimlerini gösterir sinyaller görülmemektedir. Moleküle ait APT spektrumunda 165-180 ppm aralığında 4 karbonil grubuna ait pozitif sinyaller görülmektedir. Negatif bölgede gözlenen 2 -CH₃ grubu ve 4 -CH- grubunu gösteren toplam altı sinyal yapı ile uyumludur. 5,6-diasetoksi-2-etil-1,3-diokzo-oktahidro-izoindol **64** bileşiğinin HETCOR spektrumunda ise 69.1, 68.8 ppm deki sinyallerin H₅ ve H₆ protonlarının çakışık sinyal verdiğini göstermektedir. HETCOR spektrumundan 36.6, 36.1 ppm'deki sinyallerine karşılık olarak ¹H-NMR da iki quartet görünümünde ancak multipler olan sinyallerin APT spektrumunda da negatif bölgede sinyal veren H₄ ve H₇ protonlarına ait olduğu belirlenmiştir.

5,6-diasetoksi-2-fenil-1,3-diokzo-oktahidro-izoindol (**64**) ve 5, 6-diasetoksi-2-(2-propanol)-1,3-diokzo-oktahidro-izoindol (**65**) moleküllerinin de ilgili trans-diasetat türevleri sentezlenmiştir. (**64**) numaralı bileşiğin trans-diasetat türevinin NMR spektrumu beklendiği gibi yapı ile uyumludur. (**65**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda beklenen sinyaller gözlenmiş olmasına rağmen daha uzun relaksasyon süresi sebebiyle moleküldeki dinamik dengeden kaynaklanan izomerizasyon gözlenmekte ve toplamda 34 sinyal kaydedilmektedir.

3.5. 4-tiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (**60a**)'dan Metoksi Türevi (**66**) Sentezi

Etil epoksit bileşiği (**60a**) metoksi norkantarimit türevine dönüştürülmek için asidik ortamda metanol ile reaksiyona tabi tutuldu. Oluşan ürünlerdeki hidroksil grubu asetil klorür ile ilgili asetatına çevrilerek spektral veriler kaydedildi. (**Ek 1.11**)



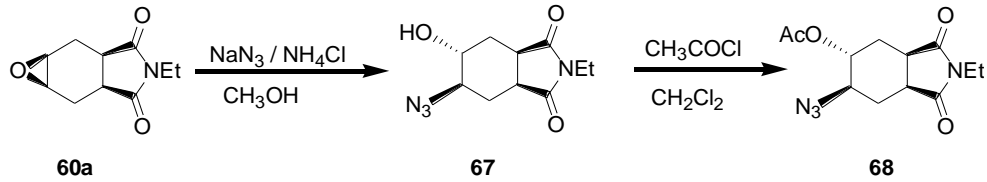
Şekil 3.6. Metoksi asetat (**66**) molekülünün oluşum mekanizması.

Metoksi asetat (**66**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (**Ek 1.12**) 4.95 ppm görülen multipler C_5 karbondaki proton ve bir kısmı 3.35 deki metoksi metiline ait singletin altında kalan 3.37 ppm deki multipler ise C_6 karbondaki protona aittir. Bu sinyallerin HETCOR spektrumunda 3,35-3,37 ppm aralığının iki karbon ile korelasyon vermektedir. Molekülde metoksi, asetat ve etil metillerinin sinyalleri sırası ile 3.35, 1.95 ve 1.13 de görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (**Ek 1.11**) ise 179.7, 178.7 ve 169.9 ppm değerleri molekülde üç farklı karbonil grubunun varlığını göstermektedir. Bu değerler sırası ile C_1 , C_3 ve asetil karbonlarına aittir. 75.5 ve 69.5 ppm deki sinyallerde HETCOR spektrumuna göre sırası ile C_6 ve C_5 sinyallerine aittir. Moleküldeki 2.97 ve 2.83 ppm de rezonans olan H_4 ve H_8 protonlarının çift rezonans uygulamasına tabi tutularak kaydedilen spektrumuna göre H_9 ve H_7 protonları hariç hiçbir protonla korelasyon vermemesi bu protonların uzaysal olarak bile H_5 ve H_6 ile etkileşmediğini göstermektedir. COSY spektrumuna göre H_9 protonuna ait sinyaller hem H_5 hem de H_4 ve H_8 ile etkileşmektedir. Buna göre asetat grubu amit halkası ile aynı yönde olmalıdır. Ayrıca yine COSY spektrumuna göre H_6 protonu H_5 ve H_7 harici herhangi bir protonla etkileşmiyor olması metoksi grubunun amit halkası ile trans olduğunu göstermektedir.

3.6. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (**60a**)'un NaN_3 İle Reaksiyonu

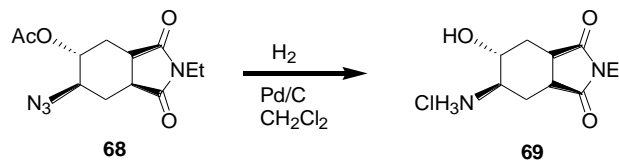
Çalışmanın ilerleyen kısmında da norkantarimit bileşiğinin amin türevi sentezlenmeye çalışıldı. Bu amaçla öncelikle etil epoksit **60a** NaN_3 ile azit türevine dönüştürüldü (Göksu 2005). Moleküle azit grubunun katıldığını IR spektrumunda 2109 cm^{-1} deki keskin sinyal ve 3454 cm^{-1} deki hidroksil grubunun geniş sinyali göstermektedir. Moleküle ait ^1H , $^{13}\text{C-NMR}$, çift rezonans ve HETCOR (**Ek 1.12**) spektrumları da yapıyı desteklemektedir. Azit **67** molekülün HETCOR spektrumuna göre 69.4 ppm de C_6 , 61.9 ppm de is C_5 sinyal vermektedir. **67** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde üç ayrı AB sistemi olduğu gözlenmektedir. 2.97-2.91 ppm de gözlenen AB sistemi çift rezonans spektrumuna göre H_5 ve H_6 ile etkileşmemektedir. Bu durumda 2.97-2.91 ppm de sinyal veren protonlar H_4 ve H_8 protonlarıdır. 2.97 ppm deki sistemin A kısmı OH ile aynı yöndeki yani H_8 protonuna ait sinyalin yeridir. Çünkü OH grubun kimyasal

kaymaya etkisi azottan daha fazladır. H₈ protonuna ait sinyal td olarak (J=7.6 Hz) sinyal vermektedir. Spektrumdaki ikinci AB sistemi ise yine OH grubu tarafında bulunan iki H₇ protonunu verdiği sistemdir. Sistemin A kısmı 2.45 ppm de dt (J= 14.6, 4.8 Hz) ve B kısmı ise 1.80 ppm de ddd (J= 14.6, 8.5, 7.3 Hz) olarak rezonans olmaktadır. HETCOR spektrumunda bu sinyal gruplarının aynı karbona tekabül etmesinden sistem belirlenmiştir. Son AB sistemi ise H₉ protonlarının verdiği sistemdir. Azit **67** bileşiğinin ¹³CNMR spektrumu da on sinyalle yapıyla uyumludur.



Şekil 3.7. Azido asetat (**68**) bileşiğinin oluşum mekanizması.

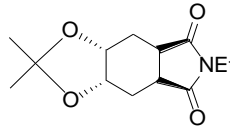
Oluşan azido-alkol, asetat **68** türevine dönüştürüldü. **68** molekülünün sentezinin gerçekleştirildiği ¹H ve ¹³C-NMR spektrumlarında (**Ek 1.13**) asetil gruplarının varlığı ve ¹H-NMR da H₆ protonunun 3.68 ppm deki kimyasal kayma değerinin 4.80 ppm de kaymasıyla da desteklenmektedir. Asetat azid **68** bileşiği Pd/C katalize hidrojenasyon işlemine tabi tutularak ilgili norkantarimit bileşiğinin amin türevi sentezlenmiştir. Elde edilen amin **69** ürünün yapısı da hem NMR hem de X-ray analiz ile belirlenmiştir. X-Ray analiz ile molekülün tam konfigürasyonu belirlenmiştir. Analiz neticesinde amin **69** bileşiğinde bulunan asetat grubunun hidrojenasyon esnasında tekrar OH grubuna indirgendiği gözlenmiştir (**Ek 1.14**). X-Ray analizde molekülün kristal yapısında OH grubunun bir molekül H₂O ile hidrojen bağı yaptığı ve -NH₂ grubunun ise çözücü molekülleri CHCl₃' den oluşan bir molekül HCl ile bağlandığı gözlenmiştir. (**Şekil 3.8**). Moleküle (**69**) ait birim hücre örgüsü ve hidrojen bağları Ek 2.4'de görülmektedir.



Şekil 3.8. **68** molekülündeki N₃'ün Pd/C varlığında NH₂'ye dönüşümü.

3.7. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (60a)'un OsO₄ İle Reaksiyonu

Norkantarimitin *cis*-diol türevini sentezlemek için 2-etil-3a,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion **17** NMO varlığında OsO₄ ile muamele edildi. Reaksiyon sonlandırılıp NMR spektrumu kaydedilince farklı bir ürünün oluştuğu belirlendi. ¹H-NMR spektrumunda 1.32 ve 1.21 ppm de bulunan iki singletin molekülde farklı bir yapılanmanın olduğunu göstermektedir. ¹H-NMR (**Ek 1.15**) yapıyı aydınlatmak için bize yeterli bilgi vermediği ve ¹³C- NMR (**Ek 1.15**) spektrumunda gözlenen üç adet alifatik bölgedeki sinyal yapı hakkında bilgi edinmek için daha ileri teknikler kullanmaya sevk etti. Molekülün DEPT spektrumundan alifatik bölgedeki bu (25.95, 23.6 ve 13.05 ppm) sinyallerin metil grubuna ve 107.5 ppm deki sinyalin ise quarterner bir karbona ait olduğu belirlenmiştir. Bu sebeple elde edilen ürün EtOAc/Hekzan çözücü sisteminden kristallendirildi. Oluşan kristallerin X-Ray analizi soncunda (**Ek 2.4**) 6-etil-2,2-dimetil-hekzahidro-[1,3]diokzolo[4,5-f]izoindol-5,7-dion (**70**) yapısının oluştuğu belirlendi. (Şekil 3.10)



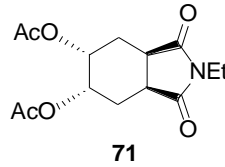
70

Şekil 3.9. Etil ketal amin'in (**70**) yapısı.

3.8. (5R,6S)-2-Etil-1,3-diokzooktahidro-1H-izoindol-5,6 Diasetat' ın (**71**) Sentezi

OsO₄ ile norkantarimitin *cis*-diol türevini sentezlerken ketal türevi elde edilince aynı reaksiyon KMnO₄ ile yenilendi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün asetil klorür ile astat türevine dönüştürüldü. Elde edilen ürünün ¹H-NMR spektrumunda (**Ek 1.16**) H₅ ve H₆ protonlarına ait sinyaller 5.05 ppm deki görülmektedir. Astat grubunun metilleri ise 2.07 ppm de rezonans olmaktadır. 5,6-diasetoksi-2-etil-1,3-diokso-oktahidro-izoindol

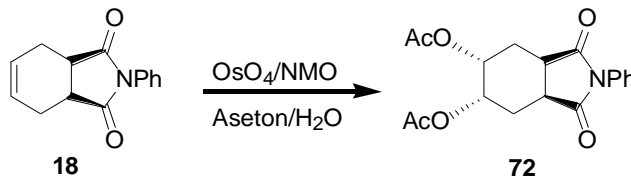
71 molekülünün ^{13}C -NMR spektrumları yapıyla uyumludur. **71** molekülünün ^{13}C -NMR spektrumunda (**Ek 1.16**) asetil karboniline ait pik 170.2 ppm de rezonans olmaktadır.



Şekil 3.10. Etil cis-asetatın (**71**) yapısı.

3.9. (5R,6S)-1,3-Diokzo-2-feniloktahidro-1H-izoindol-5,6 Diasetat'ın (**72**) Sentezi

17 Bileşiğinde OsO_4 ile cis-diol sentezinde karşılaşılan ketal ürünü **18** bileşiğinde karşımıza çıkmadı molekül istenilen şekilde cis-diol türevine dönüştürülmüştür. Oluşan ürünün hidroksil grupları daha sonra ilgili asetat türevine dönüştürülmüştür. Molekülün ^1H -NMR spektrumunda (**Ek 1.17**) 5.09 ppm'de asetat bağlı karbonlardaki protonların çakışık sinyali ile 2.09 ve 2.08 ppm'de asetatların metil protonları görülmektedir. Moleküldeki diğer protonlar multiyet olarak görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumuda (**Ek 1.17**) simetriden dolayı dört adet aromatik karbon (131.82, 129.47, 128.90, 126.37 ppm) çakışık karbonil (177.17 ppm) ve çakışık asetil karbonil (170.23 ppm) sinyalleri görülmektedir.

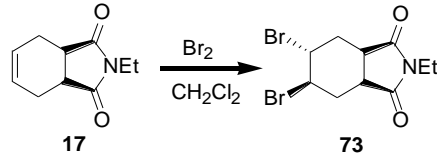


Şekil 3.11. Fenil **18**'in OsO_4 ile reaksiyonu

3.10. 5,6-Dibromo-2-etilhekzahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion'un (**73**) Sentezi

Norkantarimitin halojenür türevi sentezlemenin en kolay yolu olarak olefinlerin halojenasyonu yöntemi kullanıldı. Bilindiği üzere olefinler üzerine halojenler

eklendiğinde 1,2-katılma ürünleri elde edilebilmektedir. Bu şekilde 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**17**) metilenklorür içerisinde brom ile muamele edilerek ilgili dibromür **73** sentezlenmiştir.



Şekil 3.12. Etil **17**'in brominasyonu

73 molekülüne ait spektrumlar Ek 34-35 de görülmektedir. 4.49 ppm de bromların bağlı olduğu karbondaki protonların sinyalleri görülmektedir. Halkadaki iki adet CH₂ grubuna ait protonlar birer AB sistemi vermektedir. Halka CH protonlarından birinin (3.13 ppm) komşu gruplarla olan etkileşmeler bir birine yakın olduğu için sinyal quartet görünümü almıştır. Diğer CH grubu ise dt (2.86 ppm) olarak sinyal vermektedir. 5,6-Dibromo-2-etilhekzahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion **73** molekülünün ¹³C-NMR spektrumunda 10 adet sinyal ile yapı ile uyumludur (**Ek 1.18**).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma iŐlemleri literatürde açıklanan Şekilde yapıldı.

4.2. Kromatografik Ayrımlar

4.2.1. Kolon ve ince tabaka kromatografisi

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

Nötral Alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre / ¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre / ¹³C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

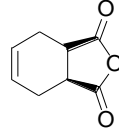
Mattson 1000 FTIR Spektrometre

Elementel: Leco CHNS-932

X-Ray: Rigaku R-AXIS RAPID IP diffractometer

4.4. Deneysel Kısım

4.4.1. 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion'un (58) sentezi



58

10.0 g 3-sülfolenin 10 ml ksilendeki çözeltisi üzerine 6.23 g (63.3 mmol) maleikanhidrit ilave edilerek 150°C de 5 saat süre ile refluks edildi. Bu süre sonunda ortamın çözücüsü uzaklaştırıldı. Daha sonra kalan katı madde CH₂Cl₂/Hekzan çözücü sisteminden beyaz kristaller halinde 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) saflaştırıldı. (6.85 g %100 (%93-97)(Cope 1950). E.N: 99-102°C.

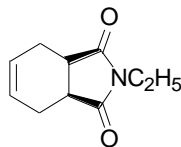
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.97 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.60 (dm, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=14 Hz), 2.29 (dm, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=14 Hz) .

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 174.4 (2C_(karbonil)), 127.7 (2C_(olefin)), 39.7 (2C_{CH}), 23.5 (2C_{metilen}) .

Elementel analiz: C₈H₈O₃ (152.05). Teorik: C 63.15; H 5.30. Deneysel: C 63.21; H 5.33.

IR (KBr, cm⁻¹): 3032, 2984, 2583, 1708, 1440, 1373, 1346, 1301, 1203, 1113, 1036.

4.4.2. 2-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion'un (17) sentezi



17

2 g (13.3 mmol) 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) ve 0.6 g (13.3 mmol) etil amin 15 ml toluen içerisinde çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 1.5 ml NEt₃ ilave edilerek 111°C'de 40 saat reflux edildi. Reaksiyon bittikten sonra oda sıcaklığına soğutulan madde üzerine 50 ml etil asetat ilave edildi. Karışım önce NaHCO₃ (2×15 ml) çözeltisi sonrada su (2×15) ile yıkandı. Ayrılan etil asetat fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün ya EtOAc/Hekzan çözücü sisteminden kristallendirilerek ya da flash kromatografi (%20 EtOAc/Hekzan) ile saflaştırıldı. %73 Renksiz kristaller halinde 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (**17**) elde edildi. E.N:43-45°C.

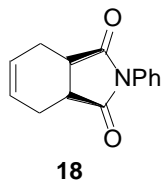
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.87 (m, 2H), 3.50 (q, 2H, *J*=7 Hz), 3.05 (m, 2H), 2.60 (dm, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=16 Hz), 2.20 (dm, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=16 Hz), 1.00 (t, 3H, *J* =7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 180.0, 127.9, 39.27, 34.05, 23.73, 13.24.

Elementel analiz: C₁₀H₁₃NO₂ (179.09). Teorik: C 67.02; H 7.31; N 7.82. Deneysel: C 66.02; H 7.31; N 7.73.

IR (KBr, cm⁻¹): 3609, 3452, 3375, 3043, 2980, 2947, 2851, 1773, 1727, 1537, 1450, 1267, 1229, 1129, 1088, 1052, 1036.

4.4.3. 2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion'un (18) sentezi



10.0 g (66.6 mmol) 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) 100 ml'lik balonda 25 ml toluen içerisinde çözüldü ve üzerine 4 ml NEt₃ konularak manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 6.2 g (66.6 mmol) anilin eklendi ve 40 saat reflüks edildi. Reaksiyon sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığına getirilen madde etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2×15 ml) ve su (2×15 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan çözücü sisteminden renksiz kristaller olarak 2-fenil-3a,7,7a-tetrahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion (**18**) %78 verimle saflaştırıldı. E.N:114-115°C.

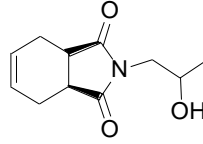
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.31 (m, 5H), 5.98 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.72 (dm, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=15.5 Hz), 2.31 (dm, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=15.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 179.4, 132.3, 129.0, 128.8, 128.1, 126.7, 39.5, 24.0.

Elementel analiz: C₁₄H₁₃NO₂ (227.09). Teorik: C; 73.99 H; 5.77 N; 6.16. Deneysel: C; 74.1 H; 6.01 N; 6.29.

IR (KBr, cm⁻¹): 3457, 3348, 3045, 2980, 2951, 2900, 2848, 2576, 1967, 1832, 1773, 1725, 1579, 1541, 1501, 1444, 1315, 1267, 1180.

4.4.4. 2-(2-hidoksi-propil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion'un (19) sentezi

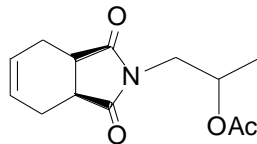


19

1 g (6.66 mmol) 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion (**58**) 15 ml toluende çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan çözeltiye 1.5 ml NEt_3 eklendi. Daha sonra 0.5 g (6.66 mmol) 1-amino-propan-2-ol çözeltiye ilave edilerek 48 saat reflüks edildi. Reaksiyon sonunda karışım oda sıcaklığına getirildi. Etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra doymun NaHCO_3 (2×5 ml) çözeltisi ve su (2×5 ml) ile yıkandı. Etil asetat fazı NaSO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2-(2-propanol)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1*H*-1,3(2*H*)-dion (**19**) %80 verimle elde edildi. Oluşan ürün EtOAc/Hekzan çözücü sisteminden renksiz kristaller olarak saflaştırıldı. E.N:88-89°C.

Elementel analiz: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (209,11). Teorik: C 63,14; H 7,23; N 6,69. Deneysel: C 63.21; H 7.33; N 6.78.

4.4.5. 2-(2-asetoksi-propil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (59) sentezi



59

25 ml CH_2Cl_2 de çözülen 0.8 g (3.2 mmol) 2-(2-propanol)-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1*H*-1,3(2*H*)-dion (**19**) üzerine 0.3 g (0.27 ml, 3.8 mmol) asetil klorür eklendi ve 6 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde madde etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra doymun NaHCO_3 çözeltisi (3×15 ml) ve su (2×15 ml) ile yıkandı.

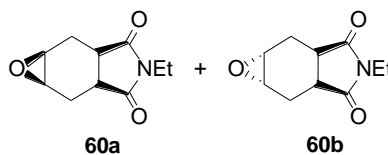
Organik faz NaSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözelti uzaklaştırıldı. Kalıntı Etilasetat / Hekzan (3:7) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Daha sonra CH₂Cl₂ / Hekzan üzerinden kristallendirilerek saf **59** elde edildi. E.N: 93-96°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.63 (m, 2H), 4, 82 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J*=13.9, 7.3 Hz), 3.29 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J*=13.9, 3.8 Hz), 2.84 (m, 2H), 2.30 (dm, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=14.8 Hz), 1.98 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=14.8, 5.8 Hz), 1.70 (s, 3H), 0.93 (d, 3H, *J*=6.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm):δ 179.96, 179.93, 170.3, 127.89, 127.64, 67.70, 42.73, 39.01, 38.95, 23.53, 23.44, 21.03, 17.66.

Elementel analiz: C₁₃H₁₇NO₄ (251,12). Teorik: C 62,14; H 6,82; N 5,57; Deneysel: C 61,40; H 6,78; N 5,50. (Çözücü safsızlığı max. %0,4 C₆H₁₄).

4.4.6. 4-etiltetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (**60**) sentezi



2.5 g (14 mmol) 2-etil-3a,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (**17**) 50 ml diklormetan içerisinde çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 50 ml diklormetan içerisinde çözülmüş 3.5 g (20 mmol) *m*-CPBA (%70-80, *m*-CPBA) ilave edildi. 6 saat oda sıcaklığında devam eden reaksiyon sonunda ortama 50 ml diklormetan ilave edildi. Madde doygun NaHCO₃ çözeltisi (2×50 ml) ve su (2×50 ml) yıkanarak diklormetan fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra alınan ¹H-NMR spektrumuyla maddemizin iki izomeri olduğu belirlendi (1:4). Kalıntı 1 cm'lik kolonda 52 g silikajel üzerinden %15 Etilasetat/Hekzan yardımıyla ilk izomer, %40 Etilasetat/Hekzan ile de ikinci izomer ayrıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra CH₂Cl₂/Hekzan yardımıyla her iki izomerde kristallendirildi.

(2.14 g ilk izomer, 355 mg ikinci izomer) **(syn)-4-Etil-tetrahidro-1aH-oksiren-[f]izoindol-3,5(2H,4H)-dion (60a)**: Renksiz kristal, E.N: 75-76°C, **(anti)-4-Etil-tetrahidro-1aH-oksiren-[f]izoindol-3,5(2H,4H)-dion (60b)**: Renksiz kristal, E.N: 79–80°C.

(syn)-4-Etiltetrahidro-1aH-oksiren [f]izoindol-3,5(2H,4H)-dion (60a):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.45 (qd, 2H, *J* = 7.1, 1.0 Hz), 3.19 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.07 (td, 3H, *J* = 7.1, 1.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 179.6, 49.3, 35.4, 33.7, 23.2, 13.1.

(anti)-4-Etiltetrahidro-1aH-oksiren[f]izoindol-3,5(2H,4H)-dion (60b):

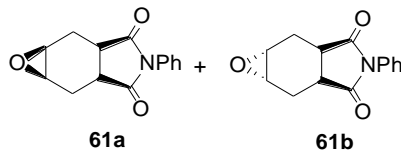
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.53 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.13 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.13 (dd, 2H, *J* = 15, 2 Hz), 1.15 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 180.5, 50.9, 35.6, 34.3, 22.6, 12.5.

Elementel analiz: C₁₀H₁₃NO₃ (195,09). Teorik: C 61,53; H, 6,71; N, 7,17. Deneysel: C 60,98; H 6,74; N 6,95. (çözücü safsızlığı max. %0,4 C₆H₁₄).

IR (KBr, cm⁻¹): 3673, 3443, 2991, 2942, 2859, 1469, 1705, 1444, 1409, 1377, 1349, 13173, 1290.

4.4.7. 4-fenil tetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion (61) sentezi



2.5 g (11 mmol) 2-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion (**18**) 50 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözülür. Daha sonra 50 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş olan 2.7 g (15.6 mmol) *m*-CPBA madde üzerine eklenir ve manyetik karıştırıcı yardımıyla 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda ortama 50 ml daha CH₂Cl₂ ilave edilip, doygun Na₂SO₄ çözeltisi (2×20 ml) ve su (2×20 ml) ile yıkandı. Organik faz NaSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumunun analizi sonucunda maddemizin iki izomeri olduğu belirlendi (1:4). İzomerler 1 cm'lik kolonda 52 g silikajel üzerinden %40 Etil Asetat/ Hekzan ile birinci izomer ve saf etil asetat ile ikinci izomer ayrıldı. İlgili epoksitler CH₂Cl₂/Hekzan (3:1) sisteminden kristallendirildi. (2.14 g ilk izomer, 355 mg ikinci izomer). (*syn*)- **4-Fenil-hekzahidro-1-okza-4-aza-siklopropa[f]inden-3,5-dion (61a)**: Renksiz kristal E.N: 217–218°C. (*anti*)- **4-Fenil-hekzahidro-1-okza-4-aza-siklopropa[f]inden-3,5-dion (61b)**: Renksiz kristal, E.N: 209–210°C.

(*syn*)-**4-Fenil-hekzahidro-1-okza-4-aza-siklopropa[f]inden-3,5-dion (61a)**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.37 (m, 5H), 3.25 (m, 2H), 2.95 (dm, 2H, *J*=4.3 Hz), 2.82 (dm, 2H, *J*=15.4 Hz, AB sisteminin A kısmı), 2.25 (ddd, 2H, *J*=15.4, 5.1, 2.4 Hz, AB sisteminin B kısmı).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ. 179.9, 132.9, 129.4, 128.8, 127.0, 51.0, 35.9, 23.0.

(anti)- 4-Fenil-hekzahidro-1-okza-4-aza-siklopropa[f]inden-3,5-dion (61b):

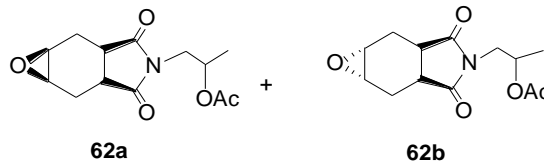
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.37 (m, 5H), 3.24 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.82 (dm, 2H, *J*=15.3 Hz, AB sisteminin A kısmı), 2.25 (dm, 2H, *J*=15.3 Hz, AB sisteminin A kısmı).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 179.9, 132.8, 129.4, 128.8, 126.9, 51.0, 35.9, 23.0

Elementel analiz: C₁₄H₁₃NO₃ (243.09). Teorik: C 69.12; H 5.39; N 5.76; Deneysel: C 69.41; H 5.24; N 5.75.

IR (KBr, cm⁻¹): 3470, 3047, 3011, 2950, 2928, 2857, 17778, 1712, 1596, 1493, 1454, 1392, 1280, 1192.

4.4.8. 1-(3,5-diokzodihidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-4(2H,5H,5aH,6H,6aH)-yl) propan-2-yl asetat (62) sentezi



1.0 g (4.77 mmol) amin (**59**) 10 ml metilen klorür içerisinde çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 15 ml metilen klorür içerisinde çözülen 1.05 g (6.08 mmol) *m*-CPBA ilave edildi. Oda sıcaklığında karıştırılmaya 12 saat daha devam edildi. Reaksiyon sonunda oluşan ürün metilenklorür ile ekstrakte edilip doygun NaHCO₃ (2×10 ml) çözeltisi ve su (2×10 ml) ile yıkandı. Metilen klorür fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kolon kromatografisinde etilasetat/hekzan çözücü sistemi ile iki izomer ayrıldı. (1. İzomer %20 Etilasetat/Hekzan, 2. izomer %40 Etilasetat/Hekzan). Daha sonra da Etilasetat/Hekzan'dan (2:8) kristallendirildiler. (*syn*)-

4-(2-Asetoksi-propil)-heksahidro-1-okza-4-aza-siklopropa[f]inden-3,5-dion (**62a**) (E.N: 171-173°C). (*anti*)-4-(2-Asetoksi-propil)-heksahidro-1-okza-4-aza-siklopropa[f] inden-3,5-dion (**62b**) (E. N: 165-167°C).

**(syn)-1-(3,5-diokzodihidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-4(2H,5H,5aH,6H,6aH))
propan-2-asetat (62a):**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.17 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J* = 13.9, 8.4), 3.54 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J* = 13.9, 2.6 Hz), 3.25 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.89 (m, 2H, AB sisteminin A kısmı), 2.61 (m, 2H, AB sisteminin B kısmı), 1.97 (s, 3H), 1.25 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 179.89, 179.86, 171.40, 68.18, 49.41, 49.36, 43.59, 35.37, 35.35, 29.91, 23.01, 22.99, 18.13.

**(anti)-1-(3,5-diokzodihidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-4(2H,5H,5aH,6H,6aH))
propan-2asetat (62b):**

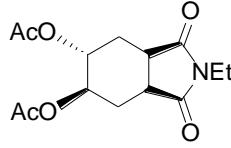
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.13 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J* = 13.9, 7.7 Hz), 3.58 (dd, 1H, *J* = 13.9, 3.7 Hz, AB sisteminin B kısmı), 3.15 (bs, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.72 (m, 2H, AB sisteminin A kısmı), 2.16 (ddd, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J* = 15.2, 7.3, 2.4 Hz), 1.98 (s, 3H), 1.26 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CHCl₃, ppm): δ 180.43, 180.40, 170.9, 68.3, 50.69, 50.67, 43.3, 35.44, 35.40, 22.51, 22.50, 21.37, 18.0.

Elementel analiz: C₁₁H₁₅NO₄ (225.10). Teorik: C 58.66; H 6.71; N 6.22; O 28.41
Deneysel: C 58.69; H 6.75; N 6.31.

IR (KBr, cm⁻¹): 3615, 3462, 3043, 2983, 2947, 2905, 2852, 1910, 1747, 1448, 1202, 1118, 1037.

4.4.9. 6,7-diasetoksi-2-etil-1,3-dioksa-oktahidro-izoindol'un (63) sentezi



63

200 mg (0.77 mmol) (*syn*)-4-Etil-tetrahidro-1a*H*-oksiren-[*f*]izoindol-3,5(2*H*,4*H*)-dion (60a) 2 ml Ac₂O'in 10 ml CH₂Cl₂ içerisindeki çözeltisinde çözülerek üzerine katalitik miktarda derişik H₂SO₄ ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda sistem 0°C'ye buz banyosu ile soğutuldu ve 20 ml H₂O ilave edildi. Bu şartlarda 1 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra organik faz önce Et₂O (3×50 ml) ile alındı. Alınan organik faz önce doygun NaHCO₃ (50 ml) çözeltisi ile sonra su (3x50 ml) ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/ hekzan çözücü sistemi ile 18 g silika jel kolonda (1 cm) saflaştırıldı. 118 mg (%70).

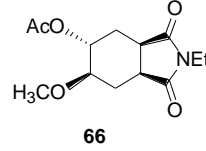
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.96 (bs, 2 H), 3.58 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 3.03 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.18–2.05 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm, APT): δ 178.5 (C), 178.0 (C), 169.5 (2C_{asetat}), 69.1 (CH), 68.8 (CH), 36.7 (CH), 36.1 (CH), 33.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 24.1 (CH₂), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 12.9 (CH₃).

Elementel analiz: C₁₄H₁₉NO₆ (297,12). Teorik: C 56.56; H 6.44; N 4.71. Deneysel: C 56.65; H 6.52; N 4.82.

IR (KBr, cm⁻¹): 3479, 3054, 2926, 2855, 1743, 1707, 1459, 1401, 1376, 1265, 1223, 1049.

4.4.10. 5-asetoksi-2-etil-6-metoksi-1,3-dioksa-oktahidro-izoindol'un (66) sentezi



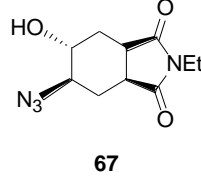
0.42 g (2.2 mmol) 4-etil-tetrahidro-1aH-oksireno[2,3-f]izoindol-3,5(4H,5aH)-dion 100 ml' lik balon içerisinde 15 ml CH₂Cl₂ ile çözülür. Soğukta manyetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 5 ml metanol ve 1-2 damla H₂SO₄ eklenerek oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırılmaya devam edilir. Bu süre sonunda reaksiyon ortamına katı NaHCO₃ ilave edilerek 40 dakika daha karıştırılır. Reaksiyon sonucunda ortamdaki katı NaHCO₃ süzgeç kâğıdıyla süzülüp çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Daha sonra madde Etil Asetet ile ekstrakte edilerek (2×5 ml) su ile yıkandı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Elde edilen 0.15 g (5R,6R)-2-etil-5-hidroksi-6-metoksiheksahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dion 15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Manyetik karıştırıcı yardımıyla oda sıcaklığında karıştırılan çözelti üzerine 4 ml asetil klorür eklendi ve 12 saat boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon bitiminde madde etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra doygun NaHCO₃ çözeltisi (3×15 ml) ve su (2×15 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözelti evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı Etilasetat/Hekzan (3:7) ile ince tabaka kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.95 (m, 1H), 3.49 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.11 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz).

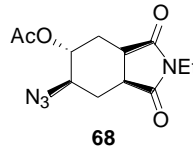
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 179.7 (C₃), 178.7 (C₂), 169.9 (C_{asetil}), 75.5 (C₆), 69.5 (C₅), 57.1 (C_{OMe}), 36.5 (C₄), 36.1 (C₈), 33.7 (C_{N-CH₂}), 25.2 (C₉), 23.3 (C_{asetil-CH₃}), 21.3 (C₇), 13.2 (C_{CH₂CH₃})

Elementel analiz: C₁₃H₁₉NO₅ (269.13). Teorik: C 57.98; H 7.11; N 5.20 . Deneysel: C 57.70; H 7.23; N 4.83;

4.4.11. 5-asetoksi-6-azido-2-etil-1,3-diokso-oktahidro-izoindol'un (68) sentezi



1.3 g (*syn*)-4-Etil-tetrahidro-1aH-oksiren-[f]izoindol-3,5(2H,4H)-dion (**60a**) (6.65 mmol) 20 ml metanolde çözüldükten sonra 10 ml suda 0.72 g NH₄Cl (13.2 mmol) ve 1.73 g NaN₃ (26.6 mmol) ihtiva eden çözeltiliye ilave edilerek 26 saat refluks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, ortamdaki metanol uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı 10 ml su ile seyreltildikten sonra 3×30 ml eterle ekstraksiyon yapıldı. Eter fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Reaksiyon sonucunda %70 verimle 1.1g sarı renkte vizkoz madde elde edildi (**67**). Tüm bu işlemlerin sonucunda **67** maddesi 15 ml CH₂Cl₂'de çözüldü ve üzerine 2 ml Asetil Klorür eklenerek oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan ürün etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra doygun NaHCO₃ çözeltisi (2×15 ml) ve su (2×15 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözelti evaporatörde uzaklaştırıldı.



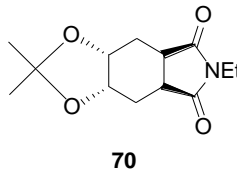
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.68 (m, 1H), 3.54 (q, 2H, *J*=7.3 Hz), 3.41 (m, 1H), 2.97 (td, 1H, AB₁ sisteminin A kısmı, *J*=7.6, 2.2 Hz), 2.91 (q, 1H, AB₁ sisteminin B kısmı, *J*=7.6 Hz), 2.45 (dt, 1H, AB₂ sisteminin A kısmı, *J* = 14.6, 4.8 Hz), 2.37 (bs, 1H, OH), 2.29 (ddd, 1H, AB₃ sisteminin A kısmı, *J*=14.6, 7.3, 3.7 Hz), 1.80 (ddd, 1H, AB₂ sisteminin B kısmı, *J*=14.6, 8.5, 7.3 Hz), 1.64 (dt, 1H, AB₃ sisteminin B kısmı, *J*=14.6, 8.5 Hz), 1.15 (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 178.6(C1), 178.1(C3), 69.4(C6), 61.9(C5), 38.2(C8), 38.1(C4), 33.9(N-CH₂), 30.3(C9), 25.4(C7), 13.0 (CH₃).

Elementel Analiz: C₁₀H₁₄N₄O₃ (238,11) Teorik: C 50.41; H 5.92; N 23.52. Deneysel: C 50.53; H 6.03; N 21.61.

IR (KBr, cm⁻¹): 3454, 2928, 2109, 1774, 1697, 14445, 1404, 1378, 1350, 1360, 1221.

4.4.12. 6-etil-2,2-dimetil-hekzahidro-[1,3]dioksolo[4,5-*f*]izoindol-5,7-dion'un (70) sentezi



0.28 g (1.56 mmol) imit bileşiği (2-etil-3a,7,7a-tetrahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion) 0.5 ml asetonda çözüldü. Sonra 0.15 ml OsO₄ ve 0.2 ml saf suda çözülmüş NMO iki boyunlu 50 ml'lik balona konuldu ve N₂ atmosferinde manyetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Bu karışıma asetonda çözülen madde eklendi ve 12 saat boyunca 5⁰C' de karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda reaksiyon sıcaklığı oda sıcaklığına getirilerek 12 saat devam etti. Daha sonra 0.5 g florosil, 0.2 g NaHSO₃ ve 2 ml saf su eklenerek 40 dakika daha karıştırıldı. Cellit ve silikajel (1:1) üzerinden aseton yardımıyla süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra pH=2 oluncaya kadar H₂SO₄ ilave edildi. Etil asetat ile ekstrakte edilen organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırılan madde EtOAc/Hekzan sisteminden kristallendirildi. %50 verimle 0.2 g renksiz kristaller elde edildi. E.N: 111-112°C.

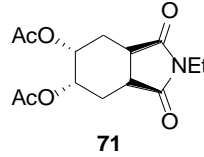
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.33 (s, 2H), 3.40 (q, 2H, *J*=7.3 Hz), 2.91 (m, 2H), 2.21 (dd, 2H, *J*=14.5, 3.5 Hz), 1.32 (s, 3H), 1.2 (s, 3H), 1.02 (t, 3H, *J*=7.3 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 179.8, 71.3, 34.1, 33.5, 26.0, 26.0, 23.6, 13.1.

Elementel Analiz: (C₁₃H₁₉NO₄), (253,13), Teorik: C 61.64; H 7.56; N 5.53. Deneysel: C 61.51; H 7.46; N 5.63.

IR (KBr, cm^{-1}): 3453, 3054, 2982, 2938, 1772, 1705, 1444, 1405, 1378, 1352, 1296, 1260, 1228, 1164, 1137, 1076, 1040.

4.4.13. (5R,6S)-2-etil-1,3-diokzooktahidro-1*H*-izoindol-5,6-diasetat'ın (71) sentezi



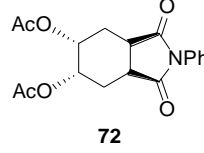
0.25 g (1.49 mmol) 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion (**17**) 10 ml aseton içerisinde çözüldü. Daha sonra 25 ml saf su içerisinde çözülmüş olan 0.48 g (3.0 mmol) KMnO_4 damlatma hunisine konuldu ve manyetik olarak karıştırılan çözeltiliye 30 dakika boyunca damlatıldı. Damlatma işleminden sonra, reaksiyon oda sıcaklığında 36 saat daha devam ettirildi. Bu süre sonunda balonun içerisindeki su evaporatörde tamamen uzaklaştırıldı. Ortamdaki çözünürlük sorununu gidermek için öncelikle ortama 10 ml CH_2Cl_2 ilave edildi. Daha sonra ise 20 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş 5 ml Asetil Klorür ortama ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu çözelti oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırılmaya devam etti. Bu süre sonunda ortama önce 15 ml Etil Asetat ilave edildi, daha sonra doygun NaHCO_3 çözeltisi (3×15 ml) ve su (2×15 ml) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözelti evaporatörde uzaklaştırıldı. %30 verimle 0.12 g madde elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 5.05 (m, 2H), 3.54 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.03 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 178.0, 170.2, 67.9, 37.8, 33.9, 25.7, 21.1, 13.2.

Elementel Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6$, (297.30), Teorik: C 56.56; H 6.44; N 4.71. Deneysel: C 56.65; H 6.53; N 4.83.

4.4.14. 5,6-diasetoksi-1,3-diokzo-2-fenil-oktahidro-izoindol'un (72) sentezi



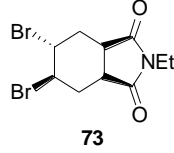
0.15 g (1.1 mmol) N-metil morfolin oksit (NMO) 0.2 ml suda çözülüp 2 boyunlu 50 ml'lik armudi balona konuldu. Balon dışarıdan buz banyosu ile -5°C 'ye soğutuldu ve balonun boyunlarından birine azot gazı bağlanıp, azot atmosferinde OsO_4 'ün 0.3 ml asetonda çözülmüş 0.007 g (2.94 mmol) çözeltisi enjektörle balona eklendi. Karışım aynı sıcaklıkta azot gazı atmosferinde manyetik karıştırıcı ile karıştırılırken 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion'un 0,5 ml asetonda çözülmüş 0.25 g (1.1 mmol) miktarı ilave edildi. -5°C 'de başlatılan reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. 0.2 g NaHSO_3 , 0.5 g florosil ve 2 ml saf su ilave edilip 40 dakika karıştırıldı. Karışım 5 g cellitten süzüldü. Süzüntüdeki aseton evaporatörde uzaklaştırıldı ve sulu çözeltinin pH'sı 2 oluncaya kadar H_2SO_4 ilave edildi. . Etil asetat ile ekstrakte edilerek organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Sonra ham ürün üzerine 20 ml CH_2Cl_2 'de çözülmüş 5 ml Asetil Klorür ilave edilerek 6 saat manyetik olarak oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda ortama 20 ml su ilave edilerek organik faz alındı. Organik faz önce doygun NaHCO_3 (2x20 ml) çözeltisi ile sonrada su (2x 20 ml) ile yıkanarak Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Madde EtOAc/Hekzan çözücü sisteminden kristallendirildi. Renksiz kristal E.N: $291-292^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50– 7.26 (m, $5\text{H}_{\text{aromatik}}$), 5.09 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 177.17, 170.23, 131.82, 129.47, 128.90, 126.37, 67.82, 38.19, 25.76, 21.15.

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (345,12) Teorik: C 62.60; H 5.55; N 4.06. Deneysel: C 61.59; H 5.77; N 4.01.

4.4.15. 5,6-dibromo-2-etilhekzahidro-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion'un (73) sentezi



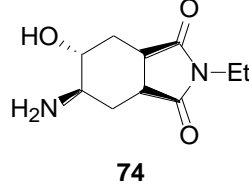
1.74 g (5.58 mmol) Br₂ 20 ml Metilen Klorürde çözüldü ve damlatma hunisine alındı. Daha sonra 1.0 g (5.58 mmol) 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-izoindol-1,3-dion (**59**) 20 ml metilen klorürde çözüldü ve buz banyosunda 0°C'de manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. 30 dakika boyunca damlatma hunisi yardımıyla brom çözeltiye damlatıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra buz banyosundan çıkarıldı ve oda sıcaklığında 15 dakika boyunca manyetik olarak karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı Metilen Klorür/Hekzan (1/3) üzerinden kristallendirildi. Ürünün %98 verimle 1.86 g renksiz kristaller olarak elde edildi. E.N: 133–134°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.49 (m, 2 H), 3.53 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.13 (q, *J*=10.3 Hz, 1 H), 2.86 (dt, *J*=8.1, 2.6 Hz, 1 H), 2.78 (ddd, AB sisteminin A kısmı, *J*=15.8, 8.1, 4.0 Hz, 1 H), 2.65 (dt, AB sisteminin B kısmı, *J*=15.8, 2.6 Hz, 1 H), 2.48 (ddd, AB sisteminin A kısmı, *J*=15.4, 10.3, 2.9 Hz, 1 H) 2.40 (dddd, AB sisteminin B kısmı, *J*=15.4, 7.6, 4.0, 1.1 Hz, 1 H), 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H).

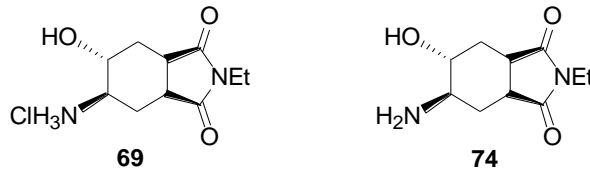
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=178.5, 177.4, 49.3, 48.6, 36.3, 35.9, 33.9, 29.0, 26.5, 12.9.

Elementel Analiz: C₁₀H₁₃Br₂NO₂ (336.93). Teorik: C 35.43; H 3.86; N 4.13. Deneysel: C 35.40; H 3.77; N 4.11.

4.4.16. 5-amino-2-etil-6-hidroksi-hekzahidro-izoindol-1,3-dion'un (74) sentezi



0.2 g (0.78 mmol) (5R,6R)-6-azido-2-etil-1,3-dioxooktahidro-1*H*-izoindol-5 asetat 6 ml Etanol ve 1 ml Kloroform içerisinde çözüldü. Karışım üzerine katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek 26 saat H₂ atmosferinde oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım mavi bant süzgeç kâğıdından süzülerek Pd-C atıkları ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan süzütünün çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %83 verimle elde edilen madde EtOAc/Hekzan çözücü sistemiyle kristallendirildi. Yapı X-Ray analiziyle aydınlatıldı. E.N: 85-87 °C.



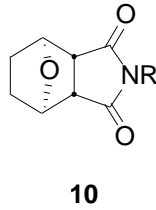
¹H NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ 3.62 (td, 1H_{CHOH}, $J=10.3, 4.0$ Hz), 3.34 (q, 2H_{CH₂CH₃}, $J=7.3$ Hz), 3.14 (td, 1H₈, $J=7.3, 1.8$ Hz), 3.04 (dt, 1H₄, $J=10.3, 7.7$ Hz), 2.84 (m, 1H_{CHNH₂}), 2.48 (dm, 1H_{7a}), 2.21 (m, 1H_{9a}), 1.71 (ddd, 1H_{7b}, $J=19.6, 12.5, 7.4$ Hz), 1.31 (dt, 1H_{9b}, $J=13.8, 10.3$ Hz), 0.93 (t, 3H_{CH₂CH₃}, $J=7.3$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ 181.6 (C1), 180.4 (C2), 67.7 (C6), 52.2 (C5), 38.6 (C4), 38.4 (C8), 34.1 (N-CH₂), 32.5 (C9), 24.0 (C7), 11.8 (CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3501, 3161, 2955, 2926, 2854, 1697, 1462, 1405, 1349, 1261, 1224, 1090, 1017.

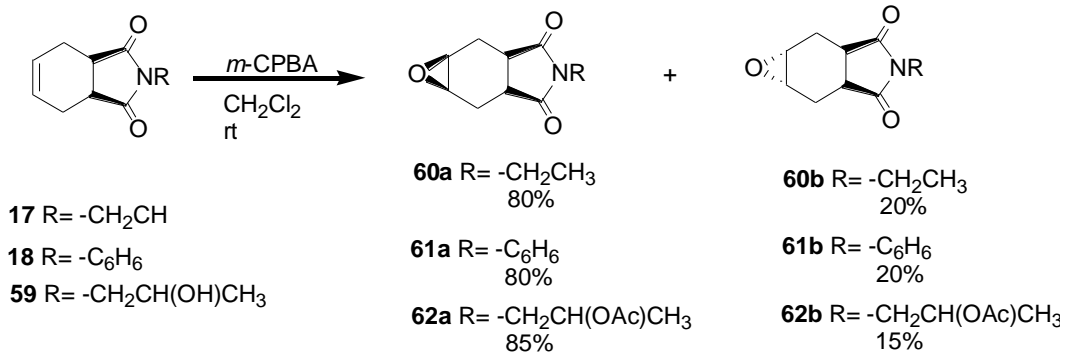
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kantaridin ve norkantaridin biyolojik aktiviteye sahip olup, anti kanserojen etkileri bilinmektedir. Özellikle de kantaridin ve demetillenmiş analogları olan norkantaridin sentetik değişimine odaklanmış çalışmalar bu sonuçları desteklemektedir. Modifiye edilmiş sentetik norkantaridin ve N-sübstitüe norkantarimit **10** türevleri potansiyel antikanser ajan olarak bilinmektedir.



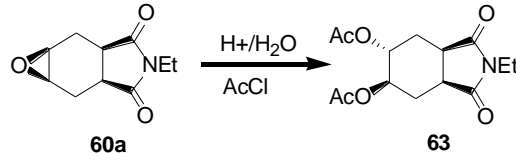
Şekil 5.1. N-sübstitüe norkantarimit

Bu çalışmada, norkantarimit benzeri bileşiklerin sentezi amaçlandı. Bunun için öncelikle 3-sülfolen ve maleik anhidritin siklokatalizma reaksiyonundan 3a,4,7,7a-tetrahidro-izobenzofuran-1,3-dion ürünü sentezlendi. Daha sonra bu bileşik farklı primer aminlerle reaksiyonlara sokularak 2-alkil/aril-3a,4,7,7a-tetrahidroizoindol-1,3-dion bileşiklerine (**17**, **18**, **60**) çevrildi. İlgili imit bileşiklerinin *m*-CPBA ile oksidasyonu sonucu izomerik epoksit karışımları **61**, **62**, **63** elde edildi.



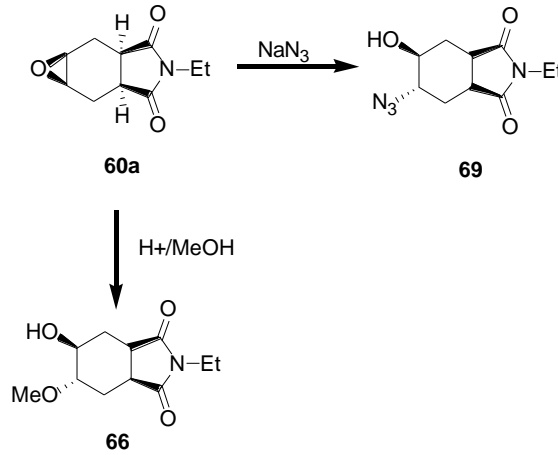
Şekil 5.2. İmit bileşiklerinin oksidasyonu.

Kromotografik yöntemlerle her bir izomer saflaştırılmış, yapıları ^1H ve ^{13}C -NMR, net konfigürasyonları ise X-Ray spektrumları ile belirlenmiştir. Saflaştırılan bu izomerlerdeki epoksit halkasının açılmasıyla trans-hidroksi türevleri elde edilmiştir.



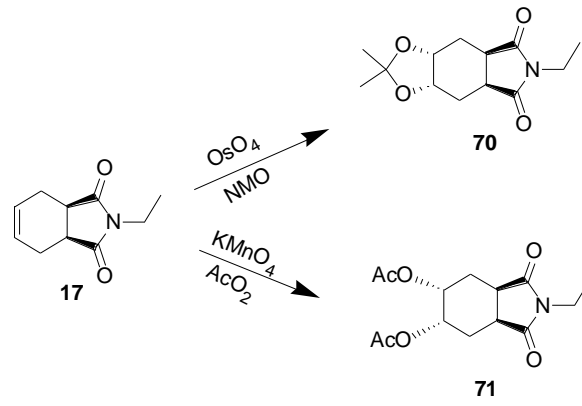
Şekil 5.3. Epoksit halkasından trans hidroksi türevi elde edilmesi.

Epoksidasyon neticesinde elde edilen ürünlerle yeni norkantarimit türevleri sentezlendi. Epoksi türevlerinin NaN_3 ile açılmasıyla oluşan N_3 türevi bileşik daha sonraki aşamalarda indirgenerek amino norkantarimit türevleri sentezlenmiştir. Yine aynı yapıların asidik ortamda alkol varlığında açılmasıyla MeO- türevleri elde edilmiştir.



Şekil 5.4. Epoksit halkasının açılma reaksiyonları.

Norkantarimitlerin farklı bir türevini sentezlemek için imit bileşiği OsO_4 ile muamele edildi. Sonuç ürünü olarak 5,6-dihidroksi bileşiği sentezlenmeye çalışılırken direk olarak ketal ürünü **71** elde edilmiştir. İlgili yapı X-Ray spektrum analizi ile desteklenmiştir. Burada reaksiyon ortamında dihidroksi türevinin oluştuğu sonra ortamdaki asetonla *in situ* olarak reaksiyona girerek ketallendiği, daha sonra dihidroksi türevi klasik KMnO_4 yöntemi uygulanarak sentezlenerek tespit edilmiştir.



Şekil 5.5. İmit bileşiğinin dihidroksi türevleri.

KAYNAKLAR

- Aggen, J. B., Humphrey, J. M., Gauss, C. M., Huang, H. B., Nairn, A. C. and Chamberlin, A. R., **1999**. The design, synthesis and biological evaluation of analogues of the serine-threonine protein phosphatase 1 and 2A selective inhibitor microcystin LA: rational modifications imparting PP1 selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 7, 543.
- Ayaydın, F., Vissi, E., Meszaros, T., Miskolczi, P., Kovacs, I., Feher, A., Dombradi, V., Erdödi, F., Gergely, P. and Dudits, D., **2000**. Inhibition of serine/threonine-specific protein phosphatases causes premature activation of cdc2MsF kinase at G2/M transition and early mitotic microtubule organisation an alfalfa. *Plant Journal* 1, 85-96.
- Bagmanov, B. T., **2007**. Stereochemistry of Dihydroxylation of *N*-Arylbicyclo[2.2.1]-hept-5-ene-endo- and -exo-2,3-dicarboximides. *Russian Journal of Organic Chemistry* 11, 1635-1641.
- Chen, D. F., Zou, Y., Li, Y. Q., Cai, Y. C. and Xian, L. J., **2008**. Improved synthesis and characterization of *L*-histidine norcantharimide, a novel potent protein phosphatase 2A inhibitor. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* 17, 134-137.
- Chen, Y. N., Chen, J. C., Yin, S. C., Wang, G. S., Tsauer, W., Hsu, S. F. And Hsu, S. L., **2002**. Effector mechanisms of norcantharidin-induced mitotic arrest and apoptosis in human hepatoma cells. *International Journal of Cancer* 100 (2), 158-65.
- Cope, A. C. and Herrick, E. C., **1950**. Cis- Δ^4 -Tetrahydrophthalic Anhydride. *Organic Syntheses Coll.* Vol. 4, p.890; Vol. 30, p.93.
- Epstein, W. L., Kligman, A. M., **1958**. Treatment of Warts With Cantharidin. *A. M. A. Archives of Dermatology* 77 (5), 508-11.
- Essiz, S., Sengul, M. E., Sahin, E. And Dastan, A., **2011**. Bromination of 2,3-dihydrobenzobarrelene and synthesis of its mono- and dibromide derivatives: unexpected Wagner-Meerwein rearrangement on silica gel. *Turkish Journal of Chemistry* 35, 587-598.
- Goksu, S. and Secen, H., **2005**. Concise synthesis of 2-aminoindands via indan-2-ol. *Tetrahedron* 61, 6801-6807.
- Goksu, S., Secen, H. and Sutbeyaz, Y., **2002**. One-Pot and Stereospecific Synthesis of *cis*-1,2-Diazides via Mitsunobu Reaction of Epoxides. *Synthesis* 16, 2373-2378.
- Hart, M. E., Chamberlin, A. R., Walkom, C., Sakoff, J. A. and McCluskey, A., **2004**. Modified norcantharidins: synthesis, protein phosphatases 1 and 2A inhibition, and anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14, 1969-1973.
- Hill, T. A., Stewart, S. G., Ackland, S. P., Gilbert, J., Sauer, B., Sakoff, J. A., and McCluskey, A., **2007**. Norcantharimides, synthesis and anticancer activity: Synthesis of new norcantharidin analogues and their anticancer evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15, 6126-6134.
- Karras, D. J., Farrell, S. E., Harrigan, R. A., Henretig, F. M., Gealt, L., **1996**. "Poisoning from "Spanish fly" (cantharidin)". *Am J Emerg Med* 14 (5): 478-83.

- Lin, L. H., Huang, H. S., Lin, C. C., Lee, L. W. And Lin, P. Y., **2004**. Effects of Cantharimides on Human Carcinoma Cells. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 52, 855-857.
- Lin, P. Y., Shi, S. J., Shu, H. L., Chen, H. F., Lin, C. C., Liu, P. C. and Wang, L. F., **2000**. A Simple Procedure for Preparation of *N*-Thiazolyl and *N*-Thiadiazolylcantharidinimides and Evaluation of Their Cytotoxicities against Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Bioorganic Chemistry* 28, 266–272.
- Lung Kok, S. H., Chui, C. H., Lam, W. S., Chen, J., Yi Lau, F., Wong, R. S. M., Cheng, G. Y. M., Lai, P. B. S., Leung, T. W. T., Yiu Yu, M. W., Tang, J. C. O. And Chan, A. S. C., **2007**. Synthesis and structure evaluation of a novel cantharimide and its cytotoxicity on SK-Hep-1 hepatoma cells. *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters* 17, 1155-1159.
- McCluskey, A., Ackland, S. P., Bowyer, M. C., Baldwin, M. L., Garner, J., Walkom, C. C. and Sakoff, J. A., **2003**. Cantharidin analogues: synthesis and evaluation of growth inhibition in a panel of selected tumour cell lines. *Bioorganic Chemistry* 31, 68-79.
- McCluskey, A., Keane, M. A., Walkom, C. C., Bowyer, M. C., Sim, A. T. R., Young, D. J. And Sakoff, J. A., **2002**. The First Two Cantharidin Analogues Displaying PP1 Selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12, 391-393.
- McCluskey, A., Walkom, C., Bowyer, M. C., Ackland, S. P., Gardinera, E. and Sakoff, J. A., **2001**. Cantharimides: A New Class of Modified Cantharidin Analogues Inhibiting Protein Phosphatases 1 and 2A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 11, 2941–2946.
- Robiquet, M., **1810**. Treatment of warts with cantharidin. *Ann. Chim.* 76, 302-307.
- Sakoff, J. A. and McCluskey, A., **2004**. Protein phosphatase inhibition: structure based design. Towards new therapeutic agents. *Current Pharmaceutical Design* 10, 1139-1159.
- Sakoff, J. A., Ackland, S. P., Baldwin, M. L., Keane, M. A. and McCluskey, A., **2002**. Anticancer activity and protein phosphatase 1 and 2A inhibition of a new generation of cantharidin analogues. *Investigational New Drugs* 20, 1–11.
- Sheppeck, J. E., Gauss, C. M., Chamberlin, A. R., **1997**. Inhibition of the ser-thr phosphates PP1 and PP2A by naturally occurring toxins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 5, 1739 and references cited therein.
- Sun, Z. X., Ma, Q. W., Zhao, T. D., Wei, Y. L., Wang, G. S. And Li, J. S., **2000**. Apoptosis induced by norcantharidin in human tumor cells. *World Journal of Gastroenterology* 2, 263-265.
- Tan, A., Koc, B., Sahin, E., Kishali, N. H. And Kara, Y., **2011**. Synthesis of New Cantharimides Analogues Derived from 3-Sulfolene. *Synthesis* 7, 1079-1084.
- Thaqi, A., Scott, J. L., Gilbert, J., Sakoff, J. A. and McCluskey, A., **2010**. Synthesis and biological activity of Δ -5,6-norcantharimides: importance of the 5,6-bridge. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 1717-1723.
- Wang, G. S., **1989**. Medical uses of mylabris in ancient China and recent studies. *Journal of Ethnopharmacology* 26, 147-162.

ÖZGEÇMİŞ

Birgöl KOÇ, 1985 yılında Trabzon'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Trabzon'da tamamladıktan sonra 2004 yılında kazandığı Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğrenimini 2008 yılında tamamladı. 2008-2009 öğretim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yabancı Diller Yüksek Okulu'nda gördüğü İngilizce hazırlık sınıfını başarıyla tamamladıktan sonra 2009-2010 öğretim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesindeki Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2012 yılında Ankara Ceylan Grup Metal LTD. ŞTİ.'de Kimyager olarak göreve başladı. Halen Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.