

**ALLİLİK AMİNASYON İLE
SÜLFAMATLARIN
SENTEZİ**

Seda TUNCEL

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Murat ÇELİK**

2013

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALLİLİK AMİNASYON İLE SÜLFAMATLARIN SENTEZİ

Seda TUNCEL

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2013**

Her hakkı saklıdır



**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



TEZ ONAY FORMU

ALİLİK AMİNASYON İLE SÜLFAMATLARIN SENTEZİ

Prof. Dr. Murat **ÇELİK** danışmanlığında, Seda **TUNCEL** tarafından hazırlanan bu çalışma 18/02/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Murat **ÇELİK**

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz **TAŞKESENLİGİL**

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan **ALTUNDAŞ**

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

ALLİLİK AMİNASYON İLE SÜLFAMATLARIN SENTEZİ

Seda TUNCEL

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Murat ÇELİK

Sülfamatlar gösterdikleri çeşitli biyolojik aktivitelerden dolayı akademik çalışmalarda ve ilaç sanayisinde ilgi odağı haline gelmiştir. Bu çalışma kapsamında yeni bir yöntem ile allilik alkollerden sülfamat bileşiklerini daha kısa ve daha yüksek verim ile sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda ilk olarak siklohekz-2-enol (**7**), siklookt-2-enol (**58**), 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (**60**) allilik alkollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentezlenen ve ticari olarak temin edilen benzil alkol (**59**), prop-2-en-1-ol (**61**), 3- bütlen-2-ol (**62**) allilik alkollerin klorasülfonilizosiyanat ile reaksiyonu sonucunda istenilen sülfamat bileşiklerine ulaşılmıştır.

2013, 61 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sülfamatlar, Allilik Aminasyon, Allilik Alkol, Sülfonamit, Aminasyon

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SULFAMATES WITH ALLYLIC AMINATION

Seda TUNCEL

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

Advisor: Prof. Dr. Murat ÇELİK

Sulfamates turn out to be centre of interest in academical studies and drug industry due to displaying various biological activities. In this study content, it was aimed that sulfamates were synthesized from allylic alcohols with larger yield and less time by means of novel method. In this aspect, syntheses of cyclohexyl-2-enol (**7**), cyclooctyl-2-enol (**58**), 1,3,3a,4,5,7a-hexahydroisobenzofuran-5-ol (**60**) allylic alcohols were first carried out. Desired sulfamate compounds were achieved as a result that these synthesized and commercially supplied benzyl alcohol (**59**), prop-2-en-1-ol (**61**), buten-2-ol (**62**) allylic alcohols reacted with chlorosulfonyl isocyanate.

2013, 61 Pages

Keywords: Sulfamates, Allylic Amination, Allylic Alcohol, Sulfonamide, Amination

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu eser Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Murat **ÇELİK** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, hem teoride hem de uygulamada bilgi ve birikiminden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Murat **ÇELİK**'e çok teşekkür ederim.

Çalışmalara verdikleri maddi desteklerinden dolayı Atatürk Üniversitesine, Fen Fakültesi Kimya Bölümüne çok teşekkür ederim.

Ortak çalışmalarımız esnasında bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım değerli hocam Sayın Uzm. Ufuk **ATMACA**'ya çok teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cavit **KAZAZ**'a, Sayın Uzm. Barış **ANIL**'a ve Sayın Uzm. Murat **ACAR**'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım ve tez yazımım esnasında gösterdikleri yardımlardan dolayı ve her zaman yanımda oldukları için değerli arkadaşlarım Sayın Saffet **ÇELİK**'e, Sayın Ayşenur **YILMAZ**'a, Sayın Tuba **SARUHAN**'a, Sayın Diğdem **DALMIZRAK**'a, Sayın Funda **TOSUNOĞLU**'na, Sayın Buket **ÖZDURAK UMAÇ**'a, Sayın Derya **AKTAŞ**'a, Sayın Sevgi **ŞURGUN**'a çok teşekkür ederim.

Bana gösterdikleri sonsuz destek ve fedakarlıktan dolayı tüm **aileme**, özellikle babama, anneme ve abime çok teşekkür ederim.

Seda TUNCEL
Şubat 2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Sülfamatlar ve Önemi.....	1
1.2. Sülfonamitler ve Önemi	2
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Sülfamatların Sentezi	5
2.1.1. Alkollerden Sülfamat Sentezi.....	5
2.1.2. Allilik alkollerden Civa(II)triflat Katalize Sülfamatların Sentezi.....	6
2.2. Sülfonamitlerin Sentezi	7
2.2.1. Primer aminlerden Sülfonamit Sentezi.....	7
2.2.2. Seryum(III)klorür Katalizli Sülfonamit Sentezi.....	8
2.2.3. Karbamatlardan Sülfonamitlerin Sentezi	8
2.2.4. Halkalı sülfonamit ‘Sultamların’ Kiral Sentezi.....	9
2.3. Allilik Aminasyon	11
2.4. Çalışmanın Amacı	12
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	15
3.1. <i>Rac</i> -3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (65) Bileşiğinin Sentezi.....	15
3.2. <i>Rac</i> -Sikloheks-2-enol (7) Bileşiğinin Sentezi.....	15
3.3. <i>rac</i> -3-Hidroperoksit Siklookt-1-en (67) Bileşiğinin Sentezi.....	16
3.4. <i>Rac</i> -Siklookt-2-enol (58) Bileşiğinin Sentezi	16
3.5. Sülfolen’in (68) Maleikanhidrit (69) ile Diels Alder Reaksiyonu	17
3.6. 3a,4,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-1,3-dion (70) Bileşiğinin İndirgenmesi.....	17
3.7. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (72) Bileşiğinin Sentezi	18
3.8. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (72) Bileşiğinin Fotooksijenasyonu	18

3.9. 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran (73) Bileşiminin İndirgenmesi.....	19
3.10. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) Bileşiminin Sentezi.....	20
3.11. (Z)-Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (77) Bileşiminin Sentezi.....	21
3.12. Metilbenzilsülfamat (79) Bileşiminin Sentezi.....	21
3.13. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfamoyl klorür (80) Bileşiminin Sentezi.....	22
3.14. Metilalilsülfamat (82) Bileşiminin Sentezi	22
3.15. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (84) Bileşiminin Sentezi	23
3.16. Metil (sikloheksiloksi)karbonsülfamat (86) Bileşiminin Sentezi	23
4. BULGULAR	25
4.1. Kromatografik Ayırmalar.....	25
4.1.1. Kolon kromatografisi	25
4.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	25
4.1.3. Kromatotron.....	25
4.2. Spektrumlar	25
4.3. Deneyler	26
4.3.1. Singlet Oksijen ile <i>rac</i> -3-hidroperoksit sikloheks-1-en (65) Bileşiminin Sentezi	26
4.3.2. <i>rac</i> -3-Hidroperoksit sikloheks-1-en (65) Bileşiminin DMS ile İndirgenmesi ..	27
4.3.3. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) Bileşiminin Sentezi.....	28
4.3.4. Singlet Oksijen ile 3-hidroperoksit sikloheks-1-en (67) Bileşiminin Sentezi	28
4.3.5. <i>rac</i> -3-Hidroperoksit sikloheks-1-en (67) Bileşiminin DMS ile İndirgenmesi	29
4.3.6. (Z)-Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (77) Bileşiminin Sentezi.....	30
4.3.7. Metilbenzilsülfamat (79) Bileşiminin Sentezi.....	31
4.3.8. . Metilalilsülfamat (82) Bileşiminin Sentezi	32
4.3.9. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (84) Bileşiminin Sentezi	32
4.3.10. Sülfolen (68)'ın maleikanhidrit (69) ile Diels Alder Reaksiyonu	33
4.3.11. 3a,4,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-1,3-dion (70) Bileşiminin İndirgenmesi...34	
4.3.12. 1,3,3a,4,7,7 a-hekzahidroizobenzofuran (72) Bileşiminin Sentezi	35
4.3.13. 1,3,3a,4,7,7 a-hekzahidroisobenzofuran (72) Bileşiminin Fotooksidasyonu.....	35

4.3.14. 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroisobenzofuran (60) Bileşğinin	
Hidrolizi	36
4.3.15. Metil(1,3,3a,4,5,7a-heksahidroizobenzofuran-5-il)sülfonil klorür (80)	
Bileşğinin Sentezi.....	37
4.3.16. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (86) Bileşğinin Sentezi	38
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	39
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	45
EK 1.....	45
ÖZGEÇMİŞ	62

KISALTMALAR DİZİNİ

Ac	asetil
Bn	benzil
bs	geniş singlet
d	dublet
dd	dubletin dubleti
ee	enantiomerik zenginlik
Et	etil
<i>i</i> Pr	isopropil
LTA	kurşun tetra asetat
m	multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
<i>o</i>	<i>orto</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
q	kuvartet
s	singlet

ŞEKİLLER DİZİNİ

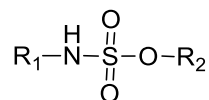
Şekil 1.1. Genel sülfamat yapısı	1
Şekil 1.2. Topiramet'in yapısı.....	1
Şekil 1.3. STX140'in yapısı.....	2
Şekil 1.4. Sülfataz inhibitörü 2-diflorometilöstradiol-3-O-sülfamat bileşiğinin açık yapısı.....	2
Şekil 1.5. Genel sülfonamit yapısı ve <i>p</i> -aminobenzen-sülfonamit.....	3
Şekil 1.6. Sülfometoksazol'un açık yapısı.....	3
Şekil 1.7. Glikopramid'in açık yapısı	4
Şekil 1.8. Sülfonamitlerin türevlendirilmesine genel yöntem	4
Şekil 2.1. Alkol bileşiklerinden sülfamat sentezi	5
Şekil 2.2. Alkollerden sülfamat sentezi	6
Şekil 2.3. Allilik alkollerden sülfonamit sentezi.....	6
Şekil 2.4. Genel sülfonamit sentezi.....	7
Şekil 2.5. Primer aminden sülfonamit sentezi	8
Şekil 2.6. Seyum(III)klorür ile sülfonamit sentezi	8
Şekil 2.7. Karbamat bileşiklerinden sülfonamit sentezi.....	9
Şekil 2.8. Sultamların dianyon alkilasyonu retro-sentetik analizi	10
Şekil 2.9. Dianyon alkilasyonu ile kiral sülfonamitin retro-sentetik analizi.....	10
Şekil 2.10. β -Halasülfonamitlerin kiral sentezi için genel yöntem.....	10
Şekil 2.11. Allilik aminasyon ile amin sentezi	11
Şekil 2.12. Pd katalize allilik aminasyon ile asimetrik amin sentezi	12
Şekil 2.13. Pd katalize allilik aminasyon ile amin sentezi	12
Şekil 3.1. <i>Rac</i> -3-hidroperoksit sikloheks-1-en (65) bileşiğinin sentezi.....	15
Şekil 3.2. <i>Rac</i> -sikloheks-2-enol (7) bileşiğinin sentezi	15
Şekil 3.3. <i>Rac</i> -3-hidroperoksit sikloheks-1-en (67) bileşiğinin sentezi	16
Şekil 3.4. <i>Rac</i> -sikloheks-2-enol (58) bileşiğinin sentezi.....	16
Şekil 3.5. 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (70) bileşiğinin sentezi.....	17
Şekil 3.6. Sikloheks-4-ene-1,2-diyl dimetanol (71) bileşiğinin sentezi.....	17
Şekil 3.7. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran (72) bileşiğinin sentezi	18

Şekil 3.8. 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (73) bileşiğinin sentezi	18
Şekil 3.9. 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (60) bileşiğinin sentezi	19
Şekil 3.10. Ticari olarak temin edilen alkoller.....	20
Şekil 3.11. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) bileşiğinin sentezi	20
Şekil 3.12. (Z)-metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (77) bileşiğinin sentezi.....	21
Şekil 3.13. Metilbenzilsülfamat (79) bileşiğinin sentezi	21
Şekil 3.14. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfamoil klorür (80) bileşiğinin sentezi	22
Şekil 3.15. Metilalilsülfamat (82) bileşiğinin sentezi	22
Şekil 3.16. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (84) bileşiğinin sentezi	23
Şekil 3.17. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (86) Bileşiğinin Sentezi.....	23
Şekil 5.1. Sülfamat bileşikleri.....	39
Şekil 5.2. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (86) bileşiği	39
Şekil 5.3. Sülfonil klorür bileşikleri.....	40
Şekil 5.4. Öngörülen reaksiyon mekanizması.....	41
Şekil 5.5. Genel türevlendirme reaksiyonları	42

1. GİRİŞ

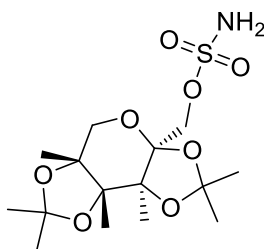
1.1. Sülfamatlar ve Önemi

Sülfamatlar, sülfon grubuna bir amino ve bir alkoksi grubunun bağlı olduğu biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Bağlı oldukları gruplar sülfamatlara ilaç olma özelliği kazandırmakta ve günümüzde anti-kanser tedavisinde bu fonksiyonel grupları bulunduran moleküller kullanılmaktadır. Bu sebeple sülfamatlar hem mekanistik organik kimya alanında hem de kullanım alanları bakımından sentetik farmasötik kimya alanında oldukça önemli bir yere sahiptir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Genel sülfamat yapısı

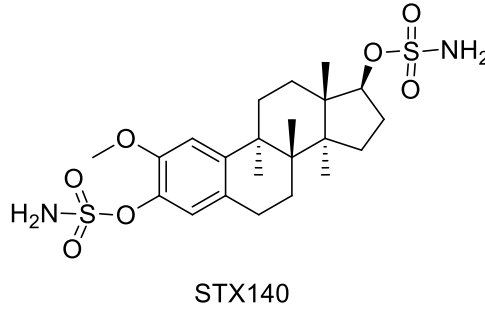
Sülfamat yapısında olan ve bir antikolvlülzan ilaç olarak kullanılan Topiramet halk arasında sara hastalığı olarak bilinen epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Günümüzde halen daha kullanılmaktadır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Topiramet'in yapısı

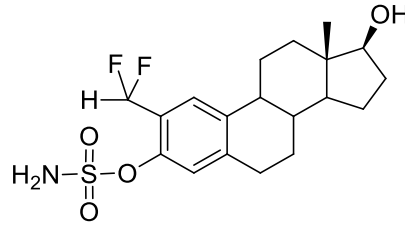
Sülfamatlar meme ve prostat kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 2-Metoksi-estradiol-3,17-O,O-bis-sülfamat bileşiği 2008 yılında literatüre

kazandırılmıştır. Metoksi-estradiol-3,17-*O,O*-bis-sülfamat bileşiği STX140 olarak bilinmektedir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. STX140'ın yapısı

Sülfamatlar antibiyotik, anti-kanser, bağışıklık sistemini korumak için, sülfataz ve karbonikanhidraz inhibitörü olarak, zayıflama ilacı olarakta kullanım alanlarına sahiptirler (Şekil 1.4).



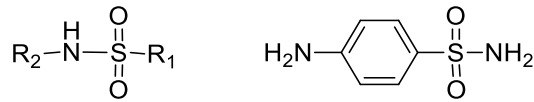
Şekil 1.4. Sülfataz inhibitörü 2-diflorometiloeestradiol-3-*O*-sülfamat bileşiğinin açık yapısı

1.2. Sülfonamidler ve Önemi

Sülfonamidlerin biyolojik aktivite göstermelerinden ve kolayca türevlendirilebilir olmalarından dolayı literatürde ilgi görmektedir. Birçok alternatif sentez yöntemi geliştirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır.

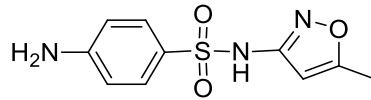
Sahip oldukları farklı biyolojik etkilerden dolayı, farmasötik kimyacılarında ilgisini çekmiştir ve sülfonamitlerin biyolojik etkileri üzerine bir çok araştırma yapılmıştır. Antibakteriyel ilaçlar günümüzde farklı kullanım alanlarına sahiptirler bu alanlardan biri olan veteriner hekimliğinde ise sülfonamitler yaygın bir şekilde kullanım alanına sahiptir. Hayvanlarda bakteriyel ve protozoal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır ve hayvanlar üzerinde ölüm ve hastalık yayılma hızını büyük oranda azaltmaktadır.

p-Aminobenzensülfonamit literatürde bilinen ve antibakteriyel etki gösteren ilk sülfonamittir. Bu bileşikten çıkılarak bir çok sentetik sülfonamit türevi sentezlenmiş ve antibakteriyel etkileri incelenmiştir (Şekil 1.5).



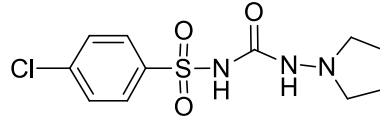
Şekil 1.5. Genel sülfonamit yapısı ve *p*-Aminobenzensülfonamit

Sülfonamitler antikanser, antibakteriyel, hipoglisemik ve antikarbonik anhidraz etki göstermektedirler. Sülfometoksazol antibakteriyel etki gösteren sülfonamit türevi bir bileşiktir (Şekil 1.6).



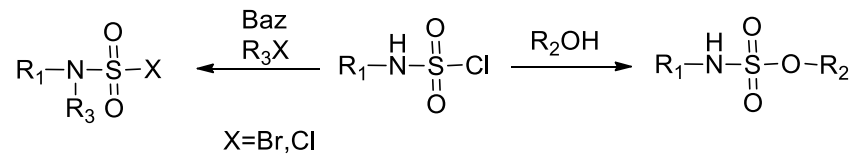
Şekil 1.6. Sülfometoksazol'un açık yapısı

Glikopramid şeker hastalığı tedavisinde kullanılan bir sülfonamit türevidir. 1965 yılında Japonya'da piyasaya sürülmüştür ve halen daha kullanımına devam edilmektedir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Glikopramid'in açık yapısı

Sülfonamidler bir amino grubu ve bir sülfon grubu içermektedir. Amino ve sülfon grubu üzerinden sülfonamidler kolaylıkla türevlendirilebilir ve hem sentetik hemde endüstriyel açıdan önemli bileşikler sentezlenebilmektedir (Şekil.1.8).



Şekil 1.8. Sülfonamidlerin türevlendirilmesinde genel yöntem

2. KAYNAK ÖZETLERİ

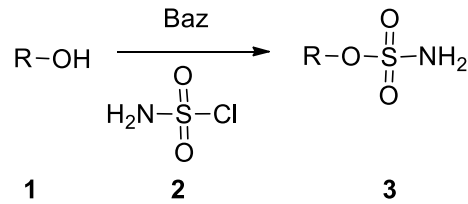
Sülfamatlar ve sülfonamitler gösterdiği farklı biyolojik aktivitelerden dolayı üzerinde yoğun çalışılan bir konu olmuştur. Hem endüstriyel hemde sentetik açıdan önemli bileşikler olmaları nedeniyle sentezleri için birçok alternatif yöntem geliştirilmiştir. Literatürde öne çıkan sentez yöntemlerini kısaca incelendiğinde;

2.1. Sülfamatların Sentezi

Genel olarak sülfamat bileşikleri kanser tedavisi gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığından sentez yöntemlerine patent alınmıştır. Erişilebilen sentez yöntemlerine baktığımızda;

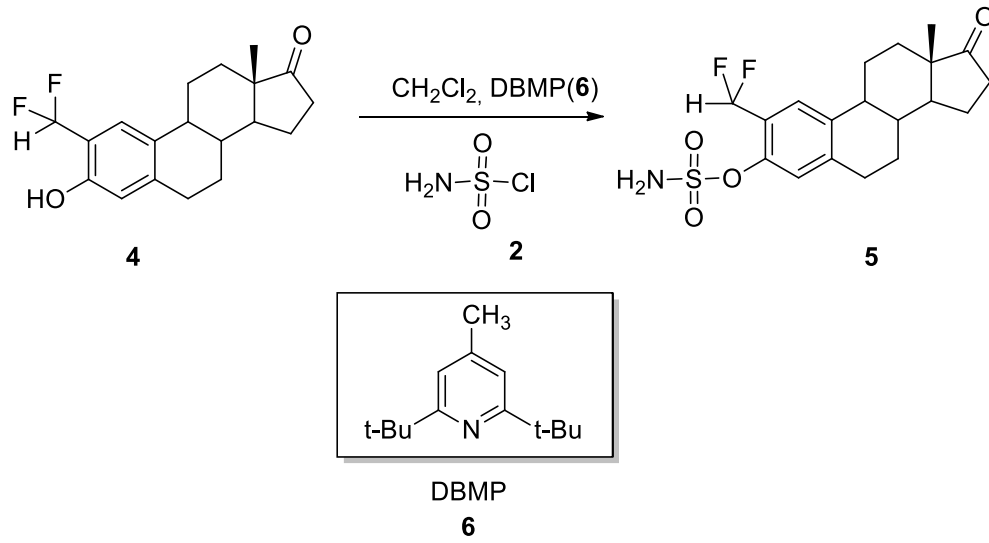
2.1.1. Alkollerden sülfamat sentezi

İlgili alkol **1** baz ile muamele edilerek alkol bileşiğinin protonunu kopardıktan sonra sülfamoil bileşiği **2** ile reaksiyonu sonucu sülfamat **3** sentezi gerçekleşmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Alkol bileşiklerinden sülfamat sentezi

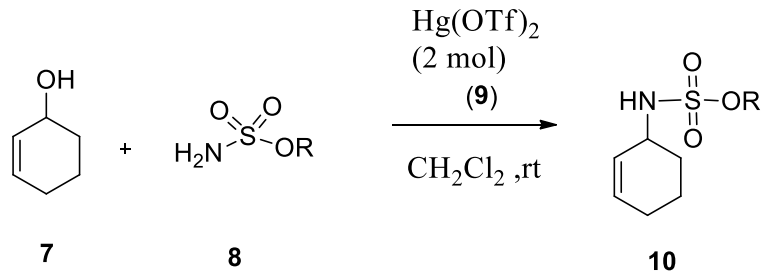
Literatüre 2004 yılında kazandırılan bu çalışmada sülfataz inhibitörü olarak kullanılan 2-diflorometilöstradiol-3-O-sülfamat bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Reed *et al.* 2004) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Alkollerden sülfamat sentezi

2.1.2. Allilik alkollerden civa(II)triflat katalize sülfamatların sentezi

Karbon-azot bağını oluşturan reaksiyonlar büyük önem taşımaktadır ve bu sebeple sülfamatların sentezi literatürde çok rastlanmaktadır. Sülfamatların sentezi allilik alkollerin 7 alil aminasyonu ile gerçekleşmektedir. Literatüre 2011 yılında kazandırılan bu çalışmada allilik alkollerin aminasyonunda sülfamat **8** nükleofil olarak kullanılmıştır. Allilik alkolün civa(II)triflat (**9**) katalizörülüğünde sülfamat ile olan reaksiyonu sonucu sülfamat **10** sentezi gerçekleşmiştir (Yamamoto *et al.* 2011) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Allilik alkollerden sülfamat sentezi

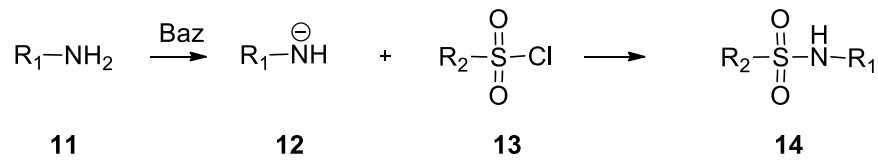
Literatüre kazandırılan bu yöntemde sülfamat sentezi iki kademede gerçekleşmektedir. İlk olarak sülfamat sentezlenerek metal katalizör (Civa) kullanılarak alilik alkollerden ilgili sülfamatlar sentezlenmiştir. Reaksiyonda civa tuzlarının kullanılıyor olması yöntemi anti-çevreci yapmaktadır. Katalizörlerin gelişimi ve kullanımı yeşil kimya alanında büyük önem taşımaktadır. Civa ağır metal olup bazı enzimleri inhibe ettiğinden dolayı toksit etki göstermekte ve pahalıdır.

2.2. Sülfonamitlerin Sentezi

Sülfonamitler, sülfamat bileşikleri ile benzer fonksiyonel gruplar ihtiva ettiklerinden sülfamatlara benzer biyolojik aktivitelere sahiptirler. Literatürde öne çıkan sentez yöntemlerini kısaca incelendiğinde;

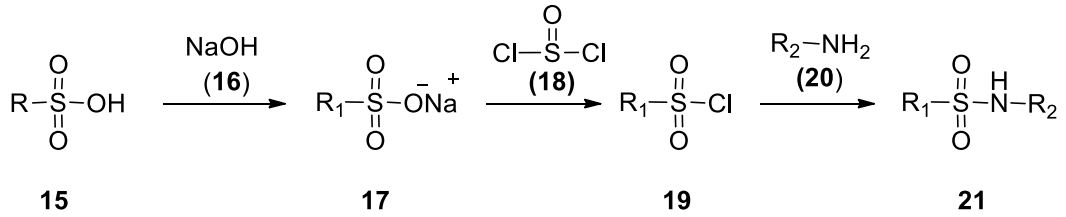
2.2.1. Primer aminlerden sülfonamit sentezi

Genel olarak sülfonamitler literatürde primer aminler **11** ile sülfonilklorürlerin **13** reaksiyonu ile sentezlenmektedir. İlk olarak primer amin **11** baz ile etkileştirilip nitrür anyonu **12** oluşturulur ve kükürt atomuna atakla klor eliminasyonu sonucu ilgili sülfonamit **14** bileşiği sentezlenmiş olur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Genel sülfonamit sentezi

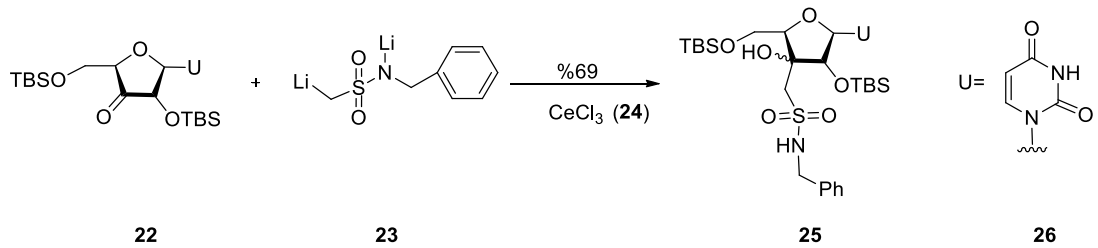
Literatüre kazandırılan bu yöntemde ise sülfonik asitlerin **15** NaOH (**16**) ile reaksiyonu sonucu sodyum tuzu **17** elde edilmekte ve bu tuzun tiyonil klorür (**18**) ile reaksiyonu sonucu ilgili sülfonilklorür **19** bileşiğini sentezlemekte ve sülfonilklorür **19** bileşiğinin primer aminlerle **20** reaksiyonu sonucu sülfonamit bileşiği **21** sentezlenmektedir (Ameijde and Liskamp 2000) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Primer aminden sülfonamid sentezi

2.2.2. Seryum(III)klorür katalizli sülfonamid sentezi

Literatüre 2003 yılında kazandırılan bu çalışmada keton ve aldehitlerden sülfonamidler sentezlenmiştir. Bu çalışmada, ilgili *N*-benzil- α , *N*-dilyummetansulfonamid (23) bileşiği sentezlenmiş, bu bileşiğin aldehit ve ketonlarla 22 olan reaksiyonu sonucu yüksek diastereoseçicilikte sülfonamid 25 bileşikleri sentezlemiştir. Bu çalışmada elde edilen lityum karboanyonunun karbonil grubuna katılmasındaki diastereoseçiciliği organometalik bileşiklerin katılması ile kıyaslamış ve lityum anyonun seçicilik gösterdiğini (d.r:%90) izah etmiştir. (Johnson II and Widlanski 2003) (Şekil 2.3).

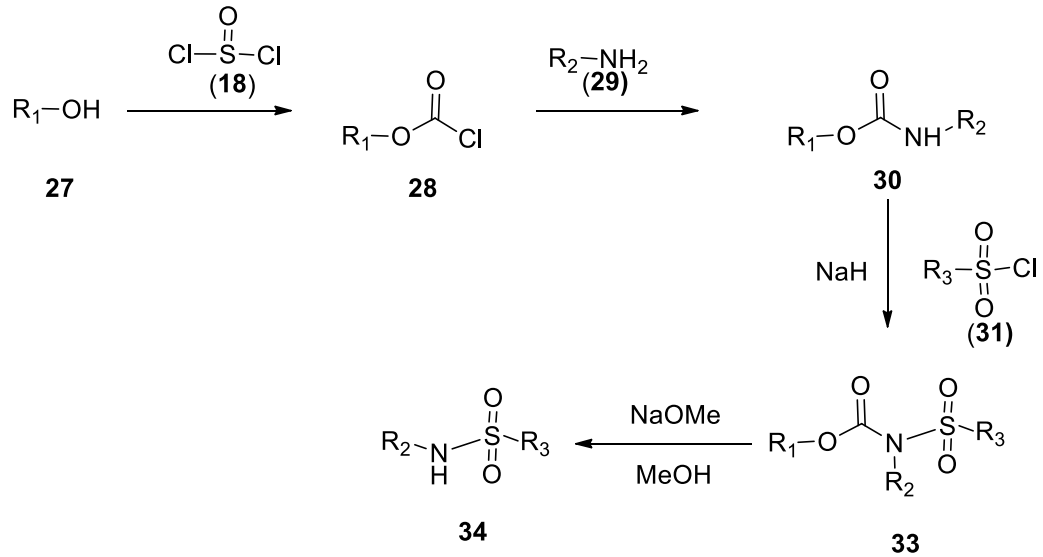


Şekil 2.6. Seyum(III)klorür ile sülfonamid sentezi

2.2.3. Karbamatlardan sülfonamidlerin sentezi

Literatüre 1997 yılında kazandırılan bu çalışmada alkol grubu 27 tiyonil klorür (18) ile açılıklorürüne 28 dönüştürülmüş ve bu açılıklorürün primer amin 29 ile etleştirilmesi sonucu karbamat bileşiği 30 sentezlenmiştir. Karbamat bileşiğinin sülfoniklorür 31 ile reaksiyonu ve daha sonra hidroliz ile sülfonamid bileşiği 34 sentezlenmiştir. Sülfonamid

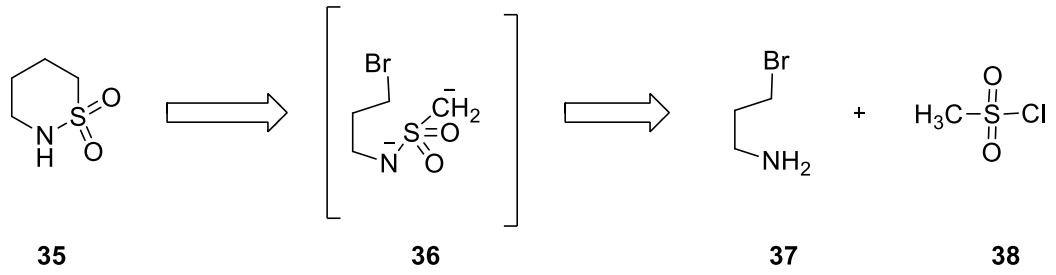
bileşiklerinin yapısal türevlerini sentezlemek amacıyla karbamat bileşiklerinin sentezi büyük önem taşımaktadır. Karbamat bileşiklerinde, fonksiyonel grupların artmasıyla çeşitli sülfonamid bileşikleri sentezlenmektedir (Raju and Kogan 1997) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Karbamat bileşiklerinden sülfonamid sentezi

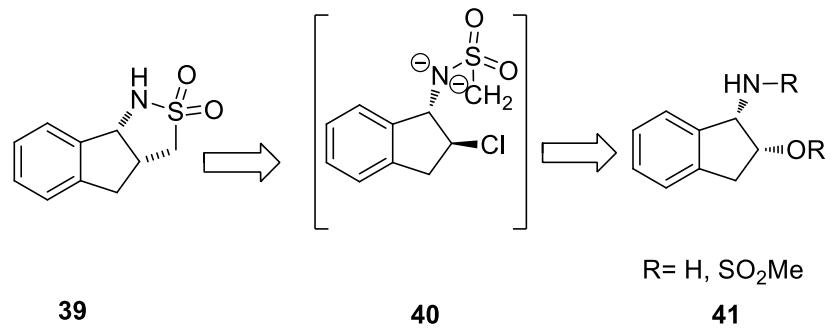
2.2.4. Halkalı sülfonamid ‘Sultamların’ kiral sentezi

Sülfonamidlerin öne çıkan bir diğer yapı şekli sultamlardır. Sultamlar siklik sülfonamidlerdir. Farmakoloji alanında tedavi edici etkiye sahiptirler. Sultamlar intramoleküler sülfonamidlerin dianyon alkilasyonu ile geliştirilmiş yapılardır ve bu yöntem ile kiral sultamların sentezi gerçekleştirilmektedir. Siklik sülfonamidlerin sentezi için literatüre 2000 yılında kazandırılan bu çalışmada metansülfonil klorür (38) bileşiğinin haloalkilaminler 37 ile reaksiyonu ve düzenlenme sonucu sultamların 35 sentezi gerçekleştirilmektedir. (Lee *et al.* 2003) (Şekil 2.8).

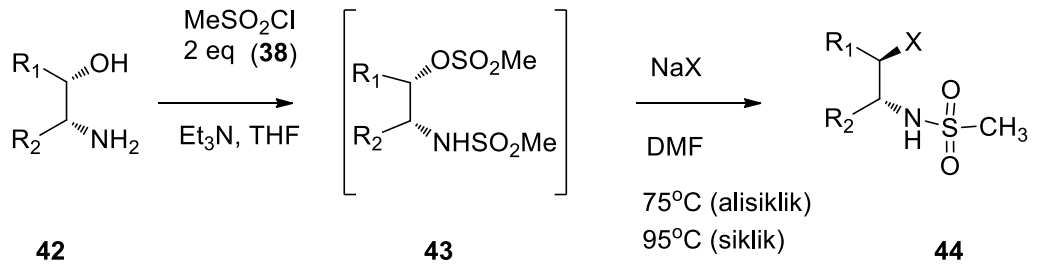


Şekil 2.8. Sultamların dianyon alkilasyonu retro-sentetik analizi

Beş ve altı üyeli kiral halkalı sülfonamidlerin sentezi dianyon alkilasyonu ile gerçekleşmektedir (Lee *et al.* 2003) (Şekil 2.9) (Şekil 2.10).



Şekil 2.9. Dianyon alkilasyonu ile kiral sülfonamidin retro-sentetik analizi

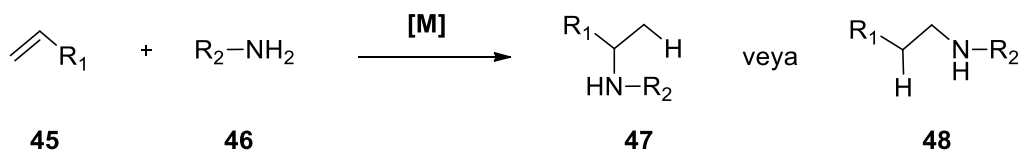


Şekil 2.10. β -Halosülfonamidlerin kiral sentezi için genel yöntem

2.3. Allilik Aminasyon

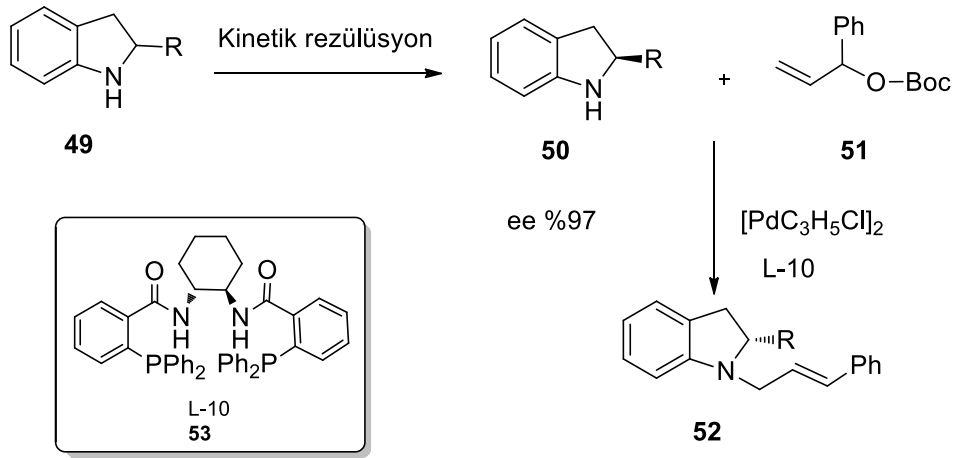
Allilik aminasyon ile amin bileşiklerinin sentezi mümkündür. Allilik pozisyonda asetat grubu, alkol grubu veya karbonil grupları bulunduran moleküllerden allilik aminasyon ile amin bileikleri sentezlenmektedir.

Organometalik bileşikler genel olarak C-C, C-H bağlarının oluşumu üzerine kullanılsada C-N bağlarının oluşmu için de kullanılmaktadır. Literatüre 1998 yılında kazandırılan bir çalışmada alken bileşiğinin **45** primer amin **46** ve metal katalizörü ile hidroaminasyon sonucu ilgili amin bileşiği **47-48** sentezlenmiştir (Müller and Beller 1998) (Şekil 2.11).



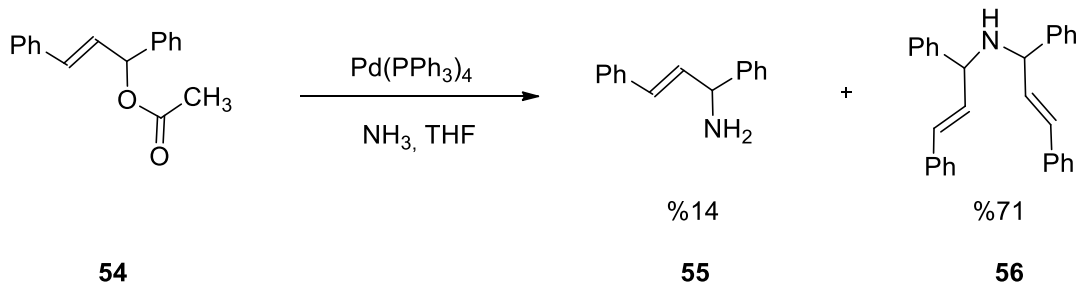
Şekil 2.11. Allilik aminasyon ile amin sentezi

2009 yılında yapılan bir diğer çalışmada Pd katalizör olarak kullanılmış ve asimetrik amin bileşiği allilik aminasyon ile sentezlenmiştir. İndolin (**49**) bileşiklerinin kinetik rezölüsyonu yapılmış daha sonra allilik bileşik ve katalizörle muamele edilerek asimetrik amin bileşiği **52** sentezlenmiştir (Hou and Zheng 2009) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Pd katalize allilik aminasyon ile asimetrik amin sentezi

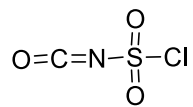
2009 yılında yapılan bir başka çalışmada ise yine Pd katalize allilik aminasyon ile amin bileşikleri 55-56 sentezlenmiştir (Nagano and Kobayashi 2009) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Pd katalize allilik aminasyon ile amin sentezi

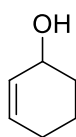
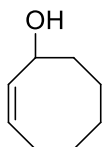
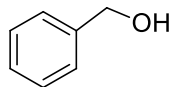
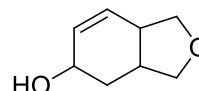
2.4. Çalışmanın Amacı

Sülfamat türevi içeren bileşikler biyolojik aktiviteye sahip moleküllerdir ve günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bu sebeple sülfamat bileşiklerinin alternatif sentezleri literatürde önemli hale gelmiştir. Bu çalışmada metal katalizör kullanılmadan klorosülfonilizosiyanat (57) (CSI) bileşiği ile alil alkollerden sülfamat bileşiklerinin tek kademedede sentezlenmesi amaçlandı.

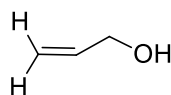
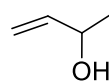
**57**

Hedeflediğimiz sentez yöntemi literatürde ilk olarak grubumuz tarafından gerçekleştirilecek olup literatüre daha kolay tek kademede alil alkollerden sülfamatların sentezi için yeni bir yöntem kazandırılacaktır.

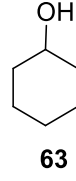
Bunun içinde siklik alil alkoller sikloheks-2-enol (**7**), siklookt-2-enol (**58**), benzil alkol (**59**), 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (**60**), seçildi ve bunların CSI (**57**) ile olan reaksiyonu sonucu ilgili sülfamat bileşiklerinin sentezi hedeflendi.

**7****58****59****60**

Alisiklik allilik alkoller olarakta; prop-2-en-1-ol (**61**), 3-büten-2-ol (**62**) bileşikleri seçildi ve bunların CSI (**57**) ile reaksiyonu sonucu sülfamat bileşiklerinin sentezi hedeflendi.

**61****62**

İkinci aşamada reaksiyon mekanizmasının nasıl gerçekleştiğine dair bir öngörü belirlemek amacı ile sikloheksanol (**63**) bileşiği için aynı reaksiyon şartlarının test edilmesi hedeflendi.

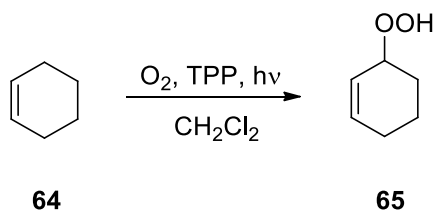


Sikloheksanol (**63**) sekonder bir alkol olup, alken fonksiyonel grubu içermemektedir. Bu molekülün seçilmesindeki amaç, çift bağın yokluğunun reaksiyon mekanizması üzerindeki etkisini belirlemektir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Siklik olefinlerin singlet oksijen ile reaksiyonları yapılarak *sec*-allilik hidroperoksitlerin sentezi ve allilik hidroperoksitlerin de indirgenerek *sec*-allilik alkollerin sentezleri rasemik olarak gerçekleştirildi. Sentezlenen bu allilik alkoller üzerinden sülfamat bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi.

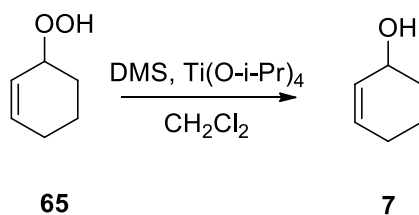
3.1. *Rac*-3-Hidroperoksi Sikloheks-1-en (65) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.1. *Rac*-3-hidroperoksit sikloheks-1-en (65) bileşiğinin sentezi

Sikloheksen (64) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verim ile *rac*-3-hidroperoksit sikloheks-1-en (65) bileşiği elde edildi.

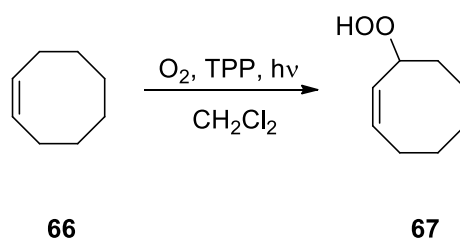
3.2. *Rac*-Sikloheks-2-enol (7) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.2. *Rac*-sikloheks-2-enol (7) bileşiğinin sentezi

Rac-3-hidroperoksit sikloheks-2-enol (**65**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10 CH_2Cl_2 :Hekzan ile elüe edildi. *rac*-sikloheks-2-enol (**7**) bileşiği %85 verimle elde edildi.

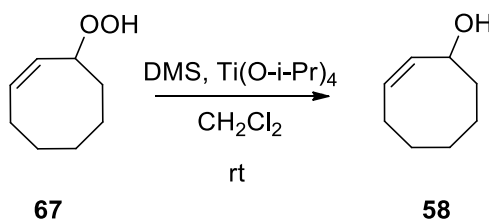
3.3. *rac*-3-Hidroperoksit Siklookt-1-en (**67**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.3. *Rac*-3-hidroperoksit siklookt-1-en (**67**) bileşiğinin sentezi

Siklookten (**66**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ısılandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verim ile *rac*-3-hidroperoksit siklookt-1-en (**67**) bileşiği elde edildi.

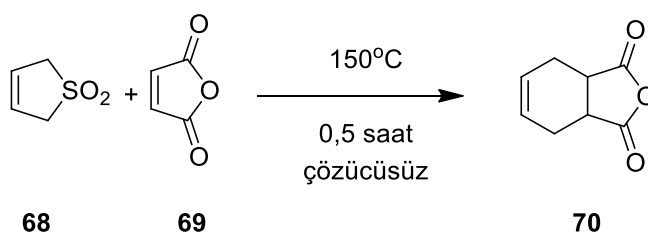
3.4. *Rac*-Siklookt-2-enol (**58**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.4. *Rac*-siklookt-2-enol (**58**) bileşiğinin sentezi

Rac-3-hidroperoksit siklookt-1-en (**67**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-*i*-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10 CH₂Cl₂:Hekzan ile elüe edildi. *rac*-Siklookt-2-enol (**58**) bileşiği %90 verimle elde edildi.

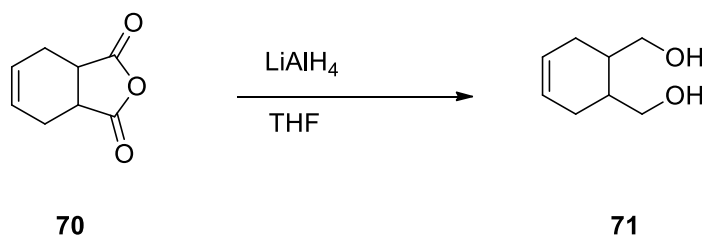
3.5. Sülfolen'in (**68**) Maleikanhidrit (**69**) ile Diels Alder reaksiyonu



Şekil 3.5. 3a,4,7,7a-tetrahydroisobenzofuran-1,3-dion (**70**) bileşiğinin sentezi

Sülfolen (**68**) bileşiği ve maleikanhidrit (**69**) termoliz tüpüne alınarak 150 °C 'de 30 dakika termoliz edildi. Ardından reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. 3a,4,7,7a-tetrahydroisobenzofuran-1,3-dion (**70**) bileşiği %93 verimle elde edildi.

3.6. 3a,4,7,7a-tetrahydroizobenzofuran-1,3-dion (**70**) Bileşiğinin İndirgenmesi

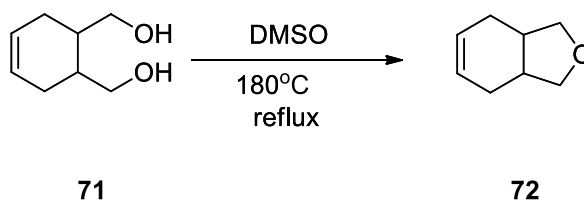


Şekil 3.6. Sikloheks-4-ene-1,2-diyldimetanol (**71**) bileşiğinin sentezi

3a,4,7,7a- tetrahydroizobenzofuran-1,3-dion (**70**) bileşiği tetrahidrofuran (THF) içerisinde çözülerek buz banyosuna konuldu. Manyetik olarak karıştırılan reaksiyona 2

ekv LiAlH_4 reaksiyon karışımına kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyona oda sıcaklığında 12 saat devam edildi. Daha sonra LiAlH_4 'ün fazlasını uzaklaştırmak için 10 ml su reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Su ilavesi sonucunda oluşan katı kısım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sikloheks-4-en-1,2-diildimetanol (**71**) bileşiği %80 verimle sentezlendi.

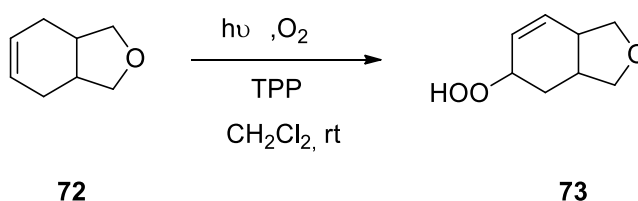
3.7. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (**72**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.7. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran (**72**) bileşiğinin sentezi

Sikloheks-4-en-1,2-diildimetanol (**71**) bileşiği 30 ml dimetilsülfoksit'te çözüldü. 180°C de refluks edilerek 12 saat reaksiyona devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (**72**) bileşiği (Baran and Balci 2008) %90 verimle sentezlendi.

3.8. 1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (**72**) bileşiğinin Fotooksijenasyonu

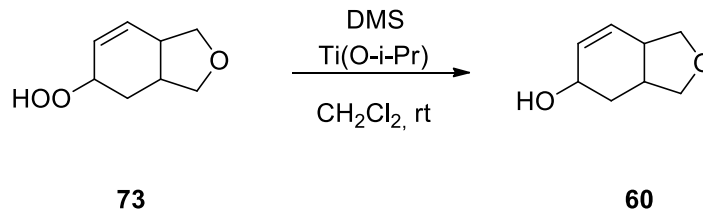


Şekil 3.8. 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (**73**) bileşiğinin sentezi

1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran (**72**) bileşiği metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ısınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %90 verim ile 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran (**73**) bileşiği sentezlendi.

SciFinder taramalarımız sonucunda 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran bileşiği grubumuz tarafından ilk kez sentezlendi.

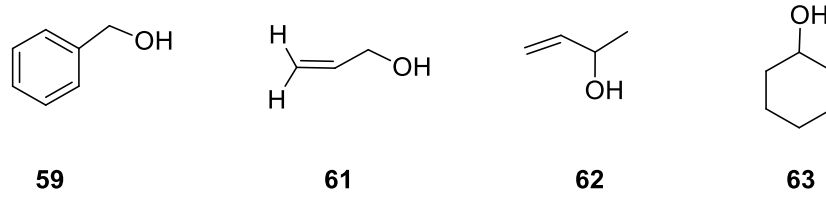
3.9. 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran (**73**) Bileşiğinin İndirgenmesi



Şekil 3.9. 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (**60**) bileşiğinin sentezi

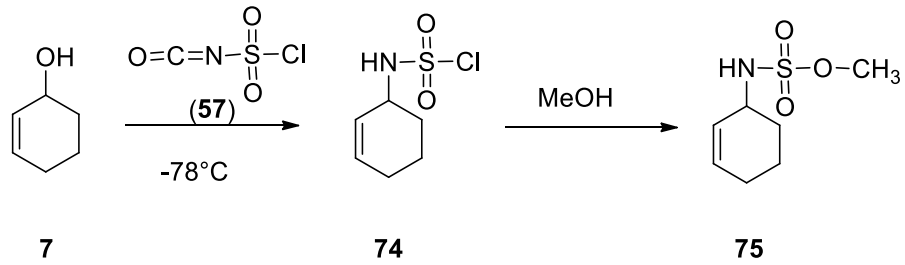
5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (**73**) bileşiği metilen klorürde çözülerek, oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1 ekivalent Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (**60**) %80 verimle sentezlendi.

Sentezlenmesi gereken allilik alkollerden sonra ticari olarak temin ettiğimiz 3 tane allilik alkol **59**, **61**, **62** ve bir tane siklik sekonder alkol bileşiğinede **63** sülfonamit reaksiyonu yapıldı.



Şekil 3.10. Ticari olarak temin edilen alkoller

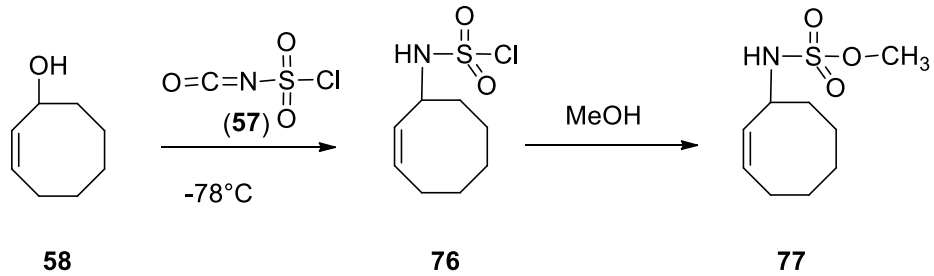
3.10. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.11. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) bileşiğinin sentezi

Sikloheks-2-enol (7) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) bileşiği %80 verimle sentezlendi. Sentezlenmiş olan sülfamat bileşiğinin yap analizi NMR ile belirlendi. Sipesifik olarak 3.9 ppm de gelen metoksi piki yapının varlığını destekledi.

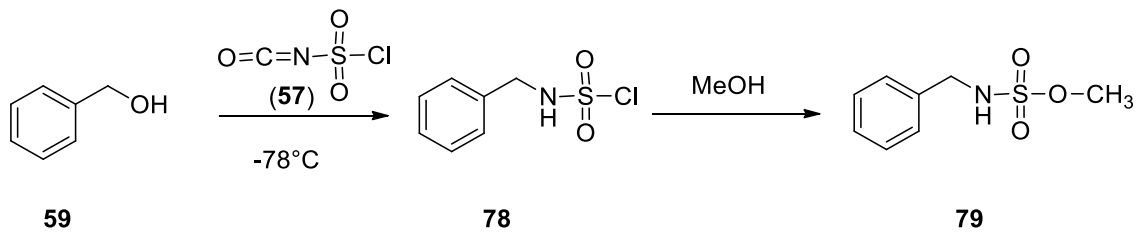
3.11. (Z)-Metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (77) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.12. (Z)-metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (77) bileşiğinin sentezi

Siklookt-2-enol (58) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. (Z)-metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (77) bileşiği %78 verimle sentezlendi.

3.12. Metilbenzilsülfamat (79) Bileşiğinin Sentezi

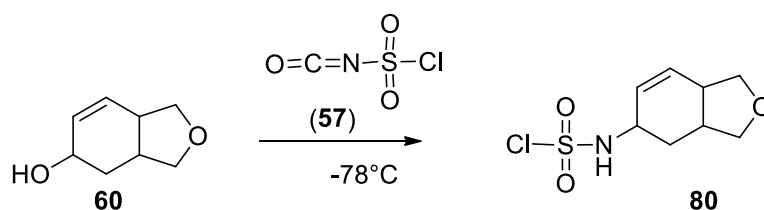


Şekil 3.13. Metilbenzilsülfamat (79) bileşiğinin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz benzil alkol (59) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat

reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metilbenzilsülfamat (79) bileşiği %45 verimle sentezlendi.

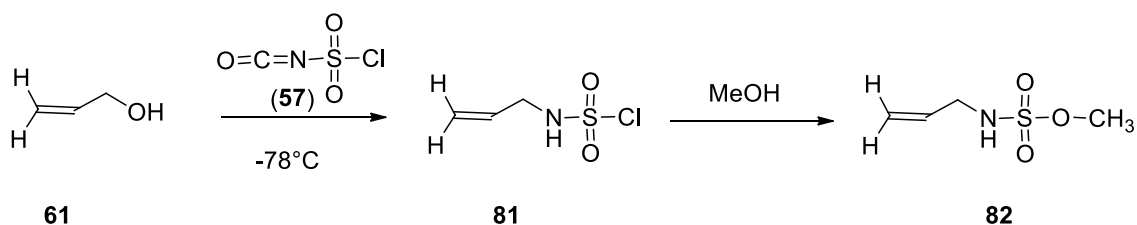
3.13. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfamoil klorür (80) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.14. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfamoil klorür (80) bileşiğinin sentezi

1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (60) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilzosiyanat (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfamoil klorür (80) bileşiği %70 verimle sentezlendi.

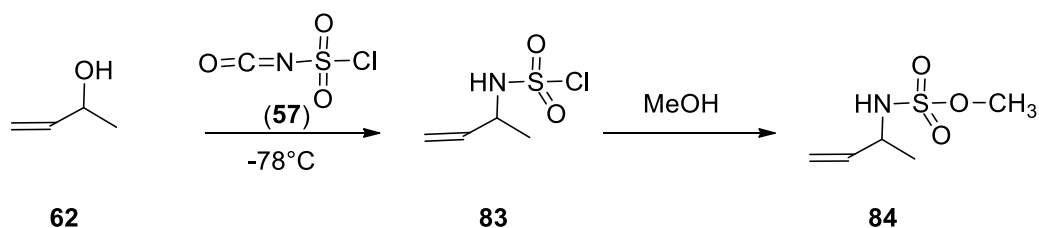
3.14. Metilalilsülfamat (82) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.15. Metilalilsülfamat (82) bileşiğinin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz prop-2-en-1-ol (**61**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**57**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metilalilsülfamat (**82**) bileşiği %75 verimle sentezlendi.

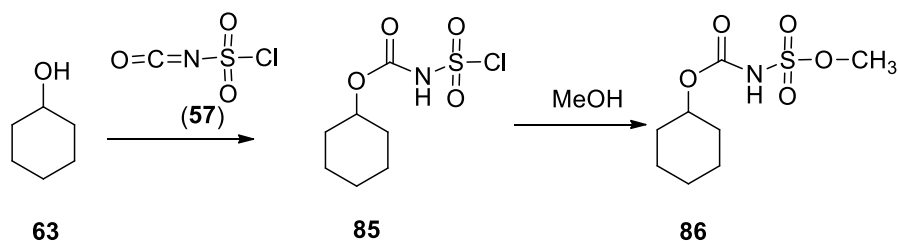
3.15. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (**84**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.16. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (**84**) bileşiğinin sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz 3-büten-2-ol (**62**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**57**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (**84**) bileşiği %70 verimle sentezlendi.

3.16. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (**86**) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.17. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (**86**) Bileşiğinin Sentezi

Ticari olarak temin ettiğimiz sikloheksanol (**63**) bileşiği metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent klorosülfonilizosiyanat (**57**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (**86**) bileşiği %82 verimle sentezlendi.

Bu reaksiyonda alkol bileşiğinde çift bağın bulunmaması sülfamat oluşumunu etkilemiştir. Reaksiyon sonunda karbonil sülfamat bileşiği izole edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kromatografik Ayırmalar

4.1.1. Kolon kromatografisi

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

4.1.2. İnce tabaka kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.1.3. Kromatatron

Silikajel 60 PF₂₅₄

4.2. Spektrumlar

¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Spektrumları

¹³C NMR Bruker 100 MHz spektrometre

¹³C NMR Varian 100 MHz spektrometre

IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

Kütle Spektrumları

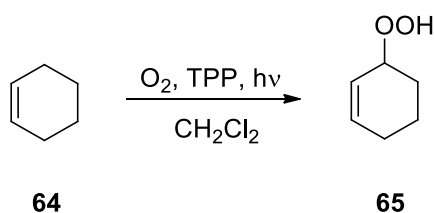
ThermoFinnigan Trace GC/Trace DSQ /A1300, (E.I Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapiler kolon (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μ m).

Elementel Analiz

Leco CHNS-932

4.3. Deneyler

4.3.1. Singlet oksijen ile *rac*-3-hidroperoksit sikloheks-1-en (65) bileşiğinin sentezi



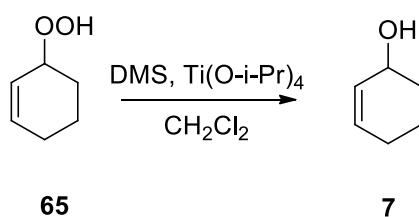
3 g (3 mol) Siklohekzen (**64**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %45 verim ile 1.87 g *rac*-3-hidroperoksit sikloheks-1-en (**65**) bileşiği elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.22-2.14 (6H), 4.50 (1H), 5.75 (1H), 6.03 (1H), 7.96 (1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.4, 27.3, 28.4, 80.4, 126.1, 135.3.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2920, 2853, 1716, 1681, 1447, 1272, 1256, 750.

4.3.2. *rac*-3-Hidroperoksit sikloheks-1-en (65) bileşiğinin DMS ile indirgenmesi



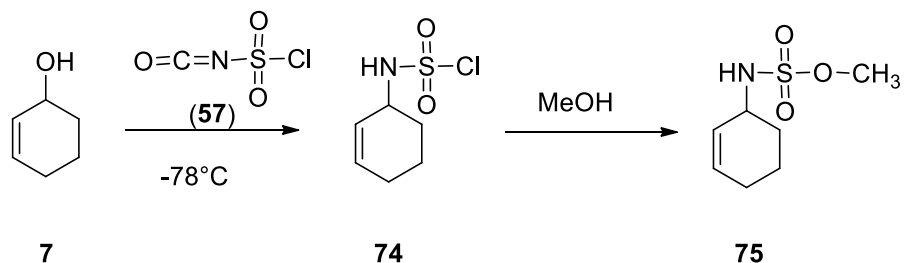
1 g (8 mmol) *rac*-3-hidroperoksit sikloheks-1-en (65) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH_2Cl_2 : Hekzan ile yürütüldü. *Rac*-sikloheks 2-enol (7) bileşiği %85 verimle 0.73 g elde edildi.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.54-2.02 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.8 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 19.2, 25.2, 32.2, 65.7, 130.2, 130.6.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3026, 2861, 2859, 2684, 2668, 1650, 1450, 1437, 1365, 1348, 1288, 1181, 1003, 928.

4.3.3. Metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) bileşiğinin sentezi



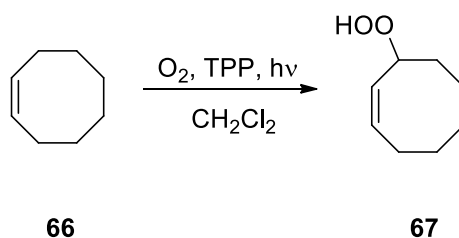
1 g (10 mmol) sikloheks 2-enol (7) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutulularak reaksiyon manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.2 ekivalent (0.012 mmol) CSI (57) damla damla ilave edildi. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. Reaksiyona 1 saat daha devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımı %30 Dietileter:Hekzan ile ince tabaka kromatografisi ile %80 verim ile 1.5 g metilsikloheks-2-en-1-il-sülfamat (75) bileşiği elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.67 (3H, m), 1.99 (3H, m), 3.84 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.51 (NH, br d, $J = 8.0$ Hz), 5.68 (1H, m), 5.90 (1H, m);

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz in CDCl_3): δ 19.2, 24.6, 29.8, 49.8, 56.3, 126.5, 132.2;

IR cm^{-1} : 3300, 3030, 2940, 2865, 2839.

4.3.4. Singlet oksijen ile 3-hidroperoksit siklookt-1-en (67) bileşiğinin sentezi



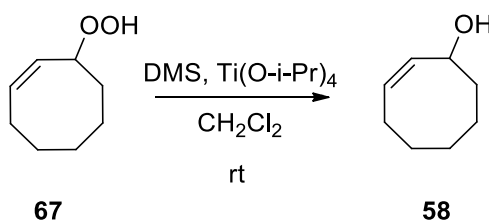
3 g (0.03 mol) Siklookten (**66**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500 W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %30 verim ile 1.16 g *rac*-3-hidroperoksit siklookt-1-en (**67**) bileşiği elde edildi.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.13-2.2 (m, 10H), 4.91 (m, 1H), 5.68 (m, 2H).

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

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

4.3.5. *rac*-3-Hidroperoksit siklookt-1-en (**67**) bileşiğinin DMS ile indirgenmesi

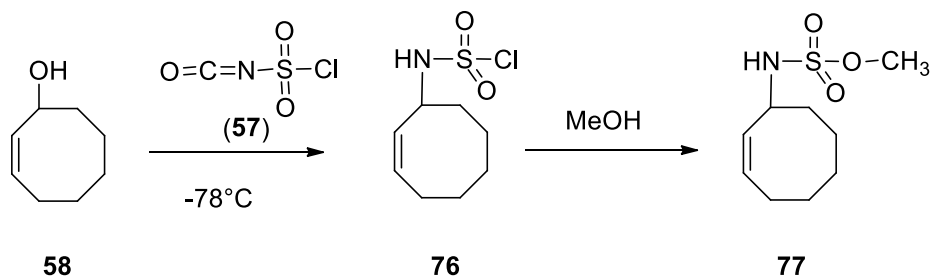


1 g (0.008 mol) *rac*-3-hidroperoksit siklookt-1-en (**67**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra Me_2S ve katalitik miktarda Ti(O-i-Pr)_4 reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 CH_2Cl_2 :Hekzan ile yürütüldü. *Rac*-siklookt-2-enol (**58**) bileşiği % 85 verimle 0.74 g elde edildi.

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

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

4.3.6. (Z)-Metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (77) bileşiğinin sentezi

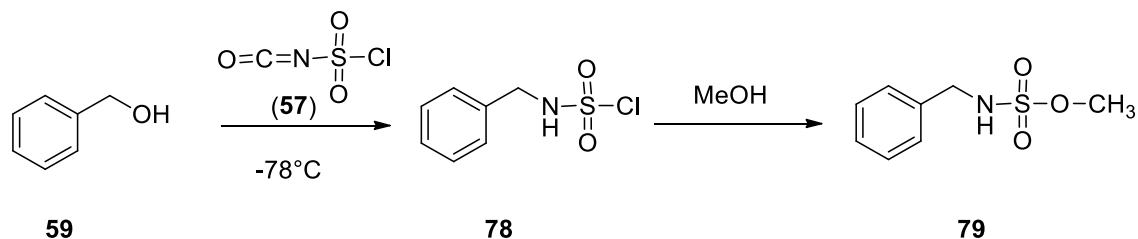


1g (7.2 mmol) Siklookt-2-enol (58) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C'ye soğutuldu ve manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.2 ekivalent (9.51 mmol) CSI (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımına %30 Dietiletr:Hekzan da ince tabaka kromatografisi yapıldı. (Z)-metilsiklookt-2-en-1-il-sülfamat (77) bileşiği %78 verim ve 1.74 g sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.67-1.36 (m, 7H), 1.96-1.88 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.16-4.12 (m, 1H), 5.47 (dddd, *J*= 10.6, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 5.72 (dddd, *J*= 10.06, 8.9, 7.3, 1.4 Hz, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 23.6, 26.2, 26.5, 29.1, 35.6, 56.4, 78.2, 130.3, 133.7.

4.3.7. Metilbenzilsülfamat (79) bileşiğinin sentezi



Ticari olarak temin ettiğimiz 1g (9 mmol) benzil alkol (59) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutularak reaksiyonun manyetik olarak karıştırılması sağlandı. Daha sonra 1.2 ekivalent (11.10 mmol) CSI (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 Dietileter:Hekzan da ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Metilbenzilsülfamat (79) bileşiği %45 verim ile 0.84 g sentezlendi. Reaksiyonda yanürün olarak benzil karbamat bileşiği izole edildi (87).

Metilbenzilsülfamat (79)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4.03 (s, 3H), 5.23 (s, 3H), 7.42-7.36 (m, 6H)

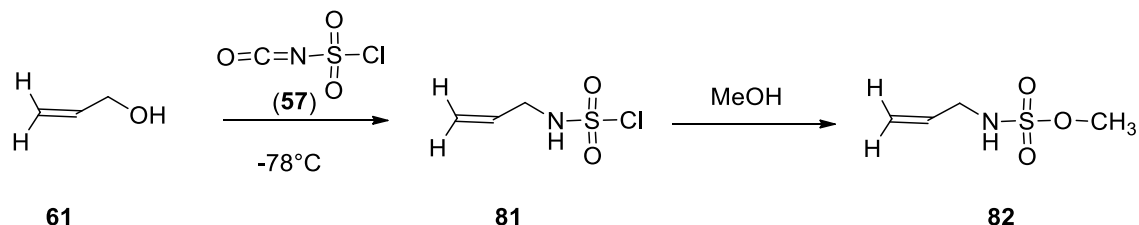
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 59.5, 69.1, 76.6, 128.5, 128.7, 128.9, 134.2.

Benzil karbamat (87)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.78 (bs, 2H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 66.9, 128.1, 182.5, 136.2, 156.7.

4.3.8. . Metilalilsülfamat (82) bileşiğinin sentezi

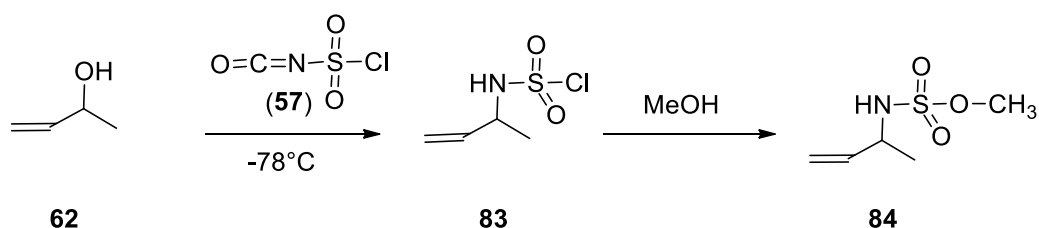


Ticari olarak temin ettiğimiz 1 g (17.22 mmol) prop-2-en-1-ol (**61**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Reaksiyonun manyetik olark karışması sağlandı. Daha sonra 1.2 ekivalent (20.66 mmol) CSI (**57**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 Detileter:Hekzan da ince tabaka kromatografisi yapıldı. Metilalilsülfamat (**82**) bileşiği %75 verim ile 2.08 g sentezlendi.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4.06 (s, 3H), 4.72-7.68 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 2H), 5.95-5.88 (m, 1H) 7.73 (bs, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 20.0, 59.5, 75.3, 117.5, 136.3.

4.3.9. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (84) bileşiğinin sentezi



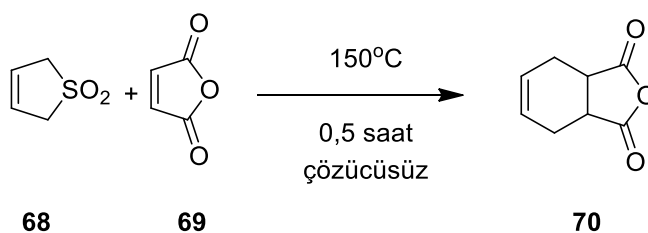
Ticari olarak temin ettiğimiz 1 g (13.87 mol) 3-büten-2-ol (**62**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutularak reaksiyon manyetik

olarak karıştırıldı. Daha sonra 1.2 ekivalent (16.64 mmol) CSI (57) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 Dietileter:Hekzan da ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Metil-büt-3-en-2-il-sülfamat (84) bileşiği %70 verim ile 1.83 g sentezlendi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.38 (d, $J=6.5$, 3H), 4.03, (s, 3H), 5.21 (td, $J=10.6$, 0.9 Hz, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 5.87-5.79(m, 1H), 7.82 (bs, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 59.7, 68.1, 120.1, 130.8.

4.3.10. Sülfolen (68)'ın maleikanhidrit (69) ile diels alder reaksiyonu



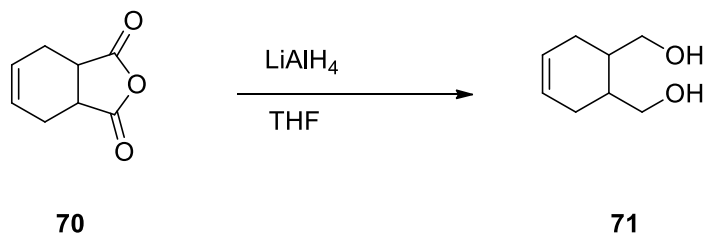
1 gram Sülfolen (68) bileşiği ve 0,83 gram maleikanhidrit (69) termoliz tüpüne alınarak 150 °C 'de 30 dakika termoliz edildi. Ardından reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (70) bileşiği %93 verimle 1,2 gram elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5.96 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.6 (m, AB sisteminin A kısmı, 1H), 2.27 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H).

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

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

4.3.11. 3a,4,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-1,3-dion (70) bileşiğinin indirgenmesi



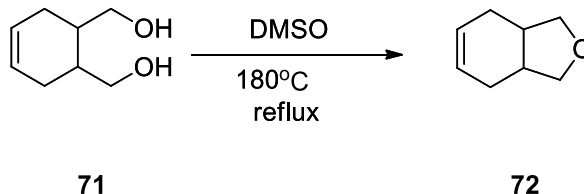
1 gram 3a,4,7,7a- tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (**70**) bileşiği 50 mL tetrahidrofuran içerisinde çözülerek buz banyosunda manyetik olarak karıştırılan reaksiyona 2 ekivalent 0,498 gram LiAlH₄ reaksiyon karışımına kontrollü bir şekilde ilave edildi. Reaksiyona oda sıcaklığında 12 saat devam edildi. Daha sonra LiAlH₄' ün fazlasını uzaklaştırmak için 10 mL su reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Su ilave sonucunda oluşmuş olan katı kısım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sikloheks-4-ene-1,2-diildimetanol bileşiği (**71**) %80 verimle 0,75gram sentezlendi.

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

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

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

4.3.12. 1,3,3a,4,7,7 a-hekzahidroisobenzofuran (72) bileşiğinin sentezi



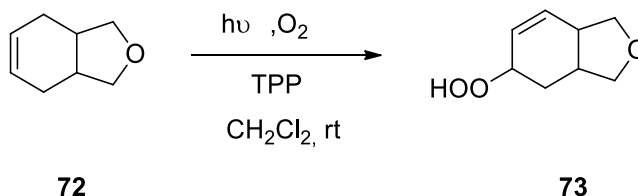
1 gram sikloheks-4-ene-1,2-diyldimetanol (**71**) bileşiği 30 mL dimetilsülfoksit'te çözüldü. 180°C' de reflüks edilerek 12 saat reaksiyona devam edildi. Ardından etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,7,7 a-hekzahidroisobenzofuran (**72**) bileşiği %90 verimle 0,8 gram sentezlendi.

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

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

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

4.3.13. 1,3,3a,4,7,7 a-hekzahidroisobenzofuran (72) bileşiğinin fotooksisjenasyonu



1 gram 1,3,3a,4,7,7 a-hekzahidroisobenzofuran (**72**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözüldü. Katalitik miktarda TPP ilave edildikten sonra çözeltiden oda sıcaklığında oksijen gazı geçirilirken 500W'lık lamba ile ışınlandırıldı. Reaksiyona 12 saat devam

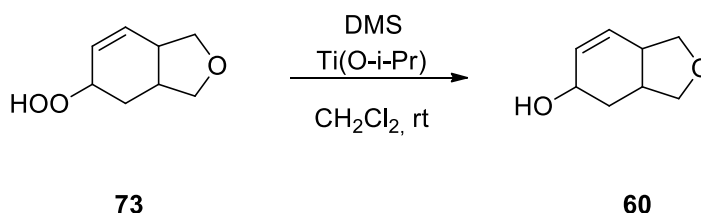
edildi. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. %90 verim ile 1,14 gram 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (73) bileşiği diastereomerik karışım olarak sentezlendi.

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

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

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

4.3.14. 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran (60) bileşiğinin hidrolizi



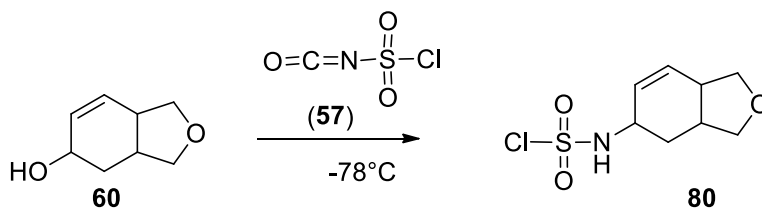
1 gram 5-hidroperoksi-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroisobenzofuran (73) bileşiği alınıp, 100 mL metilen klorürde çözülerek oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra 1 ekivalent Me₂S ve katalitik miktarda Ti(O-İ-Pr)₄ reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroisobenzofuran-5-ol (60) %80 verimle 0.80 gram diastereomerik karışım olarak sentezlendi.

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

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

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

4.3.15. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfonil klorür (80) Bileşiğinin Sentezi

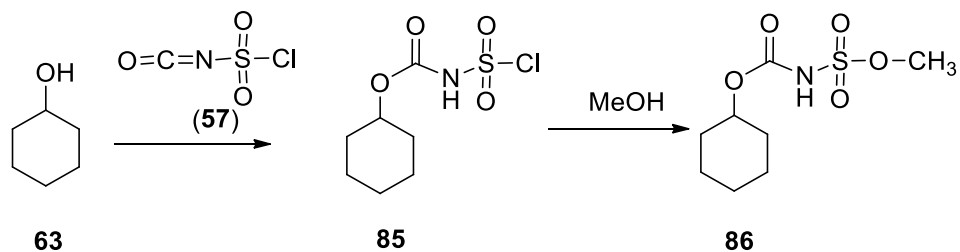


1 g (7.13 mmol) 1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (**60**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent CSI (8.56 mmol) (**57**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 Dietileter:Hekzan da ince tabaka kromatografisi ile safleştirme işlemi yapıldı. Metil(1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il)sülfonil klorür (**80**) bileşiği %70 verim ile 1.33 g elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.90-2.84 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 4H) 3.82-3.73 (m, 3H), 5.20-5.18 (M, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 39.6, 44.9, 46.2, 69.5, 71.9, 75.9, 131.7, 131.9.

4.3.16. Metil (siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (86) bileşiğinin sentezi



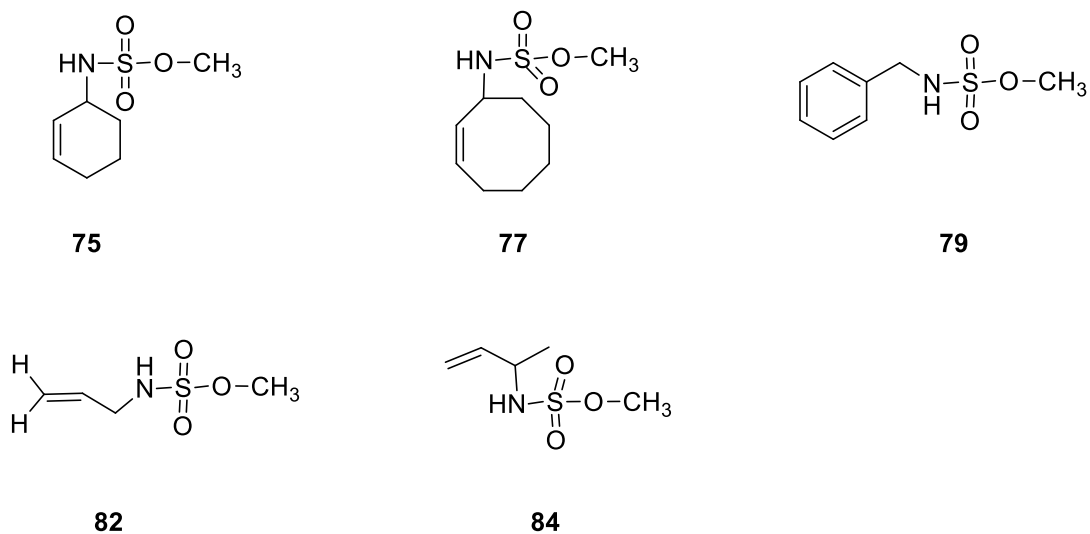
Ticari olarak temin ettiğimiz 1g (9.98 mmol) sikloheksanol (**63**) bileşiği 100 mL metilen klorürde çözülerek reaksiyonun sıcaklığı -78°C 'ye soğutuldu. Daha sonra 1.2 ekivalent (11.98 mmol) CSI (**57**) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. 12 saat reaksiyona devam edildikten sonra reaksiyon karışımına 10 mL metanol ilave edildi. 1 saat reaksiyona devam edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımına %30 Dietileter:Hekzan da ince taka kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Metil(siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (**86**) bileşiği %82 verim ile 1.90 g elde edildi.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.29 (m, 8H), 4.03 (s, 3H), 5.44 (bs, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 23.2, 25.3, 31.2, 59.2, 76.6, 150.1.

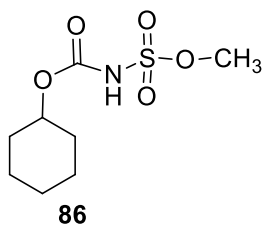
5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Çeşitli allilik alkol bileşiklerinden çıkılarak CSI (57) ile reaksiyonları yapıldı. Kromotografik yöntemlerle başarılı bir şekilde saflaştırılan sülfamat bileşiklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizi ile sülfamat bileşiklerinin yapısal analizi yapıldı.



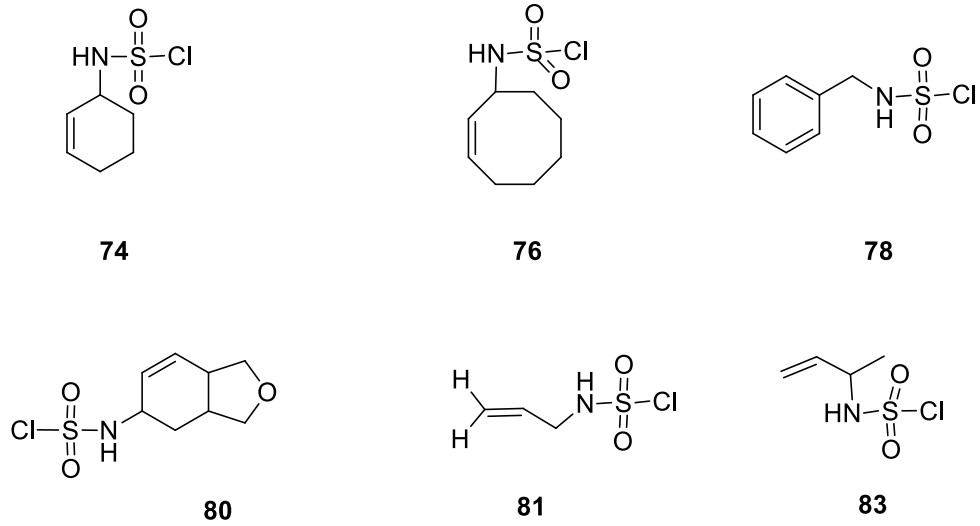
Şekil 5.1. Sülfamat bileşikleri

Sentez yolu grubumuz tarafından ilk kez yapıldığından reaksiyon mekanizmasını yorumlamak için çalışmalar yapıldı. Yapılan reaksiyonlar sonucunda çift bağın reaksiyon mekanizması üzerindeki rolünü anlamak üzere aynı reaksiyonu birde çift bağ içermeyen siklik bir alkol olan sikloheksanol (63) bileşiğine denendi ve ilgili alkolün karbamat bileşiği izole edildi.

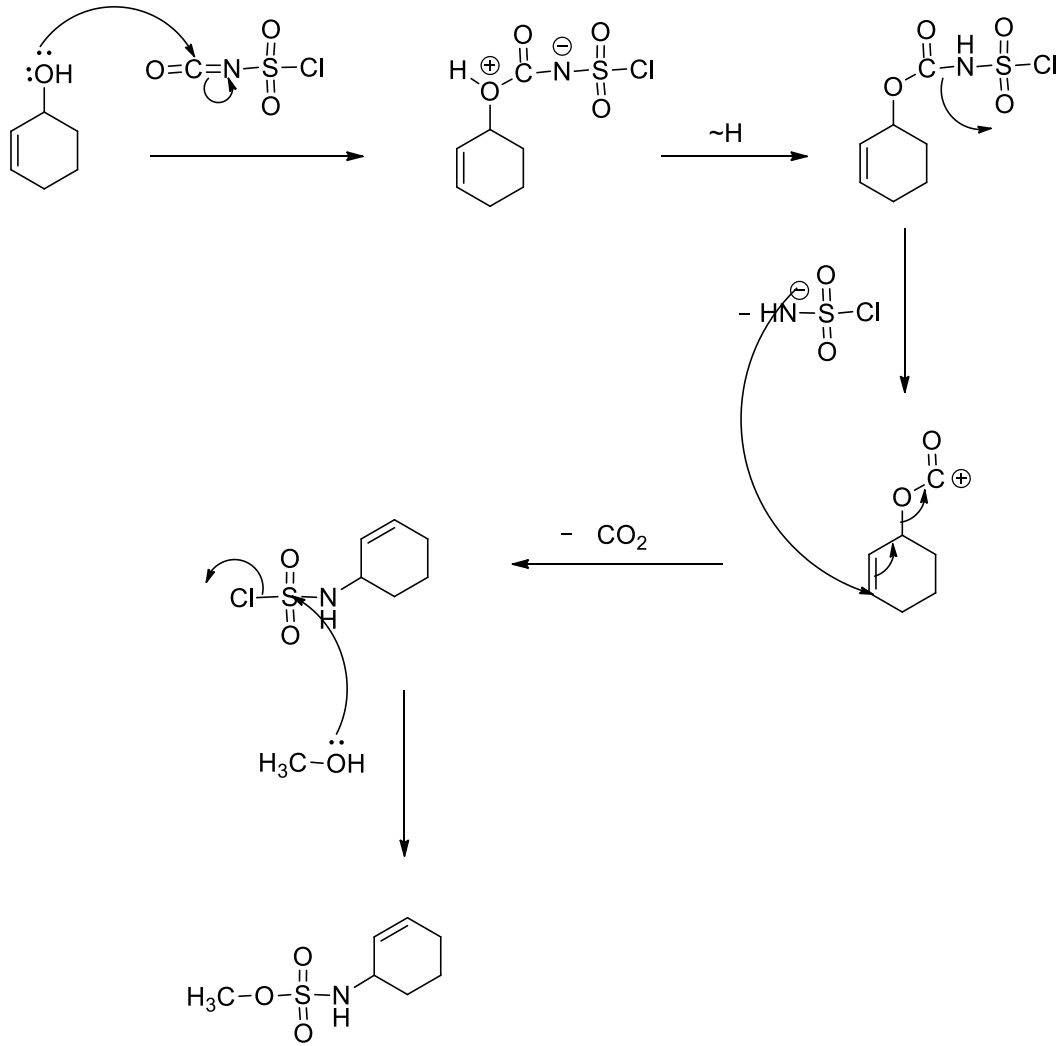


Şekil 5.2. Metil(siklolohekziloksi)karbonilsülfamat (86) bileşiği

Sonuç itibariyle çift bağın reaksiyon mekanizması üzerindeki etkisini belirlemiş olduk. Alkol bileşiklerinin CSI (57) ile reaksiyonu sülfonil klorür ara ürünü üzerinden yürümektedir. Ara ürün kararsız olduğundan metanol ile muamelesi sonucu hemen sülfamat bileşiğine dönüşmektedir.



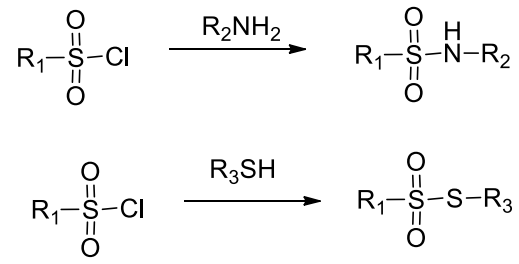
Şekil 5.3. Sülfonil klorür bileşikler



Şekil 5.4. Öngörülen reaksiyon mekanizması

Aynı reaksiyon şartlarını allilik alkollerin asetatlı bileşiklerine denediğimizde sonuç olarak aynı sülfamat bileşikleri izole edilmektedir. Bu konu üstündeki çalışmalarımız halen devam etmektedir.

Çalışmalarımız bu konu üzerine devam etmektedir. Allilik alkolün CSI ile reaksiyonunda sülfonil klorür ara ürününe daha farklı bileşikler ile reaksiyon ortamına verildiğinde farklı türevde bileşikler sentezlemeyi hedeflemekteyiz.



Şekil 5.5. Genel türevlendirme reaksiyonları

KAYNAKLAR

- Ameijde, J. V., Liskamp, R. M. J., **2000**. Peptidomimetic building blocks for the synthesis of sulfonamide peptoids. *Tetrahedron Lett*, 41, 1103–1106.
- Banfi, L., Basso, A., Cerulli, V., Guanti, G., Riva, R., **2007**. Polyfunctionalized Pyrrolidines by Ugi Multicomponent Reaction Followed by Palladium-Mediated S_N2' Cyclizations. *J. Org. Chem*, 73, 1608–1611.
- Baran, A., Balci, M., **2008**. Stereoselective synthesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors. *J. Org. Chem*, 74, 2009–2017.
- Chander, K. S., Purohit, A., Woob, L. W. L., Potter, B. V. L., Reeda, M. J. **2004**. The role of steroid sulphatase in regulating the oestrogenicity of oestrogen sulphamates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 322, 217–222.
- Hou, X.L., Zheng B.H., **2009**. Kinetic Resolution of Indolines by Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination. *Organic Lett*, 11(8), 1789–1791.
- Johnson II, D. C., Widlanski, T. S., **2003**. Cerium(III) chloride-Mediated reactions of sulfonamide dianions. *J. Org. Chem*, 68, 5300–5309.
- Lee, J., Zhong, Y., Reamer, R. A., Askin, D., **2003** Practical Synthesis of Sultams via sulfonamide dianion alkylation: Application to the synthesis of chiral sultams. *Organic Lett*, 5 (22), 4175–4177.
- Muller, T. E., Beller, M., **1998**. Metal-Initiated Amination of Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev.* 98, 675–703
- Nagano, T., Kobayashi, S., **2009**. Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia for the Synthesis of Primary Amines. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 4200–4201.
- Purohit, A., Ghilchik, M. W., Leese, M. P., Potter, B. V. L.,
Reed, M. J., **2005**. Regulation of aromatase activity by cytokines, PGE2 and 2-methoxyoestrone-3-O-sulphamate in fibroblasts derived from normal and malignant breast tissues. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 94, 167–172
- Raju, B., Kogan, T. P., **1997**. Solid phase synthesis of sulfonamides using a carbamate linker. *Tetrahedron Lett*, 38 (19), 3373–3376.
- Reed, J. E., Woo, L. W. L., Robinson, J. J., Leblond, B., Leese, M. P., Purohit, A., Reed, M. J., Potter, B. V. L., **2004**. 2-Difluoromethyloestrone 3-O-sulphamate, a highly potent steroid sulphatase inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317, 169–175.
- Reed, J. E., Woo, L. W. L., Robinson, J. J., Leblond, B., Leese, M. P., Purohit, A., Reed, M. J., Potter, B. V. L., **2004**. 2-Difluoromethyloestrone 3-O-sulphamate, a highly potent steroid sulphatase inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317, 169–175.
- Tagg, S. L. C., Foster, P. A., Leese, M. P., Potter, B. V. L., Reed, M. J., Purohit, A., Newman, S. P., **2008**. 2-Methoxyoestradiol-3,17-O,O-bis-sulphamate and 2-deoxy-D-glucose in combination: A potential treatment for breast and prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 99, 1842 – 1848.

Yamamoto, H., Ho, E., Sasaki, I., Mitsutake, M., Takagi, Y., Imagawa, H., Nishizawa, M., **2011**. Intermolecular amination of allyl alcohols with sulfamates: Effective utilization of mercuric catalyst. *Eur. J. Org. Chem*, 2417–2420.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Kastamonu’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Şehit Şerife Bacı ilköğretim okulunda tamamladıktan sonra, lise öğrenimini Kuzeykent Lisesi’nde tamamladı. 2006’da başladığı Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya anabilimdalı Organik Kimya alanında Prof. Dr. Murat ÇELİK’in grubuna katılarak yüksek lisans eğitimine başladı. Akademik eğitimine devam etmektedir.