



**α,β -DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN
ILIMAN ŞARTLARDA BİRCH İNDİRGENMESİ ve
NORBORNEN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMASI**

Mir Ali Akbar YAVARI

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah MENZEK

2020

Her Hakkı Saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**α,β - DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ILIMAN
ŞARTLARDA BİRCH İNDİRGENMESİ ve NORBORNEN TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN 1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMASI**

Mir Ali Akbar YAVARI

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2020

Her Hakkı Saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**α,β - DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ILIMAN ŞARTLARDA
BİRGİN İNDİRGENMESİ VE NORBORNEN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN 1,3-
DİPOLAR SİKLOKATILMASI**

Prof. Dr. Abdullah MENZEK danışmanlığında, **Mir Ali Akber YAVARI** tarafından hazırlanan bu çalışma, **14/2/2020** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda **Doktora tezi** olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : **Prof. Dr. Cavit KAZAZ**

Üye : **Prof. Dr. Abdullah MENZEK**

Üye : **Prof. Dr. Erol YILDIRIM**

Üye : **Prof. Dr. Kani ZİLBEYAZ**

Üye : **Doç. Dr. Afşin Ahmet KAYA**

(Handwritten signatures of the jury members)

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu **12.03.2020** tarih ve **11.56** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

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

ÖZET

Doktora Tezi

α,β - DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN ILIMAN ŞARTLARDA BİRGİNDİRGENMESİ ve NORBORNEN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN 1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMASI

Mir Ali Akbar YAVARI

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

Danışman: Prof. Dr. Abdullah MENZEK

α,β -Doymamış karbonil bileşikler olarak asit ve keton ile gerilimli çift bağ içeren bileşiklerin ılıman şartlarda metalle indirgenmeleri incelendi. Bu bileşikler sinamik asit, 2,5-dimetoksisinamik asit, (E)-3-(4-metoksifenil)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on ve benzonorbornadiendir. Siklopentadienin PTAD ile siklokatalmasında oluşan katılma ürününün ve benzonorbornadienin nitriloksit ve nitril imin türevlerinin 1,3-dipolar siklokatalma tepkimeleri incelendi. Katılma ürünü olan (4R,7S)-3-(2,3-dimetoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo[d]isoksazolün bromlanması incelendi. Ayrıca, tepkimelerde oluşan tüm ürünlerin saflaştırılmaları ve karakterizasyonları yapıldı.

2020, 177 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzonorbornadien, Bromlama, Siklokatalma tepkimesi, İndirgeme tepkimesi, Norbornadien,

ABSTRACT

Ph. D Thesis

BIRCH REDUCTION OF α,β -UNSATURATED CARBONYL COMPOUNDS AT MILD CONDITIONS and 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION OF NORBORNANE DERIVATIVES

Mir Ali Akbar YAVARI

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

Supervisor: Prof. Dr. Abdullah MENZEK

Reductions of acid and ketone, α,β -unsaturated carbonyl compounds, and compounds including strained double bonds with metal were investigated at mild conditions. These compounds are cinnamic acid, 2,5-dimethoxycinnamic acid, (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-en-1-one and benzonorbornadiene. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of benzonorbornadiene and adduct obtained from the reaction of cyclopentadiene with PTAD were investigated. Adduct, (4*R*,7*S*)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanobenzo[d]isoxazole with bromine was performed. Also, purifications of all the products formed in the reactions and their characterizations were performed.

2020, 177 page

Keywords: Benzonorbornadiene, Bromination, Cycloaddition reactions, Reduction reaction, Norbornadiene.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, BAP (Proje No: FDK-2018-6671) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sürekliliğini sağlayan bu her iki kuruma, desteklerinden ötürü teşekkür ederim. Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah MENZEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sürecinde her türlü yakın ilgi ve desteğini gördüğüm laboratuvar arkadaşlarıma, NMR spektrumlarının kaydedilmesinde Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Uzman Barış ANIL'a ve tez yazım sürecinde her türlü fedakarlığı gösteren değerli eşim Nasim JABBARI'ye, güzel oğlum Ayaz YAVARI' ye ve arkadaşlarım Çetin BAYRAK'a, Mohsen REZAEI' ye ve ayrıca öğrenim hayatım boyunca manevi ve maddi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mir Ali Akbar YAVARI

Şubat, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER TABLOSU	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tez kısımları.....	1
1.1.1. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerin metalle indirgenmesi	1
1.1.2. Norbornadien türevi bileşiklerinin 1,3-dipolar katılma tepkimesi	2
1.1.3. Siklopropil grubu içeren bromfenol türevi bileşiklerin saflaştırılması	3
1.2. Çalışmanın amacı	3
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Brich İndirgeme tepkimeleri.....	5
2.2. Siklokatalıma.....	9
2.2.1. Siklokatalıma türleri.....	9
2.2.1.1. 1+2- Siklokatalıma reaksiyonu	10
2.2.1.2. 2+2- Siklokatalıma reaksiyonu	12
2.2.1.3. 2+3 veya 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu	12
2.2.1.4. 2+3 veya 1,3-Dipolar Siklokatalıma reaksiyonları	18
2.2.1.5. 2+4- Siklokatalıma reaksiyonu	22
2.2.1.6. Diğer Siklokatalıma tepkimeleri	24
2.3. Bromlanma tepkimeleri.....	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	26
3.1. Siklokatalıma ürünlerin sentezi.....	26
3.1.1 Benzonorbornadienin sentezi	26
3.1.2. Bileşik (E)-furan-2-karbaldehid oksimin sentezi	27
3.1.3. Z- Benzaldoksim (68)' ın Sentezi ve onun benzonorbornadienen ile tepkimesi.....	28

3.1.4. Para-Süstitüe benzaldoksimlerin sentezi için genel metot (GM1)	30
3.1.5. Siklokatılma ürünü 72 nin sentezi	31
3.1.6. 4-Metoksibenzaldoksimin sentezi ve benzonorbornadien ile tepkimesi	31
3.1.7. 2,3-Dimetoksibenzaldoksim 78 'in benzonorbornadien ile tepkimesi	32
3.1.8. 3,4,5-Tri metoksibenzaldoksim 81 ' in Sentezi ve onun benzonorbornadien ile tepkimesi	33
3.1.9. Siklokatılma ürünü 85 ' in sentezi	34
3.1.10. 2,3-Dimetoksibenzaldoksimin norbornadien ile tepkimesi	36
3.1.11. Sikloheksadienin p-metoksibenzaldoksim ile tepkimesi	37
3.1.12. 2,3-Dimetoksibenzaldoksimin bileşik 90 ile siklokatılma tepkimesi	38
3.1.13. Monokatılma ürünü 86 nın bromlanması	39
3.1.14. 2, 3-Dimetoksibenzaldoksimin siklokatılma ürünü 9 ile tepkimesi	40
3.1.15. Siklokatılma ürünü bileşik 94 ün sentezi	41
3.1.16. Siklokatılma ürünü bileşik 95 in sentezi	42
3.1.17. 3,5-Dimetoksibenzaldoksimin sentezi ve bileşik 9 ile siklokatılma tepkimesi	42
3.1.18. Bileşik 9 ' ün etil diazo asetat ile tepkimesi	43
3.1.19. Bileşik 9 ' ün bromlanma tepkimesi	44
3.1.20. Bileşik 104 ' ün sentezi	45
3.1.21. Bileşik 104 ün 2,3 dimetoksi benzoksim ile tepkimesi	45
3.1.22. Bileşik 107 ' nin sentezi	48
3.2. İndirgeme tepkimeleri	49
3.2.1. Bileşik 108 ' in sentezi	49
3.2.2. Bileşik 109 ' un indirgenme, nitrolama ve esterleşme tepkimeleri	50
3.2.3. Bileşik 115 ' in indirgenmesi	51
3.2.4. Bezobornadienin indirgenme tepkimeleri	51
3.2.5. Bileşik 121 ' in sentezi	52
3.2.6. Bileşik 123 ' ün sentezi	53
3.3. Bileşik 10 un sentezi ve bromlanması	54
3.3.1. Alken 124 ' e Karben Katılma tepkimeleri	54
3.3.2. Bileşik 10 ' ün bromlama tepkimesi	55

4. ARAŞTIRMA BULGULARI	57
4.1. Kolon Kromatografisi.....	57
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi	57
4.3. Spektrumlar Kromatografik Ayırımlar	57
4.4. Elementel Analiz ve Erime Noktası Tayini.....	57
4.5. Deneysel	58
4.5.1. Bisiklo (1S*,4S*)-1,4-dihidro-1,4-metanonaftalinin (8) sentezi.....	58
4.5.2. (E)-Furan-2-karbaldehid oksimin (65) sentezi	59
4.5.3. (3aS*,4S*,9S*,9aS*)- 3- (Furan-2-il)- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazolin (66) nin sentezi	59
4.5.4. Benzaldehidten benzaldoksim (68)’nin elde etme tepkimesi	60
4.5.5. (3aR*,4R*,9R*,9aR*)- 3- Fenil- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9- metanonafto [2,3d] izoksazolinin (69) sentezi	61
4.5.6. 4- Metilbenzaldoksim (71)’ in sentezi.....	62
4.5.7. (3aR,4R,9R,9aR)- 3-(<i>p</i> -Tolil)- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9- methanonafto[2,3-d] izoksazolin (72)’nin sentezi.....	63
4.5.8. 4- Metoksibenzaldoksim (74)’ün sentezi	64
4.5.9. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3 -(4-Metoksifenil) - 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (75) in sentezi	65
4.5.10. (Z)-2,3-Dimetoksibenzaldoksim (58) ve (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(1,2- Dimetoksifenil)- 3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazollerin (78) sentezleri	66
4.5.11. Bileşik 78 ’in sentezi	66
4.5.12. (Z)-3,4,5-Trimetoksibenzaldoksim (80) in sentezi.....	68
4.5.13. (3aS*,4S*,9S*,9aS*)-3- (3,4,5-Trimetoksifenil)- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazollerin (81) sentezleri.....	68
4.5.14. (9aS*) -3 - (2,3-dimetoksi fenil) - 1-fenil -3a, 4, 9, 9a- tetrahidro- 1H- 4,9- metano benzo [f] indazolünün (85) sentezi	69
4.5.15. (3aS,4R,7S,7aS)-3- (2,3-Dimetoksifenil)- 3a,4,7,7a- tetrahidro-4,7 metano benzo [d] izoksazol (86) sentezi	72
4.5.16. Bileşik 87 ve 88 dikatılma ürünlerinin sentezleri.....	73

4.5.17. 3,7-Bis (4-metoksifenil)- 3a,4,4a,7a,8,8a- heksahidrobenzo [1,2-d:4,5-d'] di- izoksazol (89) un sentezi	75
4.5.18. (3-(2,3- Dimetoksifenil)- 4- (4-metoksifenil)- 4,5- dihidro- 3H-113-isokzazol- 5-il) (4- metoksifenil) metanon (91) in sentezi.....	76
4.5.19. (3aS ,4R,7S,7aS) -3- (2,3-Dimetoksifenil)-3a,4,7, 7a-tetra hidro- 4,7 metano benzo [d] izoksazol (86)'nin boromlanma tepkimesi	77
4.5.20. (3aS*,4S*,10R*,10aR*)- 3- (4-Metoksifenil)-7- fenil- 3a,4,10,10a- tetrahidro- 6H-4,10- metanoizoksazolo [4,5-d][1,2,4] triazolo [1,2-a] piridazin- 6,8(7H)-dionin (93) sentezi.....	78
4.5.21. (3aS,4S,10R,10aR)- 3- (2,3-Dimetoksi phenil)-7-fenil- 3a,4,10,10a- tetrahidro -6H-4,10-metanoisokazolo [4,5-d] [1,2,4] triazolo[1,2-a] piridazin- 6,8 (7H)-dionin (94) sentezi	79
4.5.22. (3aS,4S,10R,10aR)-7-Fenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-3a,4,10,10a-tetrahidro- 6H-4,10- metanoisokazolo[4,5-d][1,2,4] triazolo[1,2-a] piridazin-6,8 (7H)- dionin (95) sentezi	80
4.5.23. (Z)-3,5-Dimetoksibenzaldoksim (97)' in sentezi	81
4.5.24. (3aS,4S,10R,10aR)-3-(3,5-Dimetoksifenil)-7-fenil-3a,4,10,10a-tetrahidro-6H- 4,10-metanoizokazolo[4,5-d][1,2,4] triazolo[1,2-a]piridazin-6,8(7H)- dion(98) ün sentezi	81
4.5.25. Etil (3aR, 4S, 10R, 10aR)- 6,8- diokso-7-fenil- 3a, 4, 7, 8, 10, 10a- heksahidro -3H ,6H-4,10-metanopirazolo [3,4-d][1,2,4] triazolo[1,2-a] piridazin-3- carboksilat (100)'in sentezi	82
4.5.26. (5R,8S)-2-Fenil-5,8-dihidro-1H-5,8-metano[1,2,4] triazolo [1,2-a] piridazin- 1,3 (2H) – dion (9) boromlanma tepkimesi	83
4.5.27. (1R, 4R, 4aS)-1,2,3,4,10,10- Hekzakloro- 4,4a,5,9a-tetrahidro- 1H- 1,4 metanobenzo [7] annulene (104)'nin sentezi.....	84
4.5.28. (6aR,7R,10R,10aR)-7,8,9,10,11,11- Hekzakloro-3- (2,3- dimetoksifenil)-3a, 6a, 7, 10, 10a, 10b- heksahidro- 6H-7,10- metanobenzo [3,4] ciklohepta [1,2d] izoksazole (105) in sentezi	85
4.5.29. (5S,5aS,6R,9R,9aS)- 6,7,8,9,15,15- Hekzakloro- 2- fenil- 5a,6,9,9a,10,11- heksahidro- 1H,5H- 5,11-eteno-6,9-metanobenzo[d][1,2,4] triazolo [1,2-a] [1,2] diazepin-1,3(2H)-dion (107)'nin sentezi	86

4.5.30. (1R,2S,3R,4S)-3-(Fmino(fenil)metil)- 1,2,3,4-tetrahidro- 1,4-metano naftalin-2- ol (108) ün sentezi	87
4.5.31. (E)-3-(2,5-Dimetoksifenil) akrilik asit (109) in tepkimeleri	88
4.5.32. Bileşik 116 ve 117 nin sentezi.....	91
4.5.33. (1R,4S)-1,2,3,4- Tetrahidro-1,4-metanonaftalen (118) in sentezi.....	92
4.5.34. 1-Metoksi-4-(3-(p-tolil) propil) benzen (121) in sentezi i.....	93
4.5.35. (3aS,4S,7R,7aR)-3- (3,5-Dimetoksifenil)- 3a,4,7,7a- tetrahidro- 4,7-metano izoksazolo [4,5-d] piridazin (123) in sentezi	94
4.5.36. Etil (1S,2S,3S)-2-(3,4-dimetoksifenil)-3-metilsiklopropan-1-karboksilat (10) ve Etil (1S,2R,3R)-2-(3,4- dimetoksifenil)-3- metilsiklopropan -1- karboksilatın (125) sentezi.....	95
4.5.37. (E)- 1,2-Dimetoksi-4-(prop-1-en-1-il) benzen (10) ün boromlanma tepkimesi.....	97
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	101
KAYNAKLAR	105
EKLER.....	109
EK 1. SPEKTRUMLAR	109
EK 2. X-Ray Molekül Yapılarına Ait Matematiksel Veriler	172
EK 2.1. Bileşik 105 atomlarının bağ uzunlukları (Å).	172
EK 2.2. Bileşik 105 atomlarının bağ uzunlukları (°).	173
EK 2.3. Bileşik 105 atomlarının torsiyon açıları	174
ÖZGEÇMİŞ	177

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ac	Asetil
Ac ₂ O	Asetik Anhidrit
bs (brs)	Broad Singlet (Geniş Singlet)
SHT	Sikloheptatrien
D	Dublet
Dd	Dubletin Dubleti
Dk	Dakika
E.N.	Erime Noktası
Et ₃ N	Trietilamin
EtOAc	Etil Asetat
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography)
<i>J</i>	Jiromagnetik Etkileşim Sabiti
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	Metakloroperbenzoik Asit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OAc	Asetat
OS	Oda sıcaklığı
s	Singlet
Sa	Saat
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Benzenin Birch indirgenmesi	1
Şekil 1.2. Naftalin ve antresenin Birch indirgemesi	2
Şekil 1.3. Norbornadien ve iki türevi.....	2
Şekil 1.4. Bileşik 10 nun formülü	3
Şekil 1.5. Ilıman şartlarda amaçlanan indirgenme tepkimeleri.....	3
Şekil 1.6. Bileşik 7-9' ların 1,3-dipolar katılma ürünleri.....	4
Şekil 2.1. Birch indirgeme tepkimelerinin genel mekanizması	6
Şekil 2.2. Birch tepkimelerinde elektron çekici grupların etkisi	6
Şekil 2.3. Birch tepkimelerinde elektron verici gurpların etkisi.....	7
Şekil 2.4. Alkenlerin genel indirgenme reaksiyonları	7
Şekil 2.5. Aromatik ve asetilen türevlerinin indirgenmesi	8
Şekil 2.6. Genel karben katılması	10
Şekil 2.7. Karben bileşiğinin elektronik yapıları	10
Şekil 2.8. N ₂ CHCOOEt den oluşan karbenin tepkimeleri	11
Şekil 2.9. SO ₂ nin tepkimesi	12
Şekil 2.10. Genel 2+2-siklokatılması.....	12
Şekil 2.11. Genel 1,3- dipolar siklokatılması.....	13
Şekil 2.12. Allil tipi 1,3- dipol (a) ve Propargil-allenil tipi 1,3- dipol (b)	13
Şekil 2.13. Nitril oksitli bileşiklerin rezonans yapısı.....	15
Şekil 2.14. Nitril oksitli bileşiklerin sentez yöntemleri	16
Şekil 2.15. Genel nitril oksitli 1,3- dipolar siklokatılma	16
Şekil 2.16. Nitril imin sentez yöntemleri	17
Şekil 2.17. Nitril iminin rezonans yapısı	17
Şekil 2.18. Nitril iminlerin 1,3-dipolar siklokatılması.....	18
Şekil 2.19. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları	18
Şekil 2.20. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonların mekanizmaları	19
Şekil 2.21. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında sustman sınıflandırılması.....	20
Şekil 2.22. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında Endo ve ekzo ürünlerin oluşum mekanizması.....	21

Şekil 2.23. Genel Diels-Alder reaksiyonu	22
Şekil 2.24. Siklopentadien ve <i>p</i> -benzokinon arasındaki termal Diels-Alder reaksiyonu	22
Şekil 2.25. Normal Diels-Alder ve İnvers Diels-Alder reaksiyonların FMO etkileşimleri	23
Şekil 2.26. 4+4, 4+6, siklokatılmalar tepkimeleri.	24
Şekil 2.27. Bromofenollerin bromlanma tepkimeleri	25
Şekil 3.1. Benzonorbornadienin (8)in sentezi.....	26
Şekil 3.2. (E)-Furan-2-karbaldehid oksimin (65) sentezi	27
Şekil 3.3. Bileşik 66'nın sentezi	28
Şekil 3.4. Bileşik benzaldoksim 68'in sentezi	28
Şekil 3.5. Bileşik 69'un sentezi	29
Şekil 3.6. Bileşik 72'nin sentezi	431
Şekil 3.7. Bileşik 75'in sentezi	32
Şekil 3.8. Bileşik 78'in sentezi	33
Şekil 3.9. Bileşik 81'in sentezi	34
Şekil 3.10. Siklokatılma ürünü 85 in sentezi	35
Şekil 3.11. Bileşik 86-88'in sentezleri.....	36
Şekil 3.12. Bileşik 89'un sentezi	38
Şekil 3.13. Bileşik 91' in sentezi	38
Şekil 3.14. Bileşik 92' nin sentezi	39
Şekil 3.15. Siklokatılma bileşiği 93' ün sentezi.....	40
Şekil 3.16. Siklokatılma bileşiği 94' ün sentezi.....	41
Şekil 3.17. Siklokatılma bileşiği 95' in sentezi.....	41
Şekil 3.18. Siklokatılma bileşiği 98' in sentezi.....	43
Şekil 3.19. Bileşik 100 ün sentezi.....	44
Şekil 3.20. Bileşik 101 in sentezi.....	44
Şekil 3.21. Bileşik 104 ün sentezi.....	45
Şekil 3.22. Bileşik 105 in sentezi.....	46
Şekil 3.23. Bileşik 105 in X-Ray molekül yapısının görünümü	46
Şekil 3.24. Bileşik 105 in X-Ray birim hücre görünümü	47

Şekil 3.25. Bileşik 105 in X-Ray birim hücre görünümü	47
Şekil 3.26. Bileşik 107 nin sentezi.....	48
Şekil 3.27. Bileşik 108 in sentezi.....	49
Şekil 3.28. 2,5-Dimetoksi sinnamik asit (109) in tepkimeleri	50
Şekil 3.29. Bileşik 116 ve 117 nin sentezi	51
Şekil 3.30. Bileşik 118 nin sentezi.....	52
Şekil 3.31. Bileşik (121) in sentezi	53
Şekil 3.32. Bileşik 123' ün sentezi	53
Şekil 3.33. Bileşik 10 ve 125' in sentezi.....	54
Şekil 3.34. Bileşik 10 ün bromlama tepkimesi	55

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Azot merkezli alil anyon 1,3-dipoller	14
Çizelge 2.2. Oksijen merkezli alil anyon 1,3-dipoller	14
Çizelge 2.3. Nitril ve diazonyum grubu içeren propargil-allenil anyon tipi 1,3- dipoller	14



1. GİRİŞ

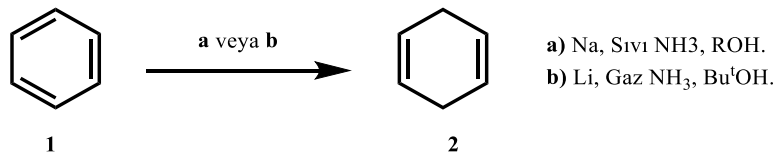
Doktora çalışması olarak sunulan bu tez, 3 kısımdan meydana gelmektedir. 1) α,β -Doymamış karbonil bileşiklerin metalle indirgenmesi., 2) Norbornen türevi bileşiklerin 1,3-dipolar katılma tepkimesi., 3) Siklopropil grubu içeren bromfenol türevi bileşiklerin saflaştırılması.

1. 1. Tez kısımları

1.1.1. α,β -Doymamış karbonil bileşiklerin metalle indirgenmesi

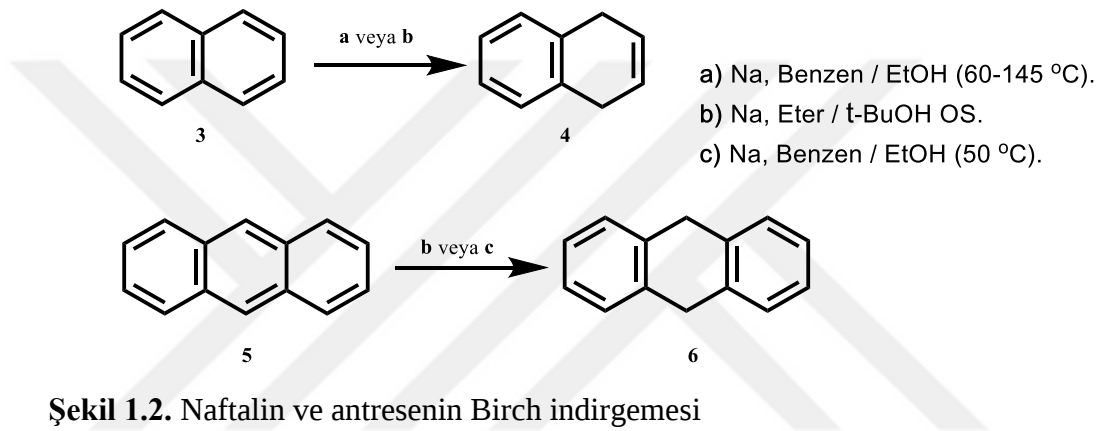
Organik kimyada indirgenme tepkimeleri önemli olup, uygun şartlarda olefinlerinde indirgenmeleri gerçekleştirilebilir. Olefinler çevrelerindeki gruplara göre değişik özellikler kazanır. Bunlara izole çift bağlar, aromatik bileşikler ve α,β -doymamış karbonil bileşikleri örnek verilebilir. Organik kimyada bu çift bağlar genelde iki yöntemle indirgenir. Bunlar katalitik hidrojenasyon ve metal kullanılarak yapılan indirgemelerdir. Alkali metal kullanılarak yapılan indirgemeler Birch indirgemesi olarak adlandırılır. Birch indirgemesi büyük oranda aromatik bileşiklerin indirgenmesinde kullanılır.

Aromatik bileşiklerin indirgenmesi 1937 yılında Wooster ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Çalışmada, toluen sıvı amonyakta ve sodyum ile tepkimeye sokulmuş ve daha sonra su ilavesi ile tepkime tamamlanmıştır. Bu tepkimede, çokça doymamış ürünün olduğu belirtilmiş ve ürünlerin yapıları aydınlatılmamıştır (Wooster., 1937). Daha sonra bu tip tepkimeler, Birch tarafından çalışılmıştır (Birch 1944).



Şekil 1.1. Benzenin Birch indirgenmesi

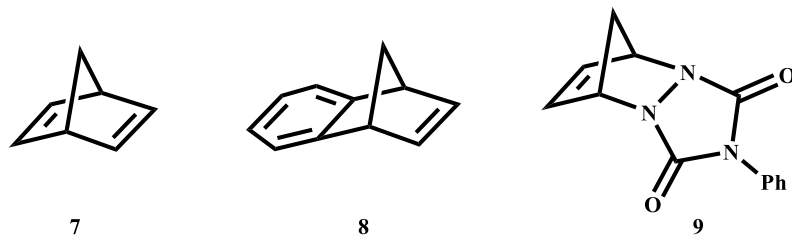
Naftalin (**3**) ve antresen (**5**) sıcak Birch indirgemesi olarak da ifade edilen şartlarda (50-145°C) indirgenmiştir (Cook., 1973 ve Bass 1973). Bu bileşiklerin indirgenmesinde oldukça düşük sıcaklık (sıvı NH₃ ün kullanıldığı) ve yüksek sıcaklık (50-145°C) kullanılır. Bu bileşiklerin oda sıcaklığında indirgenmesi gerçekleştirilmiştir (Menzek., 2003 ve 2008; Altundaş., 2005). Bu bileşiklerin oda sıcaklığında indirgenmesi, aynı zamanda tepkimelerin güvenliği açısından da oldukça az bir riske sahiptir (Şekil 1.1 ve 1.2).



Şekil 1.2. Naftalin ve antresenin Birch indirgemesi

1.1.2. Norbornadien türevi bileşiklerinin 1,3-dipolar katılma tepkimesi

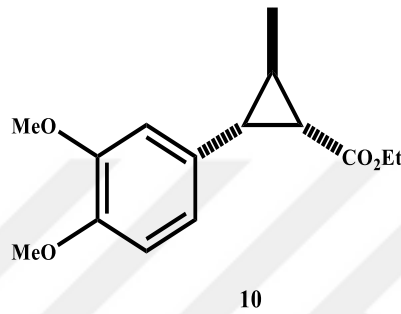
Norbornadien (**7**) ve benzo türevi olan benzo norbornadien (**8**) molekülleri gerilimli bileşiklerdir (Şekil 1.3.). Bu bileşiklerdeki çift bağlar çok reaktiftir ve brom gibi bileşiklerle iskelet düzenlenmesi veren bileşiklerdir (Daştan., 2005; Tutar., 1996 ve 2002; Barkhash., 1984; Menzek., 2003; 2004 ve 2006). Bileşik (**9**) bir norbornen türevi sayılır. Norbornadien ve benzonorbornadiendeki izole çift bağlar aynı zamanda dienofil olarak siklokatılma tepkimelerinde rol alırlar (Warrener., 2001; Koçak., 2016; Adiloglu., 2018).



Şekil 1.3. Norbornadien ve iki türevi

1.1.3. Siklopropil grubu içeren bromfenol türevi bileşiklerin saflaştırılması

Dr. Murat Boztaş' ın doktora çalışmasında bileşik **10** sentezlendikten sonra bromlanması incelenmiştir (Şekil 1.4) (Boztaş., 2016). Bu bileşiğin bromlanması oluşun birkaç ürünün yapısını doğrulamak ve bromlanma ürünlerinin yeniden saflaştırılmasını incelemek önemliydi.

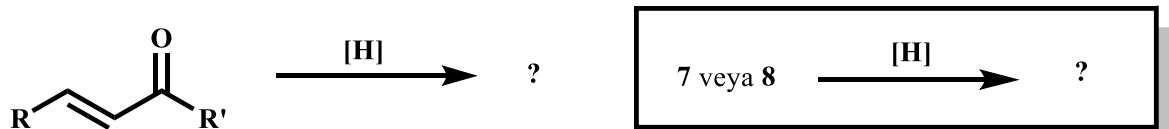


Şekil 1.4. Bileşik **10** nun formülü

1.2. Çalışmanın amacı

Giriş 1' de belirtildiği üzere tez çalışması üç kısımdan oluşmaktadır. Tezin ilk bölümünde aromatik bileşiklerin ılıman şartlarda daha önceki çalışmalarda indirgenmesi gerçekleştirilmiştir (Menzek., 2003 ve 2008; Altundaş., 2005).

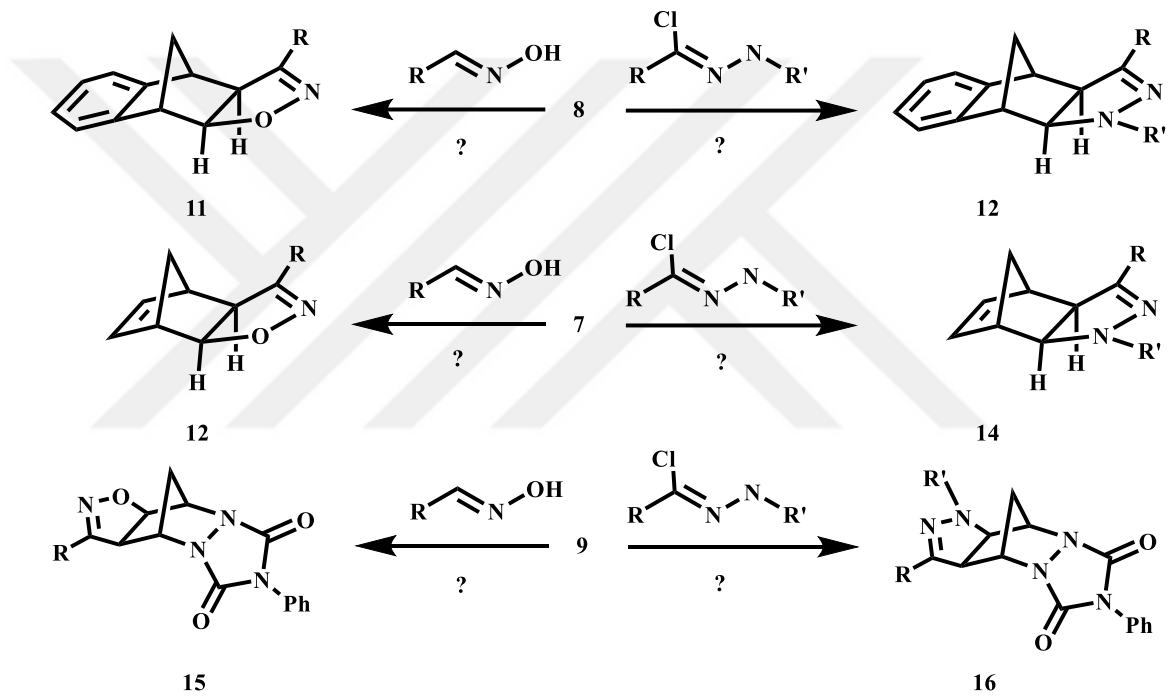
Başta α,β - doymamış karbonil bileşikler olmak üzere gerilimli bileşiklerin ılıman şartlarda birch indirgenmeleri amaçlanmıştır. Bu indirgemeler şekil 1.5 de görülmektedir. İndirgenmler Li veya Na / t-BuOH / THF veya Li veya Na / t-BuOH / THF gaz NH_3 ile gerçekleştirilmiştir.



a) R = Fenil, 2,5-Dimetoksifenil ve H. R' = OH. b) R = Fenil, R' = OMe

Şekil 1.5. ılıman şartlarda amaçlanan indirgenme tepkimeleri

Tezin ikinci bölümünde dienofil olarak norbornadien (**7**) ve benzonorbornadienin (**8**) kullanılarak 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri yaparak **11-14** yapısında ürünler elde edilecektir (Şekil 1.6). Bu tepkimelerde 1,3-dipolar bileşikler olarak nitril oksit ve nitril iminler kullanılacaktır. Ayrıca, norbornadiende iki çift bağ bulunmaktadır bu her iki çift bağdan da katılma ürünleri elde edilecektir. Yine aynı şekilde siklokatılma ürünü **9**'un da aynı tepkenlerle tepkimelerinden **15** ve **16** yapısında ki bileşikler elde etmektir.



Şekil 1.6. Bileşik 7-9' ların 1,3-dipolar katılma ürünleri

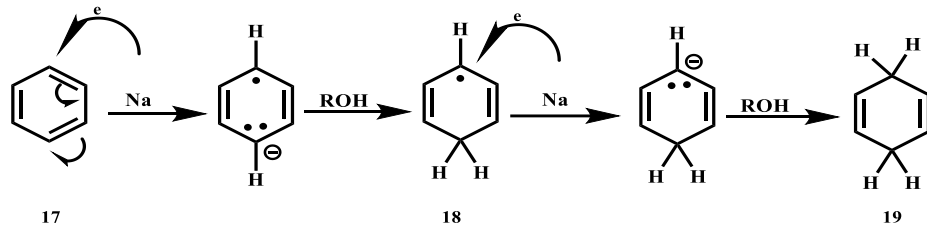
Tezin son bölümünde Bileşik **10** nun bromlanması, bromlama ürünlerin saflaştırılması ve karakterizasyonu amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Birch indirgeme tepkimeleri

Girş 1.1. kısmında ifade edildiği gibi birch tepkimeleri ılıman şartlarda gerçekleştirilmiştir (Menzek., 2003 ve 2008; Altundaş., 2005). Bu yöntemin avantajları, Oda sıcaklığında yapılabilmesidir. Daha önceki yöntemlerde çözücü olarak sıvı NH_3 kullanılmasıdır. Bu yöntemde $\text{NH}_3(\text{g})$ kullanıldığı için daha az NH_3 kullanılmaktadır. Böylece doğaya daha az atık atılmaktadır. $\text{NH}_3(\text{s})$ kullanıldığında ortamdaki nemi kontrol etmek çok zordur. $\text{NH}_3(\text{s})$ olduğu zaman buharlaşması için uzun zaman geçmektedir, bundan dolayı tekrar yükseltgenme ve izomerleşme gözlenebilir. Yeni geliştirilen yöntemde reaksiyon oda sıcaklığında yapıldığı için sürekli sıcaklık ve reaksiyon kontrolü gerektirmemektedir. Solvent olarak $\text{NH}_3(\text{s})$ kullanıldığı durumlarda sürekli sıcaklık ve reaksiyon kontrolü gerektirir. $\text{NH}_3(\text{g})$ kullanımında sürekli $\text{NH}_3(\text{g})$ tüpünden gaz gelmek zorunda değildir. Plastik balonda bulunan $\text{NH}_3(\text{g})$ reaksiyonu devam ettirebilir. Dezavantaj olarak tepkime süreleri daha uzundur.

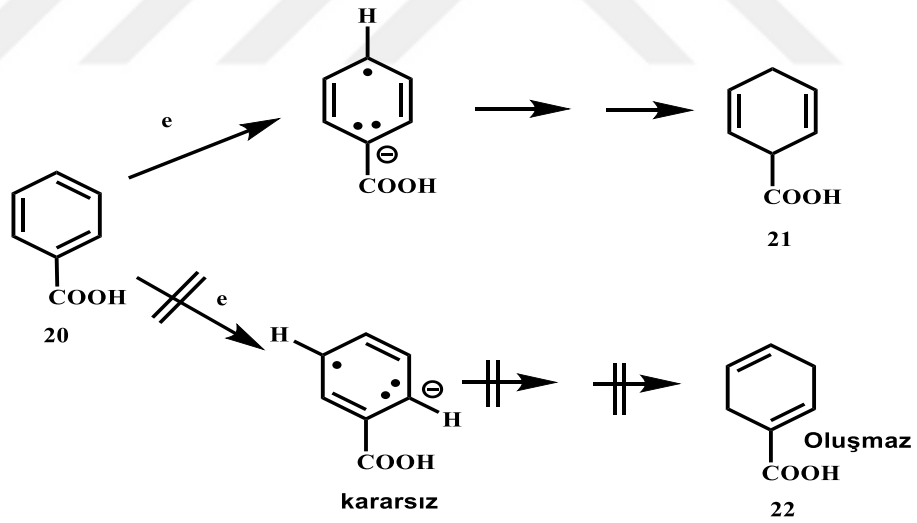
Bu yöntemler yeni bir Birch modifikasyonları olarak da adlandırılabilir. Bu indirgenmede, elektronlar metal tarafından aromatik sistemin karşı bağlayıcı π^* orbitaline transfer edilerek, önce radikal anyonu oluşur (şekil 2.1). Elektron transferi için sodyum metalinin yanı sıra lityum ve potasyum gibi metaller de kullanılabilir. Metal sıvı amonyak içerisinde -78°C de çözünür. Bir nevi elektronların solvasyonu ile ortamda elektron çözeltisi meydana gelir. Oluşan radikal anyonunun nötral hale gelmesi için proton gereklidir. Proton kaynağı olarak genelde etanol, tersiyer bütanol gibi alkoller kullanılır. Sistemde ikinci bir elektron transferi ile tekrar bir karbanyon oluşur. Alkol molekülünden ikinci bir proton transferi indirgenmeyi sonlandırır ve indirgenme ürünü meydana gelir.



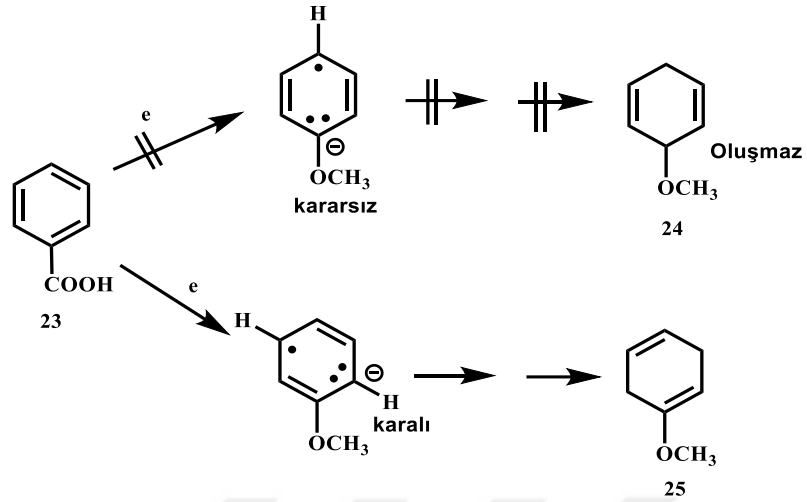
Şekil 2.1. Birch indirgeme tepkimelerinin genel mekanizması

Birch indirgenmesinin sonucunda termodinamik açıdan daha kararlı olan konjuge ürün oluşur.

Birch indirgenmesinde bir diğer önemli nokta, aromatik halkaya bağlı elektron çekici ve verici gruplar olduğu zaman, indirgenme sonunda bu grupların hangi karbon atomu üzerinde olacağı sorusudur.

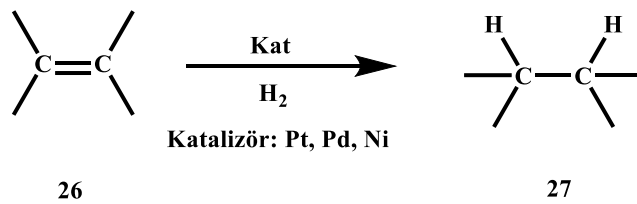


Şekil 2.2. Birch tepkimelerinde elektron çekici grupların etkisi



Şekil 2.3. Birch tepkimelerinde elektron verici gurpların etkisi

Birch tepkimeleri yalnızca benzen içeren aromatik bileşiklere uygulanmaz. Birçok fonksiyonel grup içeren bileşikler için de uygulanmaktadır. Organik kimyada bilinen indirgenme reaksiyonlarından diğer önemli olan bir metot da, alkenlerin katalitik hidrojenasyonudur. Katalitik hidrojenasyon ile çok çeşitli fonksiyonel gruplar indirgenmiştir.

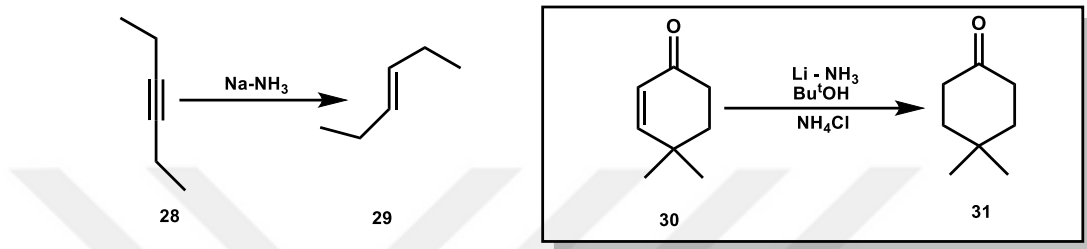


Şekil 2.4. Alkenlerin genel indirgenme reaksiyonları

Hidrojenasyon ekzotermik bir tepkimedir ve her bir çift bağın indirgenmesi sonucunda açığa çıkan enerji yaklaşık 30 kcal/mol civarındadır. Kullanılan katalizörün özelliğine göre indirgenme reaksiyonları, heterojen ve homojen katalitik indirgenme reaksiyonu olmak üzere iki grup altında toplanır. Vogt ve arkadaşları aromatik ve asetilen türevi ile stilben bileşiklerin indirgemelerini sodyumun silikajel [Na-SG(I)] de kararlı

kılınan sodyumla amonyak free yöntemiyle indirgenmesini göstermişlerdir (Costanzo., 2009).

Ayrıca karbonil (CO) grubuna bağlı siklopropil grublu bileşiklerin sıvı amonyak içerisinde indirgeme tepkimeleri yapılmıştır (Dauben., 1966 ve 1971).



Şekil 2. 5. Aromatik ve asetilen türevlerinin indirgenmesi

Asetilenik bileşiklerin ve α,β -Doymamış bileşiklerin Birch indirgemeleri bilinmektedir (Donhoe., 2000). Hatta, Birch indirgeme tepkimelerinde redüktif alkilasyon ürünleri de yapılabilir (Stork., 1965). Bu tip tepkimelerde bu bileşiklerin kuenç edici reaktifler (quenching reagents) olarak kullanılması patent de almıştır (Ortmann., 2008).

2.2. Siklokatılma

Organik kimya, çoklu yönlü bileşiklerin sentezi ve kimyasal yöntemlerin geliştirilmesi açısından geniş bir disiplindir. Bu bölüm, büyük oranda sentetik bir araç olarak, yeni yapılan ve yapıları bilinen bileşiklerin elde edilmesinde siklokatılma reaksiyonları kullanılması üzerine odaklanmıştır. Modern sentetik organik kimyada, gittikçe siklokatılma reaksiyonları daha çok önem kazanmaya başlamıştır ve bu reaksiyonlardan yeni bileşiklerin elde edilmesi en çok kullanılan reaksiyonlarından biri olmuştur (Carruthers, 1990).

Siklokatılma reaksiyonları, iki bileşen birleştiği zaman halka oluşumuna yol açan ve σ -bağlarının sayısının arttığı halka kapanma reaksiyonlarıdır (Huisgen, 1968). Stereokimyaya sahip yeni ürünlerin üretiminde en yaygın kullanılan reaksiyonlardan biri olmuştur ve bu tepkimelerde regio ve stereo kontrolü yöntemi ile bileşikler oluşturulur (Lautens ve ark., 1996). Siklokatılma yöntemiyle elde edilen ürünler kararlı, ara maddeler ya da izole edilebilir şekilde olabilirler.

Bir veya daha fazla konjuge çift bağ içeren iki molekülün π orbitalleri üst üste gelmesi ve birleşmesinden siklokatılma reaksiyonları meydana gelir. Siklokatılma reaksiyonları, bileşiklerin π elektronlarının sayısı parantez içerisinde göstermesi ile ifade edilmektedir (Çelebi., 1992).

Genel olarak, siklokatılma reaksiyonları polisiklik ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan önemli bir yöntemdir. Siklokatılma reaksiyonları kimyasal perisiklik reaksiyonlar olarak da tanımlanabilir. Reaksiyonlarda değişen süstituentlerin kullanımı ile çok sayıda yeni, halkalı (siklik) yapıda bileşikler sentezlenebilir. Bu yüzden siklokatılma reaksiyonları çok geniş uygulama alanına sahiptir.

2.2.1. Siklokatılma türleri

Siklokatılma reaksiyonlar, 19. yüzyılın başlarından beri bilinmekte olup mekanizmaların açıklanmasında ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu tepkimeler üç, dört, beş

ve altı üyeli halkaların sentezinde sık sık kullanılır ve yapılan tepkimeler sırayla 1+2 (şeletropik), 2+2, 2+3 ve 2+4 (Diels-Alder) siklokatılma tepkimeleri olarak da adlandırılır.

2.2.1.1. 1+2- Siklokatılma reaksiyonu

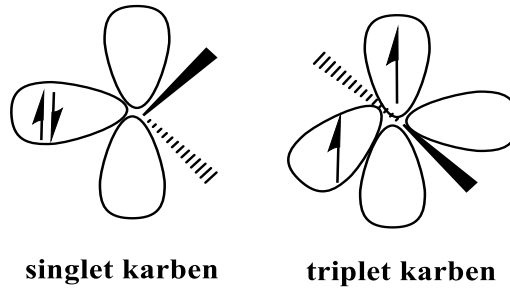
Alken yapısına sahip olan bileşikler, bir karben bileşiği ile reaksiyonlarından siklopropan türevleri elde edilir ve bu reaksiyonlara 1+2- siklokatılma reaksiyonları denilir.



Şekil 2.6. Genel karben katılması

Karben bileşikleri, reaktif ara ürünler olarak tanımlanır. Bu bileşiklerde iki elektron bağ yapmamıştır ve diğer dört valans elektronunu bağ yapan elektronlardır. Karben bileşikleri singlet ve triplet karbenler olarak iki kısma ayrılır.

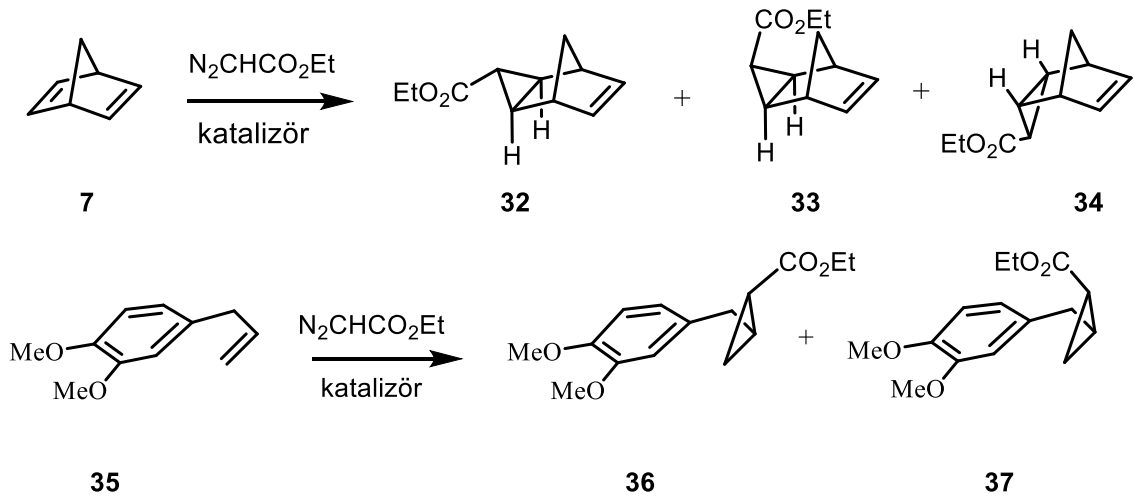
Singlet karben bileşiklerinde bağlanmayan iki elektron, sp^2 hibrit orbitaline yerleşmiştir. Bu elektronlar antiparalel spine sahiptir ve diğer 2p boştur. Elektronik yapılarına göre triplet karbenler de, bağ yapmayan iki elektron, paralel spine sahip olduğundan ve bağlanmayan 2p orbitallerin her biri bir elektron içerdiğinden, bir sp hibritleşmesine sahip bileşiktir (Skell,1985) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Karben bileşiğinin elektronik yapıları

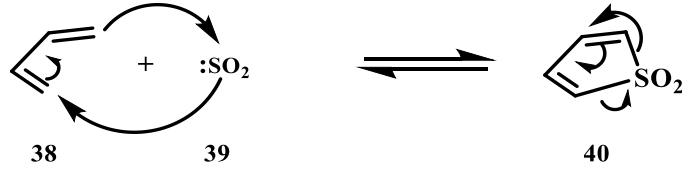
Karbenler, p orbitallerin deki elektron dağılımlarına göre, farklı reaksiyonlar gösterirler. Singlet karbenler, hem bir elektrofil olarak ve hem de aynı zamanda da bir nükleofil olarak davranabilir. Bu karbenlerin reaksiyondaki durumu, reaksiyon vereceği bileşiğe bağlı fonksiyonel gruplara göre değişebilir. Triplet karbenlerin reaksiyonları, radikalik reaksiyonlardır ve di radikaller gibi davranırlar (Moss, 1980). Karbenler ve karben türevleri birçok farklı yöntemlerle elde edilir ve bunardan önemli olanlardan biri katalitik yöntemlerdir. Genellikle Karben bileşikleri, reaktivliklerine göre elektrofilik, ambifilik veya nükleofilik karbenler olarak sınıflandırılır (Von ve Henderson, 1958).

Karben ve alkenlerin katılım reaksiyonları genellikle şelatropik tepkimeler olarak adlandırılır. Bu reaksiyonlar perisiklik reaksiyonların özel bir alt sınıfıdır. Şelatropik reaksiyonları özel yapan Şekil 2.6 de görüldüğü gibi, yeni iki bağı aynı atom üzerine oluşmasıdır. Karbenler genelde diazo bileşiklerden N_2 çıkmasıyla oluşan ara ürünlerdir. Diazo bileşiklerinden N_2 çıkışı genelde Cu veya Cu tuzlarının katalizör olduğu tepkimelerde gerçekleşir. Etildiazoasetatın (N_2CHCO_2Et) farklı olefinlere katılması Şekil 2.8 de bulunmaktadır (Krimse ve Olbrich, 1975; Sauers ve Sonnet, 1964; Alupei ve ark., 2004; Boztaş., 2015 ve 2016).



Şekil 2.8. N_2CHCO_2Et den oluşan karbenin tepkimeleri

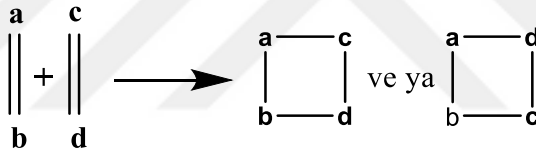
şelatropik tepkimeleri için kullanılan bir başka bileşik de SO_2 dir. SO_2 nin tepkime mekanizması Şekil 2.9 de bulunmaktadır (Sankararaman., Dale., 1986).



Şekil 2.9. SO_2 nin tepkimesi

2.2.1.2. 2+2- Siklokatılma reaksiyonu

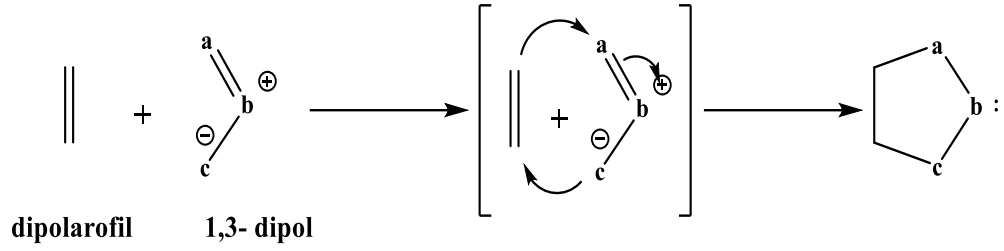
Alken bileşikleri, ısı ya da fotokimyasal şartlarda siklokatılma tepkimeler verirler (Kan, 1966).



Şekil 2.10. Genel 2+2-siklokatılması

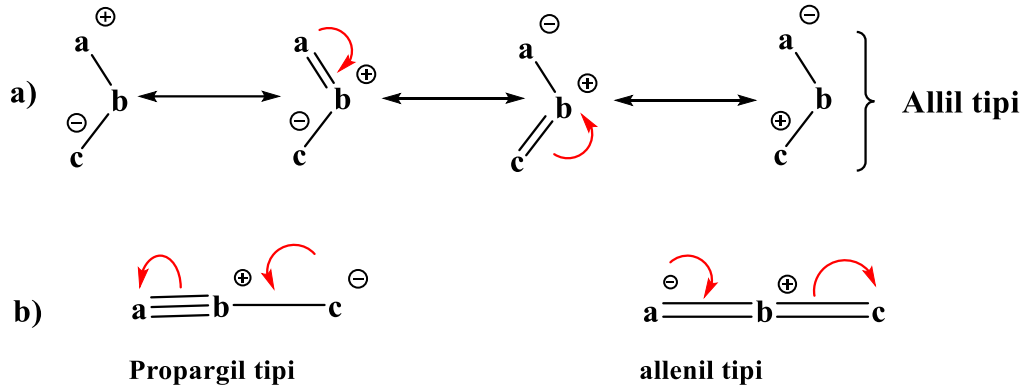
2.2.1.3. 2+3 veya 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu

Heterosiklik bileşiklerin sentezinde, 1,3-siklokatılma reaksiyon yöntemi ile beş üyeli halka bileşikleri üretilmektedir. Organik kimyada bu reaksiyonlar, yaygın olarak kullanılmaktadır. 1960'lı yıllarda Huisgen ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma sayesinde 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları önemli hale gelmiştir. Bu reaksiyonlar, 3+2→5'lik siklokatılma formatlı ve yüksüz beş üyeli heterosiklik bileşiklerdiler.



Şekil 2.11. Genel 1,3- dipolar siklokatılması

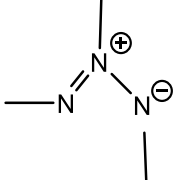
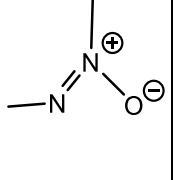
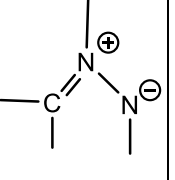
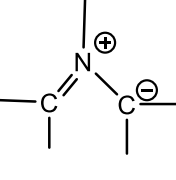
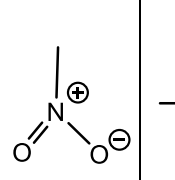
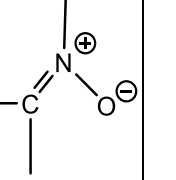
1,3 -Dipolar siklokatılma reaksiyonları şekil 2.11 de görüldüğü gibi, ara ürün veya formal yüklü bir reaktant ile ilerliyor. 1,3-dipol olan bileşikden dört elektron ve dipolarofil yapılu bileşikden iki π elektronu reaksiyon ortamında bir araya geldiği zaman beş üyeli heterosiklik yapısı oluşmaktadır. Dipolarofil bileşikleri alkinler veya süstitüe olmuş alkenler olabilirler ve bu bileşikler dipollerin eklediği alkin veya alken fonksiyonları olarak tanımlanırlar. Genel olarak 1,3-Dipol yapılu bileşikler, iki kısma ayrılır. Bu gruplar allil ve propargil-allenil olarak adlandırılır. Alliller bükülmüş bir yapıya sahiptirler.



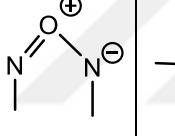
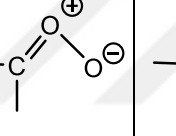
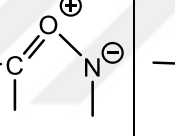
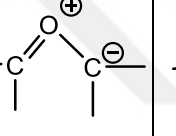
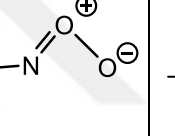
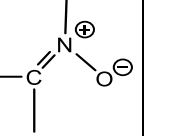
Şekil 2.12. Allil tipi 1,3- dipol (a) ve Propargil-allenil tipi 1,3- dipol (b)

Organik kimya, çok çeşitli dipol yapılu bileşikler vardır. Yapılar içindeki yüklü atomlar karbon, azot veya oksijen olabilir. 1,3- Dipollerin alil anyon tipi sınıflandırılması çizelge 2.1 ve Tablo 2.2 de ve 1,3-Dipollerin propargil-allenil anyon tipi sınıflandırılması çizelge 2.3 de gösterilmektedir.

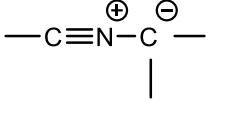
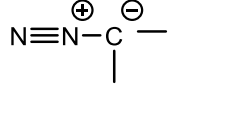
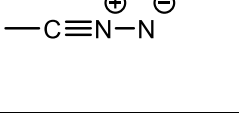
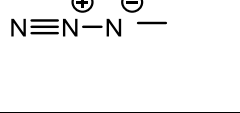
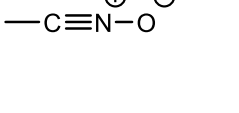
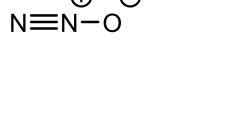
Çizelge 2.1. Azot merkezli alil anyon 1,3-dipoller

Azot Merkezli					
Aziimin	Azoksi Bileşiği	Azomtin İmin	Azomtin Ylid	Nitro Bileşiği	Nitron
					

Çizelge 2.2. Oksijen merkezli alil anyon 1,3-dipoller

Oksijen Merkezli					
Nitros İmin	Karbonil Oksit	Karbonil İmin	Karbonil Ylid	Nitros Oksit	Ozan
					

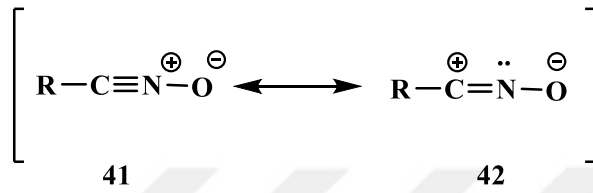
Çizelge 2.3. Nitril ve diazonyum grubu içeren propargil-allenil anyon tipi 1,3-dipoller

Nitril		Diazonyum	
	Nitril Ylid		Diazoalkan
	Nitril İmin		Azid
	Nitril oksit		Nitroz Oksit

Çizelge 2.1 de görüldüğü gibi, nitril oksit bileşikleri, propargil/allenil tipli 1,3-dipollerdir ve geometrik olarak doğrusal yapıya sahiptir. Bu yapıya sahip olan bileşikler

merkezi oksijene bağı azot atomundan oluşmuş ve bu azot atomu üçlü bağ ile bir karbon atomuna bağlanmıştır. Farklı fonksiyonel gruplar tek bağ üzerinden bu merkezi atoma bağlanmaktadır (Carruthers, 1990).

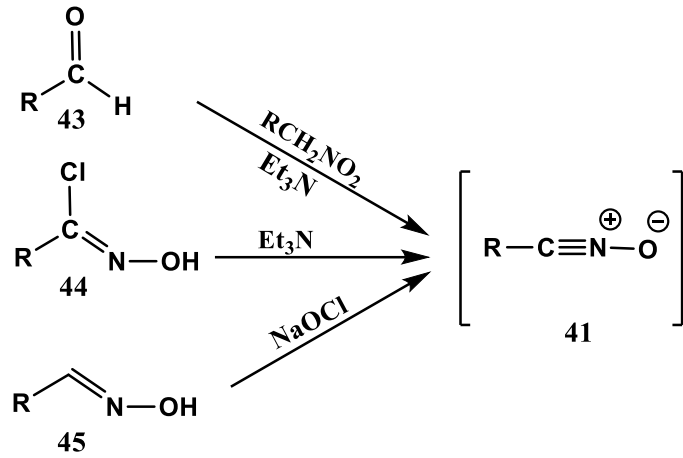
Nitril oksit, rezonans yapılarına sahiptir ve görüldüğü gibi bu yapılar 1,3-dipol karakterine taabidir (Mukaiyama ve Hoshino, 1960),(Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Nitril oksitli bileşiklerin rezonans yapısı

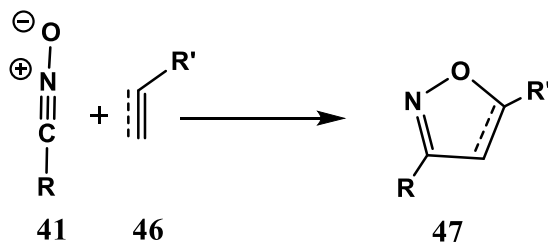
Nitril oksit bileşikleri birçok farklı yöntemlerle üretilmektedir (Şekil 2.14). Nitroalkandan elde edilen ürün bir nitril oksit bileşiğidir. Bu yapılan yöntem, Mukaima yöntemi olarak da adlandırılır (Mukaiyama ve Hoshino, 1960). Kullanılan yöntemlerin biri, hidroksil klorürlerden hidroklorik asitin bazla eliminasyonu ile elde edilen yöntemdir (Weidner-Wells ve ark., 2004).

Oksimler ve klorooksimler uygun aldehytlerden türetilbildiklerinden, nitril oksitlerin elde edildiği en yaygın öncüllerden biridir. Günümüzde oksimlerin hazırlanmasında kullanılan en basit ve uygun yöntem, bir baz varlığında aldehytin hidroksilamin hidroklorit ile yoğunlaştırılmasından elde edilir (Mineno ve Miller, 2003; Quan ve Kurth, 2004; Sammelson ve ark., 2000; Cheng ve Mjalli, 1998). Nitril oksitli bileşiklerin sentez yöntemleri şekil 2.14 de gösterilmektedir.



Şekil 2.14. Nitril oksitli bileşiklerin sentez yöntemleri

Oksim ve kloro oksim bileşikleri uygun aldehyitlerden elde edilmektedir. Bu reaksiyonlarda, bir baz varlığında aldehyitin hidroksilamin hidroklorit ile yoğunlaştırılmasından oksimli bileşikler elde edilebilir (Mineno ve Miller, 2003). Nitril oksit bileşiklerinin katılma reaksiyonları, iyi şekilde 1,3- dipolar siklokatılma reaksiyonları gösterebilmektedir. Alken yapılı moleküller, dienofilik tutucu bileşiklerdir. Nitril oksitler alken yapılı bileşiğin varlığında izoksazolinlere dönüşürler (Gothelf ve Jorgensen, 1998). Nitril oksitlerin siklokatılma reaksiyonları şekil 2.15 de gösterilmektedir.

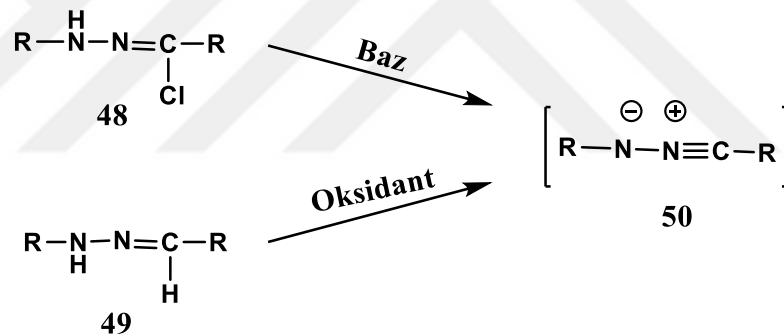


Şekil 2.15. Genel nitril oksitli 1,3- dipolar siklokatılma

Nitril oksitler, 1,1-disübstitüe alkenler varlığında ve 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyon yöntemleri ile sübstitüe izoksazolin bileşiklerini elde edilmektedir. Bu ürünlerin oluşum reaksiyonları regioselektif olarak ilerlemektedir ve elde edilen ürün 5,5-disübstitüe edilmiş üründür. Bu seçicilik, nitril oksitin en yüksek dolu moleküler orbitalini (HOMO) ve alkenin en düşük boş moleküler orbitalini (LUMO) göz önünde

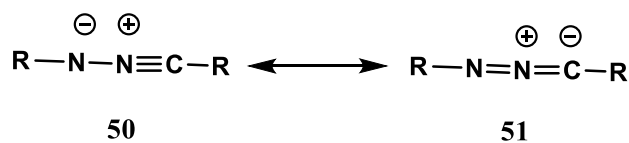
bulundurarak, bir sınır moleküler orbital (FMO) perspektifinden rasyonalize edilebilir (Houk ve ark., 1973). Organik kimyada nitril oksitlerin reaksiyonları ve özellikle 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri sentetik olarak büyük öneme sahiptir. Bu tepkimeler sonucu hem yeni bir heterosiklik bileşiği oluşmaktadır ve hem de aynı zamanda bir çeşitlilik noktasını meydana getirmektedir. Çeşitlilik kullanılan nitril oksitlerin çeşitliliğine bağlıdır.

Nitril imin bileşikleri ve onun türevleri, doğrusal yapıya sahipler ve sınıflandırmada propargil/allenil tip 1,3- dipol bileşiklerdir ve farklı metodlardan elde edilmektedir. Örneğin hidrazonil klorür bileşikleri bazik ortamda dehidroklor olduğu zaman nitril imin bileşikleri elde edilir. Hidrazonil yapıları oksidasyon yöntemi ile nitril imin bileşikleri elde edilir (Huisgen, 1963).



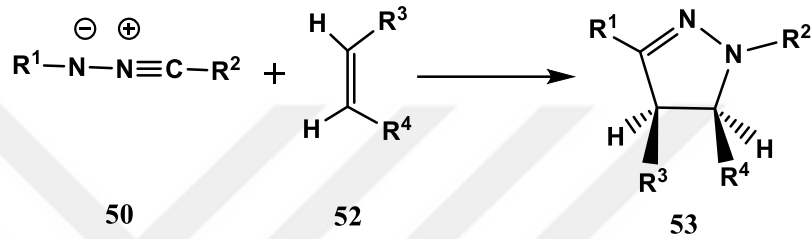
Şekil 2.16. Nitril imin sentez yöntemleri

Organik kimyada, moleküllerin sentezinde nitriliminler rezonans yapılarına sahip olduklarından dolayı reaktif araç şeklinde düşünülmektedir. Bu bileşiklerin verilen rezonans yapıları Şekil 2.17 de gösterilmektedir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Nitril iminin rezonans yapısı

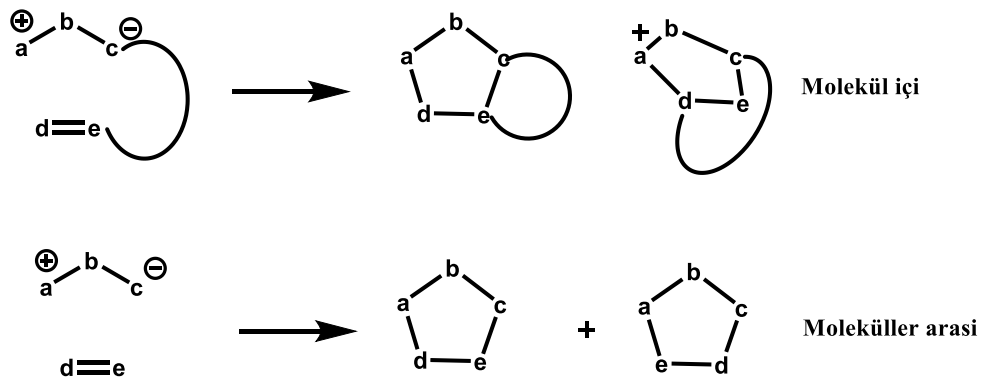
Nitril imin bileşiklerileri, alkenler ve alkin bileşikleri ile reaksiyon ortamında pirazolin ve pirazol ürünleri elde edilir. 1,3- Dipolar siklokatılma reaksiyonları ile nitril iminlerden beş üyeli heterosiklik sistemini oluşturabilirler (El-Samahy, 2015). Bu amaca varmak için alkenler, alkinler veya α , β -doymamış karbonil bileşikleri kullanılmaktadır. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında nitril iminler, regioselektif olarak katılmaktadır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Nitril iminlerin 1,3-dipolar siklokatılması

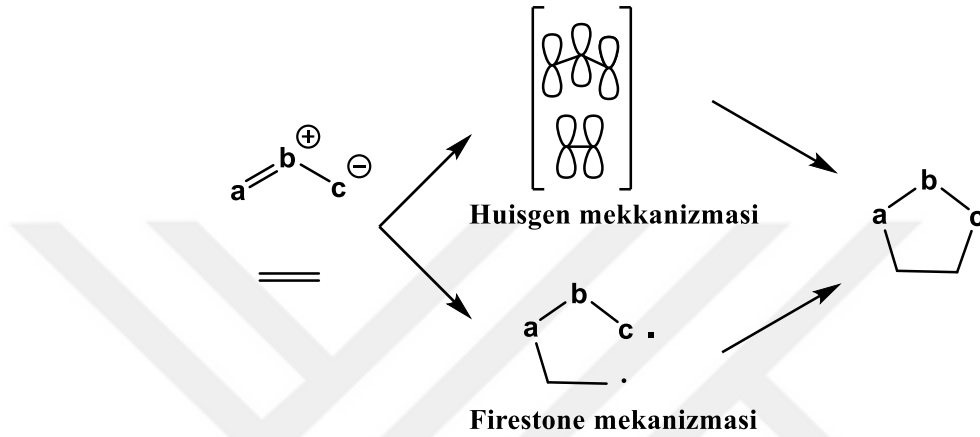
2.2.1.4. 2+3 veya 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları

1,3-Dipolar siklokatılma tepkimeleri, dipolarofil ile 1,3-dipol bileşiğin katılma reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar molekül içi ve molüküller arası olarak sınıflandırılmıştır.



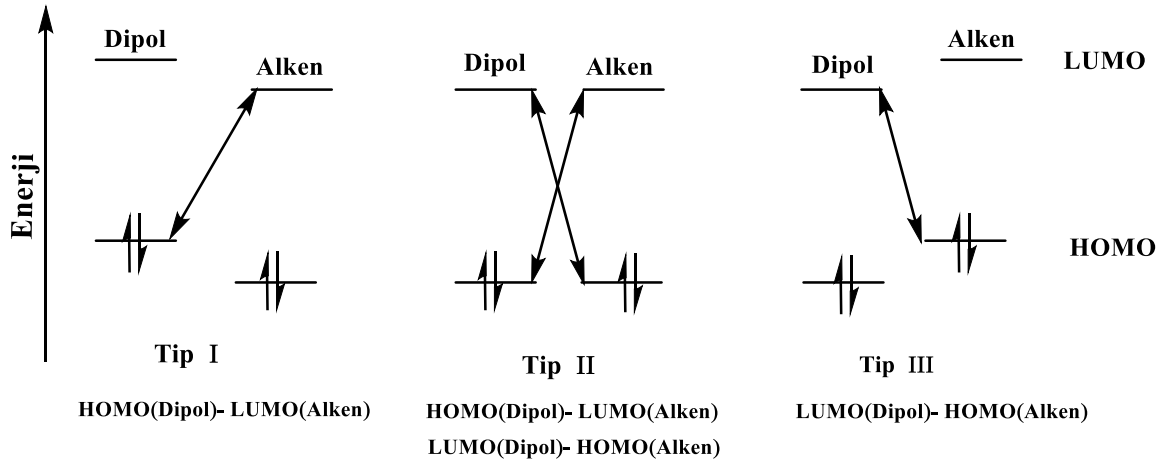
Şekil 2.19. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları

1,3-siklokatılma reaksiyonları 1968 yılında, Huisgen ve Firestone tarafından incelenmiştir. Huisgen mekanizmasına göre iki σ bağı 4 merkezli bir geçiş- halinde oluşmaktadır. Firestone mekanizması alternatif olarak ara ürün diradikal bir üründür. Bu mekanizmada elde edilen ürünlerin stereokimyası korunmadığı için kabul edilmemiştir.



Şekil 2.20. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonların mekanizmaları

Bu reaksiyonların geçiş halinin substratları üç tipe ayrılmıştır (şekil 2.21). Frontier Moleküler Orbital (FOM) ye göre HOMO en yüksek dolu ve LUMO en düşük boş molekül orbitaldir. 1,3-Dipol ve alken bileşikleri, bağlı olan fonksiyonel gruplara göre farklı bağıl enerjilerine sahipler ve bu enerjiler grupların elektron sağlayıcı yada elektron çekici olarak değiştirilmektedir. 1,3-Dipol bileşiklerinde, elektron sağlayıcı substituentler olduğu zaman HOMO enerjisini artmaktadır ve elektron çekici gruplar dipolarofilin LUMO enerjisini azaltır. Bu şartlarda tip I reaksiyonları hızlanır ve tip III reaksiyonları yavaşlar (Houk., 1973).



Şekil 2.21. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında sustman sınıflandırılması

Huisgen ve arkadaşlarının araştırmalar sonucu elde edilmiş mekanizmaya göre 1,3-dipol ürünün dört π elektron ve dipolarofil bileşikten iki π elektron reaksiyon oratamına birlikte, geçiş halinin elde edilmesiyle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını meydana getirmektedir. Genel olarak bu reaksiyonlar, $(4\pi + 2\pi)$ siklokatılma reaksiyonları olarak tanınmaktadır. Bu mekanizma çoklu deneyselle test edildi ve uyumlu mekanizma olarak kabul edildi.

Bu mekanizmada, katılma reaksiyonlarında yeni bağlar eş zamanlı oluşmaktadır ve reaksiyon sonu elde edilen ürünün stereokimyası muhafaza edilmektedir. Dipolarofil bileşiklerinin stereokimyası çok önemlidir. 1,3- Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının stereokimyası, reaksiyona katılan dipolarofil bileşiğin stereokimyasına bağlı olarak stereospesifiktir.

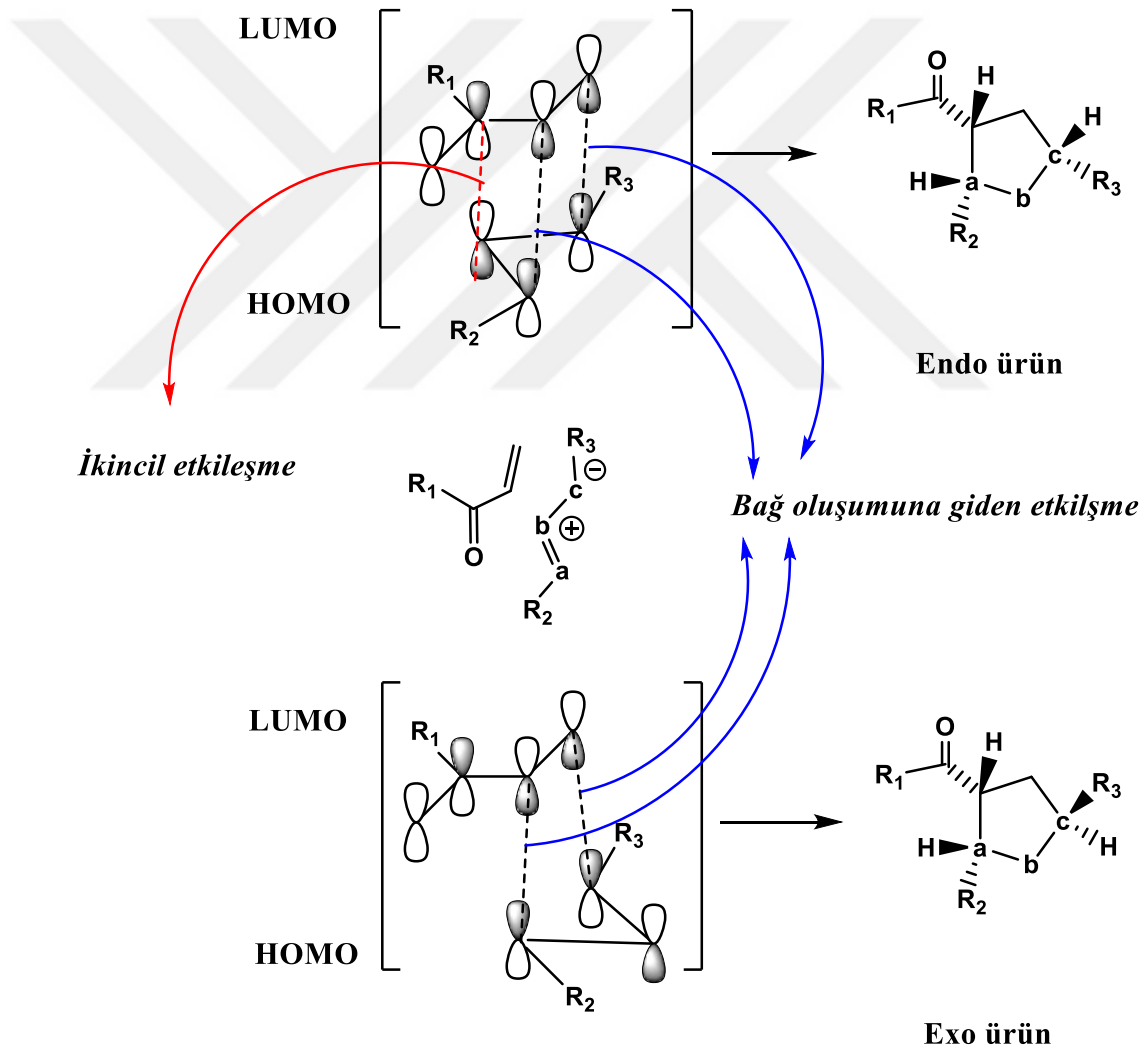
Uyumlu 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarda, Frontier Moleküler Orbital (FMO) enerjiye göre meydana gelen kombinasyon, reaksiyona katılan reaktantların düzenine bağlı olarak *ekzo* veya *endo* etkileşmesi adlandırılmaktadır. *Ekzo*, geçiş halinin π orbitali küçük sekonder etkileşmesidir. Bu etkileşme geçiş halindeki *ekzo* etkileşmesi ile dengelenmektedir.

1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonları seçicilik özeliğe sahiptir ve bu seçicilik endo ya da *ekzo* sterik etkileşimlere bağlıdır. Yani sekonder π orbitali bu reaksiyonlarda meydana gelen etkileşimlerde çok hayati öneme sahiptir.

1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında, katılan reaktanların yapılarına göre iki etkileşim oluşmaktadır (şekil 2.18).

1- $\text{LUMO}_{\text{Dipol}} - \text{HOMO}_{\text{Dienofil}}$

2- $\text{LUMO}_{\text{Dienofil}} - \text{HOMO}_{\text{Dipol}}$

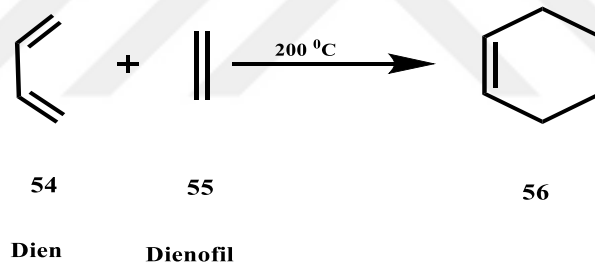


Şekil 2.22. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında Endo ve *ekzo* ürünlerin oluşum mekanizması

2.2.1.5. 2+4- Siklokatılma reaksiyonu

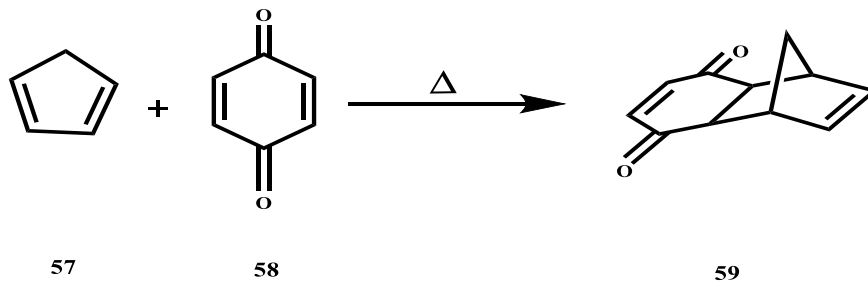
Siklokatılma reaksiyonları için en çok kullanılan yöntemlerden biri 2+4 siklokatılma reaksiyonudur. Bu aynı zamanda Diels-Alder reaksiyonları olarak da adlandırılır. Bu reaksiyon 6 üyeli siklo bileşiği elde etmek için bir dien ve bir dienofil arasında oluşmaktadır. Diels-Alder reaksiyonları, dien bileşiklerinin katılma sırasında *cis*-konjuge bağ yapısında olan dört π elektronları ve dienofil bileşiklerin karbon-karbon ikili veya üçlü bağ içeren iki π elektronlarının etkileşmesi sonucu (4+2) halkalaşma reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar, polisiklik olarak 4 stereojenik merkez oluşturabilir (Pindur., 1993).

Sentetik organik kimyada Diels-Alder reaksiyonu, yüksek stereokontrol ile stereoselektif karbon-karbon bağı oluşturma amacıyla kullanılmaktadır. Örneğin, eten ve 1,3-butadien bileşiği arasında gerçekleşen termal reaksiyonu Diels-Alder reaksiyonu olarak gösterilmektedir(Kaya., 2011), (Şekil 2.23).



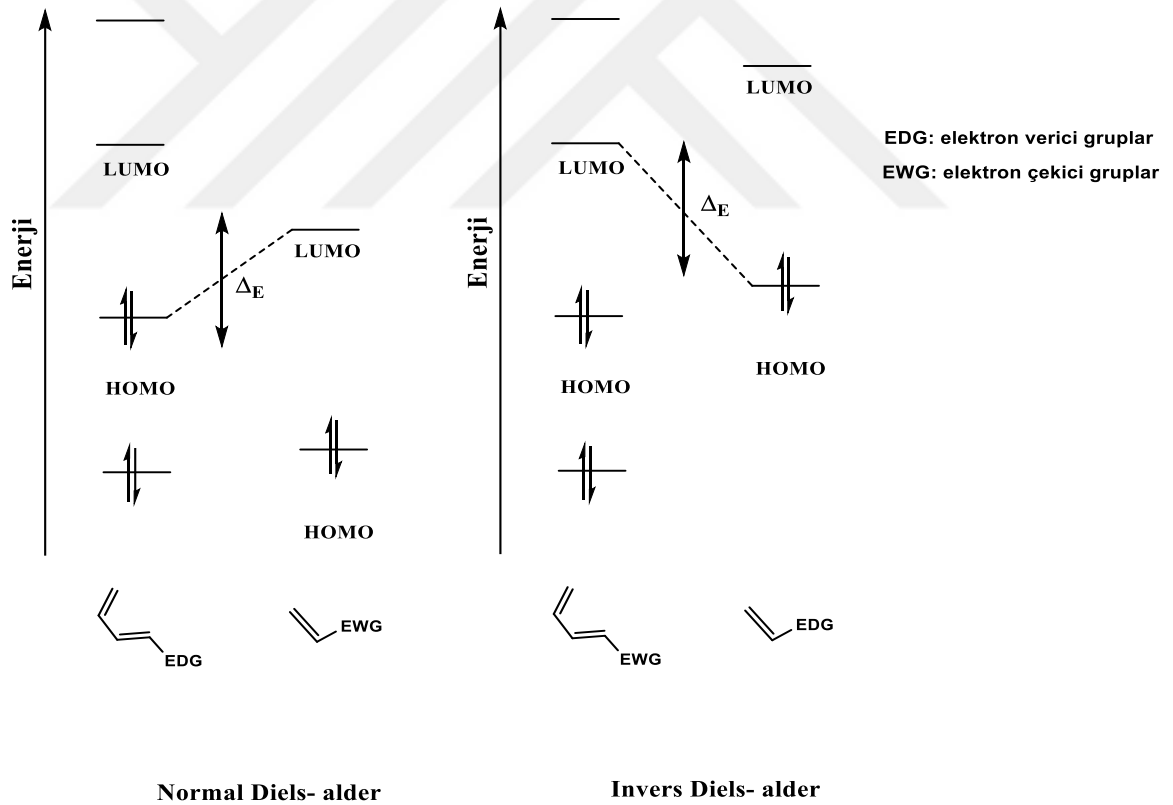
Şekil 2.23. Genel Diels-Alder reaksiyonu

Diels-Alder reaksiyonu, halkalı bileşikler elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Şekil 2.24 da görüldüğü gibi, siklopentadienin *p*-benzokinon ile tepkimesinden üç halkalı bileşik elde edilir.



Şekil 2.24. Siklopentadien ve *p*-benzokinon arasındaki termal Diels-Alder reaksiyonu

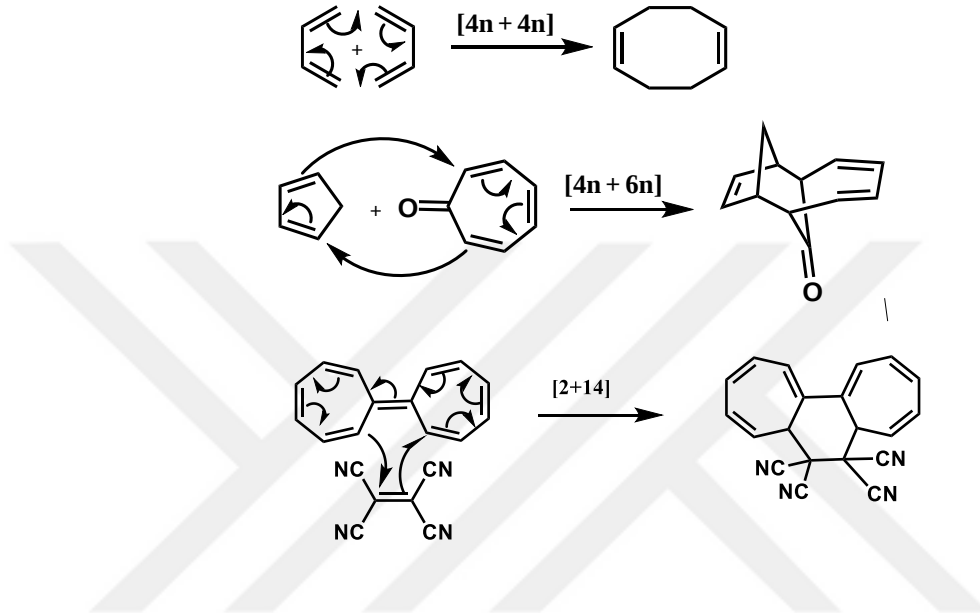
Genelde siklokatalıma reaksiyonlarında, reaktiflerin HOMO ve LUMO Moleküler Orbitallerinin arasında ki etkileşim yeni bağlar oluşmaktadır. Diels-Alder reaksiyonunda, dienin HOMO ve dienofilin LUMO orbitalerinin arasında etkileşim meydana gelmektedir. Eğer elektron verici gruplar (EDG) diene ve elektron çekici gruplar (EWG) dienofile bağlıysa reaksiyon hızı artar. Ama bazen bu etkileşme ters olabilir, yani dien bileşiğinin LUMO' su ve dienofilin HOMO orbitaler arasında etkileşme olabilir. Bu reaksiyonlar İnvers-Diels-Alder reaksiyonu olarak adlandırılır. İnvers-Diels-Alder reaksiyonunda eğer elektron verici gruplar (EDG) diene ve elektron çekici gruplar (EWG) dienofile bağlıysa tepkimenin hızı yavaşlar (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. Normal Diels-Alder ve İnvers Diels-Alder reaksiyonların FMO etkileşimleri

2.2.1.6. Diğer Siklokatılma tepkimeleri

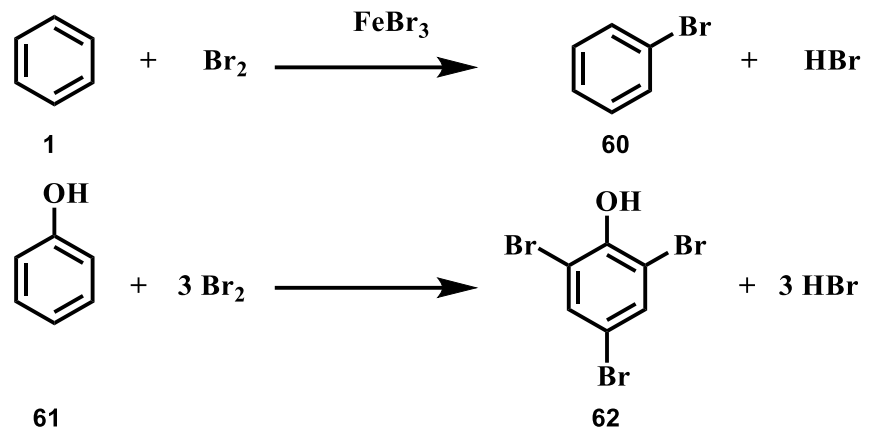
Bu siklo katılmalara aşağıdaki 4+4 ve 4+6 siklokatılmalar verilebilir.



Şekil 2.26. 4+4 ve 4+6 siklokatılmalar tepkimeleri

2.3. Bromlanma tepkimeleri

Bromlu bileşikler amaçlanan bileşikler için ara ürünlerdir. Bromlu bileşikler aynı zamanda pek çok mekanizmaların açıklanmasında kullanılır. Aromatik bileşikler elektrofilik aromatik yer değiştirme yoluyla elde edilir. Bu tepkimelerde aromatik halka elektronca ne kadar zenginse tepkimeler o derece hızlı ve kolay gerçekleşir. Örneğin, benzenin bromlanması katalizör varlığında gerçekleşirken, fenol katalizörsüz olarak gerçekleşir. Hatta fenol halkasına 3 adet brom hidrojenle yer değiştirir (Solomon TWG., 2016). Bromfenol gibi pek çok bromlu doğal ürün bulunmaktadır. Dolayısıyla, bromfenollerin sentezlerinde bromlama tepkimeleri yapılır (Gribble., 2010.; Balaydin, 2009 ve 2012, Bayrak., 2017.; Rezai., 2018).



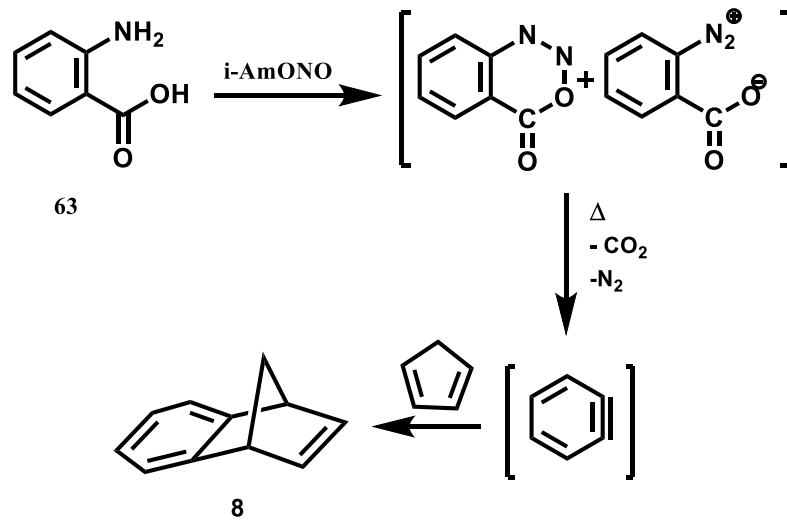
Şekil 2.27. Bromofenollerin bromlanma tepkimeleri

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Siklokatılma ürünlerin sentezi

3.1.1. Benzonorbornadienin sentezi

Benzonorbornadien (**8**) ve türevleri bisiklik alken bileşikler olarak ifade edilebilir. Bu bileşik, bazı mekanik özellikleri ilginç araştırmaların olasılığını ortaya koymaktadır (Dastan., 2005; Barkhash., 1984.; Adiloglu., 2018.; Menzek ve Gökmen, 2003). Bileşik **8** in sentezi için, genelde çıkış bileşikler olarak izoamilnitrit ve antranilik asit (**63**) kullanılır. Dolayısıyla, bu bileşik **8** Şekil 3.1 de gösterildiği gibi sentezlendi. Bileşik **8** literatürde bilinmektedir ve bilinen yöntemlere göre sentezlendi (Tanida ve ark., 1966). Sentezlenen Benzonorbornadien bisiklo bileşikleridir ve NMR spektrumları **Ek 1.1-1.2**'de bulunmaktadır. Bu bileşiğin ¹H-NMR spektrumundaki 2.37 ppm ve 3.96-3.92 ppm'deki pikler sırayla köprübaşı ve köprü hidrojenlerine ait olup, yukarı alanda AB sisteminin varlığı bileşik **8**'in sentezlendiğinin ispatıdır. Bu bileşiklerin NMR spektrumları önerilen yapıyla uyum içerisindedir.

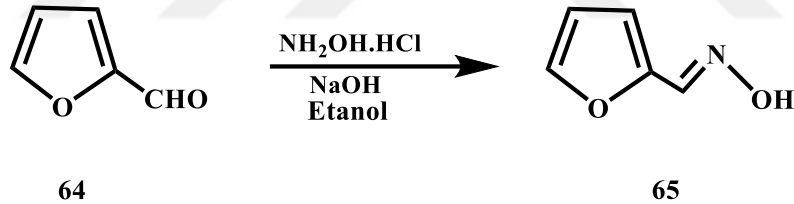


Şekil 3.1. Benzonorbornadienin (**8**)in sentezi

Benzonorbornadienin izole çift bağına 1+3 dipolar ve 2+4 invers Diels-Alder tepkimeleri incelenmiştir (Kocak., 2016; Adilğlu, 2018; Adioğlu Ph D., 2018). Adiloğlu nun benzonorbornadien ile norbornadine siklokatılmalarla ilgili çalışmalarından bazıları bu çalışmada da yapılmıştır. Bunun yanında birçok siklokatılma ürünü yenidir.

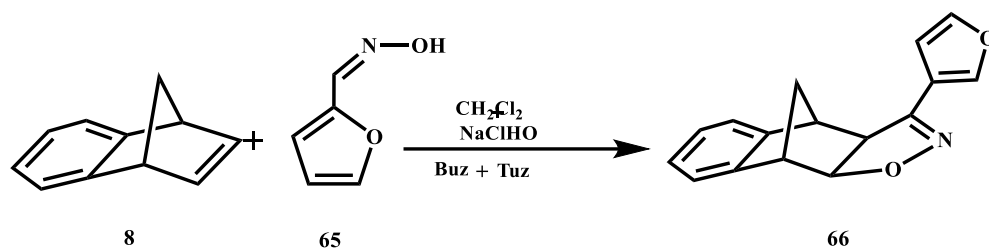
3.1.2. Bileşik (E)-furan-2-karbaldehid oksimin sentezi

Aşağıda belirtildiği gibi bileşik **65**'i sentezlemek için çıkış bileşiği olarak **64**'ten sentezlenmesi gerekir. Bu amaçla bileşik **65** literatüre (Lit.) göre sentezlendi (Şekil 3.2). Sentezlenen bileşikleşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu **Ek 1.3**'da bulunmaktadır.



Şekil 3.2. (E)-Furan-2-karbaldehid oksimin (**65**) sentezi

Oksim yapıları bileşiklerden oluşan nitril oksitlerin siklokatılma tepkimeleri çok kişi tarafından araştırılmıştır (Quan ve kurt., 2004). Biz de bu amaçla sentezlediğimiz oksim bileşiği **65** ile benzonorbornadienin siklokatılma tepkimesinden bileşik **66** yı elde ettik (Şekil 3.3). Bu tepkime NaOCl ve CH_2Cl_2 ortamında 24 saat içerisinde tamamlandığı gözlemlendi. Beyaz renkli katı ürün iyi verimle (% 95) sentezlendi.

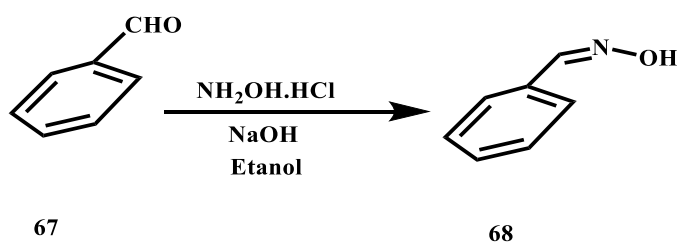


Şekil 3.3. Bileşik **66**'nın sentezi

Bileşik **66** nın ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları **Ek 1.4 ve 1.5**'de bulunmaktadır. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda furan halkasındaki hidrojenler 7.59, 6.86 ve 7.56 ppm lerde bs, beşli halkadaki OCH ve CCH hidrojenleri sırayla 4.92 ve 3.75 ppm lerde d ($J = 8.0$ Hz), olarak rezonas olmaktadır. Köprü başı hidrojenleri 3.74 ve 3.68 bs, köprü hidrojenleri 2.05 ve 1.97 ppm lerde bd ($J = 10.0$ Hz) olarak bir AB sistemi vermektedirler. ^{13}C -NMR spektrumundaki pikler dahil diğer pikler yapıyla uyum içerisindedirler.

3.1.3. Z- Benzaldoksim (**68**)' ın Sentezi ve onun benzonorbornadienen ile tepkimesi

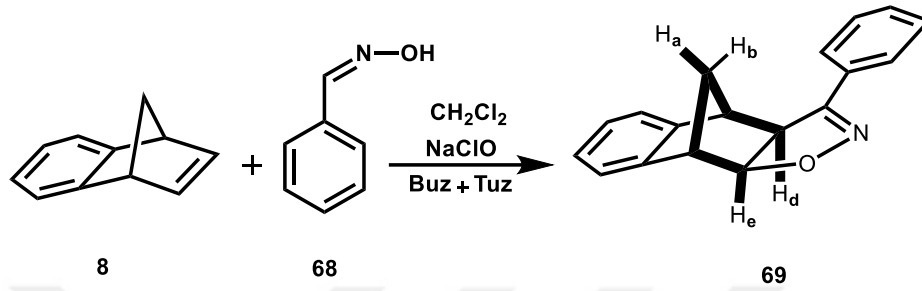
Benzaldoksim (**68**) bileşiği etanol içinde hidroksilamin ile yüksek verimle elde edildi (Şekil 3.4). Bu bileşiğe ait NMR spektrumları **Ek 1.6-1.7**'de olup, önerilen yapılarla uyum içerisindedirler



Şekil 3.4. Bileşik benzaldoksim **68**'in sentezi

Bileşik **68**'in siklokatalıma tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (3.1.2)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **68**, benzonorbornadienen ile CH_2Cl_2 ve sodyum

hipoklorit çözeltileri kullanıldı. Siklokatılma ürünü **69** beyaz renkli katı olarak elde edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Bileşik **69**'un sentezi

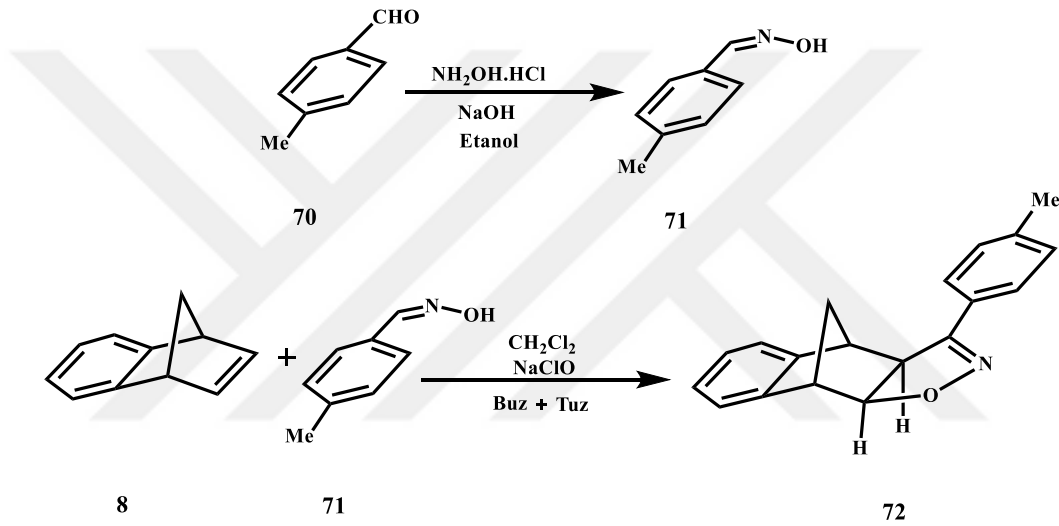
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda beşli halkadaki tipik OCH ve CCH hidrojenleri 4.96 ve 3.81 ppm lerde bd ($J = 8.1$ Hz) ve köprübaşı hidrojenleri de 3.74 ve 3.59 bs olarak rezonans olmaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumun daki pikler dahil olmak üzere diğer pikler yapıyla uyum içersindedir. Bileşiğin 2.05 ve 1.94 ppm lerde bd ($J = 9.9$ Hz) olarak rezonans olan pikler köprü hidrojenlerine ait olup bir AB sistemi vermektedir. Bu piklerden daha yukarı alanda rezonans olan AB sisteminin B kısmında daha büyük bir etkileşmenin olduğu gözlenir. Bu pik molekülde bir H_d ve H_e hidrojenleriyle **W** etkileşmesi yapan H_a hidrojenine ait olmalıdır. Ayrıca, bu bileşiğin COSY spektrumunda da **W** etkileşmesi de gözlenmektedir.

3.1.4. Para-Sübstitüe benzaldoksimlerin sentezi için genel metot (GM1)

Reaksiyon balonuna (100 mL lik) hidroksilamin hidroklor ürün ($\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$) (60 mmol) sudaki (40 mL) çözeltisi konuldu. Karışım NaOH çözeltisi (%10) ile nötürleştirildi (pH = 6-7). Nötürleştirilen karışım içerisine, para-sübstitüe aldehitin (**70**, **73**, **76**, **79** ve **96**) (50 mmol) etanol içerisindeki çözeltisi, yavaş yavaş eklendi. Tepkime karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC ile reaksiyon takip edildi. Yaklaşık 1 saat karıştırıldıktan sonra etanol döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı, metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik faz alınıp ve su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Aldoksimler (**71**, **74**, **77**, **80** ve **97**) % 85-95 verimle elde edildiler. Elde edilen ürünler etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

3.1.5. Siklokatılma ürünü 72 nin sentezi

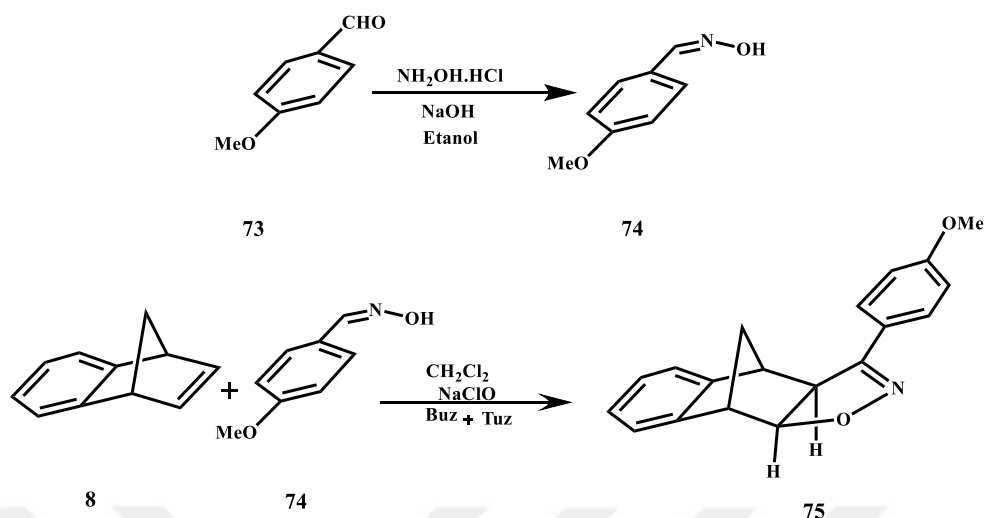
Bileşik 72'nin siklokatılma tepkimesi aşağıda tanımlanan standart (3.1.4)'tepkimeye göre yapıldı. Oksim 71, tepkime ortamında nitril oksite dönüşür ve oluşan bu nitril oksit benzonorbornadienle (8) *ekzo* taraftan 1,3-dipolar katılmayla bileşik 72'yi oluşturmuştur. Bileşik 72 nin NMR spektrumları Ek-13 ve Ek-14 de bulunmaktadır. NMR verileri ileri sürülen yapıyla uyum içersindedir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Bileşik 72'nin sentezi

3.1.6. 4-Metoksibenzaldoksimin sentezi ve benzonorbornadien ile tepkimesi

Bileşik 74, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) ve 4- metoksibenzaldehit (73) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir. 4-Metoksibenzaldoksimin şeffaf viskos sıvı olarak elde edilmiştir (Şekil 3.7).



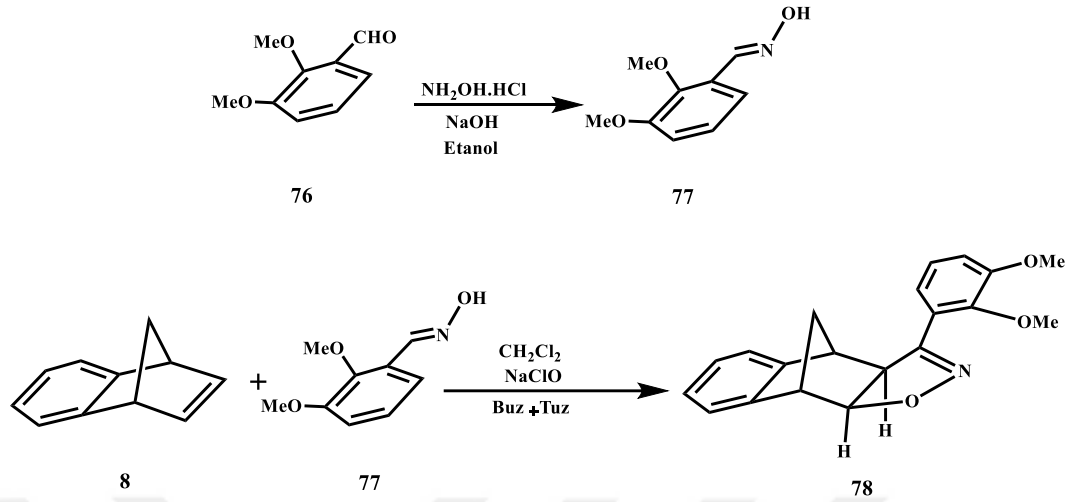
Şekil 3.7. Bileşik 75'in sentezi

Şekil 3.7 de görüldüğü gibi hidroksil amin (74) tepkime ortamında nitril oksite dönüşür ve oluşan bu nitril oksit benzonorbornadienle (8) ekzo yönden 1,3-dipolar katılmayla bileşik 75'i oluşturmuştur. Bileşik 75 NMR spektrumları **Ek-17** ve **Ek-20** de bulunmaktadır.

Bileşikte her bir aromatik halkada 4 olmak üzere toplam 8 tane hidrojen atomu bulunmaktadır. Bunlardan bir halkadaki hidrojenlerin her biri farklı, diğer halkadaki iki farklı hidrojen ^1H -NMR spektrumunda bir AB sistemi vermektedir. Bu sistemin B kısmı diğer aromatik hidrojenlerin pikleriyle çakışmaktadır. Beşli halkadaki hidrojenler d, köprü başı hidrojenleri bd ve köprü hidrojenleri de d olarak bir AB sistemi vermektedir. Ayrıca bu bileşiğin COSY NMR spektrumundan da görülebileceği gibi, köprü hidrojenlerinden aromatik halka tarafındaki hidrojeninde bir W etkileşmesi vardır. ^{13}C -NMR pikeri de dahil olmak üzere tüm NMR verileri ileri sürülen yapıyı desteklemektedir.

3.1.7. 2,3-Dimetoksibenzaldoksim 78'in benzonorbornadien ile tepkimesi

Siklokatılma ürünü 78 bileşiği, yüksek verimle sentezlenen oksim 77 nitril oksit türevi ile siklokatılma tepkimesi sonucunda elde edildi (Şekil 3.8). Bu bileşiklere ait NMR spektrumları **Ek 1.22-1.23**'te bulunmaktadır.

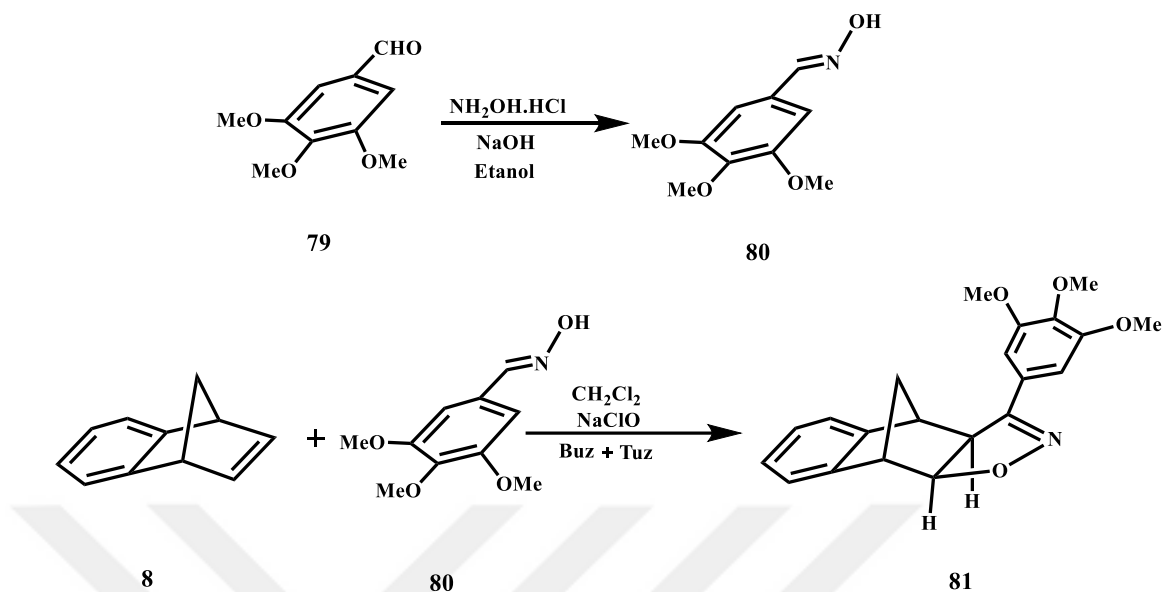


Şekil 3.8. Bileşik 78'in sentezi

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki iki metoksitli benzen halkasında bulunan üç hidrojenin pikleri incelendi. Bu hidrojenlerden birine göre meta konumda olanlar ortadakiyle iki farklı AB sistemi vermelidir ve birbirleriyle meta etkileşmelidir. Bu hidrojenler 7.31 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.9, 1.6$ Hz) ve 7.00 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 7.9, 1.6$ Hz) ppm lerde rezonans olmaktadır. Ayrıca, köprü hidrojenlerinden daha yukarı alanda [1.89 ppm (dt, AB sisteminin B kısmı, $J = 10.0, 1.5$ Hz,)] rezonans olan hidrojenin piki daha geniştir. Dolayısıyla, bu hidrojen **W** etkileşmesi yapmıştır ve o aromatik halka tarafındaki olmalıdır. Bu sistemlerde **W** etkileşmelerinin gözlenmesi siklokatalımların *ekzo* yönden olduğunu da göstermektedir. NMR spektrumlarındaki diğer pikler de dahil olmak üzere tüm pikler yapıyı desteklemektedir.

3.1.8. 3,4,5-Tri metoksibenzaldoksım 81' in Sentezi ve onun benzonorbornadienen ile tepkimesi

Bileşik 80, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) ve 3,4,5- tri metoksibenzaldehit (79) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir (Şekil 3.9).



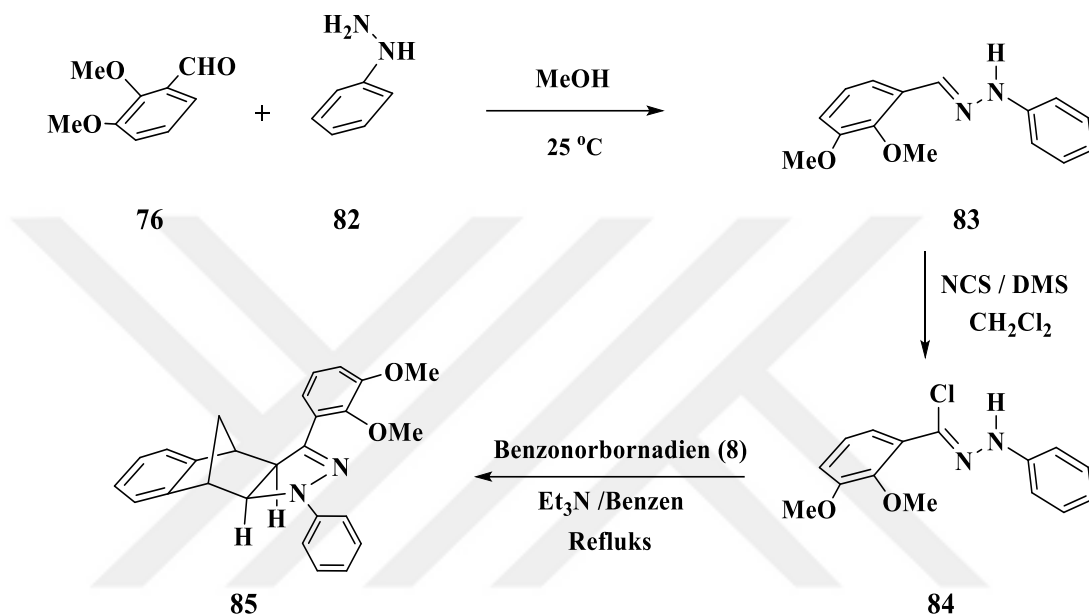
Şekil 3.9. Bileşik **81**'in sentezi

Şekil 3.9 de görüldüğü gibi oksim **80** nitril oksite dönüşerek benzonorbornadienle (**8**) ekzo olarak 1,3-dipolar katılmayla bileşik **81**'i oluşturmuştur. Bileşik **81** in NMR spektrumları **Ek-25** ve **Ek-26** de bulunmaktadır. Bileşiğin üç OMe li aromatik halka, simetrik olduğundan, halka üzerindeki ikişer hidrojen ve OMe ler ayındır. Bu halkadaki hidrojen ve OMe ler sırayla 7.01 (s, 2H), 3.93 (s, 6H) ve 3.90 (s, 3H), olarak rezonans olurlar. Diğer aromatik halkadaki dört hidrojen δ 7.28-7.23 ve 7.17-7.12 ppm aralıklarında m (multiplet) olarak rezonans olurlar. ^{13}C -NMR spektrumundaki piklerle birlikte diğer piklerde yapıyla uyum içersindedir.

3.1.9. Siklokatılma ürünü **85**' in sentezi

Bundan önceki bölümde benzonorbornadienin bazı nitril oksitlerle tepkime ürünleri incelendi. Nitril oksitler gibi nitril iminler de 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri verirler (Şekil 3.10).

Benzonorbornadien nitrilamin ile reaksiyonu gerçekleştirmek için önce aldehit **76** ile fenil hidrazininin tepkimesinden hidrazon **83** elde edildi. Bu bileşiğin DMF ve NCS varlığında hidrazonail klorür **84** elde edildi. Hidrazonail klorür ile benzonorbornadienin Et_3N le tepkime sonucu bileşik **85** elde edildi.



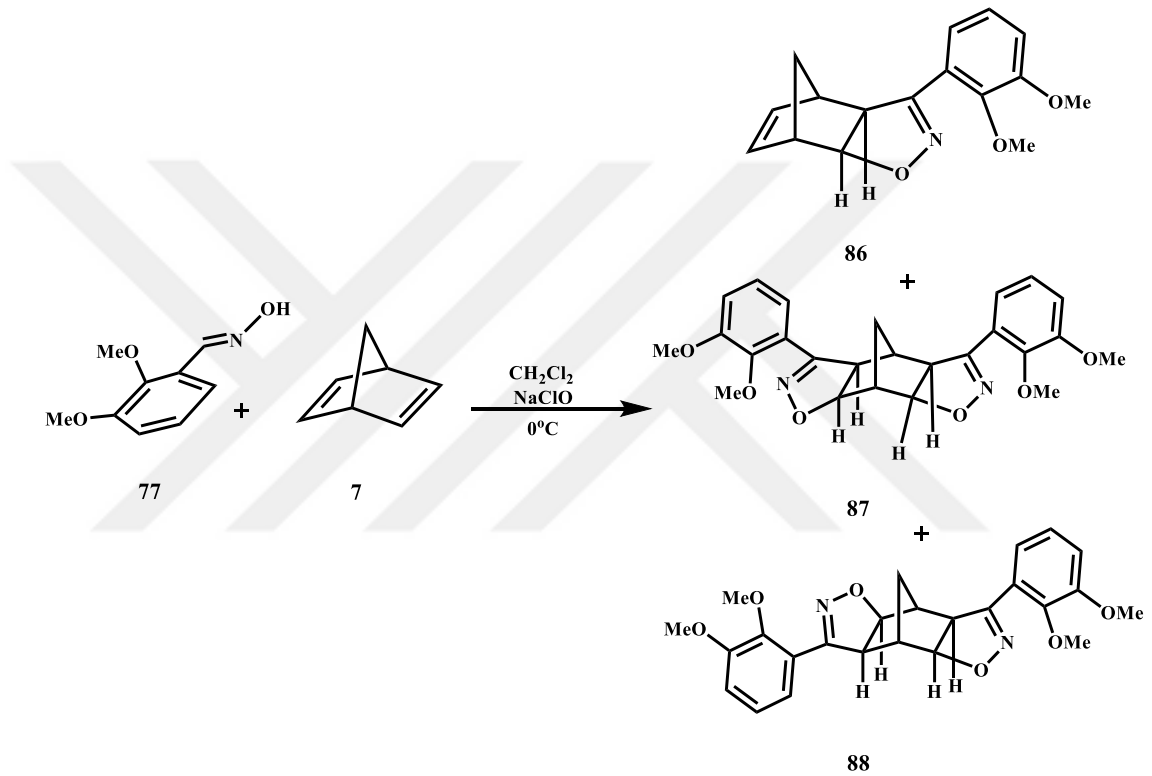
Şekil 3.10. Siklokatılma ürünü **85** in sentezi

Bileşik **85**'in NMR spektrumları **Ek 1.29** ve **1.30**'de bulunmaktadır. Molekülde 3 tane aromatik halka bulunmakta olup azota bağlı fenil halkasında simetriden dolayı 3 farklı hidrojen bulunmakta olup, diğer aromatik halkalardaki hidrojenlerin her biri farklıdır. Bu hidrojenlerin pikleri aromatik bölgede bulunmaktadır.

Pirazol halkasındaki 2 hidrojen 4.37 ve 4.10 ppm lerde d (dublet), OMe nin hidrojenleri 3.95 ve 3.86 ppm de s (singlet), Köprü başı hidrojenleri 3.89 ve 3.60 ppm lerde bd olarak rezonans olmaktadır. Köprü hidrojenleri ise 1.92 ppm de d, 1.92 ve 1.84 ppm lerde bir AB sistemi vermektedir. Bileşik **85** in ^{13}C -NMR spektrumları da yapı ile uyum içerisindedir.

3.1.10. 2,3-Dimetoksibenzaldoksimin norbornadien ile tepkimesi

Norbornadiendeki eşdeğer çift bağlar da benzonorbornadiendeki izole çift bağ gibi gerilimlidir. Norbornadien ile 2,3-dimetoksibenzaldoksimin tepkimesi yapıldı. Tepkimede bileşiğin tek veya her iki çift bağına katılma olabilir.



Şekil 3.11. Bileşik **86-88**'in sentezleri

Norbornadiene göre aldoksim, yaklaşık 1 ekv aldığı anda mono katılma ürünü **86** ve daha yüksek oranda aldığı zaman 2 tane dikatılma ürünleri **87** ve **88** elde edildi. Mono katılma ürünün NMR spektrumları **Ek 1.31** ve **1.32**'de bulunmaktadır.

Mono katılma ürünü **86** nın ^1H -NMR spektrumunda onun aromatik halkasındaki 3 hidrojen sırayla 7.21 ppm de (dd) AB sisteminin A kısmı, 7.07 ppm de (t) ve 9.97 ppm de (dd) AB sisteminin B kısmını vermektedir. Burada 2 tane AB sistemi olmalıdır. Bunların komşu hidrojenleri arasındaki etkileşme sabitleri 8 Hz ve meta etkileşme sabiti ise 1.7 Hz dir. İki AB sisteminden birinin B kısmı ile diğerinin A kısmının çakışma

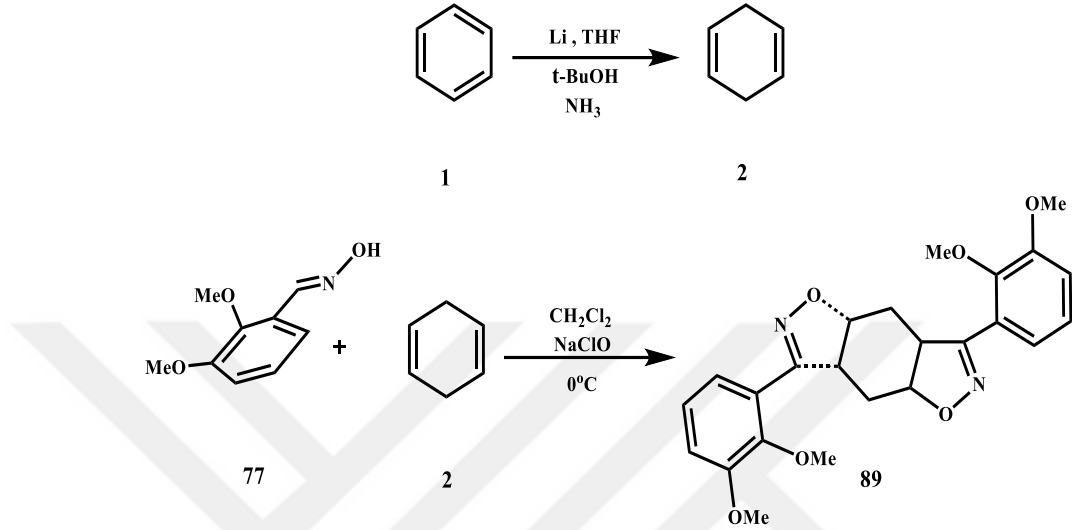
sonucu t görünümünde bir pik gözlenmektedir. Olefinik hidrojenler 6.25-6.04 ppm lerde bir AB sistemi vermiştir. Beşli halkadaki hidrojenler ise 4.94 ve 4.02 ppm lerde d (dublet) olarak rezonans olmuştur. Köprü hidrojenleri 1.71 ve 1.57 ppm lerde bd olarak AB sistemi vermektedir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumları da yapı ile uyum içerisindedir.

Dikatılma ürünlerinde de *ekzo* seçicilik olduğundan dolayı katılmalar *ekzo* olup, simetrik yapıda 2 ürün olabilir. Bu ürünlerden, birisinde köprü hidrojenleri eşdeğer, diğerinde ise eşdeğer değildir. Bu ürünlerin alifatik bölgelerindeki ^{13}C -NMR spektrumlarında metoksit karbonlarına ait pikler hariç, birinde 5 pik, diğerinde ise 4 pik olacaktır. Aynı şekilde ^1H -NMR spektrumlarında köprü hidrojenleri, birinde 2 ve diğerinde 1 olacaktır. Dolayısıyla, bu şekildeki onların NMR verileri hangi bileşiğin hangi yapıda olduğunu göstermektedir.

3.1.11. Sikloheksadienin p-metoksibenzaldoksim ile tepkimesi

1,4-Sikloheksadien, norbornadienin 1,4-metano veya CH kısmının olmadığı yapı olarak düşünülebilir. Benzenden çıkarak 1,4-sikloheksadien ılıman şartlarda elde edildi. Sikloheksadienin 2,3-dimetoksibenzaloksimden oluşan nitril oksitle tepkimesinden dikatılma ürünü **89** kristallendirme ile elde edildi. Bileşik **89**'un NMR spektrumları **Ek 1.37-1.38**'de bulunmaktadır. Bileşik simetrik yapıdadır. Simetrik katılma ürünleri dört tane olabilir. Sterik etki dikkate alındığında beşli halkaların trans olduğu kabul edildi. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda aromatik halkalarındaki hidrojenler 7.68 ve 7.01 ppm lerde d olarak bir AB sistemi vermektedir. Sikloheksan halkasındaki OCH, CCH ve CH_2 hidrojenleri sırayla 4.90-4.82, 4.06-3.99 ve 2.27-2.08 ppm aralıklarında m olarak rezonans olmaktadır. Beşli halkadaki hidrojenler komşu karbondaki CH_2 hidrojenleri ile etkileşmedir. Dolayısıyla, bu hidrojenlerin hepsi m olarak rezonans olmuşturlar. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda beşi aromatik ve üçü de alifatik bölgede olmak üzere 8 adet pik gözlenmektedir. Alifatik bölgede dört pik olmalıdır. Bileşiğin HMQC spektrumu (1.39 ve 1.40) alındı. Bu spektrumdan da görüleceği gibi OCH piki CDCl_3

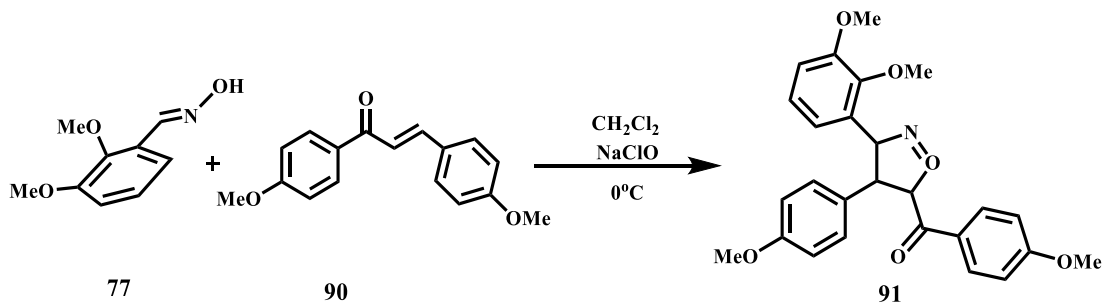
pikiyle çakışmış olup, bu pikin 77.32 ppm de rezonan olduğu belirlend. Diğer NMR pikleri de dikkate alındığında bileşiğin **89** yapısında olduğu kabul edildi.



Şekil 3.12. Bileşik **89**'un sentezi

3.1.12. 2,3-Dimetoksibenzaldoksimin bileşik **90** ile siklokatılma tepkimesi

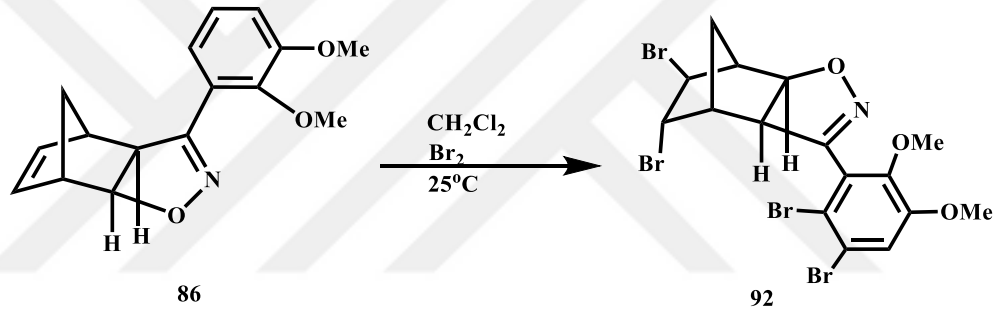
Bileşik **90** bir α,β -doymamış bir bileşiktir. Bu tip bileşiklerdeki çift bağlar da 1,3-dipolar katılma tepkimeleri vererek izoksalin yapısında ki bileşikler oluşturabilir. Oksim **77** ile bileşik **90** nın tepkimesinden bileşik **91** elde edildi (Şekil 3.13). Bileşik **91**'e ait NMR spektrumları Ek 1.41 ve 1.42'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.13. Bileşik **91**' in sentezi

3.1.13. Monokatılma ürünü 86'nın bromlanması

Mono katılma ürünü **86** bir norbornen türevidir. Norbornen, norbornadien ve benzonorbornadiene gibi yapılar daki konjuge olmayan çift bağlar gerilimlidir. Bu çift bağların Br₂ gibi reaktiflerle iskelet düzenlemesi gözlenir (Barkhash., 1984, Tutar., 1996 ve 2002, Daştan., Menzek., 2003, 2004 ve 2006). Bileşik **88** benzer yapıların bromlanmasında bir iskelet düzenlenmesinin olmadığı gözlenmiştir (Adiloğlu Ph D., 2018). Bileşik **86** nın bromlanmasında benzer ürünlerin oluşup-oluşmayacağı da önemlidir. Bu amaçla, bileşik **86** nın aşırı Br₂ ile tepkimesi aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Bileşik **92**'nin sentezi

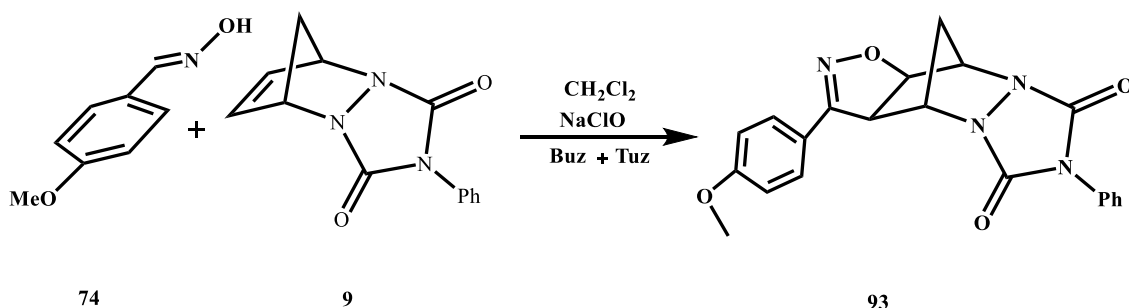
Bileşiğin ¹H, ¹³C, HMQC ve COSY spektrumları dikkate alındığında benzen halkasında bir tane CH hidrojenin olduğunu ve 2 tane de Br olduğunu gösterir. Çünkü ¹H ve ¹³C-NMR spektrumlarında bir tane aromatik CH ait piki vardır. Brom moleküldeki çift bağın yanısıra elektronca zengin aromatik halkaya da katılmıştır. Beşli halkadaki hidrojenler diğer bileşiklerde de gözlemlendiği gibi 4.80 ve 4.24 ppm lerde d, 4.35 ve 3.73 ppm lerde t (CHBr a ait), 2.91 ve 2.54 ppm köprübaşı, 2.12 ve 2.03 ppm deki bir AB sisteminin köprü hidrojenlerine ait piklerdir. Beşli halkadaki hidrojenler, daha yukarı alanda pik veren köprü hidrojeni ile etkileşmesi görünmektedir. Dolayısıyla, bu hidrojen **W** etkileşmesi yaptığında daha yukarı alanda rezonans olan köprü hidrojeni, Br tarafında olan hidrojen olmalıdır. Yine bileşiğin COSY spektrumundan 3.73 ppm de rezonans olan CHBr deki hidrojenin piki, daha aşağıda alanda olan köprü hidrojenin piki ile etkileşirken, diğer CHBr ait pikin bu pik ile etkileşmediği gözlenmektedir. Dolayısıyla, köprü hidrojeni

ile etkileşen CHBr daki Br, beşli halka hidrojeni ile aynı yönde ve diğer Br la trans olmalıdır.

Beşli halkadaki CCH hidrojeni ile 4.35 ppm deki CHBr piki de yukarı alandaki köprübaşı hidrojenine ait pik (2.91 ppm) ile etkileşmesinden dolayı, bu iki hidrojen bu köprüye göre visinal olmalıdır. Ayrıca, daha aşağı alandaki CHBr daki hidrojen, köprü hidrojen ile γ -Gauche etkileşmesi sonucu daha aşağı alanda kaymış olur. Her iki hidrojenin daha aşağı kaymış olması bu etkileşmeyi desteklemektedir. Aromatik halkadaki CH hidrojeni daha aşağı alandaki metoksit piki ile etkileştiğinden bu CH metoksit ile visinal konumunda olmalıdır. Bu verilere dayanarak molekülün yapısı şekil 3.14 deki gibi olduğu kabul edildi.

3.1.14. 2, 3-Dimetoksibenzaldoksimin siklokatılma ürünü 9 ile tepkimesi

Siklokatılma ürünü **9**, siklopentadienin PTAD ile sklokatılma ürünü, onun bazı tepkimeleri incelenmiştir (Lorans., 1999, Palais., 2010, Joseph., 2011 ve Kiselev., 2018). Bileşik **9** da bir norbornen türevi bileşik olarak düşünülebilir. Bu çift bağa da siklokatılmalar yapılabilir. Dolayısıyla, bileşik **93** ün sentezi aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı. Bu tepkimede önce bileşik **74**, bileşik **9** ile 1,3-dipolar katılma tepkimesi yapıldı (Şekil 3.15).

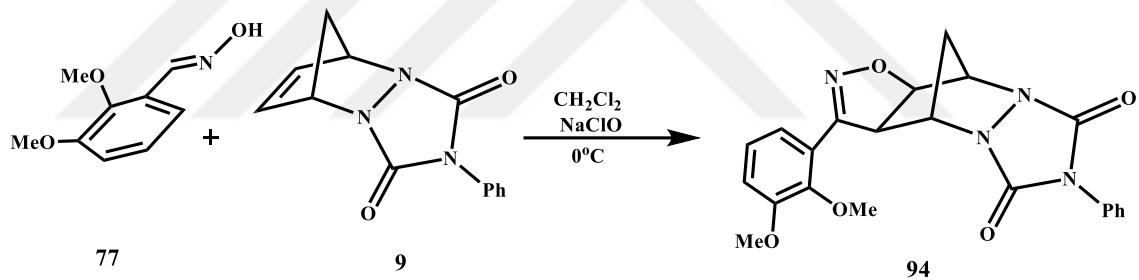


Şekil 3.15. Siklokatılma bileşiği **93**' ün sentezi

Bileşik **93** ün NMR spektrumları **Ek 50-51** de bulunmakta olup ve izole edilen bileşik ile uyum içersindedir. Bileşik **93** ün ^1H -NMR spektrumundan görüleceği gibi beşli halkadaki OCH ve CCH hidrojenleri sırayla 5.13 ve 4.24 ppm lerde (d, $J = 8.3$ Hz olarak) rezonans olmaktadır. Köprü hidrojenleri 2.07 ve 1.93 ppm lerde bir AB sistemi vermektedir. ^{13}C -NMR değerleriyle birlikte diğer değerler de yapıyla uyum içersindedir.

3.1.15. Siklokatılma ürünü bileşik **94** ün sentezi

Bileşik **77** ile bileşik **9** ün tepkimesi aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı (Şekil 3.16).

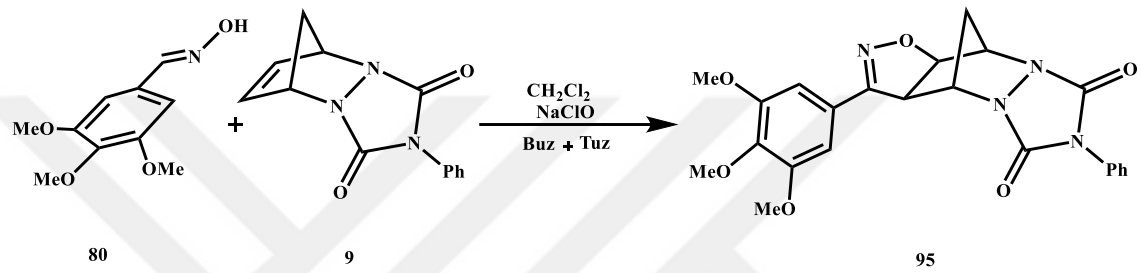


Şekil 3.16. Siklokatılma bileşiği **94** ün sentezi

Sentezlenen bileşiğin **Ek 1.52-1.53**’de verilen NMR spektrumları izole edilen bileşik ile uyum içersindedir. Bileşik **96** nin ^1H -NMR spektrumundan görüleceği gibi beşli halkadaki OCH ve CCH hidrojenleri sırayla 5.14 ve 4.39 ppm lerde (d, $J = 8.2$ Hz) ppm lerde rezonans olmaktadır. Bu hidrojenler *cis* ve *endo* konumdadır. Çünkü norbornadien ve benzonorbornadiene sistemlerinde elektron yoğunluğu üstte çok olduğundan seçimli olarak katılmalar üstten olur. Bu piklerden 7.09 ppm deki pik ortadaki hidrojene aittir. Köprü hidrojenleri 2.05 ve 1.91 ppm lerde bir AB sistemi vermektedir. Üründeki karbonların (CH, OCH_3 ve C olarak) detaylı analizini yapmak amacıyla HMQC spektrumu alındı (**Ek 1.54-1.56**). ^{13}C -NMR değerleriyle birlikte diğer değerler de yapıyla uyum içersindedir.

3.1.16. Siklokatılma ürünü bileşik 95 in sentezi

Ürün **95**'in 1,3-dipolar siklokatılma türevini sentezlemek amacıyla, bileşik **80**'den tepkime ortamında oluşan nitril oksitle bileşik **9** ile tepkimesi sonucu tek ürünün oluştuğu gözlemlendi. Etil asetat- hekzan (3:1) çözücü karışım ile saflaştırıldı ve ürün **95** elde edildi (şekil 3.17).



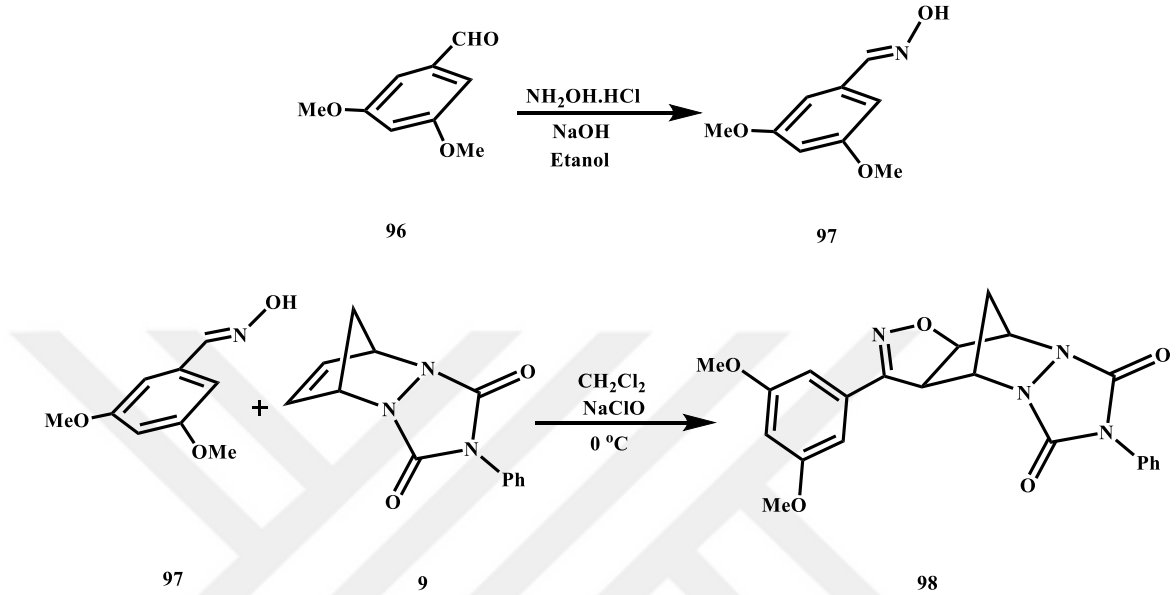
Şekil 3.17. Siklokatılma bileşiği **95**' in sentezi

Sentezlenen bileşiğin **Ek 1.57-1.58**'de NMR spektrumları bulunmaktadır. Bileşik **95** in ^1H -NMR spektrumundan görüleceği gibi beşli halkadaki OCH ve CCH hidrojenleri sırayla 5.16 ve 4.23 ppm lerde (d, $J = 8.0$ Hz) ppm lerde rezonans olmaktadır. Bu hidrojenler *cis* ve *endo* konumdadır. Bu piklerden 7.54-7.38 ppm aralığındaki pikler aromatik hidrojenlere aittir. Köprü hidrojenleri 2.05 ve 1.91 ppm lerde bir AB sistemi vermektedir. ^{13}C -NMR değerleriyle birlikte diğer değerler de yapıyla uyum içersindedir.

3.1.17. 3,5-Dimetoksibenzaloksimin sentezi ve bileşik 9 ile siklokatılma tepkimesi

3,5-Dimetoksibenzaldoksim (**97**), diğer aldoksimlerin sentezinde olduğu gibi sentezi GM1'e göre elde edilmiştir (Şekil 3.18). Bu sentezde, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (4.17 g, 60 mmol) ve 3,5- di metoksibenzaldehit (**96**) kullanıldı.

Şekil 3.18’de ifade edildiği gibi sentezlenen bileşik **97**’den oluşan nitrol oksitin **9** ile tepkimesinden siklokatılma bileşiği **98** sentezlendi. Bu tepkimede ürün tek ürün olarak **98** in oluştuğu gözlemlendi

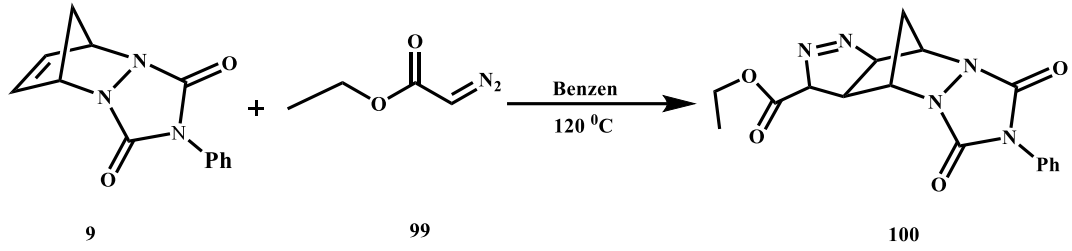


Şekil 3.18. Siklokatılma bileşiği **98**’ in sentezi

Bu ürünün NMR spektrumları **Ek 1.59-1.62**’de bulunmaktadır. Bileşik **98** in ^1H -NMR spektrumundan görüleceği gibi beşli halkadaki OCH ve CCH hidrojenleri sırayla 5.15 ve 4.21 ppm lerde (d, $J = 8.2\text{ Hz}$) rezonans olmaktadır. Aromatik bölgede bulunan piklerden 6.89 ve 6.55 ppm’lerdeki ikisi eşdeğer olan aromatik üç tane hidrojenine aittir. Köprü hidrojenleri 2.02 ve 1.92 ppm lerde bir AB sistemi vermektedir. Diğer NMR (^{13}C -NMR ve COSY) değerleriyle birlikte diğer değerler de yapıyla uyum içersindedir.

3.1.18. Bileşik **9**’ ün etil diazo asetat ile tepkimesi

Bileşik **9** oda sıcaklığında CH_2Cl_2 içinde damla damla etil diazo asetat ilave edilerek yüksek verimle siklokatılma ürünü **100** elde edildi (Şekil 3.19).

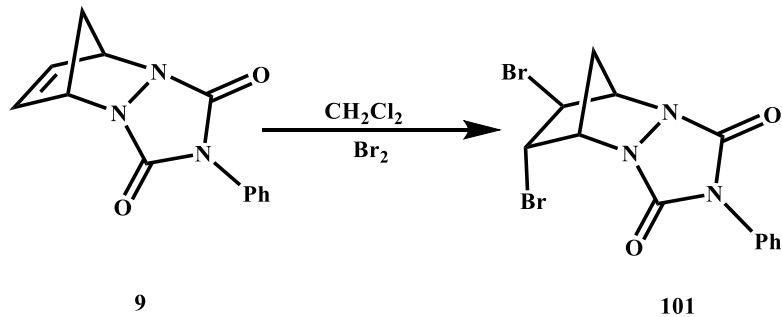


Şekil 3.19. Bileşik **100** ün sentezi

Bileşiğin ^1H -spektrumna göre bileşiğin aromatik halkasındaki 5 hidrojen 7.60 – 7.39 ppm de (m) rezonans olmaktadır. 6.97 ppm de s olan pik NCHCO ait piktir. Köprübaşındaki hidrojenlerin pikleri ise 5.04 ve 4.76 ppm lerde s olarak gözlenmektedir. AB sisteminin A kısmı, 2.01 ppm de (d) ve 1.93 ppm de (d) AB sisteminin B kısmı olarak bulunmaktadır. Bunların arasındaki etkileşme sabitleri 11.7 Hz dır. Sentezlenen bileşiğin **Ek 1.64'** de verilen ^{13}C -NMR spektrumları izole edilen bileşik ile uyum içerisindedir.

3.1.19. Bileşik 9' ün bromlanma tepkimesi

Organik kimya da bir bileşikden farklı türevler elde etmek için bromlama tepkimeleri çok önemli bir yere sahiptir. Bu amaca varmak için siklokatılma ürürünü bileşik **9**, CH_2Cl_2 çözülerek bromlandı.

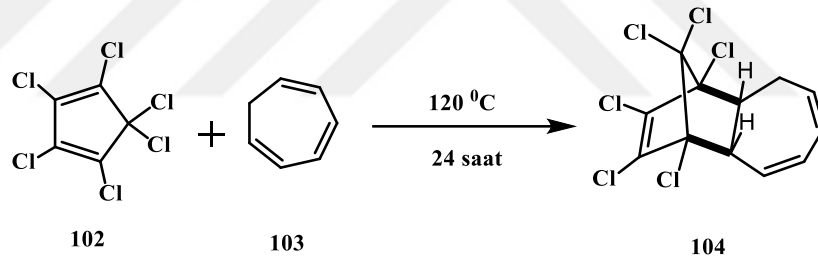


Şekil 3.20. Bileşik **101** in sentezi

Elde edilen bileşiğin (**101**) NMR spektrumları Ek-65 ve Ek-66 de bulunmaktadır. Bileşiğin NMR spektrumlarındaki CHBr, köprü ve köprübaşı karbon ve hidrojenleri alifatik bölgede olduğu gözlenmektedir.

3.1.20. Bileşik 104' ün sentezi

Bilenen (Büchel KH, Conte A. Chem Ber. 1967; 100 (3): 863-74) siklokatalıma ürününü elde etmek ve ondan da bazı türevlerini elde etmesi düşünüldü. Dolayısıyla, siklokatalıma bileşiği elde etmek için bileşik **102**'nin aşırı sikloheptatrien (SHT) ile tepkimesi yapıldı ve kristallendirme sonucu bileşik **104** saf olarak elde edildi (Şekil 3.21). Bileşik **104** da konjuge bir dien yapısı mevcuttur. Dolayısıyla, bir Diels-Alder tepkimesinde bu bileşik dien olarak davranabilir. Ek 1.67 ve Ek.68 de bulunan NMR değerleri yapıyla uyum içersindedir.



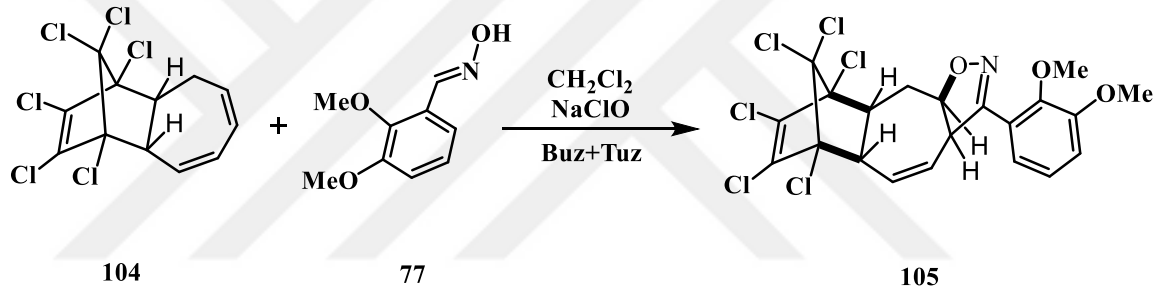
Şekil.3.21. Bileşik **104** ün sentezi

3.1.21. Bileşik 104 ün 2,3 dimetoksi benzoksim ile tepkimesi

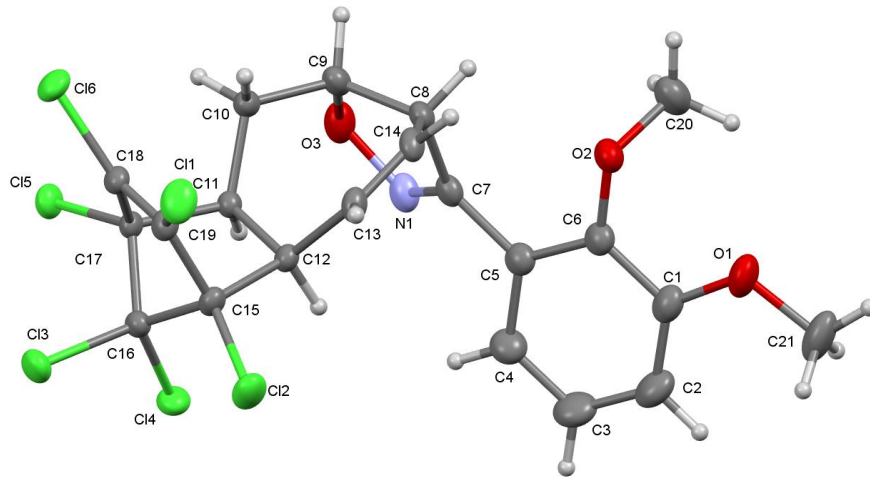
Bileşik **104** ün yapısını doğrulamak amacıyla bu bileşiğin benzoksim türevi ile tepkimesi düşünüldü. Benzoksim için daha önce sentezlenen bileşik **77** NaClO lü ortamda bileşik **104** ile tepkimesi yapıldı. Bu tepkimede reaktantlar 1-1 alındı. Tepkime sonucu bileşik **105** silikagel üzerinden ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı. Bileşiğin NMR spektrumları Ek 1.69 – Ek 1.77'lerde bulunmaktadır. Bileşiğin ¹H-spektrumunda 7.00 ppm üzerinde pikler aromatik halka hidrojenlerine aittir. 5.5- 6.0 ppm ler arasında iki pik

çift bağlara ait piklerdir. 4.5 ve 5.5 ppm arasındaki pikler ise beşli halkadaki CH'a aittir. Diğer CH hidrojenleri 3 ve 3.5 ppm ler arasındaki piklerdir. CH₂ pikleri eşdeğer olmadığı için her biri 2.22 ve 1.33 ppm lerde sıra ile gd ve gt olarak rezonans olmaktadır. Bu iki hidrojenlerden biri daha yüksek alanda komşu hidrojen ile geminal etkileşme vererek farklı şekilde etkileşmektedir.

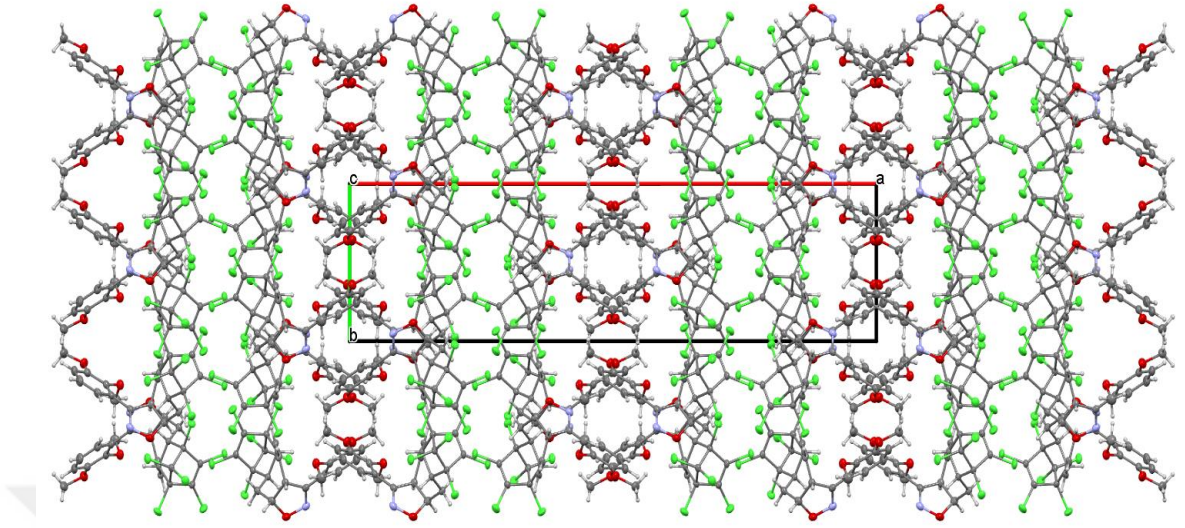
Bileşiğin ¹³C- NMR, HMQC, HMBC spektrumları alındı. Molekülde bir beşli halkanın olduğu anlaşıldı. Bu halkanın kesin konfigrasyonu belirlemek için X-ray analizi yapıldı. X-ray analiz sonucu ile bileşik **105** in kesin konfigrasyonu belirlendi. Ayrıca, bununla birlikte bileşik **104** ün yapısı da belirlenmiş oldu.



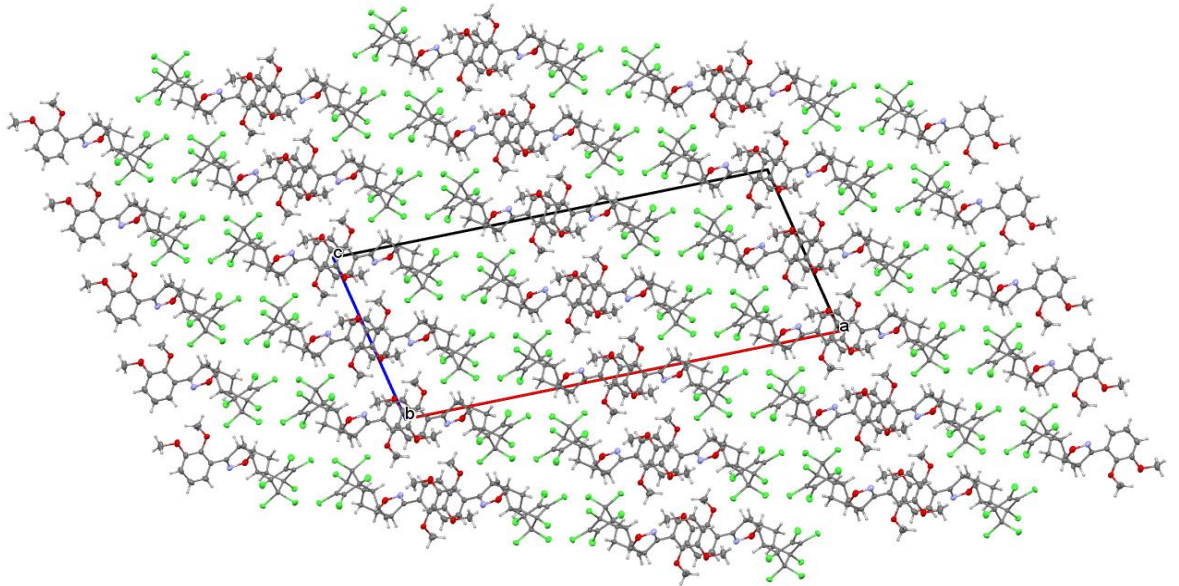
Şekil.3.22. Bileşik **105** in sentezi



Şekil.3.23. Bileşik **105** in X-Ray molekül yapısının görünümü



Şekil.3.24. Bileşik 105 in X-Ray birim hücre görünümü

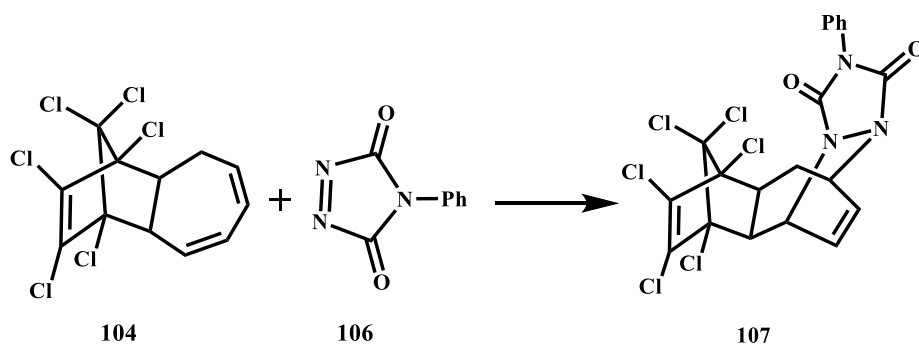


Şekil.3.25. Bileşik 105 in X-Ray birim hücre görünümü

3.1.22. Bileşik 107' nin sentezi

Bileşik **107** nin sentezi için çıkış bileşiği olarak **104** kullanıldı. Bunun için öncelikle CH_2Cl_2 içerisinde PTAD ile tepkimesi yapıldı (Şekil 3.26). Tepkime tamamlandıktan sonra tepkime karışımı süzüldü. Ürün karışımı kiristalendirilerek saflaştırıldı. Siklokatılma ürünü **107** nin NMR verileri **Ek 1.78** ve **Ek 1.79**'te görülmektedir.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumuna göre aromatik fenil grubunun 7.50-7.35, olifinik hidrojenler 6.38-6.30, köprübaşı hidrojenleri 5.23 ile 4.94 ppm aralıklarında rezonans olmaktadır. Metilenik CH_2 hidrojenleri 2.61-1.75 ppm aralığında m (multiplet) olarak rezonans olmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumlarında 8 kuarterner karbonlara ait pikten biri CH_2 karbonuna ait olmak üzere, 5 tane metilenik karbona ait pik gözlenmektedir. Bileşik bir PTAD katılma ürünüdür.



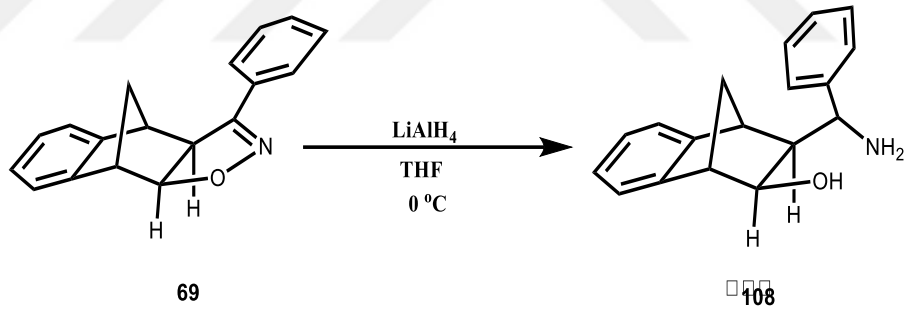
Şekil.3.26. Bileşik **107** nin sentezi

3.2. İndirgeme tepkimeleri

Organik kimyada indirgenme tepkimeleri önemli bir yere sahip olduğundan dolayı benzonorbornadien, norbornadien ve diğer bileşiklerdeki izole çift bağlar farklı ılıman şartlarda indirgenmesi yapıldı.

3.2.1. Bileşik 108' in sentezi

Bileşik **108** sentezlemek için bileşik **69**'un N-C arasındaki çift bağının indirgenmesi gerekir. Bileşik **108** elde edilmesi için bileşik **69** (1 ekv) ve LiAlH₄ (5 ekv) kullanıldı (Şekil 3.27).



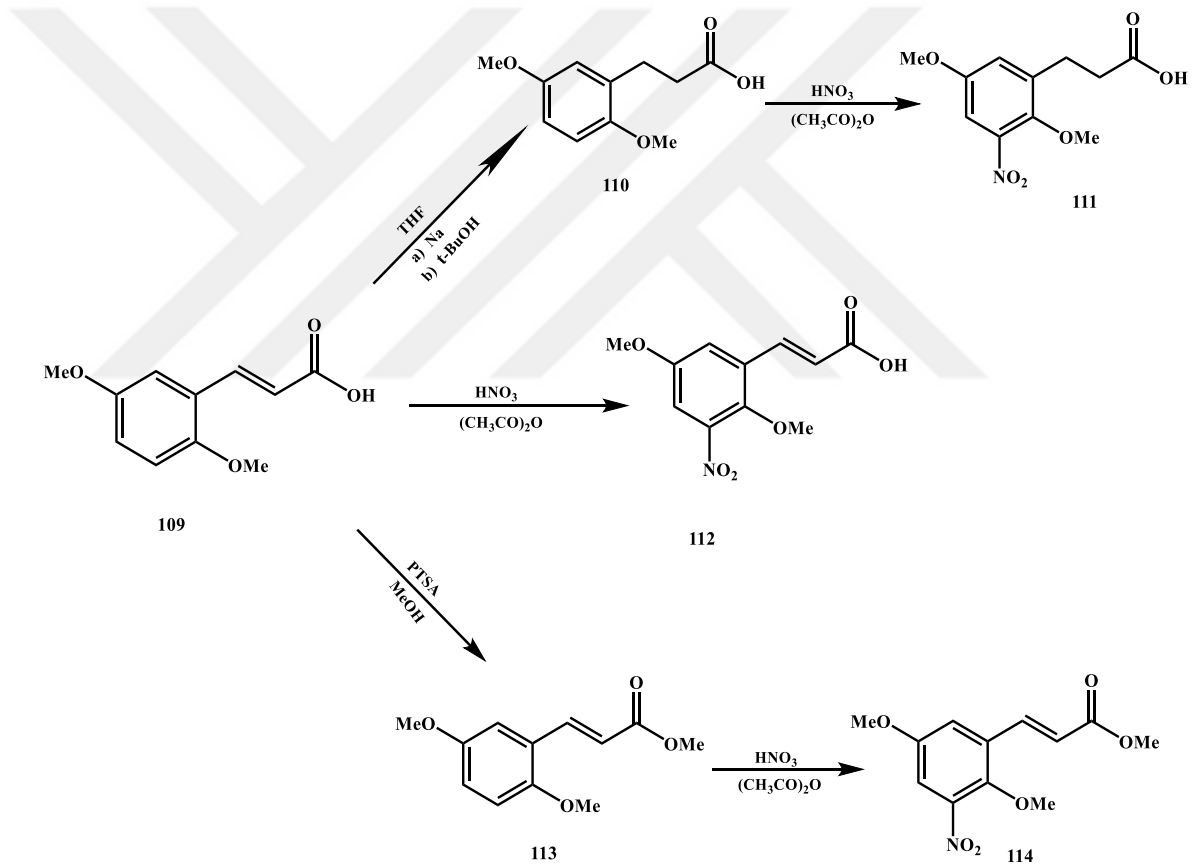
Şekil.3.27. Bileşik **108** in sentezi

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda 9 tane aromatik hidrojen 7.42-6.93 ppm aralığında rezonans olmaktadır. Benzilik ve azota bağlı olan CH ın 4.30 ppm de d, hidroksitin bağlı olan hidrojen 4.10 ppm de d, köprübaşı hidrojenler 3.32 ve 3.26 ppm lerde bs, köprü hidrojenleri 2.37 ve 1.85 ppm lerde d olacak bir AB sistemi vermektedir. Bileşik **107**'ya ait NMR spektrumu **Ek 1.80** ve **Ek 1.81**'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir.

3.2.2. Bileşik 109' un indirgenme, nitrolama ve esterleşme tepkimeleri

α,β -Doymamış bileşik **109**'deki çift bağları birch reaksiyonu ile doymuş bileşik **110**'e indirgendi ve daha sonra nitrik asit ve asetik anhidrit karışımı ile bileşik **111**'a dönüştürüldü. Bileşik **109** nitrik asit ve asetik anhidrit karışımlarında bileşik **112**'e dönüştürüldü.

Bileşik **109** PTSA katalizörlüğünde metanol içerisinde esterine dönüştürüldü. Daha sonra nitrik asit ve asetik anhidrit karışımlarında bileşik **114** elde edildi (Şekil 3.28).



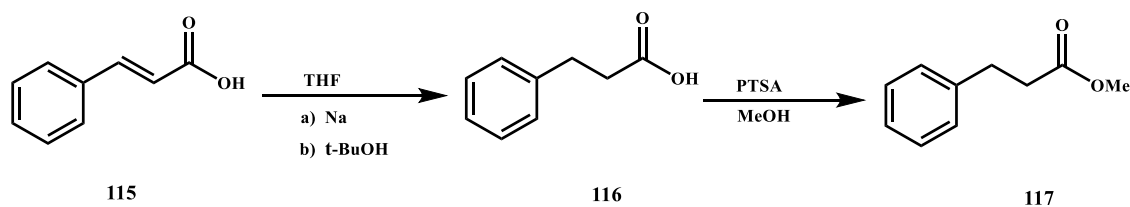
Şekil.3.28. 2,5-Dimetoksi sinnamik asit (**109**) in tepkimeleri

Bileşik **110**' de aromatik hidrojenler 6.77–6.68 ppm aralığında rezonans olmaktadır. 3.75 ve 3.73 ppm deki singlet pikler OCH_3 lere aittir. 2.90 ve 2.64 ppm deki hidrojenler t olarak 7.8 Hz etkileşme sabiti AB sistemin vermektedir. Bu bileşiğe ait NMR spektrumu Ek 1.82 ve Ek 1.83'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde.

Bileşik **111'** ün ^1H -spekturumuna baktığımız zaman 7.40 ve 6.96 ppm lerde NO_2 grubunun halkaya katılmasından dolayı iki tane singlet pik görünmektedir. Bu bileşik 7.5 Hz etkileşme sabiti ile 2.98 ve 2.69 ppm lerde triplet görünümlü pikler vermektedir. Bileşik **113** bir metil esteri türevi bileşiktir. Bu bileşikde 3 tane OMe ait pikler 3.71, 3.68 ve 3.66 ppm lerde singlet olarak rezonans olmaktadır. Bileşik **114**, 7.91 ve 6.61 ppm lerde d piki vererek bir AB sistemin oluşturmaktadır. Aromatik hidrojenler 7.44 ve 7.19 ppm lerde s, metoksitdeki hidrojenler sırasıyla 3.96, 3.91 ve 3.83 ppm lerde rezonans vermektedir.

3.2.3. Bileşik 115' in indirgenmesi

α,β -Doymamış bileşik **115'** deki çift bağları birch reaksiyonu ile doymuş bileşik **116'**ye indirgendi ve bu bileşiği PTSA katalizörlüğünde metanol içerisinde esterine dönüştürülerek bileşik **117** elde edildi (Şekil 3.29)

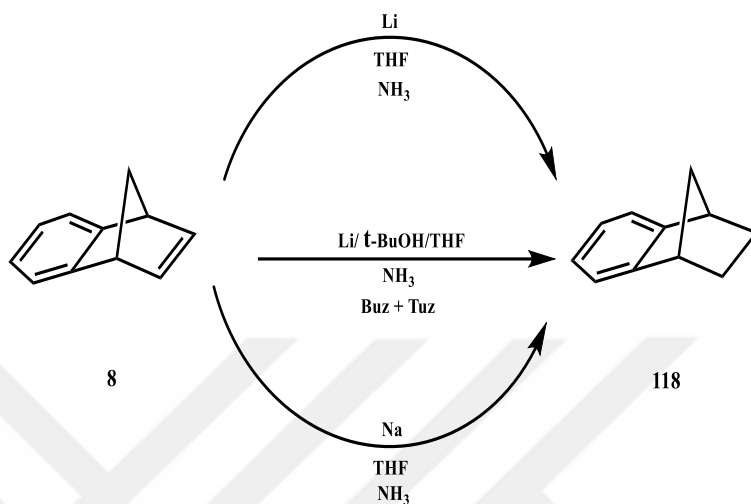


Şekil.3.29. Bileşik **116** ve **117** nin sentezi

3.2.4. Bezobornadienin indirgenme tekimleri

Bileşik **118**, birch yöntemi ile üç farklı şartta elde edilmektedir. İlk yöntemde bileşik **8** (0.5 g) ve Li (6 ekv, 226mg) ile 25 °C de NH_3 gazı geçirerek sentezlenmiştir. İkinci yöntemde aynı maddeler ile 0 °C de $t\text{-BuOH}$ ortama ekliyerek sentezlenmiştir. Ayrıca, bileşik **118** lerin tepkimeleri laboratuvar ortamında Na ve THF 25 °C da alkolsüz

bir ortamda gerçekleştirildi. Elde edilen Bileşik **118**'ye ait NMR spektrumu **Ek 1.91**'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir (Şekil 3.30).

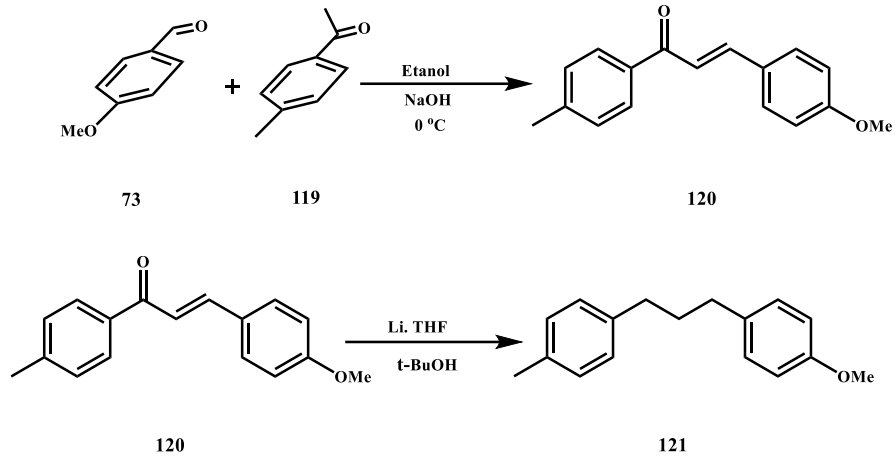


Şekil.3.30. Bileşik **118** nin sentezi

3.2.5. Bileşik **121**' in sentezi

Bileşik **121** sentezlemek için bileşik **120**'nin sentezlenmesi gerekir. Bu amaçla öncelikle bileşik **73** bileşik **119** ile kondenzasyon tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu bileşik **120** elde edildi.

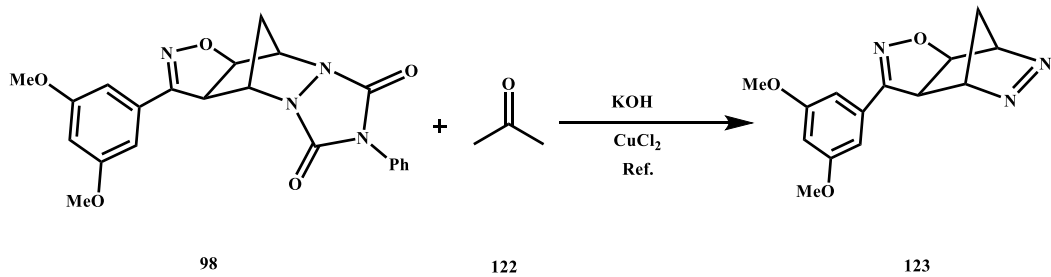
Çift bağların indirgenmesinde kullanılan yöntemlerden biri de *t*-BuOH varlığında alkali metallerin kullanılmasıdır. Bundan yola çıkılarak kondenzasyon ürünü bileşik **120**'nin Li ile *t*-BuOH varlığında tepkimesi yapıldı. Tepkime karışımında izole edilen **121** bileşiği elde edildi. Bileşik **120** nin indirgenmesinde, yapıdaki çift bağın yanı sıra çift bağ ve keton guruplarının indirgendiği onun ¹H-NMR spektrumu ile gözlemlendi ve doymamış yapıdaki çift bağın indirgendiği belirlendi. Bileşik **121** nin yapısı bileşik **120** nin katalitik hidrojenasyonundan da yapıldı ve böylelikle **121** in yapısı da doğrulandı. Bu bileşiğe ait NMR spektrumu **Ek 1.92** ve **1.93**'da, bileşik önerilen yapıyla uyum içerisindedir (Şekil 3.31).



Şekil 3.31. Bileşik (121) in sentezi

3.2.6. Bileşik 123' ün sentezi

Bileşik **123**'ü sentezlemek için bileşik **98**'in KOH, aseton ve CuCl₂ varlığında bileşik **122** ile tepkimsi yapıldı. Tepkime sonucu bileşik **123** diazo bileşiği elde edildi ve ¹H-NMR spektrumu ile tespit edildi (Şekil 3.32).



Şekil 3.32. Bileşik 123' ün sentezi

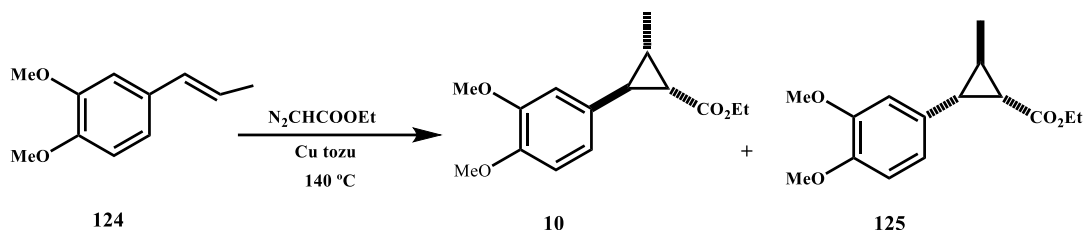
Bu bileşiğe ait NMR spektrumları **Ek 1.94-1.96**'da bulunmaktadır. Bileşik **123**, önerilen yapıyla uyum içerisindedir. Aromatik bölgede üç tane hidrojen 6.88 ve 6.53 ppm lerde rezonans vermektedir. 5.73 ve 5.38 ppm lerdeki singlet pikler köprübaşı protonlara aittir. Köprü protonları ise 1.5 ppm civarında 11.8 Hz etkileşme sabiti ile d olarak bir AB sistemi vererek rezonans olmaktadır.

3.3. Bileşik 10 un sentezi ve bromlanması

Bileşik 10, daha önce sentezlenmiş ve bromlanması incelenmişti (Boztaş., 2016). Ancak, bu çalışma çok detaylı çalışılıp tüm ürünlerin saflaştırılması yapılamamış ve bazı ürünlerin yapı tayini yapılamamıştır. Bu çalışmanın amaçlarından birisi de şudur; “Bileşik 10 sentezlendikten sonra bromlanması yapılacak ve oluşacak ürünlerin saflaştırılması yapıldıktan sonra ürünlerin yapıları belirlenecektir. Dolayısıyla, 3.3.1. ve 3.3.2. de belirtilen çalışmalar yapıldı.

3.3.1. Alken 124’ e Karben Katılma tepkimeleri

Alken 124’ bileşiği ile etildiazoasetat 140 °C’de tepkimeye sokuldu. Ürün karışımı kolon kromatografisi (EtOAc/Hekzan) yardımıyla ayrıldı ve iki ürün elde edildi (Şekil 3.33). Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 1.97-Ek 1.100’ te görülmektedir.

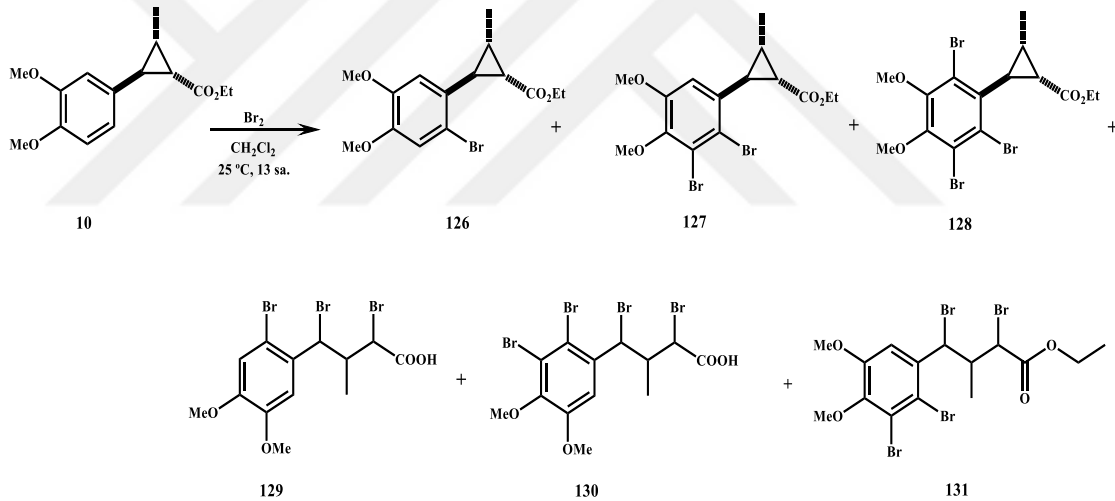


Şekil.3.33. Bileşik 10 ve 125’ in sentezi

Bu iki izomerik karben katılma ürünlerinden miktarca fazla olanın trans olduğu kabul edildi. Bu yapılarda cis ve translık için fenil grubuyla ester grubu dikkate alındı.

3.3.2. Bileşik 10' ün bromlama tepkimesi

Ester **10'** bileşiğinin mono, di ve tribrom ürünlerinin sentezine kıyasla üç brom atomunun halkaya katılabilmesi için brom miktarı fazla tutularak reaksiyon süresi uzatıldı. Bu amaçla ester **10'** bileşiğinin CH₂Cl₂' deki çözeltisine, bromun CH₂Cl₂' deki çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında 13 saat süreyle karıştırıldı. Tepkime karışımı silikajel kolonda EtOH/hekzan karışımıyla kolon yapıldı. Bu kolondan daha önce izole edilen dört (**126-129**) ürünle birlikte ilave iki (**130** ve **131**) ürünle birlikte toplam altı ürün izole edildi (Şekil 3.34). Saflaştırılan altı ürünün yapı tayinleri de yapıldı (Boztaş., 2016 ve Boztaş., 2019)



Şekil.3.34. Bileşik **10** ün bromlama tepkimesi

Bileşiklerin NMR spektrumlarını **Ek 1.101- Ek1.126** verilmiştir. İzole edilen **126-129** ürünlerin yapıları daha önce elde edilenlerle uyushmaktadır (Boztaş., 2016). Yeni izole edilen **130** ve **131** ile **127** bileşiklerin yapıları detaylı inceleme sonucunda belirlenmiştir.

Bileşik **129'** bir asit bileşigidir. Bu bileşik, mono brom **126** nin bromlanması ve ester grubunun hidroliziyle oluşmuştur. Bileşik **130** ve **131** sırayla ester ve asit bileşikleridir.

Bu bileşiklerde asit **129** de olduğu gibi molekülde bulunan siklopropanın bromla tepkimesi sonucu oluşmuştur. Bilindiği gibi siklopropan yapısında elektron yoğunluğu fazla olduğundan siklopropandaki hidrojenler oldukça yukarı alanda rezonans olurlar.

Bileşik **127**, **130** ve **131** lerin NMR (^1H , ^{13}C COSY, HMQC ve HMBC) spektrumları dikkatlice incelendi. Bu üç bileşiğin aromatik halkalarında birer hidrojenleri olduğundan 6.93-7.23 ppm aralığında singlet olarak rezonans olurlar. Bileşik **127** da üç siklopropan hidrojenleri 2.31-1.94 ppm aralığında pik vermektedir. Bileşik **130** ve **131** lerde alifatik CHBr hidrojenleri 4.31-5.67 ppm aralığındadır. Büyük ihtimalle, **127** ye moleküler bromun katılmasıyla **130** un da hidroliziyle de asit **131** ürünü meydana gelmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Kolon Kromatografisi

Silika Jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silika Jel (Preparatif) (254-366 mesh ASTM) (Merk)

4.3. Spektrumlar Kromatografik Ayırımlar

^1H -NMR Varian 400 MHz spektrometre, ^{13}C -NMR Varian 100 MHz spektrometre

^1H -NMR Bruker 400 MHz spektrometre, ^{13}C -NMR Bruker 100 MHz spektrometre

IR Perkin Elmer Spektrum One FT-IR spektrometre

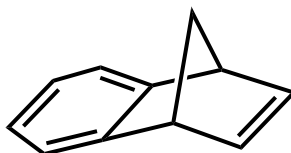
4.4. Elementel Analiz ve Erime Noktası Tayini

Leco CHNS-932 (Michigan, USA), Electrothermal IA 9100

4.5. Deneysel

4.5.1. Bisiklo (1S*,4S*)-1,4-dihidro-1,4-metanonaftalinin (8) sentezi

İki boyunlu reaksiyon balonuna (250 ml) 80 ml diklorometan içerisinde çözülmüş izoamilnitrit (6.43 g, 0.55 mmol) konuldu. Balonun boyunlarından birine geri soğutucu, diğerine ise damlatma hunisi yerleştirildi. Damlatma hunisi ile antranilik asit (6.85 g, 0.5 mmol) ve taze kraking edilmiş siklopentadienin (3.3 g, 0.5 mmol) asetonadaki (30 mL) çözeltisi 1 saat içerisinde yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma işlemine başlanmadan önce balon ısıtıldı. Tepkime karışımı refluks edildikten sonra ısıtmaya ara verildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 6 saat daha refluks edildi. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntıya doymun NaHCO_3 (75 mL) çözeltisi ilave edilerek CO_2 çıkışı tamamlandıktan sonra petrol eteri (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz NaHCO_3 ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Organik faz düşük vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne vakum destilasyonu yapıldı. 72-81°C arasında gelen fraksiyonlar toplanarak benzonorbornadien (8) renksiz sıvı olarak (2.85 g, %40) elde edildi.



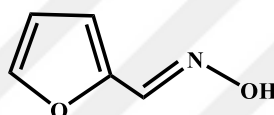
8

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.1) δ 7.31-7.24 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, aromatik, 2H), 7.01-6.95 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, aromatik, 2H), 6.86-6.83 (gs, olefinik, 2H), 3.96-3.92 (gs, köprübaşı, 2H), 2.37 (gd, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 2.37 (gd, $J = 7.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.2) δ 152.07 (2xC), 143.29, (2xCH), 124.48 (2xCH), 121.23 (2xCH), 70.45, 50.61.

4.5.2. (E)-Furan-2-karbaldehid oksimin (65) sentezi

100 ml lik bir balona $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.1 g, 30 mmol, 1.0 ekv) den alınıp 40 ml su içerisinde çözüldü ve sonra üzerine %10 NaOH ilave edilerek çözelti nötürleştirildi (pH=7). Daha sonra üzerine (1.0 ekv, 30 mmol, 2.88 g) bileşik **64**'ten (Etanol içerisinde) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve daha sonra tepkime karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime karışım 24 saat karışması sağlandıktan sonra çözücü (Etanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve kalıntı CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırdıktan sonra kondenzasyon ürünü **65** elde edildi.

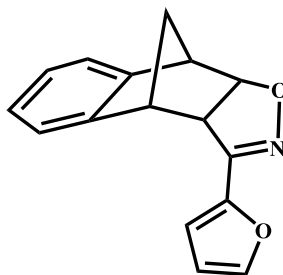


65

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.3) δ 10.46 (s, OH, 1H), 7.54 (s, CHN, 1H), 7.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 1H).

4.5.3. (3aS*,4S*,9S*,9aS*)- 3- (Furan-2-il)- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9-metanonafho [2,3-d] izoksazolin (66) nin sentezi

100 ml lik bir balona bileşik **65**' ten (200 mg, 1.80 mmol) alınıp 10 ml CH_2Cl_2 de çözüldü. Daha sonra üzerine bileşik **(8)** (1.80 mmol, 261.3 mg) ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C de 1 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve tepkime karışımı 12 saat daha oda sıcaklığında karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırdıktan sonra kondenzasyon ürünü **66** beyaz renkli katı olarak elde edildi.



66

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.4) δ 7.59 (bs, heteroaromatik, 1H), 7.32-7.25 (m, aromatik, 2H), 7.19-7.12 (m, aromatik, 2H), 6.86 (bs, heteroaromatik, 1H), 7.56 (bs, heteroaromatik, 1H), 4.92 (d, J = 8.0 Hz, OCH, 1H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (bs, Köprübaşı, 1H), 3.68 (bs, Köprübaşı, 1H), 2.05 (bd, AB sisteminin A kısmı, J = 10.0 Hz, Köprü, 1H), 1.97 (bd, AB sisteminin A kısmı, J = 10.0 Hz, Köprü 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.5) δ 158.65 (C), 147.31 (C), 144.84 (C), 144.23 (CH), 143.52 (C), 126.30 (CH), 126.65 (CH), 122.87 (CH), 121.68 (CH), 117.74 (CH), 111.49 (CH), 88.30 (OCH), 58.00, 51.24, 47.02, 43.17;

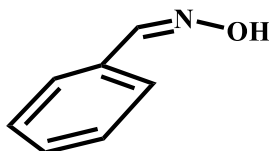
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2979, 2945, 1482, 1467, 1269, 1166, 1013, 863, 751.

HRMS: hesaplanan [C₁₈H₁₄Br NO + H]⁺: m/z = 340.0337; bulunan: 340.0323.

4.5.4. Benzaldehidten benzaldoksime (68)'nin elde etme tepkimesi

100 ml lik bir balona NH₂OH.HCl (2.1 g, 30.01 mmol) den alınıp 40 su içerisinde çözüldü ve sonra üzerine %10 NaOH ilave edilerek çözelti nötrleştirildi (pH=7). Daha sonra üzerine bileşik 67'den (20 ml etanol içerisinde) (3.2 g, 33.01 mmol,) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve daha sonra tepkime karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı.

Tepkime karışım 12 saat karışması sağlandıktan sonra çözücü (etanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve CH_2Cl_2 ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra kondenzasyon ürünü **68** elde edildi.



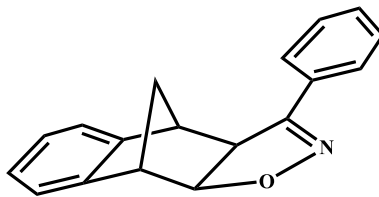
68

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.6) δ 10.06 (s, OH, 1H), 8.33 (s, CHN, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.7) δ 150.84, 132.08, 130.47, 129.14, 127.44.

4.5.5. (3aR*,4R*,9R*,9aR*)- 3- Fenil- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9- metanonafto [2,3d] izoksazolinin (**69**) sentezi

100 ml lik bir balona 470 mg bileşik (**68**) (3.88 mmol) den alınıp 15-20 ml CH_2Cl_2 de çözüldü. Daha sonra çözeltiye bileşik (**1**) (0.355 g, 2.5 mmol) ilave edilidi. Tepkime karışımı 0°C de 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi. Tepkime karışımı 4 saat daha oda sıcaklığında karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı kondenzasyon ürünü **69** beyaz renkli katı olarak elde edildi. Ürün (**69**) etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Erime noktası: $173\text{--}175^\circ\text{C}$; $R_f = 0.50$ (EtOAc/hekzan 1:9) M_p $121\text{--}122^\circ\text{C}$; $R_f = 0.58$, EtOAc/hekzan (1:5).



69

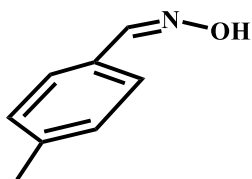
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.8) δ 7.79 (d, J = 6.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 7.48-7.42 (m, aromatik, 3H), 7.30-7.25 (m, aromatik, 2H), 7.18-7.12 (m, aromatik, 2H), 4.96 (d, J = 8.1 Hz, OCH, 1H), 3.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.74 (gs, köprübaşı, 1H), 3.59 (gs, köprübaşı, 1H), 2.05 (d, J = 9.9 Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.94 (d, J = 9.9 Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.9) δ 155.9 (C), 147.5 (C), 143.6 (C), 130.0 (CH), 129.1 (C), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (CH), 121.5 (CH), 89.1 (OCH), 58.7, 51.4, 46.9, 43.5.

HRMS (APCI–Tof): hesaplanan [C₁₈H₁₅NO + H]⁺: m/z = 262.1232; bulunan: 262.1223.

4.5.6. 4- Metilbenzaldoksim (71)’ in sentezi

Bileşik **71**, *P*-Toluidin (**70**) (kullanılarak, GM1’ye göre sentezlenmiştir. 100 ml lik bir balona NH₂OH.HCl (4.17 g, 60 mmol) den alınıp 40 ml su içerisinde çözöldü ve sonra üzerine %10 NaOH ilave edilerek çözölti nötürleştirildi (pH=7). Daha sonra reaksiyon karışımına bileşik **70**’ten (20 ml etanol içerisinde) (4.0 g, 60 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve daha sonra tepkime karışımı 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözöcü (etanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve EtOAc ile çözöldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözöcüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü **71** viskoz bir sıvı olarak elde edildi.

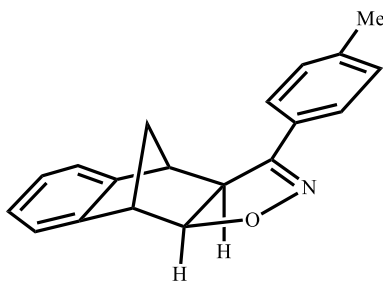


71

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.12) δ 9.89 (s, OH, 1H), 8.14 (s, CHN, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

4.5.7. (3aR,4R,9R,9aR)- 3-(*p*-Tolil)- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9- methanonafto[2,3-d] izoksazolin (72)'nin sentezi

100 ml lik bir balona bileşik 71 (2.0 g, 14.8 mmol) den alınıp 15-20 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine bileşik 8 den (3.07 g, 21.6 mmol) ilave edildi ve tepkime karışımı 0°C de 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime karışımı 6 saat daha karışması sağlandıktan sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra siklokatalıma ürünü 72 beyaz renkli katı olarak elde edildi. Ürün 72 etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Erime noktası: **141-143 °C**; R_f = **0.73**, EtOAc/hekzan (1:5).



72

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.13) δ 7.68 (d, AB sisteminin A kısmı, aromatik, J =8.0 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, aromatik, 4H), 7.17-7.11 (m, aromatik, 2H), 4.92 (d, CHO, J = 8.2 Hz, 1H), 3.80 (d, CHC, J = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (s, köprübaşı, 1H), 3.56 (s, köprübaşı,

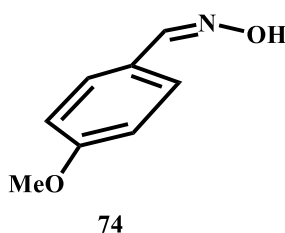
1H), 2.40 (s, CH₃, 3H), 2.03 (d, AB sisteminin A kısmı, , köprü, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.91 d, AB sisteminin A kısmı, , köprü, $J = 10.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.14) δ 155.85 (C), 147.51 (C), 143.64 (C), 140.22 (CH), 129.55 (2xCH), 126.86 (CH), 126.76 (2xCH), 126.60 (CH), 126.19 (C), 122.87 (CH), 121.52 (CH), 88.80 (OCH), 58.00, 51.30, 46.89, 43.34, 21.38 (CH₃).

FT-IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2979, 2950, 1609,1515,1467,1459, 1354, 1268, 966, 920, 908, 888, 815,752.

4.5.8. 4- Metoksibenzaldoksim (74)'ün sentezi

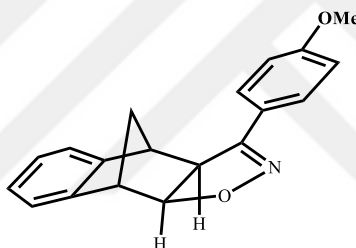
100 ml lik bir balona NH₂OH.HCl (2.1 g, 30.2 mmol) den alınıp 40 ml su içerisinde çözüldü ve sonra üzerine %10 NaOH ilave edilerek çözelti nötürleştirildi (pH=7). Daha sonra üzerine bileşik **73**'ten (Etanol içerisinde) (3.2 g, 23.5 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve daha sonra tepkime karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra çözücü (Ethanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve CH₂Cl₂ ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü **74** elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.81 (s, CHN ,1H), 7.75 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.92 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.79 (s, OMe, 3H).

4.5.9. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3 -(4-Metoksifenil) - 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (75) in sentezi

100 ml lik bir balona bileşik (74) ten (470 mg, 3.17 mmol) alınıp 20 ml CH₂Cl₂ de çözüldü. Daha sonra tepkime karışımına bileşik (8) (375mg, 2.64 mmol) den ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C de 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 15 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve tepkime karışımı 4 saat daha oda sıcaklığında karışması sağlandıktan sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü 75 beyaz renkli katı olarak elde edildi. Erime noktası: 132-134°C, R_f = 0.53, CH₂Cl₂/hekzan (3:1).



75

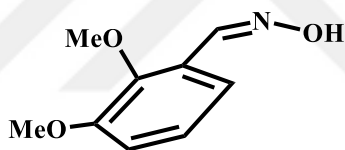
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.17) δ 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 7.29-7.24 (m, aromatik, 2H), 7.16-7.12 (m, aromatik, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 2H), 4.91 (d, *J* = 8.1 Hz, OCH, 1H), 3.86 (s, OCH₃), 3.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.72 (gs, köprübaşı, 1H), 3.57 (gs, köprübaşı, 1H), 2.05 (d, *J* = 9.9 Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.93 (d, *J* = 9.9 Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.18) δ 161.0 (C), 155.4 (C), 147.6 (C), 143.7 (C), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (CH), 121.6 (C), 121.5 (CH), 114.3 (CH), 88.8 (OCH), 59.0, 55.4, 51.5, 46.9, 43.5.

HRMS : hesaplanan [C₁₉H₁₇NO₂ + H]⁺: m/z = 292.1338; bulunan: 292.1325.

4.5.10. (Z)-2,3-Dimetoksibenzaldoksim (58) ve (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(1,2-Dimetoksifenil)- 3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazollerin (78) sentezleri

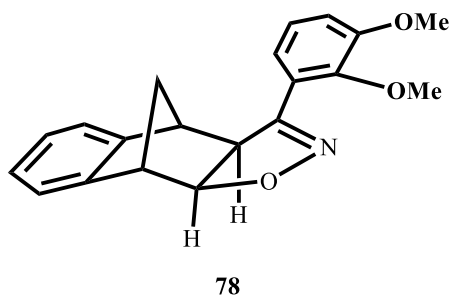
Bu reaksiyonda bileşik **77** nin sentezi için, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.300 g, 4.32 mmol) ve 2,3- dimetoksi benzaldehit (**76**) kullanılarak, GM1'e göre sentezlendi. 100 ml lik bir balona $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ den 0.300 g alınıp 10 ml su içerisinde çözüldü ve sonra karışıma damla damla %10 NaOH ilave edilerek çözelti nötürleştirildi (pH=7). Daha sonra karışıma bileşik **76** (etanol içerisinde) (0.700 g, 4.21 mmol) damla damla ilave edildi. Tepkime karışımı 12 saat daha oda sıcaklığında karışması sağlandıktan sonra çözücü (etanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve EtOAC ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra bilinen kondenzasyon ürünü **77** elde edildi.



77

4.5.11. Bileşik 78'in sentezi

50 ml lik bir balona bileşik **77** (0.200 g, 1.10 mmol) 5-10 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine bileşik (**8**) (0.157 g, 1.10 mmol) ilave edildi ve tepkime karışımı 0°C de 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 5 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime karışımı 6 saat daha karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra siklokatılma ürünü **78** beyaz renkli katı (63% - 0.170 g) olarak elde edildi. Saflaştırılmak için etil asetat/hekzan (3/1) çözücü karışımı kullanıldı.



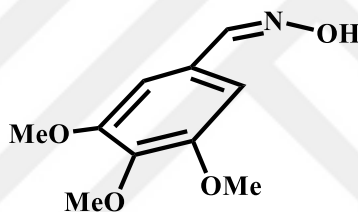
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.22) δ 7.31 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.9, 1.6$ Hz, aromatik, 1H), 7.26-7.22 (m, aromatik, 1H), 7.20-7.17 (m, aromatik, 1H), 7.13-7.00 (m, aromatik, 3H), 7.01 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 7.9, 1.6$ Hz, aromatik, 1H), 4.91 (d, $J = 8.4$ Hz, OCH, 1H), 4.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.69 (bs, köprübaşı, 1H), 3.39 (bs, köprübaşı, 1H), 2.00 (dt, AB sisteminin A kısmı, $J = 10.0, 1.3$ Hz, köprü, 1H), 1.89 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J = 10.0, 1.5$ Hz, köprü, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.23) δ 155.86 (C), 153.43 (C), 148.39 (C), 147.61 (C), 144.09 (C), 127.03 (CH), 126.59 (CH), 124.64 (CH), 123.78 (C), 122.94 (CH), 121.82 (CH), 121.59 (CH), 113.83 (CH), 88.90 (CHO), 61.33, 60.46, 56.12, 51.67, 46.75, 43.47.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3047, 2977, 2828, 1587, 1599, 1468, 1426, 1355, 1265, 1232, 1108, 1041, 1003, 924.

4.5.12. (Z)-3,4,5-Trimetoksibenzaldoksim (80) in sentezi

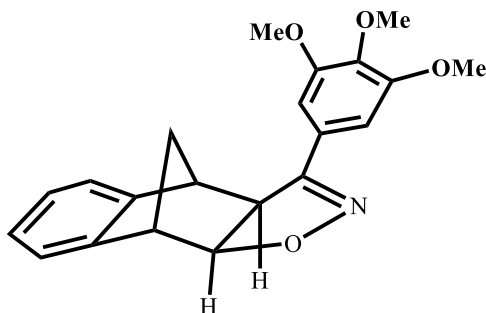
3,4,5-Trimetoksibenzaldoksim bileşiğin sentezi GM1 göre yapıldı. 100 ml lik bir balona $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ den (0.248 g, 3.57 mmol) alınıp 10 ml su içerisinde çözöldü ve sonra üzerine %10 NaOH ilave edilerek çözelti nötrleştirildi (pH=7). Daha sonra karışıma bileşik **79** (1.0 ekv, 0.700 g, 3.57 mmol) (Etanol içerisinde) damla damla ilave edildi ve daha sonra tepkime karışımı oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırılması sağlandıktan sonra çözöcö (Ethanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve CH_2Cl_2 ile çözöldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözöcüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü **80** elde edildi. Bileşik **80** in ^1H -NMR spektrumu Ek 1-24 de görölmektedir. Bu spektrum bileşiğin yapısıyla uyum içerisinde dir.



80

4.5.13. (3aS*,4S*,9S*,9aS*)-3- (3,4,5-Trimetoksifenil)- 3a,4,9,9a- tetrahidro- 4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazollerin (81) sentezleri

50 ml lik bir balona bileşik (**80**) (0.200 g, 0.946 μmol) alınıp 8-10 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözöldü. Daha sonra karışıma bileşik (**8**) (0.135 g, 0.946 μmol) ilave edildi ve tepkime karışımı 0°C de 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 5 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 7 saat daha sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözöcüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve siklokatılmaürünü **82** (52% - 0.173 g) beyaz renkli katı olarak elde edildi. Katılma ürünü **62**'nin NMR spektrumları Ek 1-25 ve 1-26 de bulunmaktadır.



81

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.25) δ 7.28-7.23 (m, aromatik, 2H), 7.17-7.12 (m, aromatik, 2H), 7.01 (s, aromatik, 2H), 4.95 (bd, $J = 8.2$ Hz, OCH, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 6H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 3.78 (d, $J = 8.2$ Hz, CH, 1H), 3.74 (bs, köprübaşı, 1H), 4.58 (bs, köprübaşı, 1H), 3.78 (d, $J = 8.2$ Hz, CH, 2.05 (bdt, AB sisteminin A kısmı, $J = 10.0$ Hz, köprü, 1H), 1.96 (bdt, AB sisteminin B kısmı, $J = 10.0$ Hz, köprü, 1H).

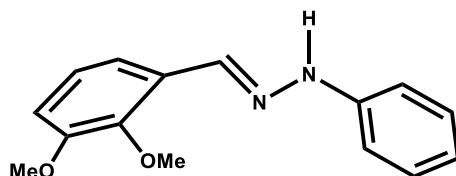
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.26) δ 155.80 (C), 153.43 (C), 147.58 (C), 143.67 (C), 139.88 (C), 127.14 (CH), 126.95 (2xCH), 124.65 (C), 123.22 (CH), 121.61 (CH), 104.39 (2xCH), 89.48 (OCH), 61.17, 58.65, 56.60, 51.74, 47.26, 43.57, 7.65.

4.5.14. (9aS*) -3 - (2,3-dimetoksi fenil) - 1-fenil -3a, 4, 9, 9a- tetrahidro- 1H- 4,9- metano benzo [f] indazolünün (85) sentezi

Şekil 3.10 de görüldüğü gibi bileşik (85)'in sentezi 3 kademeli olarak elde edilmektedir. İlk önce (E)-1-(2,3-dimetoksibenziliden)-2-fenilhidrazin (83) bileşiği sentezlendi. Bileşik 85 in sentezi aşağıdaki yöntemle yapıldı.

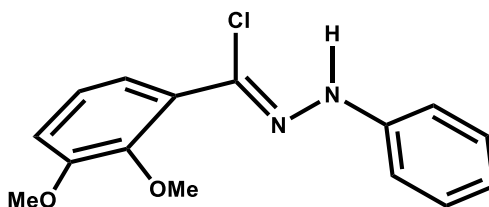
100 ml lik bir balona bileşik 76 (1.0 g, 6.01 mmol) alınıp 50 ml metanol da çözüldü ve sonra karışıma fenil hidrazin (82) (0.651 g, 6.01 mmol) damla damla ilave edildi ve tepkime karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Tepkimenin karışması

sağlandıktan sonra çözücü (metanol) vakum yolu ile evaporatörden uzaklaştırıldı ve bileşik **83** kahve-kırmızı renkli katı olarak elde edildi (Salim, 2018).



83

İkinci kademe de aşağıda belirtildiği gibi (Z)-2,3-dimetoksi-N-fenilbenzohidrazonoil klorür elde edildi. 100 ml lik bir balona DMS'den (dimetil sulfur) (1.275 g) alınıp 15 ml CH_2Cl_2 da çözüldü ve sonra karışıma NCS (N-Klorosuksinimit) (1.363 g) ilave edildi ve tepkime karışımı 0°C de 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra sıvı azot ile sıcaklık -78°C ye düşürüldü. Bileşik **83** (1.750 g) CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş halde tepkime karışımına ilave edildi. Tepkime karışımı -78°C de 15 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra tepkime karışımı oda sıcaklığına getirildi ve 22 saat karıştırılması sağlandı. Tepkime oda sıcaklığına soğutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ortama CH_2Cl_2 (25 ml) eklendi. Organik faz ayrıldı ve sonra sulu faz CH_2Cl_2 (25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra bileşik **84** yeşil katı olarak elde edildi. Elde edilen bileşik etil asetat hekzan karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı. $R_f = 0.72$, EtOAc/hekzan (2:8).



84

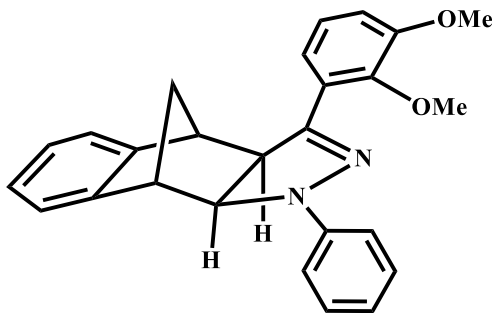
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.27) δ 8.04 (bs, NH, 1H), 7.35–6.81 (m, 8H), 3.93 (s, OMe, 3H), 3.89 (s, OMe, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.28) δ 153.32 (C), 147.45 (C), 143.48 (C), 130.03 (C), 129.35 (2xCH), 123.75 (CH), 122.22 (CH), 121.02 (CH ve C), 113.65 (CH), 113.43 (2xCH), 61.43 (OCH₃), 56.06 (OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3320, 2935, 1602, 1505, 1479, 1317, 1266, 1137, 1086, 1068, 1004.

Elemental Analiz: Hesaplanan C₁₅H₁₅N₂O₂: C 61.97, H 5.20, N 9.63. Bulunan: C 62.11, H 5.35, N 9.47.

Üçüncü kademe de ise siklokatılma tepkimesi ile bileşik **85** elde edildi. 100 ml lik iki boyunlu balona bileşik (**84**) den (0.300 g) alınıp üzerine bileşik (**8**) (1ekv, 0.167 g) ilave edildi ve tepkime karışımı 15 ml benzen de çözüldü. Daha sonra tepkime ortamına 0.5 ml Et₃N ilave edildi. Reaksiyon balonun bir kısmından N₂ gazı geçirerek diğer kısmınada geri soğutucu takıldı ve 90-100 °C sıcaklığında refluks yapıldı. Tepkime karışımı 12 saat daha karışması sağlandıktan sonra süzülerek oluşan trietilamin tuzu uzaklaştırıldı. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak ham ürün CH₂Cl₂/hekzan (2/1) karışımı ile saflaştırıldı.



85

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.29) δ 7.57 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.0 Hz, aromatik, 1H), 7.39-7.23 (m, aromatik, 5H), 7.20-7.14 (m, aromatik, 2H), 7.12 (t, J = 8.2 Hz, aromatik, 1H), 6.95 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.0 Hz, aromatik, 1H), 6.74 (t, J = 8.2 Hz, aromatik, 1H), 4.39 (d, J = 9.4 Hz, OCH, 1H), 4.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.89 (bs, köprübaşı, 1H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.60 (bs, köprübaşı, 1H), 1.92

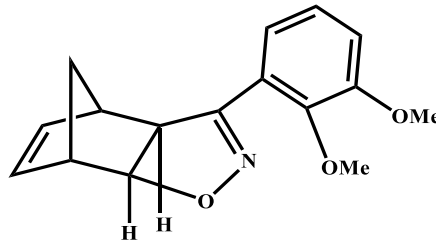
(d, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.8$ Hz, köprü, 1H), 1.84 (dt, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.8$ Hz, köprü, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.30) δ 153.84 (C), 148.59 (C), 147.09 (C), 147.05 (C), 144.99 (C), 144.03 (C), 129.23 (2 CH), 126.74 (CH), 126.76 (C), 126.27(CH), 124.21 (CH), 122.20 (CH), 121.58 (CH), 120.87 (CH), 118.72 (CH), 112.23 (2xCH), 111.85 (CH), 68.58 (NCH), 61.18, 58.26, 55.87, 49.47, 48.02, 43.52.

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2972, 2932, 1597, 1501, 1466, 1423, 1391, 1263, 1135, 1106, 745.

4.5.15. (3aS,4R,7S,7aS)-3- (2,3-Dimetoksifenil)- 3a,4,7,7a- tetrahidro-4,7 metano benzo [d] izoksazol (86) sentezi

100 ml lik bir balona bileşik (77) (1.0 g, 6.70 mmol) alınıp 15 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra tepkimeye bileşik (7) (1 ekv, 1.850 g) ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C (buz + tuz) de 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 15 ml sodyum hipoklorit ilave edildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığına getirildi ve 24 saat daha karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra kondenzasyon ürünü **86** beyaz renkli katı olarak elde edildi.

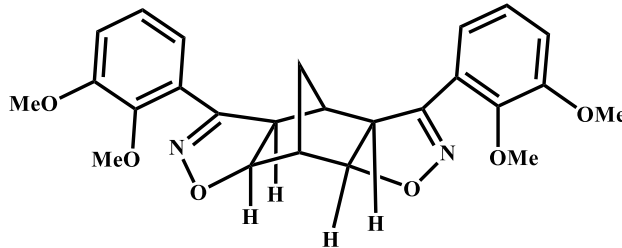


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.31) δ 7.21 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.0, 1.7$ Hz, aromatik, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, aromatik, 1H), 6.97 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0, 1.7$ Hz, aromatik, 1H), 6.25 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, AB sisteminin A kısmı, olefinik, 1H), 6.04 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, AB sisteminin B kısmı, olefinik, 1H), 4.94 (d, $J = 8.2$ Hz, OCH, 1H), 4.02 (d, $J = 8.2$ Hz, CCH, 1H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 3.24 (s, köprübaşı, 1H), 2.90 (s, köprübaşı, 1H), 1.71 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.2$ Hz, köprü, 1H), 1.57 (bd, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.2$ Hz, köprü, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.32) δ 155.57 (C), 153.16 (C), 147.45 (C), 140.31 (CH), 135.20 (CH), 124.31 (CH), 123.85 (C), 121.41 (CH), 113.59 (CH), 88.85 (OCH), 61.26, 59.18, 55.88, 49.91, 44.74, 42.98.

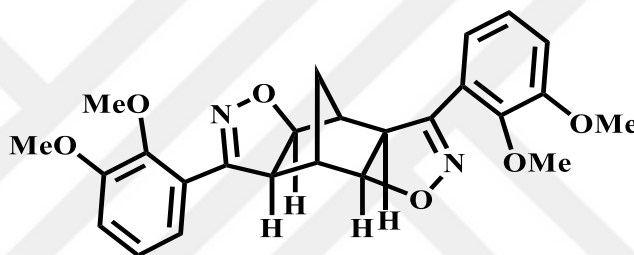
4.5.16. Bileşik 87 ve 88 dikatılma ürünlerinin sentezleri

100 ml lik bir balona bileşik (77) (0.200 g, 1.10 mmol) den alınıp 10 ml CH₂Cl₂ de çözüldü. Daha sonra tepkime karışımına bileşik (7) (3ekv, 0.102 g) ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C (buz + tuz) karışımında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi. Tepkime karışım 24 saat daha karışması sağlandıktan sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden çektilirdikten uzaklaştırıldıktan sonra ham ürünler silikajel (15 g) üzerinden EtOAc/Hekzan (1:9) ile saflaştırıldılar. Sırayla bileşikler **87** (beyaz katı) ve **88** (beyaz katı) elde edildiler.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.33) δ 7.08 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.6, 1.6$ Hz, aromatik, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, aromatik, 2H), 6.98 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0, 1.6$ Hz, aromatik, 2H), 4.72 (d, $J = 8.4$ Hz, OCH, 2H), 3.99 (d, $J = 8.4$ Hz, CCH, 2H), 3.82 (s, OCH₃, 6H), 3.87 (s, OCH₃, 6H), 3.02 (s, köprübaşı, 1H), 2.31 (s, köprübaşı, 1H), 1.57 (s, köprü, 2H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.34) δ 155.80 (C), 153.06 (C), 147.41 (C), 124.27 (CH), 123.15 (C), 121.53 (CH), 114.07 (CH), 83.25 (OCH), 61.06, 58.52, 55.88, 50.71, 41.28, 26.68 (CH₂);



88

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.35) δ 7.20 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.0, 0.78$ Hz, aromatik, 2H), 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, aromatik, 2H), 6.98 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0, 0.78$ Hz, aromatik, 2H), 4.76 (d, $J = 8.4$ Hz, OCH, 2H), 3.90 (s, OCH₃, 6H), 3.874 (d, $J = 8.4$ Hz, CCH, 2H), 3.87 (s, OCH₃, 6H), 2.64 (s, köprübaşı, 2H), 1.54 (s, köprü, 2H).

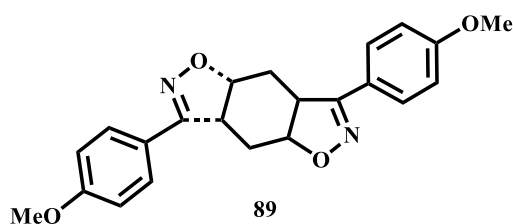
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.36) δ 155.33 (C), 153.16 (C), 147.39 (C), 124.39 (CH), 123.00 (C), 121.40 (CH), 114.03 (CH), 86.30 (OCH), 61.22, 55.93, 54.58 45.81, 26.21 (CH₂);

4.5.17. 3,7-Bis (4-metoksifenil)- 3a,4,4a,7a,8,8a- hekzahidrobenzo [1,2-d:4,5-d'] di-izoksazol (89) un sentezi

500 ml lik çift boyunlu bir balona bileşik (1) (15 g, 192.03 mmol) alınıp 20-25 ml THF içerisinde çözüldü. Çözelti karışımına küçük parçalar halinde kesilmiş Li (3.0 ekv, 4g, 576.08 mmol) ortama ilave edildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra tepkime karışımına t-BuOH (THF içerisinde) (3.0 ekv, 42.7 g, 576.08 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım tuz-buz yardımıyla 0°C ye soğutuldu ve ortamından NH₃ gazı geçirildi.

Tepkime karışım 11 saat daha karışması sağlandıktan sonra ortamdaki Li parçacıkları alkol ve su yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü (THF) evaporatörden uzaklaştırıldı. CH₂Cl₂ ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra kondenzasyon ürünü 2 beyaz renkli sıvı olarak elde edildi.

Bileşik 89'un tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.15)' tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede bileşik 77 (0.200 g, 1.1 mmol) bileşik 2 (0.296 g, 1.10 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) ve NaClO (10 ml) kullanıldı. Ürün EtOAc/Hekzan üzerinden kristalendirerek saflaştırıldı. Dikatilma ürünü bileşik 89 beyaz katı olarak elde edildi.



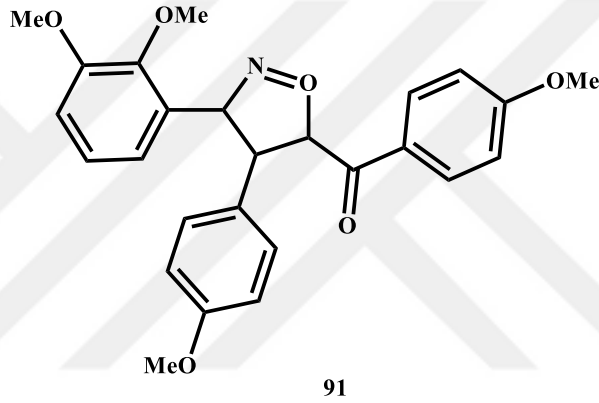
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.37) δ 7.68 (d, AB sisteminin A kısmı, *J* = 8.8 Hz, aromatik, 2H), 7.01 (d, AB sisteminin B kısmı, *J* = 8.8 Hz, aromatik, 2H), 4.90-4.82 (m, OCH, 2H), 4.06-3.99 (m, CCH, 2H), 3.92 (s, OCH₃, 6H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.38) δ 161.18 (C), 157.82 (C), 128.56 (CH), 121.18 (C), 114.38 (CH), 77.32 (OCH) 55.40 (OCH₃), 42.38 (CCH), 25.20 (CH₂).

4.5.18. (3-(2,3- Dimetoksifenil)- 4- (4-metoksifenil)- 4,5- dihidro- 3H-1l3-isokzazol- 5-il) (4- metoksifenil) metanon (91) in sentezi

Bileşik **91**'in tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.15)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede bileşik **77** (0.200 g, 1.1 mmol), bileşik **90** (0.296 g, 1.10 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) ve NaClO (10 ml) kullanıldı. Ürün EtOAc/Hekzan (1:9) üzerinden saflaştırıldı.

siklokatalıma ürünü bileşik **91** beyaz katı olarak elde edildi.



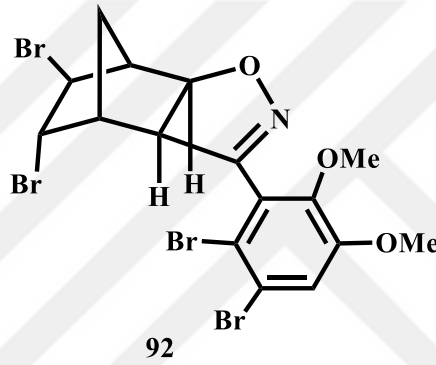
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.41) δ 7.77 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.8 Hz, aromatik, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, aromatik, 1H), 7.33 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.8 Hz, aromatik, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, aromatik, 1H), 6.92 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.8 Hz, aromatik, 2H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, aromatik, 1H), 6.85 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.8 Hz, aromatik, 2H), 5.60 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 7.2 Hz, metili, 1H), 5.57 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 7.2 Hz, metili, 1H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.79 (s, OCH₃, 3H), 3.59 (s, OCH₃, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.42) δ 193.33 (CO), 164.00, 159.97, 154.31, 152.64, 146.81, 131.99, 131.28 (CH), 128.57, 127.64 (CH), 124.30 (CH), 123.25, 121.49 (CH), 114.34 (CH), 114.06, 114.00 (CH), 83.71 (OCH), 65.37, 60.81, 55.82, 55.51, 55.43;

4.5.19. (3aS,4R,7S,7aS) -3- (2,3-Dimetoksifenil)-3a,4,7, 7a-tetra hidro- 4,7 metano benzo [d] izoksazol (86)'nin bromlanma tepkimesi

Bileşik **86** (0.200 g, 737.15 μ mol) alındı ve CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek tepkime karışımına Br₂ (aşırı, 828.61 g, 5.16 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımının oda sıcaklığında 4 saat karışması sağlandı ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı.

Etilasetat ve hekzan (3:1) karışımı üzerinden kristalendirilerek saflaştırıldı bileşik **92** elde edildi.

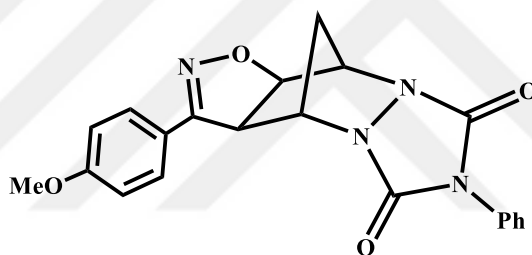


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.43) δ 7.26 (s, aromatik, 1H), 4.80 (d, J = 8.4 Hz, OCH, 1H), 4.35 (t, J = 3.8 Hz, CHBr, 1H), 4.24 (d, J = 8.4 Hz, CCH₃, 1H), 3.89 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 3.73 (t, J = 3 Hz, CHBr, 1H), 2.91 (bs, köprübaşı, 1H), 2.54 (bs, köprübaşı, 1H), 2.12 (bd, AB sisteminin A kısmı, J = 12 Hz, köprü, 1H), 2.03 (bd, AB sisteminin B kısmı, J = 12 Hz, köprü, 1H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.44) δ 154.93 (C), 152.56 (C), 147.90 (C), 127.09 (C), 120.38 (C), 118.09 (CH), 115.37 (C), 84.54 (OCH), 62.04 (OCH), 57.93 (CHBr), 56.28 (OCH₃), 55.34 (CCH), 53.44 (Köprü CH), 52.39 (Köprü CH), 47.15 (CH₂).

4.5.20. (3aS*,4S*,10R*,10aR*)- 3- (4-Metoksifenil)-7- fenil- 3a,4,10,10a- tetrahidro- 6H-4,10- metanoizoksazolo [4,5-d][1,2,4] triazolo [1,2-a] piridazin- 6,8(7H)-dionin (93) sentezi

100 ml lik bir balona bileşik (74) (0.100 g, 661.53 μ mol) ten alınıp 10-15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma bileşik (9) (1ekv, 0.160 g, 661.53 μ mol) ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C de 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karışması sağlandıktan sonra karışım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü bileşik 93 (%96) beyaz renkli katı olarak elde edildi.



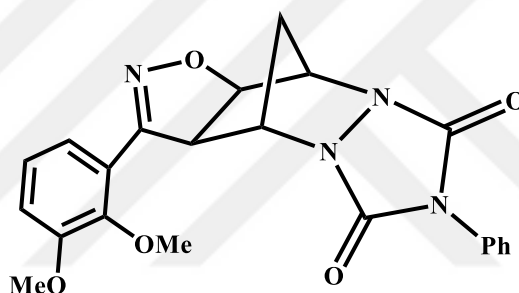
93

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.50) δ 7.74 – 7.69 (d, aromatik, 1H), 7.52 – 7.38 (m, aromatik, 5H), 7.01 – 6.93 (d, aromatik, 1H), 5.13 (d, OCH, J = 8.3 Hz, 1H), 4.91 (s, köprübaşı, 1H), 4.87 (s, köprübaşı, 1H), 4.24 (d, CHC, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, OMe, 3H), δ 2.07 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 12.0 Hz, köprü, 1H), 1.93 (d, AB sisteminin B kısmı, köprü, J = 12.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.51) δ 161.75, 156.99, 156.68, 131.12, 129.26 (CH), 128.67 (CH), 128.53 (CH), 125.34 (CH), 114.56 (CH), 110.58 (C), 82.23 (OCH), 63.23 (CCH), 61.34, 56.93, 55.42, 33.62 (CH₃).

4.5.21. (3aS,4S,10R,10aR)- 3- (2,3-Dimetoksi phenil)-7-fenil- 3a,4,10,10a- tetrahidro -6H-4,10-metanoisokazolo [4,5-d] [1,2,4] triazolo[1,2-a] piridazin- 6,8 (7H)-dionin (94) sentezi

50 ml lik bir balona bileşik (77) (0.150 g, 827.86 μ mol) alınıp 10-15 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma bileşik (9) (0.200 g, 827.86 μ mol) ilave edildi. Tepkime 0°C (buz + tuz) karışımında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü bileşik 94 beyaz renkli katı olarak elde edildi. Eime noktası: $113-114^\circ\text{C}$.



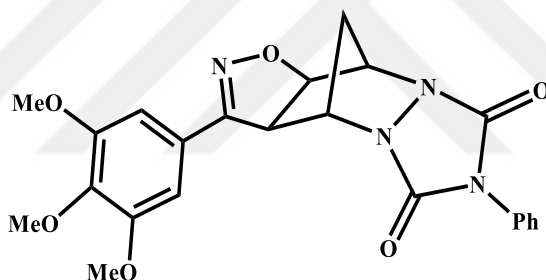
94

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.52) δ 7.50-7.36 (m, aromatik, 5H), 7.28 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.0, 1.2$ Hz, aromatik, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, aromatik, 1H), 7.03 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0, 1.2$ Hz, aromatik, 1H), 5.14 (d, $J = 8.2$ Hz, OCH, 1H), 4.89 (bs, köprübaşı, 1H), 4.82 (bs, köprübaşı, 1H), 4.39 (d, $J = 8.2$ Hz, CH, 1H), 3.96 (s, OCH_3 , 3H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 2.05 (bd, AB sisteminin A kısmı, $J = 12.0$ Hz, köprü, 1H), 1.91 (bd, AB sisteminin B kısmı, $J = 12.0$ Hz, köprü, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.53) 156.62 (CO), 156.59 (CO), 154.17 (C), 153.23 (C), 147.53 (C), 131.27 (C), 129.26 (2xCH), 128.56 (CH), 125.35 (2xCH), 124.41 (CH), 121.35 (C), 120.88 (CH), 114.66 (CH), 82.62 (OCH), 63.27 (OCH_3), 61.49 (CH), 61.37 (CH), 58.49 (CH), 55.89 (OCH_3), 32.44 (CH_2);

4.5.22. (3aS,4S,10R,10aR)-7-Fenil-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-3a,4,10,10a-tetrahidro-6H-4,10- metanoisokazolo[4,5-d][1,2,4] triazolo[1,2-a] piridazin-6,8 (7H)-dionin (95) sentezi

Bileşik **95** in sentezi yukarıdaki **4.5.21** göre yapılmıştır. 50 ml lik bir balona bileşik **(80)** (0.150 g, 710.2 μmol) alınıp 10-15 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma bileşik **(9)** (0.171 g, 710.2 μmol) ilave edildi. Tepkime 0°C (buz + tuz) karışımında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü bileşik **95** beyaz renkli katı olarak elde edildi. Eime noktası: $136-137^\circ\text{C}$.



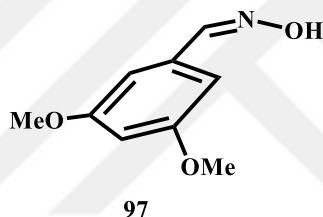
95

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.57) δ 7.54-7.38 (m, aromatik, 5H), 6.98 (bs, aromatik, 2H), 5.16 (d, $J = 8.0$ Hz, OCH, 1H), 4.92 (bs, köprübaşı, 1H), 4.86 (bs, köprübaşı, 1H), 4.23 (d, $J = 8.0$ Hz, CH, 1H), 3.92 (s, OCH_3 , 6H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 2.05 (bd, AB sisteminin A kısmı, $J = 11.8$ Hz, köprü, 1H), 1.91 (bd, AB sisteminin B kısmı, $J = 11.8$ Hz, köprü, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.58) δ 156.82, 156.27, 154.63, 153.71, 140.73, 131.16, 129.22 (2xCH), 128.65, 125.27 (2xCH), 124.41, 122.21 (C), 104.33 (2xCH), 82.78 (OCH), 63.18, 61.85, 61.01, 56.48, 56.22, 32.88 (CH_2).

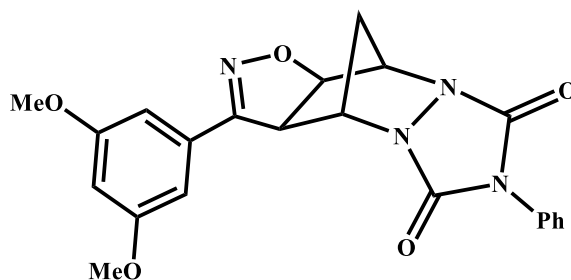
4.5.23. (Z)-3,5-Dimetoksibenzaldoksim (97)' in sentezi

3,5-Dimetoksibenzaldoksim bileşiğin sentezi GM1 göre yapıldı. 100 ml lik bir balona $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.417 g, 6.02 mmol) den alınıp 40 ml su içerisinde çözüldü ve sonra üzerine %10 NaOH ilave edilerek çözelti nötrleştirildi (pH=7). Daha sonra üzerine bileşik **96**'ten (etanol içerisinde), (1.0 g, 6.02 mmol) reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi ve daha sonra tepkime karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra çözücü (Ethanol) evaporatörden uzaklaştırıldı ve CH_2Cl_2 ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü **97** elde edildi



4.5.24. (3aS,4S,10R,10aR)-3-(3,5-Dimetoksifenil)-7-fenil-3a,4,10,10a-tetrahidro-6H-4,10-metanoizokazolo[4,5-d][1,2,4] triazolo[1,2-a]piridazin-6,8(7H)- dion(98) ün sentezi

Bileşik **98** in sentezi yukarıdaki 4.5.21 göre yapılmıştır. 50 ml lik bir balona bileşik (**97**) (0.150 g, 827.86 μmol) alınıp 10-15 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma bileşik (**9**) (0.200 g, 827.86 μmol) ilave edildi. Tepkime 0°C (buz + tuz) karışımında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 12 saat karışması sağlandıktan sonra CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve kondenzasyon ürünü bileşik **98** sarı-turuncu renkli katı olarak elde edildi. Eime noktası: $206-208^\circ\text{C}$.



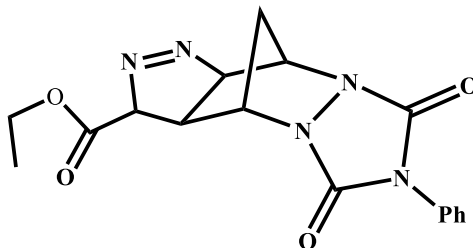
98

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.59) δ 7.50-7.38 (m, aromatik, 5H), 6.89 (s, aromatik, 2H), 6.55 (m, aromatik, 1H), 5.15 (d, J = 8.2 Hz, OCH, AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.21 (d, J = 8.2, 2.4 Hz, CCH, AB sisteminin B kısmı, 1H), 4.90 (gs, köprübaşı, 1H), 4.87 (gs, köprübaşı, 1H), 3.83 (s, OCH₃, 6H), 2.02 (d, J = 12 Hz, köprü, AB sisteminin A kısmı, 1H), 1.92 (gd, J = 12 Hz, köprü, AB sisteminin B kısmı, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.60) δ 161.23 (CH), 156.88 (CO), 156.69 (CO), 154.94 (CH), 131.17 (C), 129.26 (CH), 128.90 (C), 128.64, 125.30 (CH), 104.96 (CH), 102.91, 83.24 (OCH), 63.29 (CH), 61.26 (CH), 56.44 (CH), 55.55 (OCH₃), 32.66 (CH₂).

4.5.25. Etil (3aR, 4S, 10R, 10aR)- 6,8- diokso-7-fenil- 3a, 4, 7, 8, 10, 10a- hekzahidro -3H ,6H-4,10-metanopirazolo [3,4-d][1,2,4] triazolo[1,2-a] piridazin-3-carboksilat (100)'ın sentezi

50 ml lik bir balona bileşik (9) (0.120 g) alınıp 10-15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma bileşik (99) (1.5 ekv, 85mg) damla damla ilave edildi ve tepkime karışımı 85°C de refluks edildi. Tepkime karışımı bu sıcaklıkta 8 saat karışması sağlandıktan sonra soğutuldu ve çözücü (CH₂Cl₂) evaporatörden uzaklaştırıldı ve EtOAc/ Eter karışımında kristalendirildikten sonra siklokatalım ürününü bileşik 100 elde edildi.



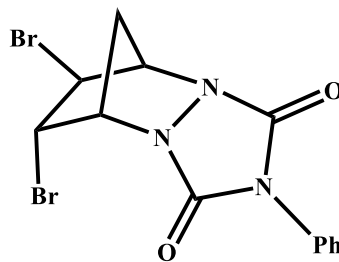
100

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.63) δ 7.60–7.39 (m, aromatik, 5H), 6.97 (s, NCHCO, 1H), 5.04 (s, köprübaşı, 1H), 4.76 (s, köprübaşı, 1H), 4.60 (d, NCH, J = 10.2 Hz, 1H), 4.40 (q, OCH₂, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.01 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 11.7 Hz, köprü, 1H), 1.93 (d, AB sisteminin B kısmı, köprü, J = 12.0 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.64) δ 162.03 (CO), 156.99 (CO), 156.72 (CO), 139.21 (C), 131.22 (CH), 129.29 (CH), 128.62 (CH), 125.38 (CH), 65.72 (CH), 64.62 (CH), 62.51 (CH), 61.55 (CH), 53.29 (CH₂), 33.57 (CH₂), 14.32 (CH₃).

4.5.26. (5R,8S)-2-Fenil-5,8-dihidro-1H-5,8-metano[1,2,4] triazolo [1,2-a] piridazin-1,3 (2H) – dion (9) boromlanma tepkimesi

100 ml lik bir balona bileşik (9) (0.5 g, 2.07mmol) alınıp 10-15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek tepkime karışımına Br₂ (0.993 g, 6.22mmol) ilave edildi ve tepkime karışımı oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldıktan sonra çözücü (CH₂Cl₂) evaporatörde uzaklaştırıldı. Katılma ürünü bileşik 101 beyaz renkli katı olarak elde edildi.



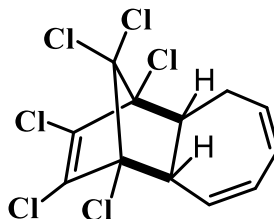
101

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.65) δ 7.56 – 7.37 (m, aromatik, 5H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.66) δ 156.66 (CO), 155.59 (CO), 130.87 (C), 129.41(CH), 128.88 (CH), 125.38 (CH), 66.26 (CH), 64.70 (CH), 44.84, 39.2, 39.00.

4.5.27. (1R, 4R, 4aS)-1,2,3,4,10,10- Hekzakloro- 4,4a,5,9a-tetrahidro- 1H- 1,4 metanobenzo [7] annulene (104)'nin sentezi

Termoliz tüpüne bileşik **102** (1.5 g, 5.50 mmol) alınıp 3-5 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü tepkime karışımına 2 ml SHT (siklo heptatrien) ilave edildi. Tepkime karışımı 120°C de reflüks yapıldı. Tepkime karışımı 24 saat daha karışması sağlandıktan sonra Çözücü (CH₂Cl₂) evaporatörden uzaklaştırıldı. Ürün karışımı kolon kromatografi ile etilasetat hekzan üzerinden saflaştırıldı. Ayrıca bileşik **104**'ün büyük bir kısmı kolon kromatografi yapılmadan önce etil asetat ve hekzan karışımı üzerinden kristallendirilerek elde edildi.



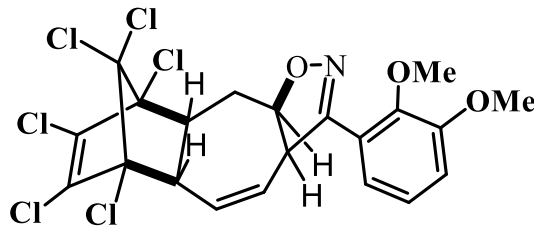
104

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.67) δ 6.13-5.93 (m, olefinik, 3H), 3.57 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 9.24 Hz, CH, 1H), 3.48-3.40 (m, CH, 1H), 2.44-2.36 (m, CH₂, 1H) 1.94 (dt, J = 12.75, 5.32 Hz, CH₂, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.68) δ 131,21 (C), 130.98 (CH), 129.38 (CH), 129.26 (CH), 127.52 (C), 101.64 (C), 82.33 (C), 81.56 (C), 62.25 (CH), 49.63 (C), 26.19 (CH₂).

4.5.28. (6aR,7R,10R,10aR)-7,8,9,10,11,11- Hekzakloro-3- (2,3- dimetoksifenil)-3a, 6a,7,10,10a,10b-hekzahidro-6H-7,10- metanobenzo [3,4]ciklohepta[1,2-d]izoksazole (105) in sentezi

Bileşik **105** in sentezi yukarıdaki **4.5.21** göre yapılmıştır. 100 ml lik bir balona bileşik (**104**) (0.100 g, 631.94 μ mol) alınıp 10-15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma bileşik (**77**) (0.050 g, 631.94 μ mol) ilave edildi. Tepkime 0°C (buz + tuz) karışımında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine 10 ml sodyum hipoklorit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 12 saat karışması sağlandıktan sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Ürün EtOAc/Hekzan (1:19) üzerinden saflaştırıldı. Etilasetat ve hekzan (3:1) karışımı üzerinden kristalendirilerek saflaştırıldı, siklokatılma ürünü bileşik **105** beyaz renkli katı olarak elde edildi.

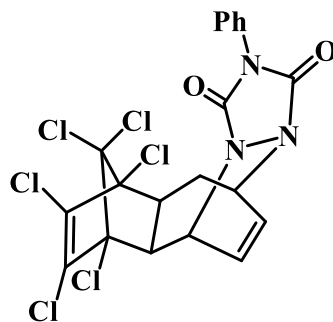


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.69) δ 7.16-7.06 (m, aromatik, 2H), 7.00 (d, AB sisteminin B kısmı, aromatik, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.85 (gt, $J = 11.2$ Hz, çift bağ, 1H), 5.55 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, çift bağ, AB sisteminin B kısmı), 5.04 (gd, $J = 11.6$ Hz AB sisteminin A kısmı, 1H), 4.62 (gd, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, OCH₃), 3.80 (s, OCH₃), 3.36-3.30 (m, CH, 1H), 3.11 (gt, $J = 11.4$ Hz, CH, 1H), 2.22 (gd, $J = 14$ Hz, metilenik H, 1H), 1.33 (gt, $j = 14$ Hz, metilenik H, 1H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.70) δ 157.40 (NC), 152.87 (C), 147.05 (C), 131.60 (C), 130.63 (C), 126.63 (CH), 126.25 (CH), 124.77 (CH), 123.68 (C), 120.56 (CH), 114.25 (CH), 102.13 (C), 82.24 (C), 81.48 (C), 78.45 (CH), 61.40, 55.79, 49.57, 48.48, 44.04, 28.67 (CH₂).

4.5.29. (5S,5aS,6R,9R,9aS)- 6,7,8,9,15,15- Hekzakloro- 2- fenil- 5a,6,9,9a,10,11- hekzahidro- 1H,5H- 5,11-eteno-6,9-metanobenzo[d][1,2,4] triazolo [1,2-a] [1,2] diazepin-1,3(2H)-dion (107)'nin sentezi

50 ml lik bir balona bileşik **(104)** (0.100 g, 274.05 μ mol) alınıp 10-15 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek tepkime karışımına bileşik **(106)** (0.073 g, 411.08 μ mol) ilave edildi ve tepkime karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra çözücü (CH₂Cl₂) evaporatörde uzaklaştırıldı. Tepkime karışımı safsızlıkları alınması amacıyla süzüldü. Daha sonra çözücü (EtOAc) evaporatörde uzaklaştırıldı ve CHCl₃ / Hekzan karışımında kristalendirildikten sonra siklokatılma ürünü bileşik **107** (beyaz renkli katı) elde edildi.



107

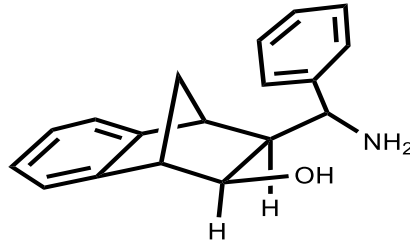
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.78) δ 7.50-7.35 (aromatik, 5H), 6.38-6.30 (m, Çift bağ H leri, 2H), 5.23-5.18 (m- Köprübaşı, 1H), 5.01-4.94 (m- Köprübaşı, 1H), 3.57-3.46 (m, metilenik CH, 2H), 2.61-2.50 (m, metilenik CH₂, 1H), 1.84-1.75 (m, metilenik CH₂, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.79) δ 152.92 (CO), 151.36 (CO), 132.48 (C), 132.42 (C), 131.58 (C), 131.09 (CH), 129.45 (CH), 128.63 (CH), 128.46 (CH), 125.93 (CH), 103.41 (C), 83.48 (C), 80.84 (C), 51.93 (CH), 50.13 (CH), 49.42 (CH), 44.06 (CH), 26.80 (CH₂).

4.5.30. (1R,2S,3R,4S)-3-(Fmino(fenil)metil)- 1,2,3,4-tetrahidro- 1,4-metano naftalin-2- ol (108) ün sentezi

100 ml lik bir balona bileşik **(69)** (0.265 g, 1.01 mmol) alınıp 20 ml THF içerisinde çözüldü. Tepkime karışımı buz+tuz yardımıyla sıcaklığı 0 °C ye düşürüldü. Tepkime karışımına LiAlH₄ (5 ekv, 0.193 g) yavaşça ortama ilave edildi. Tepkime karışımı 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra karışım oda sıcaklığına alındı.

Tepkime karışım 24 saat daha karışması sağlandıktan sonra ortamdaki fazla LiAlH₄ su yardımıyla nötürleştirildi. Çözücü (THF) evaporatörden uzaklaştırıldı. EtOAc ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve Kondenzasyon ürünü bileşik **108** katı olarak elde edildi. Elde edilen ürün EtOAc/Eter (2:1) üzerinden kristalendirilerek saflaştırıldı.



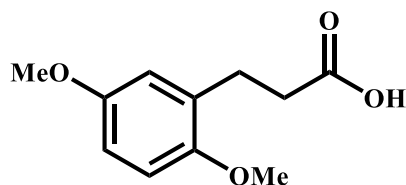
108

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.80) δ 7.42 – 7.25 (m, aromatik, 5H), 7.22 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 6.8 Hz, 2H), 7.07 – 6.97 (m, aromatik, 2H), 6.93 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 6.8 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 4.8 Hz, CHN), 4.10 (bd, J = 6.8 Hz, CHO), 3.316 (bs, Köprübaşı, 1H), 3.262 (bs, Köprübaşı, 1H), 3.10-2.60 (m, OH ve NH₂, 3H), 2.37 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 9.2 Hz, köprü, 1H), 2.06 (t, J = 5.8 Hz, CH), 1.85 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 9.2 Hz, köprü, 1H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.81) δ 150.09 (C), 145.74 (C), 145.13 (C), 128.85 (2xCH), 127.08 (CH), 126.02 (CH), 126.00 (2xCH), 125.55 (CH), 122.55 (CH), 119.70 (CH), 75.05, 55.18, 50.35, 44.86, 42.86.

4.5.31. (E)-3-(2,5-Dimetoksifenil) akrilik asit (**109**) in tepkimeleri

250 ml lik bir balona 2,5-dimetoksi sinnamik asit (**109**) (2.0 g) alınıp 25-30 ml THF içerisinde çözüldü. Daha sonra karışıma küçük parçalar haline getirilmiş Na (20 ekv, 4.42 g) ilave edildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığında 10 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra üzerine t-BuOH (THF içerisinde) (14.24 g) damla damla ilave edildi ve karışım 100°C de reflüks yapıldı. Tepkime karışım 8 saat karışması sağlandıktan sonra Na lar süzgeç kağıdı yardımıyla süzüldü ve ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü (THF) evaporatörden uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc ile çözüldü ve 2 ml seyreltik HCl ilave edildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra Kondenzasyon ürünü bileşik **110** beyaz renkli katı olarak elde edildi.

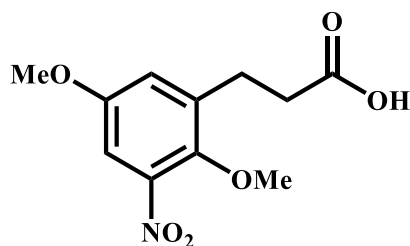


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.82) δ 6.77 – 6.68 (m, aromatik, 3H), 3.75 (s, OCH₃, 3H), 3.73 (s, OCH₃, 3H), 2.90 (t, AB sisteminin A kısmı, J = 7.8 Hz, 2H), 2.64 (t, AB sisteminin B kısmı, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.83) δ 179.70 (CO), 153.41 (C), 151.67 (C), 129.67 (C), 116.58 (CH), 111.69 (CH), 111.15 (CH), 55.73 (OCH₃), 55.68 (OCH₃), 33.99 (CH₂), 25.99 (CH₂).

100 ml lik bir balona asetik anhidrit (0.100 g) den alındı su-buz yardımıyla karışımın sıcaklığı 0°C ye soğutuldu. Tepkime karışımına damla damla HNO₃ ilave edildi, ve tepkime karışımına bileşik (**110**) 2 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüp, tepkime karışımına yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime sıcaklığı 20 dk boyunca 0°C de karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terk edildi. Karışım 24 saat daha karışması sağlandı.

Sonra ham karışıma 20 ml suda çözünmüş bikarbonat ilave edildi ve daha sonra CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve bileşik **111** elde edildi.

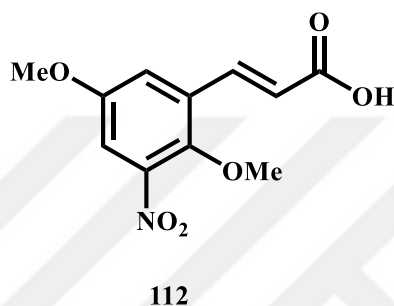


111

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.84) δ 7.40 (s, aromatik, 1H), 6.96 (s, aromatik, 1H), 3.92 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OMe, 3H), 2.98 (t, AB sisteminin A kısmı, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (t, AB sisteminin B kısmı, J = 7.5 Hz, 2H).

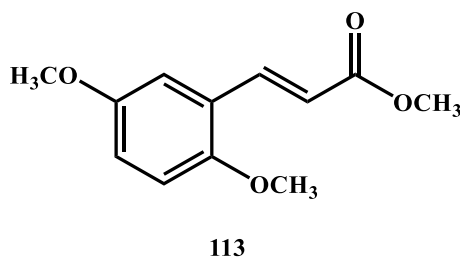
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.85) δ 178.16 (CO), 150.89 (C), 147.78 (C), 137.72 (C), 136.54 (C), 116.49 (CH), 107.68 (CH), 57.36 (OCH₃), 56.23 (OCH₃), 33.24 (CH₂), 26.36 (CH₂).

Bileşik **112**'in sentezi için yapılan tepkime **4.5.31** belirtilen şartlara göre yapıldı. Bu tepkimede asetik anhidrit (5.45 g, 6 ekv), CH₂Cl₂, HNO₃, bikarbonat ve bileşik **109** (3.0 g, 1 ekv) kullanıldı.



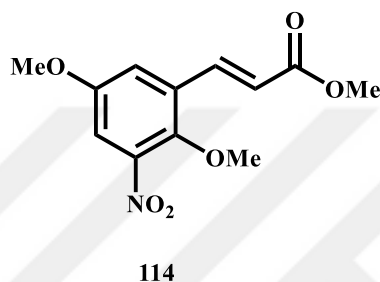
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.86) δ 8.00 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 16.1 Hz, 1H), 7.45 (s, aromatik, 1H), 7.22 (s, aromatik, 1H), 6.63 (d, AB sisteminin B kısmı J = 16.1 Hz, 1H), 3.97 (s, OCH₃, 3H), 3.93 (s, OCH₃, 3H).

100 ml lik bir balona 2,5-dimetoksi sinnamik asit (**109**) (1.0 g) den alınıp 15-20 ml MeOH de çözüldü. Daha sonra karışıma katalitik miktarda PTSA ilave edildi. Tepkime karışım 24 saat karışması sağlandıktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden çektilirdi ve bileşik **113** elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.87) δ 7.86 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 16.2 Hz, 1H), 6.74–6.68 (m, aromatik, 3H), 6.38 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 16.2 Hz, 1H), 3.71 (s, OCH₃, 3H), 3.68 (s, OCH₃, 3H), 3.66 (s, OCH₃, 3H).

Bileşik **114** ün sentezi yukarıda **4.5.30** belirtilen reaksiyona göre yapıldı. Bu tepkimede asetik anhidrit (5.45 g, 6 ekv), CH₂Cl₂, HNO₃, bikarbonat ve bileşik **113** kullanıldı.

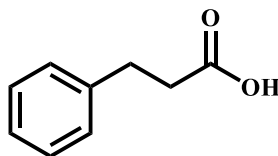


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.88) δ 7.91 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H), 7.44 (s, aromatik, 1H), 7.19 (s, aromatik, 1H), 6.61 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H), 3.96 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.89) δ 167.36 (CO), 147.42 (C), 138.17 (CH), (s), 122.44 (C), 114.25 (C), 114.20 (C), 108.79 (CH), 57.37 (CH₃), 56.58 (CH₃), 52.19 (CH₃).

4.5.32. Bileşik 116 ve 117 nin sentezi

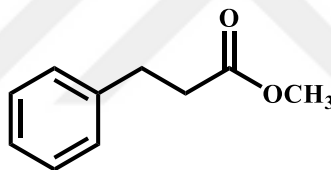
Bu tepkime **4.5.31** belirtilen indirgenme şartlara göre yapıldı. Bu tepkimede sinnamik asit (**115**) (1.0 g, 6.75mmol), THF (25-30 ml), Na (2.0 ekv, 0.310 g), t-BuOH (2.0 ekv, 1.0 g) ve HCl (2ml) kullanıldı. Kondenzasyon ürünü bileşik **116** beyaz renkli katı olarak elde edildi.



116

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.90) δ 7.32 – 7.19 (m, aromatik, 5H), 2.96 (t, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.68 (t, AB sisteminin B kısmı, $J = 7.8$ Hz, 2H).

100 ml lik bir balona bileşik (**116**) (100 mg, 665.88 μ mol) den alınıp 15-20 ml MeOH çözüldü. Daha sonra karışıma katalitik miktarda PTSA ilave edildi. Tepkime karışım 24 saat karışması sağlandıktan sonra Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden çektilirdik bileşik **117** elde edildi.



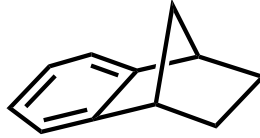
117

Bu bileşiğin NMR spekturumları bilinmektedir.

4.5.33. (1R,4S)-1,2,3,4- Tetrahidro-1,4-metanonaftalen (**118**) in sentezi

100 ml lik bir balona bileşik (**8**) (0.500 g, 3.52 mmol) düzenlenen den alınıp 20-25 ml THF de çözüldü. Daha sonra karışıma küçük parçacıklar haline getirilmiş Li (6 ekv, 0.146 g, 21.1 mmol) Li küçük parçalanmış halinde ilave edildi. Tepkime karışımı oda sıcaklığında 2 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra karışıma oda sıcaklığında NH₃ gazı reaksiyon ortamından geçirildi. Tepkime karışımı 12 saat karışması sağlandıktan sonra

ortamdaki fazla Li' lar su ve alkol yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü (THF) evaporatörden uzaklaştırıldı. CH_2Cl_2 ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve indirgenme ürünü bileşik **118** sıvı olarak elde edildi.



118

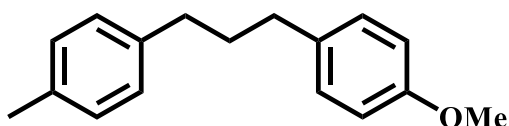
Ayrıca bileşik **118** lerin sentezi için yapılan tepkimeler laboratuvar ortamında Na ve Li (buz ve tuz içerisinde) da alkolsuz bir ortamda gerçekleştirildi.

4.5.34. 1-Metoksi-4-(3-(p-tolil) propil) benzen (**121**) in sentezi

Bileşik **73** (3.04 g, 22.36 mmol) alınarak bir balona (100 ml lik) konuldu üzerine Etanol (30 ml) ilave edildi. Bunu takiben bileşik **119** (3 g, 22.36 mmol) ilave edildi. tepkime sıcaklığı 0°C ye ayarlandı ve % 10 NaOH (10 ml) ilave edildi. Tepkime 24 saat karışması sağlandıktan sonra Etanol evaporatörde uzaklaştırıldı ve ortamın pH'sı HCl ile 2-3 ayarlandı. CH_2Cl_2 (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün EtOAc/Hekzan (4/1) üzerinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşik **120** sarımsı renkte kati olarak elde edildi.

100 ml lik bir balona bileşik (**120**) (1.60 g) den alınıp 50 ml THF de çözüldü. Daha sonra karışıma küçük parçacıklar haline getirilmiş Li (4 ekv, 0.176 g) ilave edildi ve bunu takiben t-BuOH (1.45 g, 25.37 mmol) ilave edilerek tepkime kabı yavaş yavaş 0°C ye soğutuldu ve NH_3 gazı reaksiyon ortamından geçirildi. Tepkime karışımı 4 gün daha karışması sağlandıktan sonra ortamdaki fazla Li' lar su ve alkol yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü (THF) evaporatörden uzaklaştırıldı. Su ilave edildi ve Sonra %10 HCl ile asitlendirildi (PH=2). EtOAc ile çözüldü ve ekstrakte edildi. Birleştirilen organik

fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Ürün karışımı EtOAc/Hekzan (3:1) üzerinden saflaştırıldı. Bileşik **121** beyaz renkte katı olarak elde edildi.



121

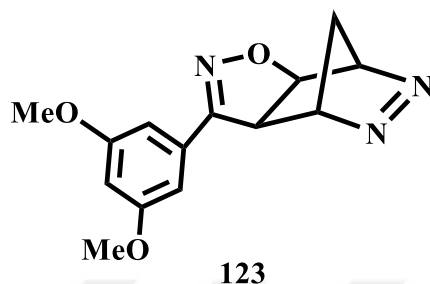
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.92) δ 7.12-7.06 (m, aromatik, 6H), 6.84-6.80 (m, aromatik, 2H), 3.77 (s, OCH_3), 2.62-2.55 (m, metilenik CH_2 , 4H), 2.31 (s, CH_3), 1.95-1.85 (m, metilenik CH_2 , 2H).

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.93) δ 157.78 (C), 139.29 (C), 135.05 (C), 134.42 (C), 129.39 (CH), 129.06 (CH), 128.41 (CH), 113.78 (CH), 55.29, 35.01, 34.58, 33.39, 21.09.

4.5.35. (3aS,4S,7R,7aR)-3- (3,5-Dimetoksifenil)- 3a,4,7,7a- tetrahidro- 4,7-metano izoksazolo [4,5-d] piridazin (123) in sentezi

50 ml lik bir balona bileşik (**98**) (1.60 g, 357 mmol) den alınıp 5 ml izopropil alkol de çözüldü. Daha sonra karışıma KOH (0.180 g) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 120-130 °C de 2.5 saat refluksa edildi. Reaksiyon durduruldu ve Tepkime kabı buz ve tuz yardımıyla 0°C ye soğutuldu. Karışıma Su (10 ml) eklendi ve 0.1 N HCl ile asitlendirildi. (pH=3). Sonra karışıma saf su da çözülmüş CuCl_2 (0.360 g) ilave edildi. Tepkime ortamındaki Renk yeşile döndü. Tepkime kabının sıcaklığı 0°C ye soğutuldu ve 15 dk karışması sağlandıktan sonra oluşan kırmızı renkli kompleks çöktürüldü ve süzülerek ayrıldı. Karışıma EtOAc eklendi ve ekstrakte edildi. Sulu NH_3 (%25) ortama eilave edildi ve sulu fazın rengi maviye dönüştü. Karışım EtOAc ile çözüldü ve ham ürün ekstrakte

edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden çektilirdikten uzaklaştırıldı ve diazo ürünü elde edildi.



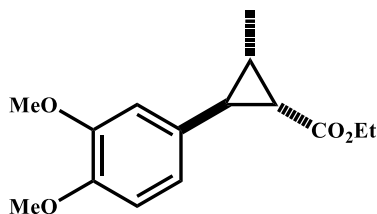
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.94) δ 6.88 (s, aromatik, 2H), 6.53 (s, aromatik, 1H), 5.73 (s, köprübaşı, 1H), 5.38 (s, köprübaşı, 1H), 4.9 (d, $J = 8.4$ Hz, OCH, 1H), 4.06 (s, OCH_3 , 6H), 3.65 (s, $J = 8.4$ Hz, CCH, 3H), 1.73 (d, $J = 11.8$ Hz, köprü, 1H), 1.46 (bd, $J = 11.8$ Hz, köprü, 1H).

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.95) δ 161.02 (C), 153.96 (C), 129.27 (C), 104.57 (CH), 102.67 (CH), 82.72 (2xCH), 77.05 (CH), 55.32 (OCH_3), 52.75 (CH), 35.84 (CH_2).

4.5.36. Etil (1S,2S,3S)-2-(3,4-dimetoksifenil)-3-metilsiklopropan-1-karboksilat (10) ve Etil (1S,2R,3R)-2-(3,4- dimetoksifenil)-3- metilsiklopropan -1- karboksilatın (125) sentezi

250 ml'lik bir balona alken bileşiği **124** (7.13 g, 40 mmol) konularak üzerine (1.84 g) bakır tozu ilave edildi ve tepkime sıcaklığı 140°C 'ye ayarlanan banyoya yerleştirildi ve üzerine etildiazoasetat (13.8 g) damlatma hunisi yardımıyla (25-30 saniyede bir damla gelecek şekilde) 8 saatte tepkime ortamına damlatıldı. Karışım 18 saat daha aynı sıcaklıkta karıştırıldı ve karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Karışımındaki bakır tozu süzgeç kağıdından süzülerek ayrıldı ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Tepkime karışımı silikajel (160 g) üzerinden önce sadece hekzan (400 ml) sonra etilasetat/hekzan (4/96) ile

saflaştırıldı. Bu kolondan sırasıyla katılma ürünleri bileşik **10** (3.14 g, 11.9 mmol, mavi renkli sıvı) ve bileşik **125** (1.36 g, 5.1 mmol, açık sarı sıvı) elde edildi.

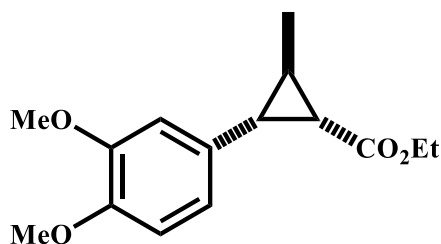


10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.97) δ 6.77 (d, AB sistemini A kısmı, J = 7.9 Hz, aromatik, 1H), 6.64-6.59 (m, aromatik, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, OCH₂, 2H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 2.37 (dd, J = 6.4, 5.2 Hz, siklopropan, 1H), 1.94 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, siklopropan, 1H), 1.69-1.58 (m, siklopropan, 1H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, siklopropana bağlı metil, 3H), 1.28 (t, J = 7.11, Hz, CH₃, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.98): 171.93 (CO), 149.13 (C), 147.80 (C), 133.37 (C), 118.00 (CH), 111.49 (CH), 110.08 (CH), 60.67 (OCH₂), 56.21 (OCH₃), 56.06 (OCH₃), 32.32, 29.41, 25.37, 14.61, 12.22.

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3787, 3695, 3661, 2938, 1718, 1519, 1465, 1350, 1265, 1235, 1181, 1103, 1027, 895, 843, 796



125

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.99) δ 6.82–6.73 (m, aromatik, 3H), 3.90 (q, J = 7.0 Hz, OCH₂, 2H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 2.30 (dd, J = 9.2, 6.9 Hz,

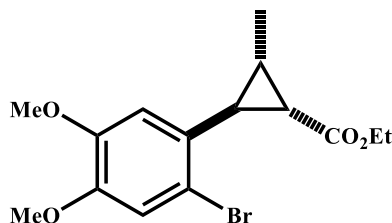
siklopropan, 1H), 2.07-1.97 (m, siklopropan, 1H), 1.78 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, siklopropan, 1H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, siklopropana bağlı metil, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, CH₃, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.95) 171.19 (CO), 148.54 (C), 147.87 (C), 129.53 (C), 121.38 (CH), 112.52 (CH), 110.80 (CH), 60.34 (OCH₂), 56.02 (OCH₃), 56.00 (OCH₃), 34.21, 30.25, 20.11, 17.95, 14.40;

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3787, 3695, 3661, 3058, 2686, 1722, 1518, 1465, 1265, 1237, 1177, 859, 734, 704.

4.5.37. (E)- 1,2-Dimetoksi-4-(prop-1-en-1-il) benzen (10) ün boromlanma tepkimesi

Ester **10** bileşiği (0.228 g, 0.86 mmol) 6 ml CH₂Cl₂ çözeltisine, brom (0.11 g, 0.69 mmol) 10 ml CH₂Cl₂'deki çözeltisi tepkime ortamına damla damla ilave edildi (2 dk) ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü düşük sıcaklıkta vakumda uzaklaştırıldı. Kolon kromatografi yöntemiyle EtOAc/Hekzan (4:96) üzerinden bileşikler saflaştırıldı. Elde edilen bromlu bileşikler **126- 131**'lere ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.99-1.126**'de görülmektedir.



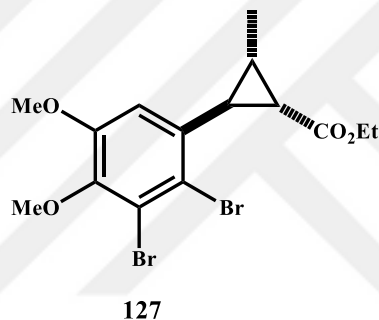
126

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.101) δ 7.02 (s, aromatik, 1H), 6.52 (s, aromatik, 1H), 4.25–4.15 (m, CH₂, 2H), 3.83 (s, OCH₃, 6H), 2.54-2.48 (m, siklopropan, 1H), 1.90

(dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, siklopropan, 1H), 1.61-1.50 (m, siklopropan, 1H), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, siklopropana bağlı metil, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₃, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.102) δ 171.84 (CO), 148.48 (C), 148.42 (C), 131.67 (C), 116.20 (CH), 115.73 (CH), 111.30 (CH), 60.74 (OCH₂), 56.41 (OCH₃), 56.36 (OCH₃), 33.12, 28.00, 24.89, 14.65, 12.31.

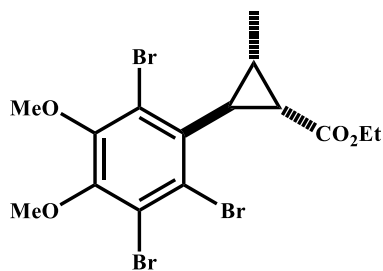
IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3787, 3695, 3661, 3058, 1718, 1510, 1436, 1376, 1349, 1264, 1210, 1184, 1163, 1104, 1035, 973, 857, 808, 734, 703.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.103) δ 6.74 (s, aromatik, 1H), 3.83 (s, OCH₃, 6H), 2.38 (t, $J = 7.99$ Hz, siklopropan, 1H), 2.0-1.92 (m, siklopropan, 2H), 1.34 (d, $J = 5.6$ Hz, CH₃, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.104) δ 175.90 (CO), 152.04 (C), 146.84 (C₆), 133.70 (C₅), 121.58 (C), 119.48 (C), 114.30 (CH), 60.74 (OCH₃), 56.43 (OCH₃), 37.92 (CH), 29.75 (CH), 23.42 (CH), 17.79 (CH₃);

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3787, 3056, 2561, 1683, 1424, 1375, 1264, 896, 777, 732, 704.

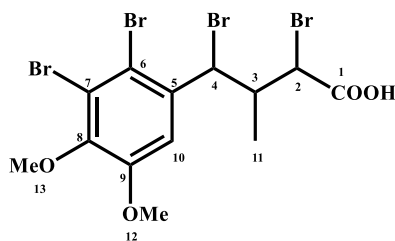


128

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.110) δ 4.31– 4.15 (m, OCH_2 , 2H), 3.88 (s, OCH_3 , 3H), 3.87 (s, OCH_3 , 3H), 2.28 (dd, $J = 5.5, 7.1$ Hz, siklopropan, 1H), 1.93 (dd, $J = 5.5, 9.4$ Hz, siklopropan, 1H), 1.68–1.58 (m, siklopropan, 1H), 1.45 (d, $J = 6.2$ Hz, CH_3 , 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, CH_3 , 3H):

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.111) δ 71.89 (CO), 151.18 (C), 150.80 (C), 136.54 (C), 124.85 (C), 122.72 (C), 121.86 (C), 61.08 (OCH_2), 61.02 (OCH_3), 60.78 (OCH_3), 36.07, 32.08, 28.59, 14.74, 12.12;

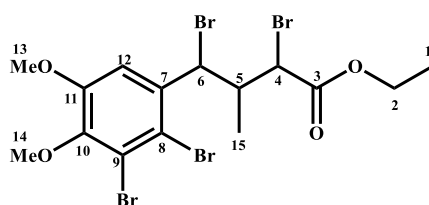
IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3787, 2937, 2382, 1721, 1455, 1390, 1349, 1265, 1183, 1111, 1075, 1036, 1009, 966, 891, 857, 821, 734.



130

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.112) δ 6.93 (s, aromatik, 1H), 5.59 (d, CHBr , $J = 7.84$ Hz, 1H), 4.31 (d, CHBr , $J = 9.16$ Hz, 1H), 3.90 (s, OCH_3 , 1H), 3.87 (s, OCH_3 , 1H), 2.69–2.58 (m, CH, 1H), 1.37 (d, $J = 6.84$ Hz, 1H);

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.113) δ 171.51 (CO), 153.01, 148.29, 133.50, 122.30, 115.46, 110.06 (C_{10}), 85.30 (C_4), 60.60, 54.46, 50.27, 45.18, 15.57 (C_{11});

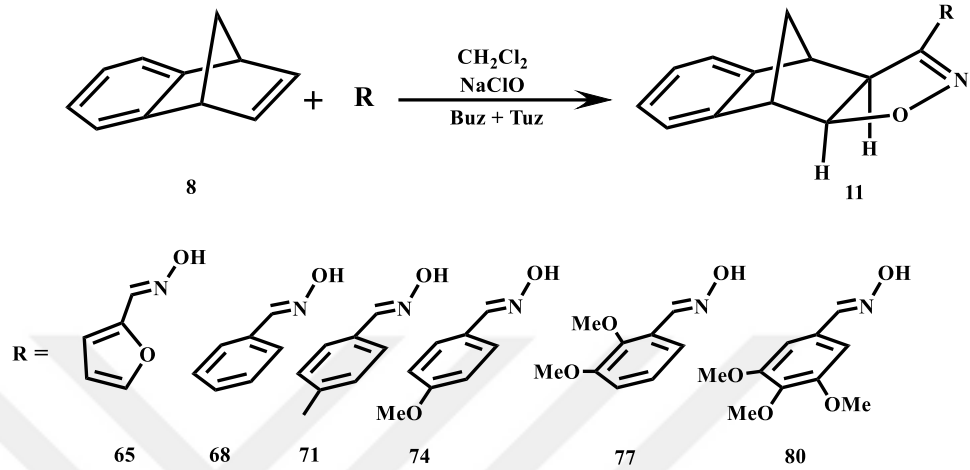


131

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.118) δ 7.23 (s, aromatik, 1H), 5.67 (d, $J = 10.7$ Hz, H_6 , 1H), 5.33-5.31 (m, H_4 , 1H), 4.33- 4.23 (m, H_2 , 1H), 3.91 (OMe, H_{13} , 3H), 3.89 (OCH₃, H_{14} , 3H), 2.84-2.75 (m, H_5 , 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, H_1 , 1H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, H_5 , 1H);

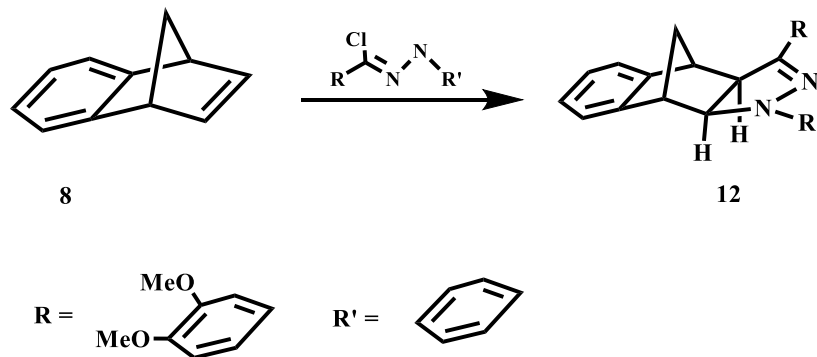
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.19) δ 168.55 (CO), 153.21 (C_{11}), 147.96 (C_{10}), 136.48 (C_7), 117.34 (C_9), 112.90 (C_8), 112.16 (C_{12}), 62.71 (C_2), 60.58 (C_{14}), 58.10 (C_6), 53.90 (C_{13}), 44.31 (C_4), 29.68 (C_5), 14.10 (C_1), 13.25 (C_{15});

5. TARTIŞMA VE SONUÇ



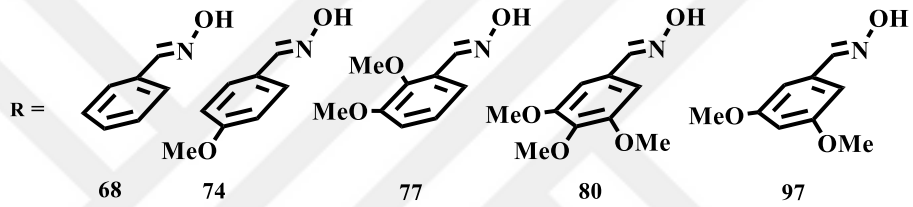
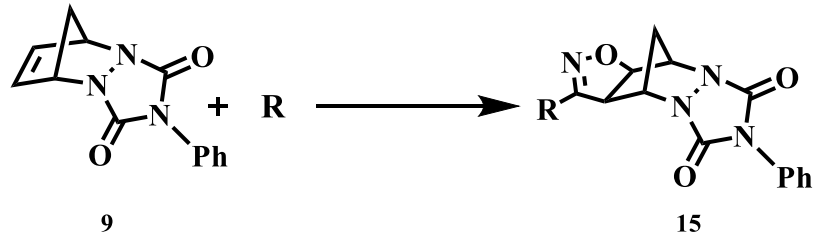
Benzonorbornadien ile belirli aldoksimlerin (**65, 68, 71, 74, 77, 80**) NaClO varlığında 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri sonucu katılma ürünleri (**66, 69, 72, 75, 78, 81**) elde edildi. Tepkimelerde tek ürün oluşup ve yüksek verimde bulunmuştur. Benzonorbornadien ve norbornadien bileşiklerindeki çift bağlar piramidleşmeden dolayı *ekzo* tarafından elektron yoğunluğu fazladır (Borden,1989., Paquette, 1990., Yadigar, 2018., Menzek, 1991).

Bileşiklerde beşli halkadaki hidrojenler köprü protonları ile W etkileşmesi yapmaktadırlar. W etkileşmesi siklokatılmaların *ekzo* yönden olduğunu gösterir.

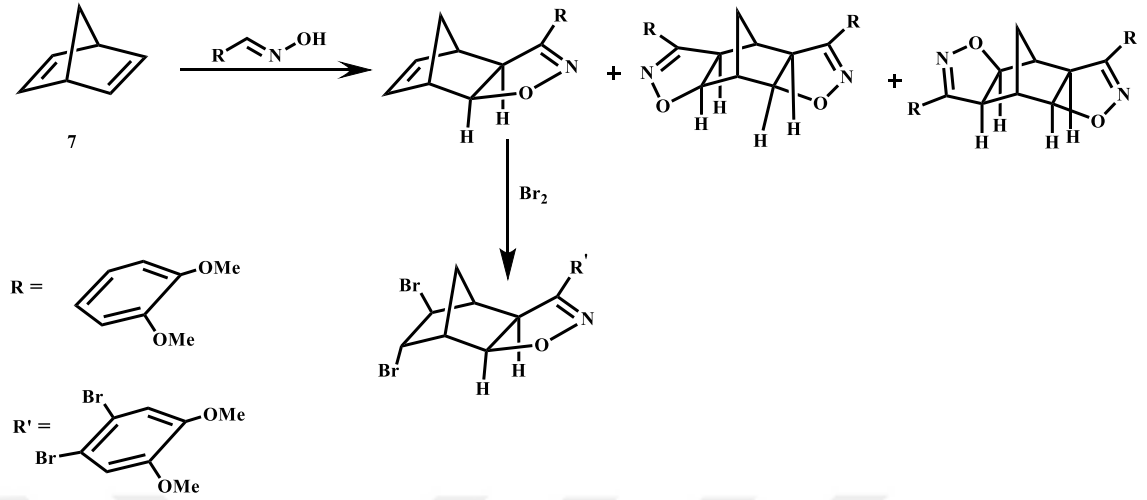


Benzonorbornadienin nitrilimin ile tepkimesi önemlidir. Dolaysıyla bu çalışmada benzonorbornadien ara ürün olarak nitrilimin ile tepkimesi sonucunda siklokatılma ürünü

(85) elde edilmiştir. Bu tepkime sonucunda katılma *ekzo* yönden gerçekleşmiştir ve katılma ürünü tek ürün olarak elde edilmiştir.

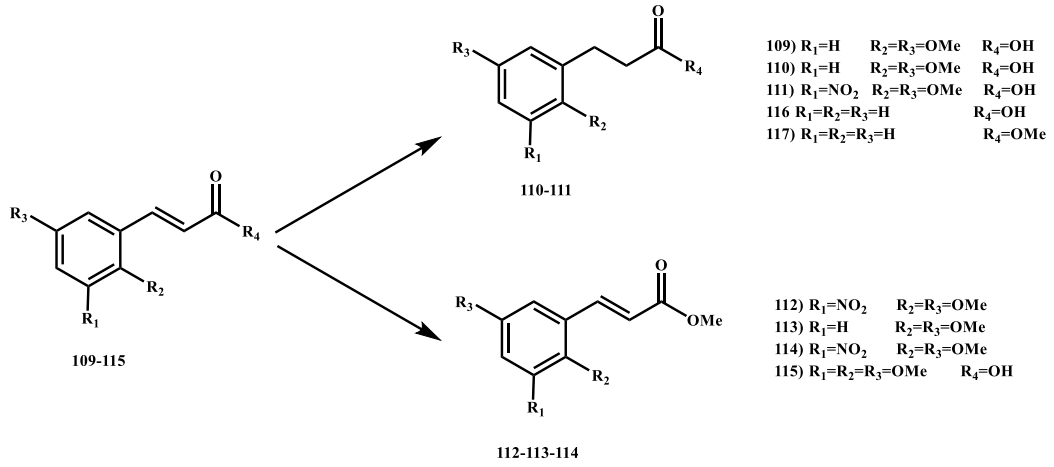


Feniltriazolindion (PTAD) güçlü bir dienofildir. Yine güçlü bir dien olan siklopentadien ile PTAD siklokatılması sonucundan siklokatılma ürünü (**9**) elde edildi. Bu üründe bir norbornadien türevi olarak düşünülebilir. Bu moleküldeki çift bağ benzonorbornadien ve norbornadien deki bağ gibi düşünülebilir. Dolaysıyla bu katılma ürünü bazı nitriloksit ve diazoester bileşikleriyle 1,3-dipolar siklokatılma tepkimeleri yapıldı. Bu siklokatılma ürünlerinden (**100**) molekülü diazo asetatın katılması ile elde edilmiştir. Bu molekülde benzonorbornadien de olduğu gibi *ekzo* yönden katılma gerçekleşmiştir.

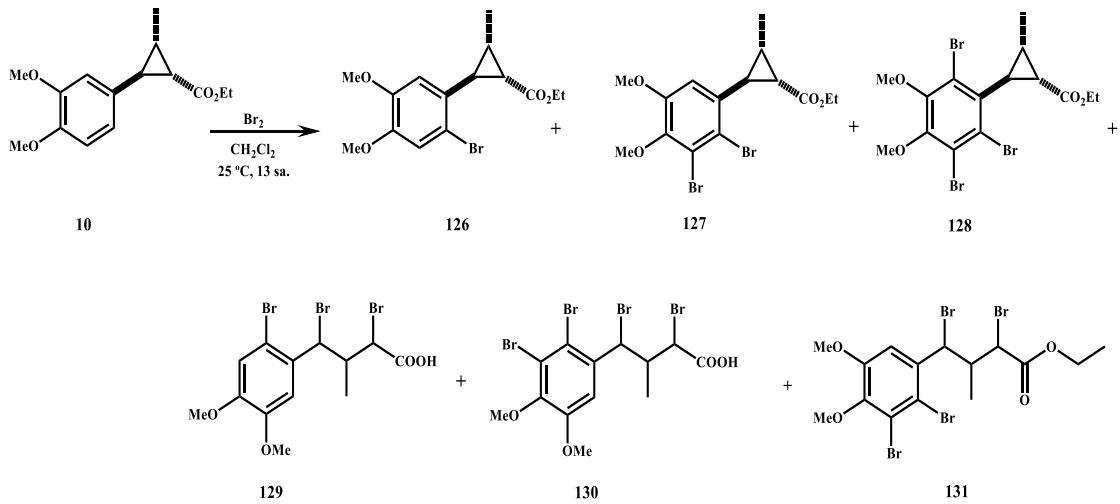


Norbornadien 2,3-dimetoksifenil benzaldoksım ile NaClO varlığında siklo katılma tepkimesi yapıldı. Reaktantların ekivalantlarına göre mono katılma (**86**) ve aldoksım aşırı alındığı zaman dikatılma ürünlerinin oluştuğu gözlemlendi. Norbornadien katılma ürünlerinin (ister mono ister dikatılma ürünleri olsun) *ekzo* yönden katılma ürünleri olduğu belirlenmiştir. Dikatılma ürünlerin her ikisinde simetrik yapıdadır. Bu katılma ürünlerinde (**87**, **88**) öne çıkan özellik, doymuş norbornadien iskeletinde dört farklı karbon ve bunlara bağlı hidrojen mevcutken diğer izomerde ise beş farklı karbon ve bunlara bağlı hidrojenler bulunmaktadır. Diğer bir deyimle (**88**) molekülünde köprü başları eşdeğer diğerinde ise farklıdır. Dolayısıyla bu farklı karbon ve hidrojenler onların NMR spektrumlarında gözlenir. Dikatılma ürünlerinin yapıları bu bileşiklerin NMR spektrumları incelenerek belirlendi.

Norbornadien mono katılma ürünü (**86**) bromlanma tepkimesinden bir ürün elde edildi. Bu ürünün yapısı 1H , ^{13}C , COSY ve HMQC NMR spektrumları ile açıklandı. Çift bağa katılan brom atomları birbirine göre transdır ve molekülde bir iskelet düzenmesi yoktur. Bu tip yapılar brom gibi reaktifler ile düzenlenmeler verir (Tutar,1996).



Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi α,β doymamış karbonil gruplarını içeren (**108**, **114**) bileşiklerin ılıman şartlarda indirgenmesi incelendi. Oluşan ürünlerin yapıları belirlendi. Ayrıca benzonorbornadienin değişik şartlarda indirgenmesi incelendi. Bu indirgenmelerde izole çift bağların indirgenmesi gözlemlendi. Ayrıca siklokatılma ürünü (**69**) $LiAlH_4$ ile indirgenme ürünü (**107**) elde edildi.



Daha önce yapılan bileşiğin (**10**) bromlanma tepkimeleri incelendi. Bromlanma ürünlerin izolasyonlarında daha öncede izole edilen bromlu (**130**, **131**) bileşiklerin ilaveten iki adet bileşik daha izole edildi.

KAYNAKLAR

- Alupe, V., Choi, S. W., Alupe, I. C., Ritter, H., 2004. Forgotten Monomers: Free Radical Polymerization Behavior of Norbornadiene Derivatives in Comparison with Methyl Methacrylate. *Polymer*, 45(7), 2111-2117.
- Adiloğlu, Y., Şahin, A., Tutar, A., Menzek, A., 2018. Cycloaddition Reactions of Benzonorbornadiene and Homonorbornadiene: New Isoxazoline and Pyridazine Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(8), 1917-1925.
- Ahmet Kaya, A., Şengül, M. A., Menzek, A., Kayaardı, İ., Karakuş, M., Şahin, Ertan., 2011. Aromatisation in adducts of α -terpinene: Influence of hindered internal rotations. *Journal of Chemical Research*, 540, 540-544.
- Altundas, A., Menzek, A., Gultekin, D.D. and Karakaya, M., 2005. Excellent and convenient procedures for reduction of benzene and its derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 29 (5), 513-518.
- Balaydin, H. T., Senturk, M., Goksu, S., Menzek, A. 2012, Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel bromophenols and their derivatives including natural products: Vidalol B. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 4, 423-428.
- Balaydin, H.T., Akbaba, Y., Menzek, A., Sahin, E. and Goksu, S., 2009. First and short syntheses of biologically active, naturally occurring brominated mono- and dibenzyl phenols. *Arkivoc*, 75-87.
- Balaydin, H.T., Senturk, M. and Menzek, A., 2012. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel cyclohexanonyl bromophenol derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (3), 1352-1357.
- Barkhash, V. A. 1984. Nonclassical Carbocations. in *Contemporary Problems in Carbonium Ion Chemistry I/II*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1-265
- Bayrak, C.; Taslimi, P.; Gulcin, I.; Menzek, A., 2017. The first synthesis of 4-phenylbutenone derivative bromophenols including natural products and their inhibition profiles for carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes. *Bioorganic Chemistry*, 72, 359-366.
- Birch, A.J., 1944. *Journal of Chemistry*, 430-446 (1944).
- Boztas, M., Cetinkaya, Y., Topal, M., Gulcin, I., Menzek, A., Sahin, E., Tanc, M. and Supuran, C.T., 2015. Synthesis and Carbonic Anhydrase Isoenzymes I, II, IX, and XII Inhibitory Effects of Dimethoxybromophenol Derivatives Incorporating Cyclopropane Moieties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (2), 640-650.
- Boztaş M, Ph. D Thesis, 2016. Synthesis of bromophenol derivatives including cyclopropane at different positions., Atatürk University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Erzurum.
- Carruthers, W. 1990. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press Plc., 1-90.
- Cheng, J. F., Mjalli, A. M. 1998. Solid-Phase Synthesis of Δ^2 -Isoxazolines. *Tetrahedron Lett.*, 39(9), 939-942.
- Costanzo MJ, Patel MN, Petersen KA, Vogt PF. 2009. Ammonia-free Birch reductions with sodium stabilized in silica gel, Na-SG (I). *Tetrahedron Letter*, 50, 5463-5466

- Cook ES, A.J. Hill AJ, 1940. Local Anesthetics Derived from Tetrahydronaphthalene. I. Esters of 2-Dialkylamino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes. *Journal of the American Chemical Society*, 62, 1995-1998.
- Dastan, A., Balci, M. 2005, High temperature bromination. Part 18: Bromination of benzonorbornadiene derivatives: Polybrominated benzonorbornenes and benzonorbornadienes, *Tetrahedron* (61) 5481–5488.
- Dauben WG, Deviny EJ. 1966. Reductive Opening of Conjugated Cyclopropyl Ketones with Lithium in Liquid Ammonia. *Journal of Organic Chemistry*, 31, 3794-3798
- Dauben WG, Wolf RE. 1970. Reductive opening of acyclic conjugated cyclopropyl ketones with lithium in liquid ammonia. *Journal of Organic Chemistry*, 35, 374-379.
- Donohoe TJ. *Oxidation and reduction in organic synthesis*, 2000, Oxford University Press, 56-58.
- El-Samahy, F. A. 2015. Synthesis of New Pyrazoles via Cycloaddition Reactions of Nitrilimines with 2-Cyclopentenone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*., 52(2), 597-602.
- Gothelf, K. V., Jorgensen, K. A. 1998. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chemical Reviews*, 98(2), 863-910.
- Gribble, G.W, 2010. Naturally Occurring Organohalogen Compounds A comprehensive Update. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 91, 1-613.
- Houk, K. N., Sims, J., Duke, R. E., Strozier, R. W., George, J. K. 1973. Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles. *Journal of the American Chemical Society. Soc.*, 95(22), 7287-7301.
- Houk, K. N., Sims, J., Watts, C. R., Luskus, L. J. 1973. Origin of Reactivity, Regioselectivity and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society*., 95(22), 7301-7315.
- Huisgen, R. 1968. Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. Reply. *Journal of Organic Chemistry*, 33(6), 2291-2297.
- Huisgen, R. 1968. On Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Journal of Organic Chemistry*, 33(6), 2291-2297
- Huisgen, R. 1963. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition* ., 2(10), 565-598.
- Huisgen, R. 1963. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition* ., 2(11), 633-645.
- Kan, R. O. 1966. *Organic Photochemistry*. McGraw-Hill.
- K.C. Bass, 1973. 9,10- Dihydro Anthracene.
- Koçak, R.; Akın. E. T; Kalın, P.; Talaz, O.; Saraçoğlu, N.; Daştan, A.; Gülcin, İ.; Durdagı, S. J. 2016, Synthesis of Some Novel Norbornene-Fused Pyridazines as Potent Inhibitors of Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase, *Heterocyclic Chemistry*., 53, 2049-2056.
- Lautens, M., Klute, W., Tam, W. 1996. Transition Metal Mediated Cycloaddition Reactions. *Chemical Reviews*., 96(1), 49-92.
- Menzek, A., Gökmen, M. 2003. Sequential Rearrangement Reactions of Benzhomonorbornadiene Derivatives: Synthesis of 7-Vinylbenzonorbornadiene. *Helvetica Chemistry Acta*, 86(2), 324-329.

- Menzek, A., Karakaya, M. 2004. Cationic Rearrangements of an endo}-Cyclopropyl Methanol System Incorporated in a Benzonorbornadiene System. *Turkish Journal of Chemistry.*, 28(2), 141-148.
- Menzek, A., Saraçoğlu, N., Krawiec, M., Watson, W. H., Balcı, M. 1995. Synthesis of a New System Containing a Pyramidalized Double Bond: cis Dicarbomethoxy dihydroheptalene and Its Reaction with Benzyne. *Journal of Organic Chemistry*, 60(4), 829-832.
- Menzek, A.; Altundaş, A. *Tetrahedron*, 2006, Reactions of 3,10- epoxycyclo [10.2.2.02,11.04,9] hexadeca 4,6,8,13-tetraene: a new intramolecular 1,5-oxygen migration. *Tetrahedron*, 62, 12318-12325.
- Mineno, T., Miller, M. J. 2003. Stereoselective Total Synthesis of Racemic BCX1812 (RWJ-270201) for the Development of Neuraminidase Inhibitors as Antiinfluenza Agents. *Journal of Organic Chemistry*, 68(17), 6591-6596.
- Moss, R. A. 1980. Carbenic Selectivity in Cyclopropanation Reactions. *Accounts of Chemical Research.*, 13(2), 58-64
- Mukaiyama, T., Hoshino, T. 1960. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates1. *Journal of the American Chemical Society.*, 82(20), 5339-5342.
- Ortmann I, 2008, Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Haeselhoff C-C. Ger. Offen, DE 102007025454 A1 20081204. *Emerging Infectious Diseases*, 14(11): 1700–1706.
- Pindur, U., Lutz, G., Otto, C. 1993. Acceleration and Selectivity Enhancement of Diels-Alder Reactions by Special and Catalytic Methods. *Chemical Reviews.*, 93(2), 741-761.
- Quan, C., Kurth, M. 2004. Solid-Phase Synthesis of 5-Isoxazol-4-yl-[1,2,4] Oxadiazoles. *Journal of Organic Chemistry.*, 69(5), 1470-1474.
- Rezai, M.; Bayrak, C.; Taslimi, P.; Gulcin, I.; Menzek, A., 2018. The first synthesis and antioxidant and anticholinergic activities of 1-(4,5-dihydroxybenzyl)pyrrolidin-2-one derivative bromophenols including natural products. *Turkish Journal of Chemistry.*, 42, 808-825.
- Sammelson, R. E., Miller, R. B., Kurth, M. J. 2000. Linear Tetraheterocycles Composed of Both Bidentate Diisoxazole and Bidentate Isoxazole- Furyl/Thienyl/Pyridyl Motifs1. *Journal of Organic Chemistry.*, 65(7), 2225-2228.
- Sankararaman, S, 2005. *Pericyclic reactions*, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, p 312-320.
- Sauers, R. R., Sonnet, P. E. 1964. Addition of Ethyl Diazoacetate to Bicyclic Olefins. *Tetrahedron*, 20(4), 1029-1035.
- Solomon TWG, Fryhle CG, Snyder SA, 2016. *Journal of Organic Chemistry*, 11. Baskı, 669-711.
- Stork G, Rosen P, Goldman N, Coombs RV, Tsuji J. 1965. Alkylation and Carbonation of Ketones by Trapping the Enolates from the Reduction of α , β -Unsaturated Ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 87, 275–286.
- Tanida, H., Tsuji, T., Irie, T. 1966. Syntheses and Nitrous Acid Deaminations of Antiand Syn-7-Norbornenylamine. *Journal of Organic Chemistry*, 31(12), 3941-3947.
- Tutar, A., Balcı, M. 2002. Bromination of an N-carbomethoxy-7-aza-2,3 benzonorbornadiene and Synthesis of N-carbomethoxy-7 -aza-2,3-dibromo-5,6 benzonorbornadiene: High Temperature Bromination. Part 14. *Tetrahedron*, 58(44), 8979-8984.

- Tutar, A., Taşkesenligil, Y., Çakmak, O., Abbasoğlu, R., Balcı, M. 1996. High Temperature Bromination. 7.1 Bromination of Norbornadiene. *Journal of Organic Chemistry*, 61(23), 8297-8300.
- Von E. Doering, W., Henderson Jr, W. A. 1958. The Electron Seeking Demands of Dichlorocarbene in Its Addition to Olefins. *Journal of the American Chemical Society*., 80(19), 5274-5277.
- Warrener, R. N., Harrison, P. A. 2001. π -Bond Screening in Benzonorbornadienes: The Role of 7-Substituents in Governing the Facial Selectivity for the DielsAlder Reaction of Benzonorbornadienes with 3,6-Di(2-pyridyl)-s-Tetrazine. *Molecules*, 6(4), 353-369.
- Weidner-Wells, M. A., Werblood, H. M., Goldschmidt, R., Bush, K., Foleno, B. D., Hilliard, J. J., Melton, J., Macielag, M. J. 2004. The Synthesis and Antimicrobial Evaluation of a New Series of Isoxazolinyl Oxazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*., 14(12), 3069-3072.
- Wooster, CB, Kenneth L. Godfrey KL. 1937. Mechanism of the reduction of unsaturated compounds with alkali metals and water. *Journal of the American Chemical Society*, - ACS Publications 58.

ÖZGEÇMİŞ

1983’da İran’nin Batı Azerbaycan ilinin Oroumiyeh ilçesinde doğdu. İlk, orta okul ve lise öğrenimini bu ilçede tamamladı. 2003-2004 yılları arasında Fen Fakültesi Kimya bölümünü kazandı ve 2006-2007 yılları arasında bu fakülteden mezun oldu. 2008-2009 yılında Fen Fakültesi Kimya bölümü bünyesinde bulunan Uygulamalı Kimya dalında yüksek lisansa başladı. Yüksek lisans boyunca Antibiyotiklerin ve bu bileşiklerin çevreden alınmas yöntemlerin üzerine çalıştı ve 2010 yılında birincilik rütbesiyle master bölümünden mezun olmuş. 2011 yılın da örnek araştırmacı olarak tanınmıştır ve Ülkenin genç seçkinleri seçildi. 2013–2014 yılında Türkiye de Atatür Üniversitesi Fen bilimleri Kimya Anabilimdali bünyesinde bulunan Organik Kimya dalında doktora başladı. Evli ve bir çocuk babasıdır.