

**CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE
SİYANOBİSİKLOALKANONLARIN
ALKİLASYONU VE SİYANOSİKLOOKTEN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Nejat ARÇELİK

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
2011
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE
SİYANOBİSİKLOALKANONLARIN ALKİLASYONU VE
SİYANOSİKLOOKTEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Nejat ARÇELİK

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2012

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE SİYANOBİSİKLOALKANONLARIN ALKİLASYONU VE
SİYANOSİKLOOKTEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Nejat ARÇELİK tarafından hazırlanan bu çalışma 02/01/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından. Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

(imza)

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

CLAİSEN DÜZENLENMESİ İLE SİYANOBİSİKLOALKANONLARIN ALKİLASYONU VE SİYANOSİKLOOKTEN TÜREVLERİ

Nejat ARÇELİK

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Alkilasyon reaksiyonları Organik Kimya'nın en önemli karbon karbon bağı oluşturma reaksiyonlarıdır. Nitril küçük hacimli olmasından dolayı, nitril karbanyonlarının alkilasyonu diğer enolat anyonlarına göre avantaja sahiptir. Fakat siklik ve bisiklik nitrillerin alkilasyonu zordur. Şimdiye kadar 2-siyanoalkanonların enantiyoselektif alkilasyonu için geliştirilmiş en iyi metot Enders tarafından geliştirilen SAMP/RAMP-hidrazon metotudur. Bu çalışmada Claisen düzenlenmesi ile 2-siyanobisikloalkanonların alkilasyonu gerçekleştirildi. Bu alkilasyon ile nitrilin bağlı olduğu karbonda bir kuarterner merkez meydana gelmiştir. Ayrıca 2-siyanosiklooktenin literatürde bilinmeyen türevleri sentezi gerçekleştirildi.

2012, 99 sayfa

Anahtar Kelimeler: Claisen düzenlenmesi, alkilasyon, kuarterner merkez, tropinon, norbornadien, nitril

ABSTRACT

Master Thesis

THE ALKYLATION OF CYANOBICYCLOALKANONE VIA CLAISEN REARRANGEMENT AND SYNTHESIS OF DERIVATIONS OF CYANOCYCLOOCTENE

Nejat ARÇELİK

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

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Alkylation reactions are the most important carbon-carbon bond forming reaction in organic chemistry. The alkylation of nitrile carbanions have an advantage over the other enolate anions because of the small size of nitrile. However, the alkylation of bicyclic nitriles are difficult. Up until the present, the best method for enantioselective alkylation of 2-cycloalkanone was the SAMP/RAMP-hydrazone methodology developed by Enders. In this study, the alkylation of 2-cyanobicycloalkanones via the Claisen rearrangement was carried out. Alongside the alkylation, a quaternary center formed where the nitrile had been bond to a carbon atom. Furthermore, synthesis of the derivatives of 2-cyanocyclooctene, not reported in the literature, were carried out.

2012, 99 pages

Keywords: Claisen rearrangement, alkylation, quaternary center, tropinone, norbornadiene, nitrile

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ yönetiminde, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Tez çalışmalarımnda her türlü destek, teşvik ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Arif DAŞTAN'a, Sayın Arş. Gör. Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Arş. Gör. Erdin DALKILIÇ'a, Sayın Arş. Gör. M. Fatih POLAT'a, laboratuvardaki çalışma arkadaşlarıma, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına ve NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalardan dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzm. Barış ANIL'a ve Sayın Uzm. Murat ACAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Nejat ARÇELİK

Ocak 2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	2
2.1. İyonik C-C Bağı Oluşturma Metodu	2
2.2. Kenetlenme (Coupling) Reaksiyonları.....	3
2.3. Siklokatlama Reaksiyonları	4
2.4. Düzenlenme Reaksiyonları.....	4
2.5. Claisen Düzenlenmesi İçin Öncü Bileşikler.....	6
2.6. Alkilasyon Çalışmaları	8
2.8. Nitrillerin Önemi	10
2.9. Nitrilin Fonksiyonel Grup Olarak Önemi	12
2.10. Çalışmanın Amacı	13
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	16
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	39
4.1. (1R,5S)-etil 3-okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (24)'in Sentezi	39
4.2. 26 Bileşiğinin Sentezi.....	40
4.3. Alkilasyon Reaksiyonları İçin Genel Prosedür	42
4.4. 31 Bileşiğinin Sentezi.....	43
4.5. 32 Bileşiğinin Sentezi.....	50
4.6. 33 Bileşiğinin Sentezi.....	53
4.7. 2,3-Dibromo-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (14)'nin Sentezi	55
4.8. (1R,4S)-3-bromobisiklo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2-carbonitril (19)'nin Sentezi...57	
4.9. 37a ve 37b Bileşiklerinin Sentezi.....	59

4.10. 38a ve 38b Bileşiklerinin Sentezi.....	62
4.11. 39a ve 39b Bileşiklerinin Sentezi.....	64
4.12. 40a ve 40b Bileşiklerinin Sentezi.....	68
4.13. 41 Bileşiğinin Sentezi.....	72
4.14. 2-bromosiklooktanon (43) Bileşiğinin Sentezi.....	74
4.15. 2-siyanosiklooktanon (44) Bileşiğinin Sentezi.....	76
4.16. (Z)-8-kloro-1-siklooktenkarbonitril (46) Bileşiğinin Sentezi.....	77
4.17. (E)-8-azido-1-sikooctenkarbonitril (47) Bileşiğinin Sentezi.....	79
4.18. (Z)-2-siyanosiklookten-1-asetat (48) Bileşiğinin Sentezi	81
4.19. (E)-dimetil 2-(2-siyanosiklookt-2-en-1-il)malonat (49) Bileşiğinin Sentezi	83
4.20. (Z)-1-siklookten-1,2-dikarbonitril (50) Bileşiğinin Sentezi	85
4.21. (1E,7Z)-siklookta-1,7-dienkarbonitril (51)'nin Sentezi	87
4.22. (Z)-9-oksabisiklo[6.1.0]non-2-en-2-karbonitril (52) Bileşiğinin Sentezi	87
4.23. (Z)-3-siyanosiklookt-3-en-1,2-diasetat (59)'un Sentezi.....	89
5. TARTIŞMA SONUÇ	91
KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ	98

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CDCl ₃	Kloroform-d ₁
d	Dublet
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dublet
ddd	Dutletin dubletinin dubleti
ddq	Dubletin dubletinin kuvarteti
ddt	Dubletin dubletinin tripleti
DMF	Dimetilformamid
dq	Dubletin kuvarteti
EA	Etil asetat
Ee	Enantiyomerik aşırılık
Ekv	Ekivalent
G ₁	Grup
HRMS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre
Hz	Hertz
IR	Kızılötesi
<i>m</i>	meta
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	meta-kloroperbenzoik asit
MS	Kütle spektrumu
Ph	Fenil
s	Singlet
t	Triplet
td	Tripletin dubleti
<i>tert</i> -bütil	Tersiyerbütil
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografis
tt	Tripletin tripleti
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kuartern karbon merkezinin genel gösterimi	1
Şekil 2.1. Tersiyer yapıya sahip karbon merkezinde iyonik bağ ile kuartern merkez oluşumu	2
Şekil 2.2. Tersiyer bir alkil halojenür ile bir karbanyon arasındaki reaksiyonu	3
Şekil 2.3. Tersiyer merkezde oluşturulan karbonyonun elektrofil özellik taşıyan bileşiklerle reaksiyonu	3
Şekil 2.4. Allil vinil sisteminin genel gösterimi	5
Şekil 2.5. Claisen düzenlenmesi	5
Şekil 2.6. Claisen düzenlenmesine uğrayan allil vinil enol eter bileşiğinin geçiş kompleksleri	6
Şekil 2.7. Claisen düzenlemesi için öncü bileşiğinin genel gösterimi	6
Şekil 2.8. Enders ve grubu tarafından geliştirilen SAMP/RAMP-hidrazon metodu	9
Şekil 2.9. C-alkilasyon ve O-alkilasyon	10
Şekil 2.10. Akrilonitril ve poliakrilonitril	10
Şekil 2.11. Parfümeride kullanılan nitril ihtiva eden bazı bileşikler	11
Şekil 2.12. Nitril grubu içeren doğal ürünler	11
Şekil 2.13. Nitril içeren bazı bileşiklerden çıkılarak sentezlenen önemli bileşikler	12
Şekil 2.14. Nitril grubunun değişik fonksiyonel guruplara dönüşümü	13
Şekil 2.15. (-)-kokain bileşiği	14
Şekil 2.16 Kuartern kiral merkez oluşumu	15
Şekil 3.1. Kloroalkennitril sentezi	16
Şekil 3.2. Tropinon kloretilformiyat ile reaksiyonu	17
Şekil 3.3. Tropinon türevinin NBS ve amonyumasetat ile reaksiyonu	18
Şekil 3.4. Tropinon türevinin kloroalkennitril (26)'nın sentezi	18
Şekil 3.5. Allil alkoller	19
Şekil 3.6. 31 bileşiğinin sentezi ve verimler tablosu	20
Şekil 3.7. 32 bileşiğinin sentezi ve verimler tablosu	21
Şekil 3.8. 33 bileşiğinin sentezi ve verimler tablosu	21
Şekil 3.9. bromonitrilnorbornadien sisteminin sentez planı	22

Şekil 3.10. Bromosiyanonorbomadien (19)'ün sentezi	23
Şekil 3.11. 37a izomerinin NOE spektrumu	28
Şekil 3.12. 37b izomerinin NOE spektrumu	29
Şekil 3.13. 38a ve 38b izomerlerinin ¹ H-NMR spektrumu	30
Şekil 3.14. 38a ve 38b izomerlerinin ¹³ C-NMR spektrumu	31
Şekil 3.15. 38a ve 38b izomerlerinin hidrojenasyon ürünü olan 41 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	32
Şekil 3.16. 38a ve 38b izomerlerinin hidrojenasyon ürünü olan 41 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	32
Şekil 3.17. Siyanosiklooktanon sentezi	33
Şekil 3.18. Kloroalkennitril sentezi	33
Şekil 3.19. 3-klor-2-siyanosiklookten (46)'nın reaksiyon şartları	34
Şekil 3.20. 46 bileşiğinin türevlerinin sentezi	36
Şekil 3.21. 2-siyano-1,3-siklooktadien sentezi	37
Şekil 3.22. Epoksit türevinin sentezi	37
Şekil 3.23. <i>cis</i> -diasetat türevinin sentezi	38
Şekil 4.1. 24 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	40
Şekil 4.2. 26 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 4.3. 26 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 4.4. 31 molekülünün ORTEPIII çizimi	44
Şekil 4.5. 31 molekülünün birim hücre örgüsü	44
Şekil 4.6. 31 bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 4.7. 31 bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	50
Şekil 4.8. 32 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.9. 32 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	52
Şekil 4.10. 33 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 4.11. 33 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	54
Şekil 4.12. 17 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 4.13. 17 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	56
Şekil 4.14. 19 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	58
Şekil 4.15. 19 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	58
Şekil 4.16. 37a izomerinin ¹ H-NMR spektrumu	60

Şekil 4.17. 37a izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	60
Şekil 4.18. 37b izomerinin ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 4.19. 37b izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	62
Şekil 4.20. 38a ve 38b izomerlerinin ¹ H-NMR spektrumu	63
Şekil 4.21. 38a ve 38b izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	64
Şekil 4.22. 39a izomerinin ¹ H-NMR spektrumu	66
Şekil 4.23. 39a izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	66
Şekil 4.24. 39b izomerinin ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 4.25. 39b izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	68
Şekil 4.26. 40a izomerinin ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 4.27. 40a izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	70
Şekil 4.28. 40b izomerinin ¹ H-NMR spektrumu	71
Şekil 4.29. 40b izomerinin ¹³ C-NMR spektrumu	72
Şekil 4.30. 41 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 4.31. 41 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	74
Şekil 4.32. 43 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	75
Şekil 4.33. 43 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	76
Şekil 4.34. 44 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 4.35. 46 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	78
Şekil 4.36. 46 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	79
Şekil 4.37. 47 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	80
Şekil 4.38. 47 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	81
Şekil 4.39. 48 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 4.40. 48 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	83
Şekil 4.41. 49 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	84
Şekil 4.42. 49 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	85
Şekil 4.43. 50 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	86
Şekil 4.44. 52 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	88
Şekil 4.45. 52 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	89
Şekil 5.1. Kuarterner kiral merkezler	91
Şekil 5.2. Tropinon türevleri	92
Şekil 5.3. Norbarnenon türevlerinin diastereomerleri	92

Şekil 5.4. Allen enantiyomerleri	93
Şekil 5.5. 41 molekülü	93
Şekil 5.6. Siyanosiklookten türevleri	94

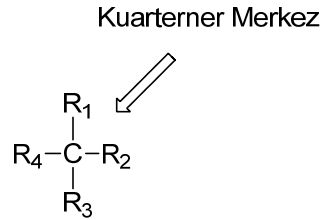
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 19 bileşiğinin verim çizelgesi	24
Çizelge 3.2. Norbornenon türevlerinin reaksiyon şartları.....	25
Çizelge 4.1. 31 molekülüne ait X-ray değerleri.....	45

1. GİRİŞ

Organik Kimyada karbon atomu önemi çok büyük bir elementtir. Organik bütün bileşiklerin yapısı karbon atomları iskeletlerinden oluşmaktadır. Karbon atomu diğer karbon atomlarıyla ve diğer atomlarla (H, O, N, S vb.) tekli, ikili ve üçlü bağlar yapabilmektedir. Bu yüzden iki karbon atomu arasında bağ oluşturma metotlarını geliştirmek Organik Kimya'nın araştırma alanlarından birini teşkil etmektedir.

Genel olarak C-C bağ oluşturma yöntemlerini süstitüsyon (elektrofilik, nükleofilik ve radikalik) ve kondenzasyon (Aldol, Claisen, Wittig vb.) reaksiyonları teşkil etmektedir. Alkilasyon organik kimyada en önemli karbon-karbon (C-C) bağı oluşturma yöntemidir (Stowell 1976). Organik kimyanın en önemli araştırma konularından biri, tetrasüstitüe karbon atomu ya da grubu taşıyan kuarterner merkezler (Şekil 1.1) oluşturabilmektir (Martin 1980; Fuji 1993; Corey and Guzman-Perez 1998). Bu tür dört farklı atom ya da grup (G) taşıyan merkezler, kiral merkezler veya asimetric merkezler olarak adlandırılır.



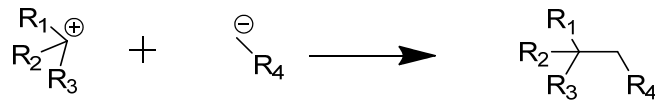
Şekil 1.1. Kuarterner karbon merkezinin genel gösterimi

2. KURAMSAL TEMELLER

Doğal ürünlerin yapısında kuarterner merkezlere çok sıklıkla rastlanır. Organik kimyacılar tarafından sentezlenmesi düşünülen doğal ürünlerde değişik fonksiyonel grup veya süstitüentler ile oluşturulması planlanan kuarterner merkezi, enantiyoselektif olarak oluşturmakta çok fazla zorlukla karşılaşılır (Martin 1980; Fuji 1993; Corey and Guzman-Perez 1998). Karşılaşılan bu zorluğun başlıca sebepleri; kuarterner merkez oluşturmak için hali hazırdaki yöntemlerin yetersiz olması ve uygun stereokimyaya sahip çıkış bileşiklerinin olmaması olarak gösterilmektedir (Martin 1980; Fuji 1993; Corey and Guzman-Perez 1998). Literatürde bilinen kuarterner merkez oluşturma yöntemleri; İyonik C-C bağı oluşturma, Kenetlenme (coupling) reaksiyonları, Siklokatalma reaksiyonları, Düzenlenme reaksiyonlarıdır.

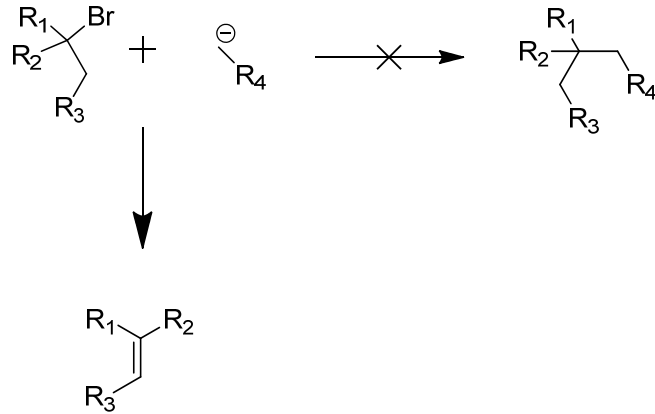
2.1. İyonik C-C Bağı Oluşturma Metodu

Bir tersiyer yapıya sahip bileşiğin elektrofil ya da nükleofil olarak, karbon nükleofili ya da elektrofil ile reaksiyonundan kuarterner karbon merkezi ihtiva eden bir yapı oluşturulabilir.



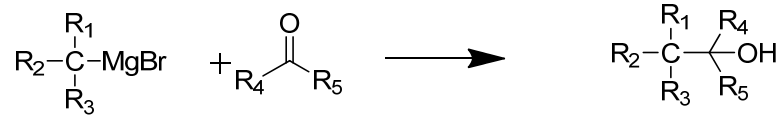
Şekil 2.1. Tersiyer yapıya sahip karbon merkezinde iyonik bağ ile kuarterner merkez oluşumu

Böyle bir sistemin en basit örneği tersiyer bir alkil halojenür ile karbanyon arasındaki reaksiyondur. Fakat burada S_N2 reaksiyonuyla, halojenürün süstitüsyon ürününden çok eliminasyon ürünü oluşmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Tersiyer bir alkil halojenür ile bir karbanyon arasındaki reaksiyonu

Organik Kimya’da çok iyi bilinen yöntemlerden birisi de tersiyer merkezlerde oluşturulan karbanyonların (Grignard reaktifleri, enolatlar, enol eterler, enaminer, EWG ile stabilize edilmiş) nükleofil olarak kullanılmasıdır. Alkil halejenürler, epoksitler, α,β -doymamış bileşikler, alkenler, keton ve aldehitler elektrofilik kısmı oluştururlar (Şekil 2.3).

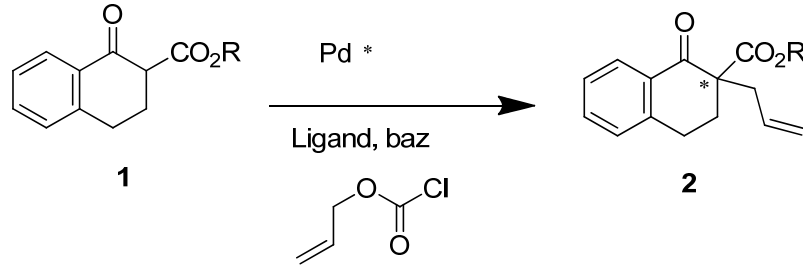


Şekil 2.3. Tersiyer merkezde oluşturulan karbonyonun elektrofil özellik taşıyan bileşiklerle reaksiyonu

2.2. Kenetlenme (Coupling) Reaksiyonları

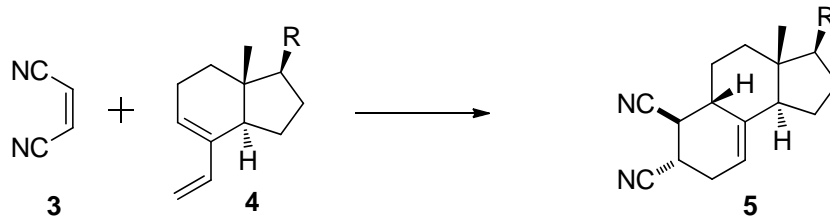
Kenetlenme reaksiyonları son yıllarda sentetik organik kimyada C-C bağ oluşturmada sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak Suziki (Miyaura *et al.* 1979), Fukuyama (Tokuyama *et al.* 1998), Castro-Stephens (Stephens and Castro 1963), Heck (Heck and Nolley 1972), Negishi (Negishi 1977) v.s coupling reaksiyonları verilebilir. Örneğin son zamanlarda Palladyum katalizöründe, kiral bir ligand kullanılarak α -pozisyonunda

bir EWG içeren sikloheksanon türevi (**1**)'in enantiyoselektif allilik alkilasyonu ile kuarternekarbon merkezi oluşturulması, yüksek verimle başarılmıştır (Trost *et al.* 2011).



2.3. Siklokatalıma Reaksiyonları

Organik kimya çok iyi bilinen C-C bağı oluşturma yöntemleri Diels-Alder ve 2+2 katılmalarıdır. Her iki yöntemde de iki yeni C-C bağı oluşmaktadır. Siklokatalıma reaksiyonları (1+2, 2+2, 2+4, 3+2 türü) kullanılarak yeni bir C-C bağı ile kuarterner merkez oluşturmak sentezlerde çok yaygın kullanılır. Örneğin son zamanlarda, yapılan çalışmalardan 1,3- dien sistemi içeren yapıya dienofilik olarak dinitril fumarat ile 4+2 siklokatalıma gerçekleştirilmiştir (Mayer *et al.* 2012).

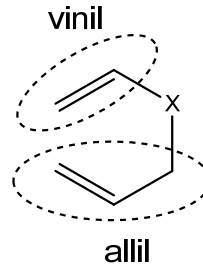


2.4. Düzenlenme Reaksiyonları

Sentetik organik kimyada kuarterner merkezlerin oluşturulmasında düzenlenme reaksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. Düzenlenme reaksiyonları [1,2], [1,3] ve [2,3], [3,3] olmak üzere dört çeşittir. Fakat [1,2] ve [1,3] düzenlenme reaksiyonlarında C-C bağlarının sayısında bir değişiklik olmaz. [2,3] ve [3,3] düzenlenmeler de ise yeni bir C-C bağı oluşturulur. [1,2] ve [1,3] düzenlenmelerde gruplar molekül içi kayarak

reaksiyon gerçekleşir. [2,3] ve [3,3] düzenlenmeler ise sigmatropik düzenlenmelerdir (Polat 2008).

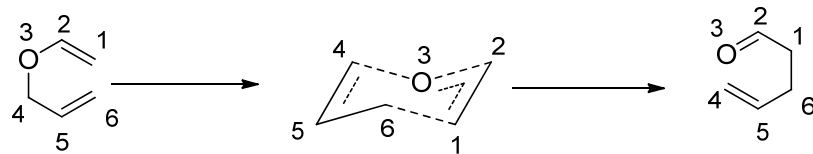
Bu düzenlenme reaksiyonlarından [3,3] sigmatropik düzenlenme reaksiyonları iki basit allil ve vinil synthonlar'ın birbirine bağlı olduğu durumlarda vuku bulur (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Allil vinil sisteminin genel gösterimi

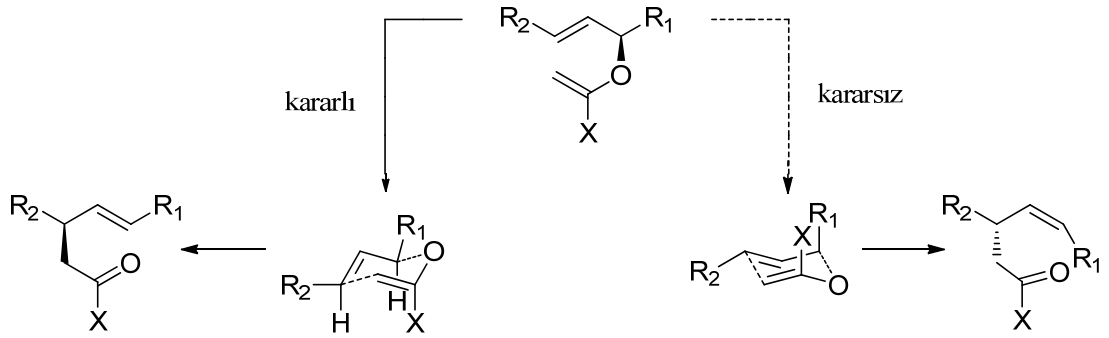
Bu tür sistemler ısıtıldığında moleküler düzenlenme sonucu yeni bağlar oluşur. Bu düzenlenme vinil ve allil gruplarını birbirine bağlayan atoma bağlı olarak Cope ($X=CH_2$) (Cope and Hardy 1940), Claisen ($X=O$) (Ziegler 1977), veya hetero-Claisen ($X=NHR, S$) olarak adlandırılır.

Bilinen bir reaksiyon olan ve son 90 yıldır organik kimyada önemli bir yer tutan Claisen düzenlenmesi önemli bir C-C bağı oluşturma metodudur (Castro 2004). Allil vinil enol eter yapısı içeren sistemler ısıtıldığında düzenlenerek yeni bir bileşiğe dönüşürler (Şekil 2.5). Bu düzenlenme ile basit iki ana gruptan (enol eter ve allil alkol) çok çeşitli C-C bağı oluşumları kolaylıkla yapılabilmektedir.



Şekil 2.5. Claisen düzenlenmesi

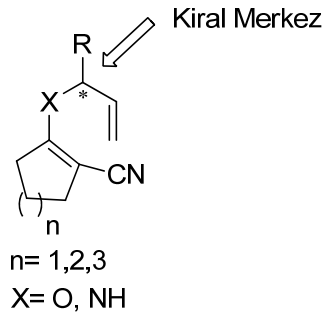
Kiral alkol kullanılarak allil vinil enol eter hazırlanıp bu bileşik ya da ara ürün ısıtılırsa mevcut kiralite yeni moleküle transfer edilmektedir. Bu düzenlenmenin enantiyoselektif bir şekilde yürümesinden geçiş kompleksinde hacimli grubun ekvatoryal yönlenmesi sorumlu olmaktadır. Bilindiği gibi aksiyal 1,3 etkileşmeler sikloheksan halkasını kararsızlaştırmaktadır (Cave *et al.* 1977; Ireland *et al.* 1991) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Claisen düzenlenmesine uğrayan allil vinil enol eter bileşiğinin geçiş kompleksleri

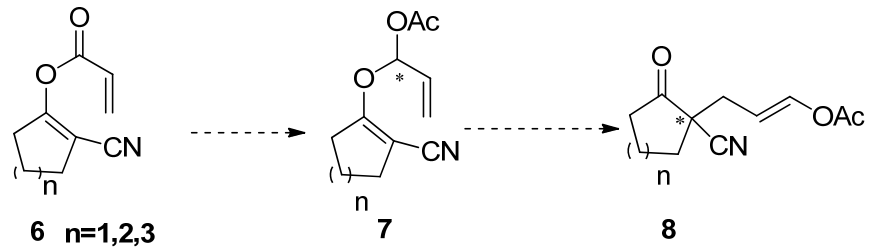
2.5. Claisen Düzenlenmesi İçin Öncü Bileşikler

Nitril grupları içeren kiral allil-vinil eter bileşikleri (6,9,12,15), aşağıda belirtilen dört farklı yöntemle sentezlenmekte ve Claisen düzenlenmesine uğratılarak α -siyanosikloalkanonların enantiyoselektif alkilasyon ürünleri elde edilmektedir.

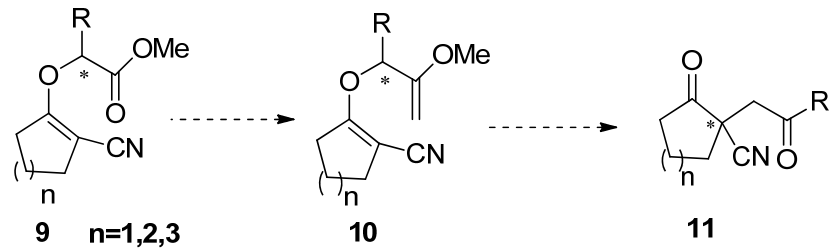


Şekil 2.7. Claisen düzenlemesi için öncü bileşiğinin genel gösterimi

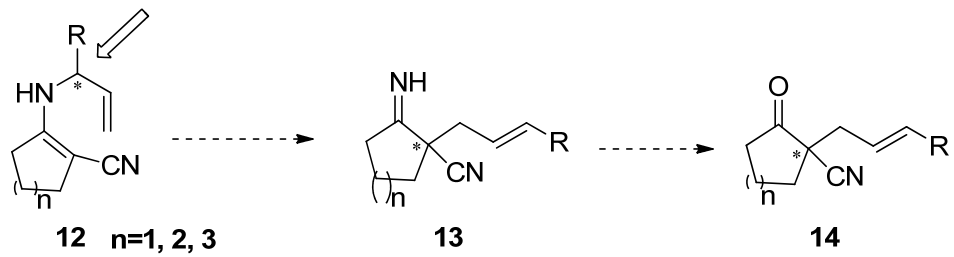
1. Kiral açıl enol eter bileşikleri üzerinden



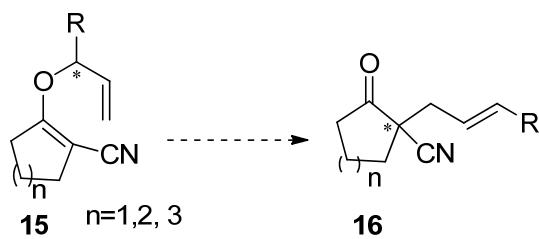
2. Kiral enol ester bileşikleri üzerinden



3. Kiral allil-vinil aminler (enaminler ve Aza-Claisen) üzerinden



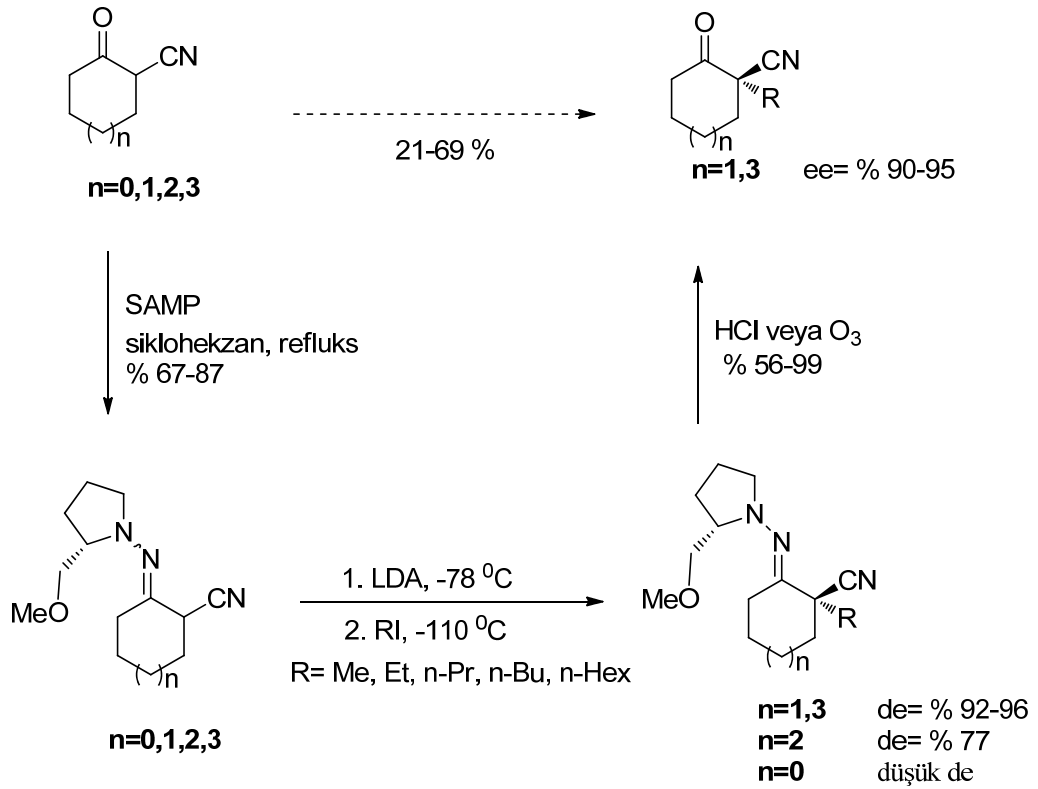
4. Kiral allil-vinil eterler üzerinden



2.6. Alkilasyon Çalışmaları

Son yıllarda kuarterner stereo merkez oluşturmak maksadıyla sentetik metot geliştirme çalışmaları yoğun bir şekilde yapılmaktadır (Christoffers and Mann 2001). Enders ve grubu SAMP/RAMP-hidrazon metodunu geliştirerek ilk olarak ketoester ve asitlerin enantiyoselektif alkilasyonuna uygulamışlardır (Enders *et al.* 1992).

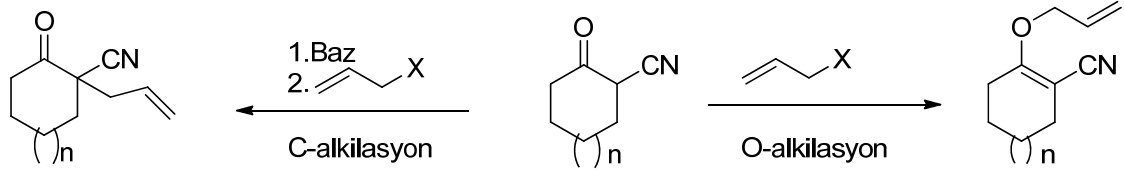
Siklik oksonitrillerin alkilasyonu için Enders ve grubunun geliştirdiği SAMP/RAMP-hidrazon metodolojisi hali hazırda en iyi tekniktir. Bu yöntemde, primer amin olarak (S)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin (SAMP) veya (R)-(-)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirolidin (RAMP) kiral çıkış bileşikler olarak kullanılırlar. Bu aminler siklikoksonitriller ile reaksiyona sokularak ilgili iminler elde edilir. LDA bazı kullanılarak nitrilin bağlı olduğu karbondaki asidik proton koparılır ve enamin oluşur. Oluşan enamin ise alkil halojenür ile muamele edilince alkilasyon gerçekleşir. –OMe grubu düzlemin bir yüzünü işgal ettiği için alkil grubunun yaklaşımını engellemektedir. Alkil grubu sterik etkinin daha az olduğu diğer yüzden moleküle bağlanarak diastereoselektif bir şekilde reaksiyon yürümektedir. Oluşan imin bileşiği, HCl veya O₃ yardımıyla hidroliz edilerek siklikoksonitrillerin alkilasyon ürünü elde edilir. Enders'in geliştirdiği bu metot 6 ve 8 üyeli oksonitriller ile mükemmel bir şekilde yürürken, 5 ve 7 üyeli sistemler için düşük enantiyo selektif verimler ile sonuçlanmaktadır (Enders *et al.* 1993).



Şekil 2.8. Enders ve grubu tarafından geliştirilen SAMP/RAMP-hidrazon metodu

Siklik oksonitrillerin alkilasyonu için bir diğer yöntem Fleming tarafından geliştirilmiş olup, nitril anyonlarının alkilasyonuna dayanmaktadır. Nitril anyonlarının alkilenmesi özel bir stratejik öneme sahiptir. Çünkü diğer elektron çekici gruplarla (ester, keton vs.) kararlı hale getirilmiş karbanyonların aksine, nitril anyonlarının alkilasyonu ile sterik olarak kalabalık çevrelerde kuarterner merkez oluşturulabilmektedir (Fleming and Zhang 2005).

Nitril anyonlarının alkilasyonu kolay olmasına rağmen bir karbonil grubunun α -pozisyonunda nitril grubu bulunan siklik oksonitril bileşiklerinin (α -silyanosikloalkanon) alkilasyonu çok zordur (Fleming and Zhang 2005). Burada O-alkilasyon ile C-alkilasyonun yarışma halinde olmasının yanısıra bir diğer önemli sorunda enantioselektif olarak asimetric merkez oluşturulamamasıdır.

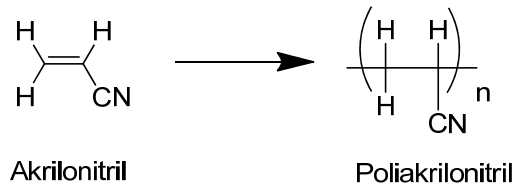


Şekil 2.9. C-alkilasyon ve O-alkilasyon

2.8. Nitrillerin Önemi

Nitril ihtiva eden bileşiklerle günlük hayatta sıklıkla karşılaşmaktadır. Nitril içeren bileşikleri, doğal ürünlerin yapısında, polimerlerde, parfümlerde ve bazı bileşiklerin sentezinde önemli arabileşikler olarak geniş bir yelpazede gözlemlemekteyiz.

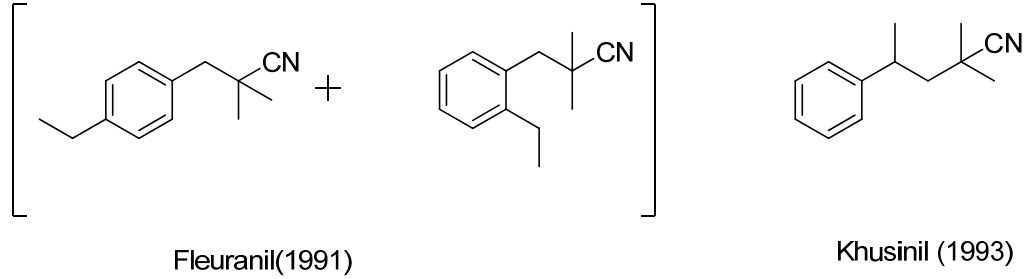
Örneğin, ana monomeri akrilonitril olan polimerler, nitril reçineler diye isimlendirilir. Poliakrilonitril reçineleri, yapı özellikleri nedeniyle düşük gaz geçirgenliğine sahip olup, kimyasallara karşı dirençleri oldukça iyidir. Poliakrilonitril polimerleri karbon fiber malzemelerde kullanılmasının yanında, plastik yapımında da kullanılmaktadır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Akrilonitril ve poliakrilonitril

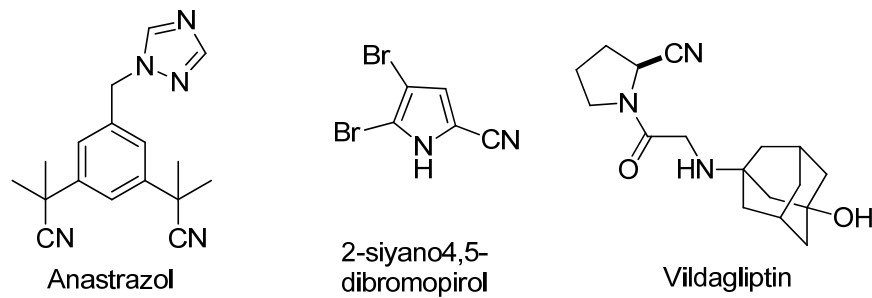
Son 50 yıldır parfümeri sanayisinde nitril ihtiva eden bileşikler kullanılmaktadır. Fonksiyonel parfümeri fiziksel, kimyasal ve duyuşal şartlarda iyi özelliklere sahip güzel koku içerkli bileşikler parfümeri sanayisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Parfüm içeriğinin seçimi yapılırken etkisinin iyi olmasına, kozmetik, parfüm, deodorant, sabun, deterjan, yumuşatıcı, ağartıcı, tuvalet malzemeleri, çamaşır suyu alkol ve bazlarının kararlı olmasına dikkat edilmelidir. Şekil 2.11’de verilen nitril içeren bazı bileşikler parfüm

yapımında kullanılan güzel kokulu bileşiklerdir (Narula, 2004). Görüldüğü gibi nitril grubu bu bileşiklerde kuarterner bir merkezde bulunmaktadır.



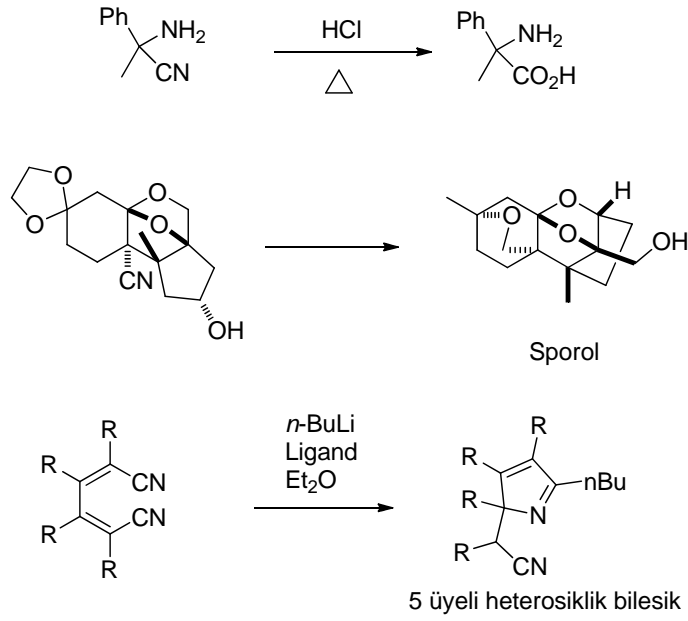
Şekil 2.11. Parfümeride kullanılan nitril ihtiva eden bazı bileşikler

Yapısında nitril ihtiva eden doğal ürünlere örnek olarak Anastrazol, vildagliptin ve 2-siyano-4,5-dibrompirol bileşikleri verilebilir. Anastrazol ilacının en belirgin özelliği bünyesinde bulunan nitril gruplarının hidrojen bağı yaparak biyolojik ve farmakolojik olarak aktivite göstermesidir (Nath and Fleming, 2011). 2-siyano-4,5-dibrompirol bileşiği birkaç kanser hücresine karşı sitotoksik olduğu kadar, antiplasmodial aktiviteye de sahiptir (König *et al.* 1998). Vildagliptin ise Tip-2 diyabet hastalığında dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü olarak kullanılmaktadır (He, 2009), (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Nitril grubu içeren doğal ürünler

Nitril ihtiva eden bazı bileşikler; aminoasit, sporol ve beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezinde ara bileşikler olarak kullanılırlar (Wang *et al.* 2008; Ziegler *et al.* 1987; Wang *et al.* 2007), (Şekil 2.13).

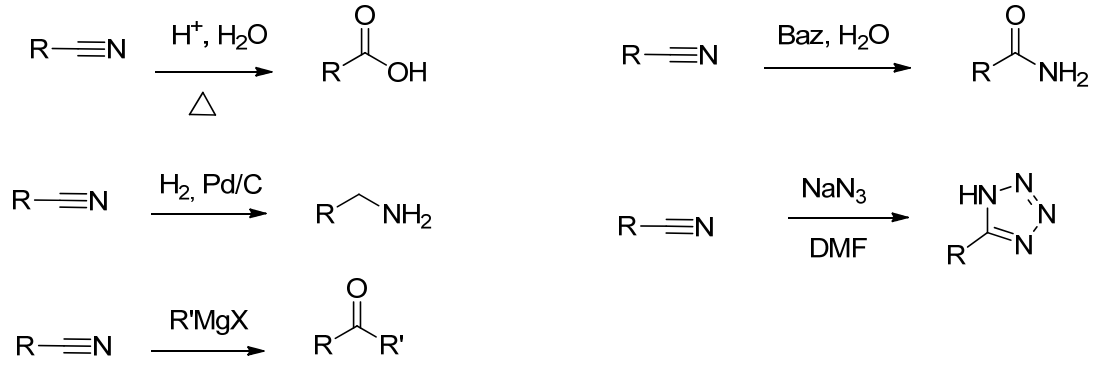


Şekil 2.13. Nitril içeren bazı bileşiklerden çıkılarak sentezlenen önemli bileşikler

2.9. Nitrilin Fonksiyonel Grup Olarak Önemi

Nitril fonksiyonel grubu sentetik organik kimyada çok önemli yer tutar. Nitril grubu aldehit, keton, kaboksilli asit, ester, primer amin ve amid gibi fonksiyonel gruplara kolaylıkla dönüştürülebilir. Ayrıca değişik heterosiklik bileşiklerin sentezinde de kullanılabilirler (Şekil 2.14).

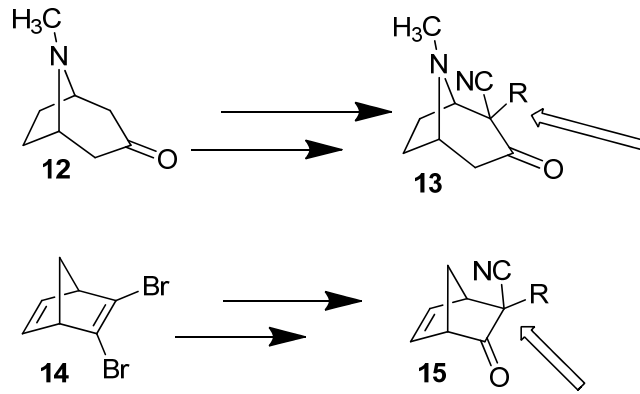
Nükleofillere karşı aldehit, keton ve esterlerden daha az reaktiftirler. Bu özelliğinden dolayı sentetik organik kimyada büyük bir avantaj sağlamaktadır.



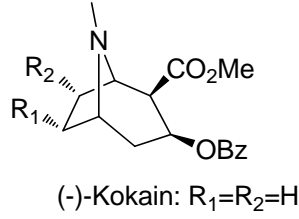
Şekil 2.14. Nitril grubunun değişik fonksiyonel guruplara dönüşümü

2.10. Çalışmanın Amacı

Grubumuz tarafından geliştirilen ve 2-siyanosikloalkanonlara uyguladığımız alkilasyon yöntemini tropinon ve dibromonorbornadien gibi bisiklik sistemlerde de gerçekleştirerek metodun alkilasyon çalışmalarında kullanılabilme aralığını belirlemektir.



Tropinon, cocain ile aynı iskelet sistemine sahiptir. Tropinonda alkilasyonu ve kuarterner merkez oluşturulması medicinal kimya açısından önemli olacağı düşünülmektedir. (-)-kokain çok güçlü bir merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır (Shing and So, 2011).

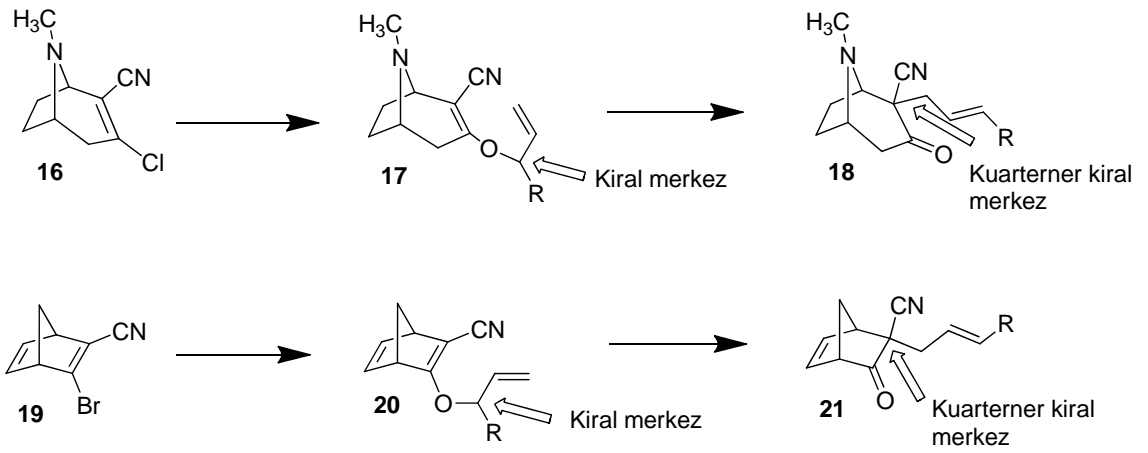


Şekil 2.15. (-)-kokain bileşiği

Bu bileşiğin farmakolojik etkisini daha iyi anlamak ve bu sistemi insan sağlığında kullanabilmek için literatürde bu molekülün türevleriyle ilgili yüzlerce araştırma yapılmaktadır. Kokain kullanımının 12 yaş seviyelerine kadar düşmesi korkutucudur (Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2010).

Diğer bisiklik diğer halka ise norbornadien sistemidir. Bu sistemin en belirgin özelliği *non*-klasik karbokasyon çalışmalarında çok sık kullanılmasından kaynaklanmaktadır (Balcı and Dastan 2006). Son yıllarda medisinal kimya alanında da sıklıkla rastlanmaktadır. Sistemin rijit olması alkilasyon çalışmalarımız için uygun bir substrat olduğunu göstermektedir.

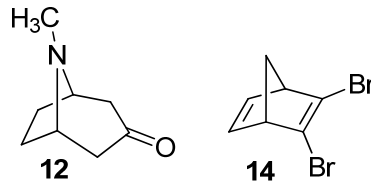
Rasemik allil alkollerle gerçekleştirilecek olan alkilasyon denemelerinden sonra enantioselektif olarak kuarterner merkez oluşum ile rasemik çıkış bileşikleri enantiyosaf sistemlere dönüştürülmesi planlanmaktadır. Daha önce bahsedildiği gibi Claisen düzenlemesinin C-C bağı oluşturmak için en uygun yöntemlerden biri olduğu ve kiral bir merkeze sahip allil birimindeki kirallığın yeni oluşan merkeze yüksek selektivite ile transfer edileceği daha önce gösterildi (Şekil 2.6). Kiralite transferinin burada da yeni oluşturulacak kuarterner merkeze yüksek seçicilikle taşınacağı beklenmektedir.



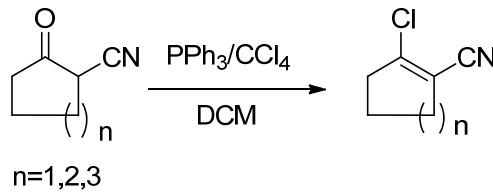
Şekil 2.16 Kuarternir kiral merkez oluşumu

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bisiklik yapıda olan tropinon (**12**) ve dibromonorbornadien (**14**) alkilasyon çalışmalarımız için çıkış bileşikleri olarak seçildi. İlk olarak **12** ve **14** bileşiklerinin allil ve vinil birimlerini içeren bir sisteme dönüştürülmesi gerekmektedir. Amaç kısmında bahsedildiği gibi Claisen düzenlemesinde gerekli olan substratların sentezi için kloroalkennitril bileşiklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Uygun bir alkoksitin α - β doymamış nitril yapısına katılmasıyla Claisen düzenlenmesi için ihtiyaç duyulan allil vinil enol eter bileşikleri elde edilebilir.



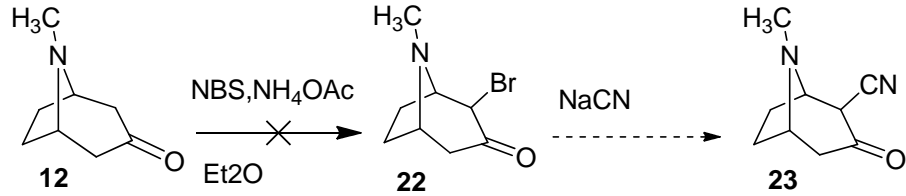
Kloroalkennitril sentezi daha önce 5-, 6- ve 7- üyeli 2-siyanosikloalkanonlardan kloroalkennitril sentezinde geliştirilen yöntem (Polat 2008; Güneş *et al.* 2010) kullanılarak çıkış bileşiklerimizin **16** ve **19** sentezi planlandı.



Şekil 3.1. Kloroalkennitril sentezi

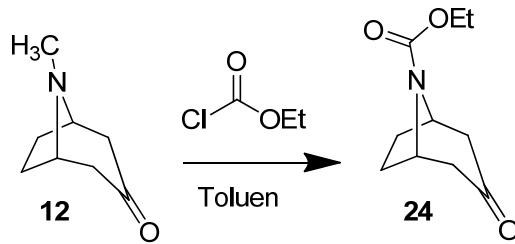
Bu kloroalkennitril bileşiklerine allilalkollerin katılmasıyla Claisen düzenlenmesi için ihtiyaç duyulan allil vinil enol eter bileşikleri elde edilebilecektir.

İlk etapta tropinonun (**12**) α -pozisyonundan halojenlenmesi ile elde edilecek **22** bileşiğinin, sodyum siyanür ile substitüsyon reaksiyonu sonucunda 2-siyanotropinon (**23**) bileşiğinin sentezlenebileceği düşünüldü.



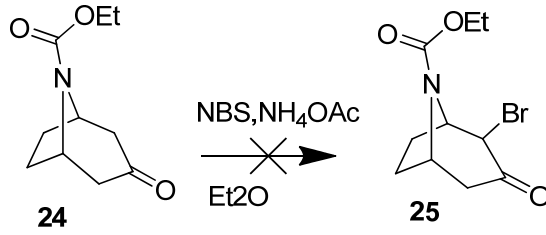
Sikloalkanonların, amonyum asetat katalizörlüğünde NBS ile α -brominasyonu literatürde bilinmektedir (Tanemura *et al.* 2004). Tropinonun (**12**) NBS eşliğinde α -brominasyonu amonyum asetat varlığında Et_2O içerisinde denendi. Çıkış bileşiği (**12**)'nin üzerine NBS ve amonyum asetat ilave edildiğinde ani ve şiddetli bir gaz çıkışı gözlemlendi. Reaksiyonun sonucu elde edilen ham ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda çıkış bileşiği ve beklenen ürün sinyallerine rastlanılmadı. Buradan hareketle reaksiyon esnasında çıkış bileşiği (**12**) polimerleştiği sonucuna varıldı. Bu durumun azot üzerindeki elektron çiftlerinin amonyum asetat ile reaksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Azot elektron çekici bir koruyucu grup ile korunduğunda bu problemin ortadan kalkacağı ön görüldü.

Literatürde klorettilformiyat kullanılarak tropinon (**12**)'in korunması reaksiyonu bilinmektedir (Ablordeppey *et al.* 2008). **12**'nin klorettilformiyat eşliğinde toluen içerisinde 20 saat reflüks edilmesi sonucunda %89 verimle **24** bileşiği sentezlendi.



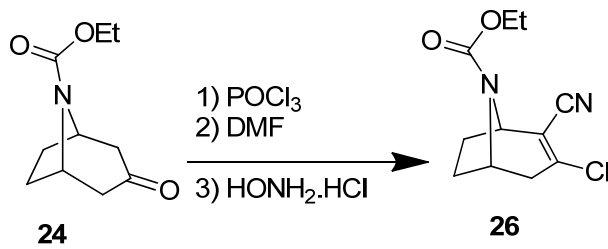
Şekil 3.2. Tropinon klorettilformiyat ile reaksiyonu

Daha önce **12** bileşiği için denemiş olduğumuz NBS ve amonyum asetat katalizörlüğünde kullanılan reaksiyon şartları, **22** bileşiğine uygulandığında beklenen ürün (**23**)'e ulaşamadı.



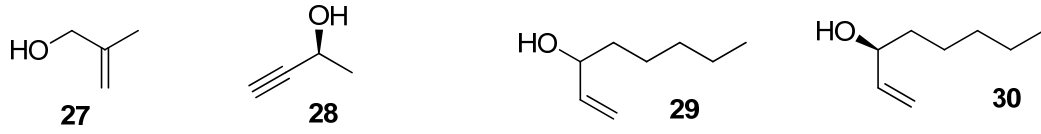
Şekil 3.3. Tropinon türevinin NBS ve amonyumasetat ile reaksiyonu

Keton fonksiyonel grubunu içeren bileşiklerin POCl_3 , DMF ve $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ ile kloroalkenitril sentezi diğer bir yöntem olarak literatürde bilinmektedir (Edward *et al.* 2009). POCl_3 ve DMF 0°C 'de 20 dakika karıştırıldıktan sonra, **24** bileşiği reaksiyon kabına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C 'ye ısıtılarak 30 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra oluşan karışıma $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 'in aşırısı (5 ekv.) 8 parçada eklendi. 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon durduruldu. Yapılan saflaştırma işlemlerinden sonra alınan $^1\text{H-NMR}$ 'dan **24** bileşiğinin elde edildiği görüldü.



Şekil 3.4. Tropinon türevinin kloroalkenitril (**26**) ün sentezi

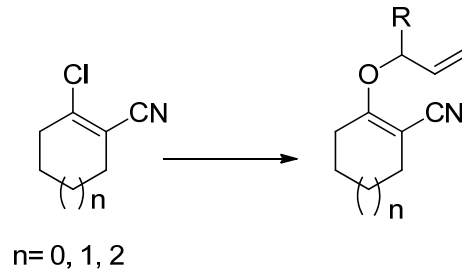
Kloroalkenitril türevi olan **26** bileşiğinin eldesinden sonra, ticari olarak satılan alkoller (**27**, **28**, **29** ve **30**) ile alkilasyon çalışmalarına geçildi.



Şekil 3.5. Allil alkoller

Bu tez kapsamında daha önceki çalışmalarda geliştirilmiş olan prosedür uygulandı. Bu prosedür; NaH'ün çözücü içerisindeki süspansiyona allil alkol ilave edilmesiyle alkoksit *in situ* olarak hazırlanmaktadır. Allil alkolden NaH ile alkoksit hazırlanırken reaksiyon ortamına Crown eterlerin ilave edilmesi reaksiyon verimini artırmaktadır. Bilindiği gibi Crown eterler faz transfer katalizörü olarak kullanılmaktadırlar. Buradaki amaç Na^+ iyonunu hapsedip karşıt iyonu olan alkoksit iyonunun nükleofilliğini artırmaktadır. Daha sonra kloroalkennitril bileşiğinin ilavesiyle allil vinil enol eter sistemi oluşturulmaktadır. Bu sistemin ısıtılması ile Calisen düzenlenmesi gerçekleşerek nitril grubunun bağlı olduğu karbon atomunda kuarterner merkez oluşturulmasını kapsamaktadır.

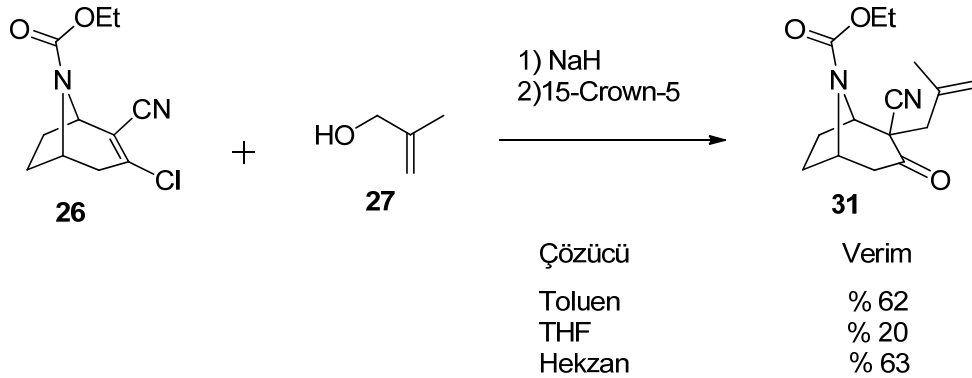
Alkoksitin 5- ve 6- üyeli halkalı kloroalkennitril bileşiklerine katılmasında THF kullanılmış ve verimin %60 lar civarında olduğu gözlenmiştir. Fakat 7- üyeli halkalı kloroalkennitril bileşiklerinde ise THF çözücüsünde gerçekleştirilen reaksiyon verimleri oldukça düşük kalmıştır. Bu durum karşısında çözücü sisteminde değişiklik yapılarak toluen kullanıldığında THF'ye göre verimlerin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Polat 2008; Güneş *et al.* 2010).



Bu reaksiyon şartlarını alkilasyonunu düşündüğümüz bisiklik sistemlerde uygulanması hedeflendi. Bisiklik sistemlerde alkilasyon verimi hangi çözücü içinde daha yüksek

olduğunun anlaşılması için reaksiyon şartlarını değiştirilmeden yalnızca çözücü sisteminin değiştirilmesine karar verildi. Çözücü olarak toluen, THF ve hekzanın kullanılması planlandı.

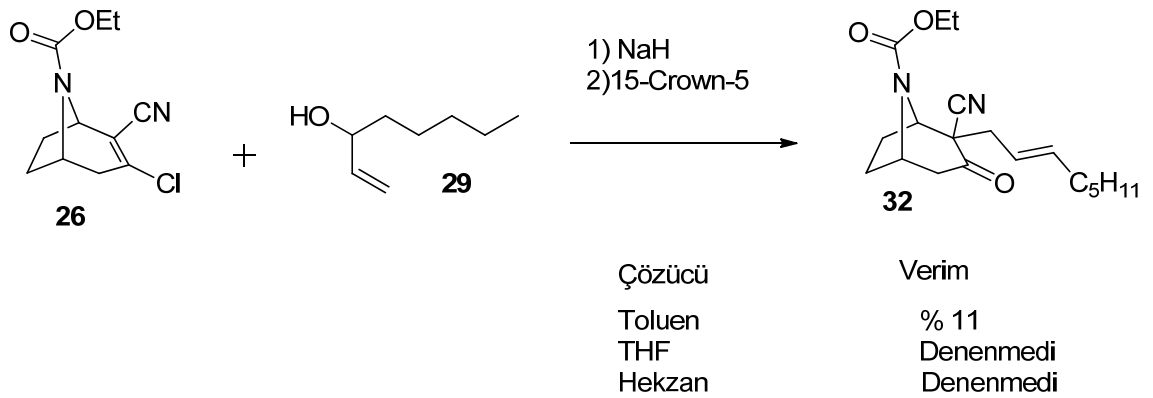
Ticari olarak satın alınan rasemik β -metalil alkol, NaH ve Crown eter ile toluen içerisinde reaksiyona sokuldu. Elde edilen enol eter bileşiği saflaştırılmaksızın toluen içerisinde ısıtıldığında alkilasyon veriminin %62 olduğu belirlendi. Aynı reaksiyon şartlarında çözücü olarak THF kullanılarak elde edilen ham ürün enol eter toluen içerisinde ısıtıldığında alkilasyon veriminin %20 olduğu hesaplandı. Çözücü olarak hekzan kullanıldığında ise alkilasyon ürünü %63 verim ile elde edildi. B-metalil alkol için hekzan ve toluen çözücülerinde verimler gayet iyi olmasına rağmen THF içerisindeki reaksiyon veriminin (%20) düşük olduğu görüldü. B-metalil alkol ile yapılan denemelerde elde edilen alkilasyon ürün verimleri, toluen ve hekzan çözücülerinde daha iyi olduğu görülmektedir. **31** molekülün yapısı X-ray analizi ile belirlendi. X-ray sonuçları Araştırma Bulguları bölümünde verilmiştir (Şekil 4.4, 4.5 ve Tablo 4.1).



Şekil 3.6. **31** bileşiğinin sentezi ve verimler tablosu

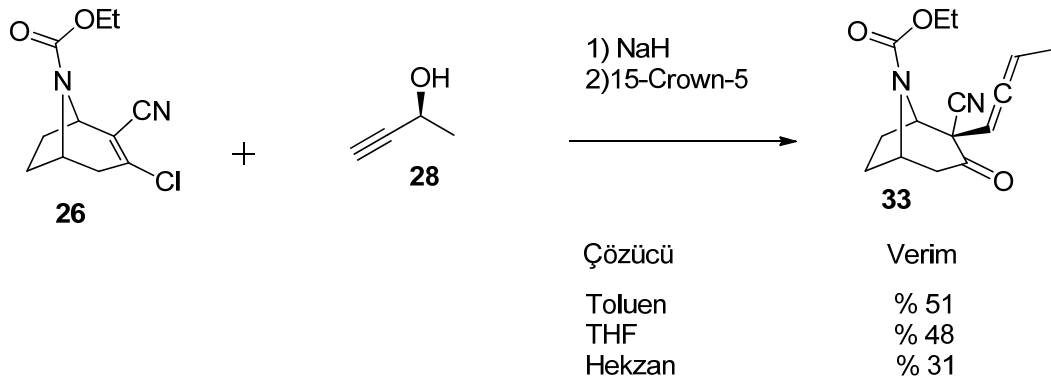
Bu sonuç karşısında laboratuvarımızda bulunan diğer allil alkolle ile reaksiyon veriminin yüksek olduğu çözücü sistemlerinde denenmesi planlandı. Toluen, hekzan ve THF çözücü sistemlerinde yapılan alkilasyon çalışmalarının verimleri Şekil 3.7’de tartışılmaktadır.

β -metalil alkol ile reaksiyon şartları optimize edildikten sonra ticari olarak satın alınan rasemik **29** alkolü ile deneme yapıldı. Yukarıdaki sonuçlardan elde edilen bilgiler doğrultusunda uygun çözücülerden toluen içerisinde gerçekleştirilen alkilasyon reaksiyonunda verimin düşük (%11) olması sonucunda Şekil 3.6’de tartışılan diğer çözücü sistemlerinde reaksiyon denenmedi. Alkilasyon verimin düşük olması nedeniyle, enantiyosaf **30** allil alkol ile yapılacak alkilasyon çalışmalarından vazgeçildi.



Şekil 3.7. **32** bileşiğinin sentezi ve verimler tablosu

Çalışmalarımız kapsamındaki enatiyoselektif kuarternler merkezde **26** bileşiğinin alkilasyonunun yapılması için yürütülen bir başka çalışmada ise, ticari olarak satın alınan enantiyosaf allil alkol **28** ile denemeler yapıldı.

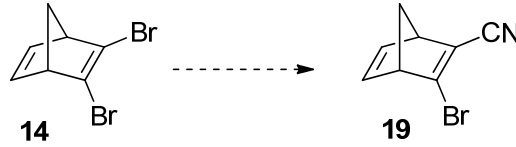


Şekil 3.8. **33** bileşiğinin sentezi ve verimler tablosu

Hekzan, THF ve toluen içerisinde gerçekleştirilen alkilasyon reaksiyonlarından en yüksek verimin toluen çözücü sisteminde gerçekleştiği belirlendi (Şekil 3.8). Hipotezimizde de bahsettiğimiz gibi nitrilin bağlı olduğu karbonda enantiyosaf şekilde alkilasyon gerçekleştirilerek, kuarternar merkez oluşturuldu.

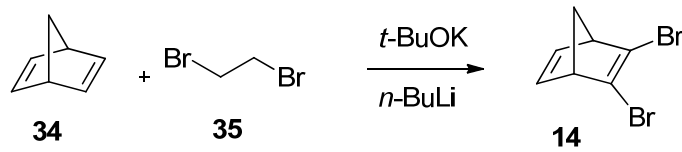
26 bileşiğinin allil alkoller ile yapılan alkilasyon çalışmalarının başarıyla tamamlanmasının ardından, alkilasyonunu gerçekleştirmeyi düşündüğümüz diğer bir bisiklikhaloalkennitril türevi olan **19** bileşiğinin sentez çalışmalarına geçildi.

Dibromonorbordadien **14** bileşiğinden çıkılarak bromlardan bir tanesinin nitril grubuyla yer değiştirilmesi ile hedeflenen alkilasyon için çıkış bileşiği olarak kullanılacak bromoalkennitril (**19**) bileşiğinin sentezlenebileceği düşünüldü.

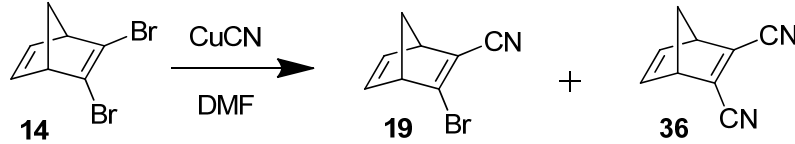


Şekil 3.9. bromonitrilnorbordadien sisteminin sentez planı

Dibrom bileşiğini sentezi için literatürde bilinen yöntem kullanıldı (Tranmer *et. al*, 2000). Norbordadien bileşiği -78°C 'ye soğutulurak *t*-BuOK ve *n*-BuLi ile muamele edildi. Bu iki kuvvetli bazın birbiriyle karışımından bilindiği gibi süper baz elde edilmektedir. Oluşan süper baz sayesinde norbordadien bileşiğinden proton koparmasıyla anyon oluşturuldu. Anyon oluşmasıyla reaksiyon ortamına 1,2-dibrometan ilave edilmesiyle **14** bileşiği elde edildi.



Dibromonorbordien (**14**) bileşiği CuCN ile DMF içerisinde 100°C’de 4 saat reaksiyona sokulduğunda ürün karışımıyla karşılaşıldı. Saflaştırma işlenlerinden sonra alınan ¹H-NMR’den birebir oranda bromonitrilnorbordien (**19**) ve dinitrilmorbordien (**36**) bileşikleri izole edildi.



Şekil 3.10. Bromosiyanonorbordien (**19**)’n sentezi

Reaksiyon ortamında **36** bileşiğini oluşumunu engellemek için sıcaklık, süre ve CuCN’n miktarı gibi parametrelerin değiştirilerek en iyi reaksiyon şartları belirlenmek istendi. Yüksek sıcaklıklarda **36** bileşiğinin oranın daha fazla olduğu, düşük sıcaklıklarda ise reaksiyonun gerçekleşmediği, çıkış bileşiği **14** aynen geri kazanılmasıyla anlaşıldı. Farklı sıcaklıklarda yapılan denemelerde her seferinde hedeflenen **19** bileşiğinin yanında, reaksiyona girmeyen **14** bileşiği ve dinitril **36** bileşiği elde edilmiştir. CuCN’n miktarını değiştirdiğimizde ise verim de çok fazla miktarda bir artış gözlenmedi. CuCN’n aşırı miktarda kullanıldığı takdirde, **36** bileşiğinin daha fazla olacağı düşünüldüğünden CuCN’n aşırısı kullanılmadı. Reaksiyon süresi takip edildiğinde ise 1 saat sonunda verimin %35’lerde olduğu, ancak reaksiyon süresini uzatıldığında **36** bileşiğinin daha fazla oluştuğu görülmüştür. Bu sonuçlardan reaksiyon ortamında oluşan **19** bileşiğinin, reaksiyon sıcaklığı, CuCN’n miktarı ve reaksiyon süresine bağlı olarak **36** bileşiğine dönüştüğü anlaşılmıştır. Nitril grupları ile çift bağın tam konjuge olmasından dolayı daha kararlı bir yapıya sahip **36** bileşiğinin oluşması, beklediğimiz ürün **19**’nin verimini düşürmüştür. Farklı şartlarda denemelerimizin olmasına karşın, **34** bileşiğinin oluşumunun önüne geçilemediğinden, verimin istenilen düzeye yükselmediği görülmektedir. **19** bileşiği, 1,1 ekivalent CuCN eşliğinde 1 saat boyunca 115°C’de ısıtılarak %35 verimle reaksiyon şartları optimize edilmiştir. Reaksiyon şartlarını optimize etmek için yapılan bütün çalışmalar izelge 3.1’de görülmektedir.

Çizelge 3.1. 19 bileşiğinin verim çizelgesi

CuCN/ekv	Süre	Sıcaklık	19 bileşiği için reaksiyon verimi
1,2 ekv	2,5 saat	125°C	%20
1,2 ekv	4 saat	60°C	Yok
1,2 ekv	18 saat	100°C	%24
1,0 ekv	20 saat	100°C	%22
1,1 ekv	1 saat	115°C	%35
1,1 ekv	1 saat	95°C	%10
1,0 ekv	1 saat	120°C	%25
1,5 ekv	2 saat	120°C	%23
1,2 ekv	4,5 saat	100°C	%17

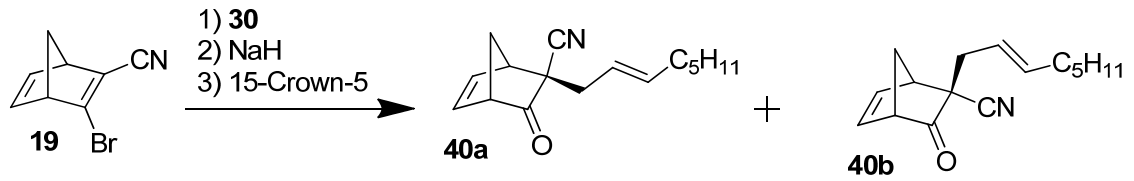
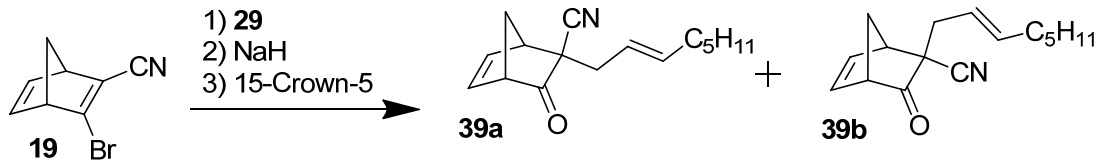
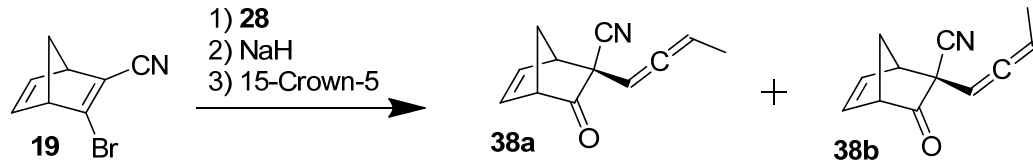
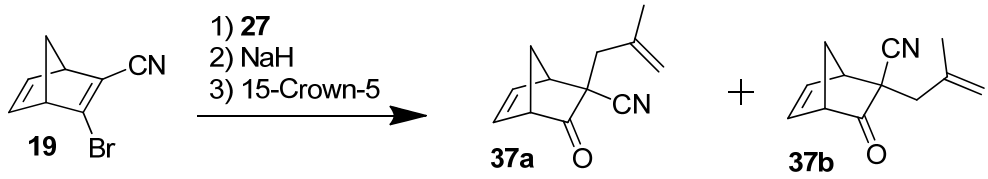
Alkilasyon için belirlediğimiz çözücü sistemlerinde **27**, **28**, **29** ve **30** allil alkollerini ile çıkış bileşiği **19** reaksiyona sokuldu. Fakat alkilasyon verimleri istenildiği kadar yüksek olmadığı gözlemlendi. Norbornadien sistemlerinin brom atomu ihtiva eden yapılarının, süstitüsyon reaksiyonlarında katalitik miktarda CuI kullanımının reaksiyon verimini arttırdığı bilinmektedir (Altundaş 1989). Optimize edilen alkilasyon prosedürümüze ilave olarak, reaksiyon ortamına NaH ile %10 oranında CuI eklendiğinde reaksiyon verimlerinde artış gözlemlendi. **27**, **29** ve **30** allil alkollerin alkilasyon verimlerinde, CuI katalizörlüğünde artış sağlanmasına rağmen, **28** allil alkolüyle alkilasyon veriminde artış gözlenmedi. Bunun sebebinin CuI ile **28** alkolünün, alkin yapısında olmasından dolayı, bir etkileşim gerçekleştiği düşünülmektedir. **19** bileşiği ile **27**, **28**, **29** ve **30** alkollerinin alkilasyon çalışmalarındaki verimler Çizelge 3.2’de sunulmuştur.

Çizelge 3.2’yi detaylı incelediğimizde alkilasyon reaksiyonu için en iyi çözücünün toluen olduğu görülmektedir. Rasemik alkoller ile optimize ettiğimiz reaksiyon

şartlarında, **30** enantiyosaf allil alkolü için de alkilasyon veriminin toluen içerisinde gayet iyi olduğu görülmektedir.

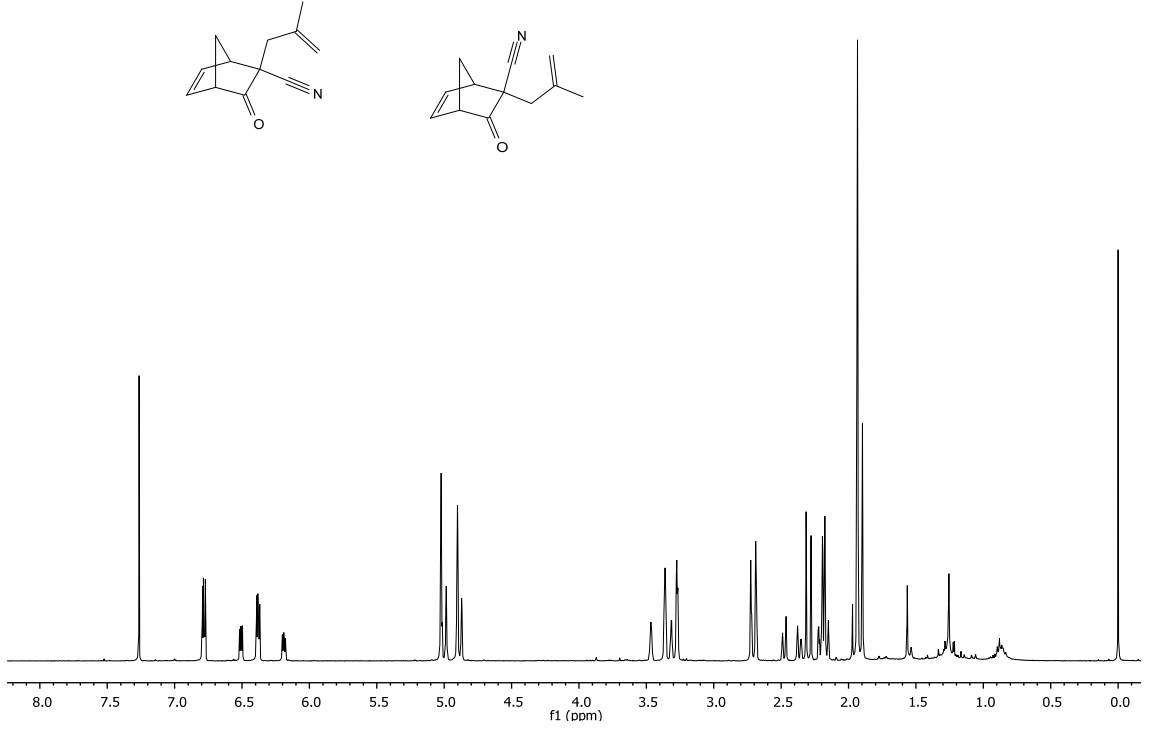
Çizelge 3.2. Norbornenon türevlerinin reaksiyon şartları

Sustrat	Alkol	Ürün	CuI (ekv)	NaH (ekv)	15-Crown-5 (ekv)	Çözücü	Verim (%)
19	27	37a + 37b	Yok	1,5	1,0	Toluen	54
19	27	37a + 37b	Yok	1,5	1,0	Hekzan	26
19	27	37a + 37b	Yok	1,5	1,0	THF	33
19	28	38a + 38b	Yok	1,5	1,0	Toluen	46
19	28	38a + 38b	Yok	1,5	1,0	Hekzan	5
19	28	38a + 38b	Yok	1,5	1,0	THF	46
19	29	39a + 39b	Yok	1,5	1,0	Toluen	33
19	29	39a + 39b	Yok	1,5	1,0	Hekzan	40
19	29	39a + 39b	Yok	1,5	1,0	THF	26
19	27	37a + 37b	0,1	1,5	1,0	Toluen	74
19	28	38a + 38b	0,1	1,5	1,0	Toluen	46
19	29	39a + 39b	0,1	1,5	1,0	Toluen	66
19	30	40a + 40b	0,1	1,5	1,0	Toluen	62

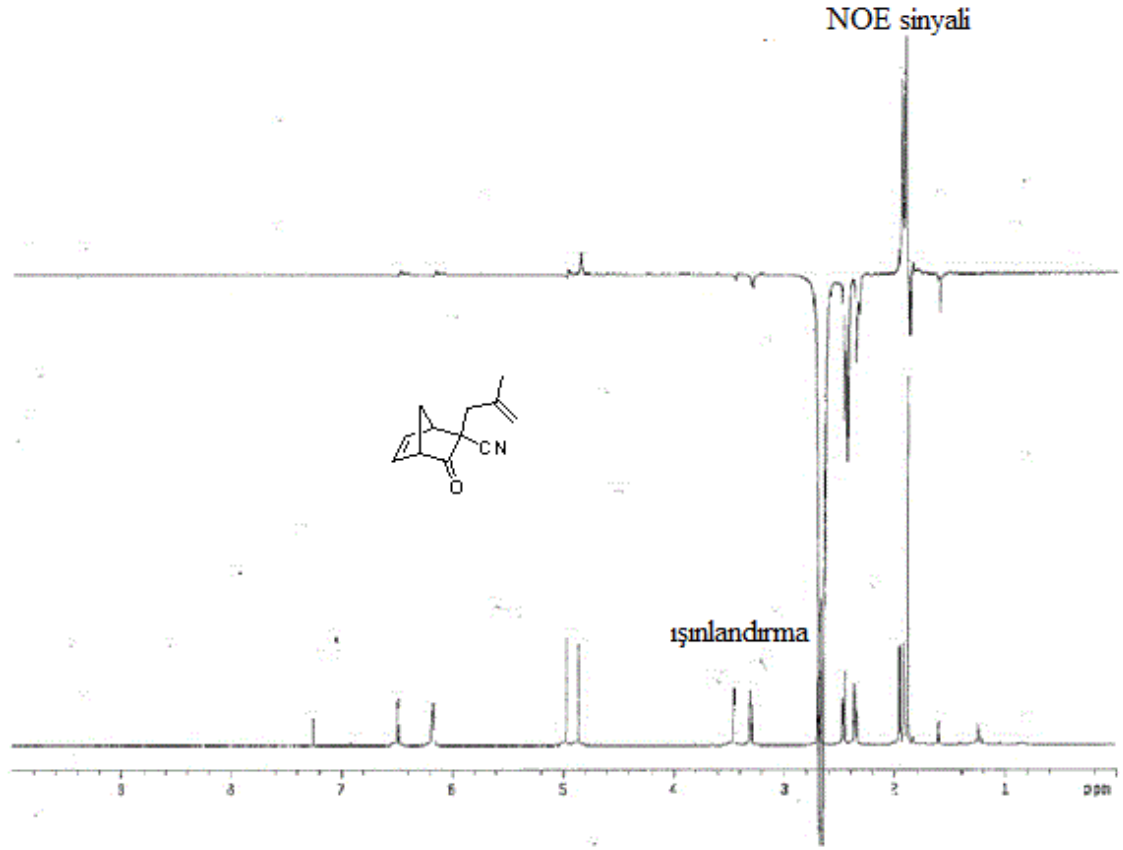


19 bileşiği ile CuI katalizörlüğünde yapılan alkilasyon çalışmalarında **27**, **28**, **29** ve **30** alkoleri ile yapılan alkilasyon reaksiyonlarında diastereomer karışımı elde edildi. Saflaştırma işleminden sonra alınan $^1\text{H-NMR}$ bu durum sinyallerin çift olmasından anlaşıldı.

yg-na-76-2
yg-na-76-2

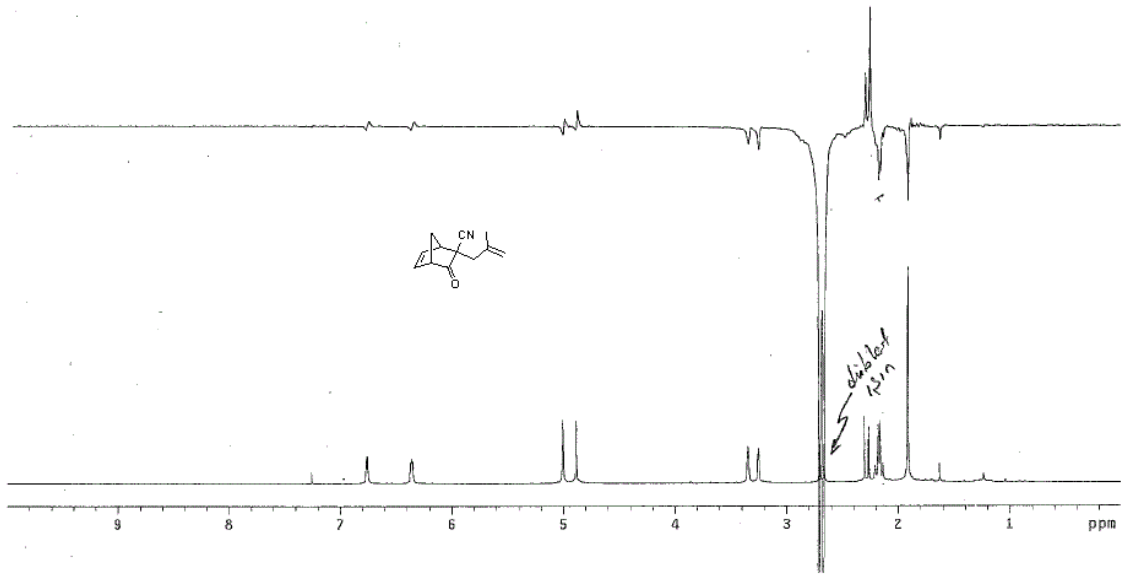


Silika jel kolonda saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra diastereomer karışımını **37a** ve **37b** izole edildi. İzomerlerden birinin nitril gurubu ile köprüde bulunan $-\text{CH}_2$ aynı yönlü olduğu ve diğerinin ise nitril grubu ile köprüdeki $-\text{CH}_2$ 'nin ters yönlü olduğu düşünüldü. Bunun anlaşılması için NMR tekniklerinden NOE kullanıldı. Bilindiği üzere NOE tekniği farklı karbonlara bağlı aynı uzayı paylaşan protonlardan birinin ışınlandırılması ile aynı uzaydaki protonun sinyal vermesine dayanmaktadır. Bu teknik 36a izomerinde köprü protonlarından nitril tarafında olan proton ışınlandırıldığında NOE'de sinyal gözlemlendi. Bu da nitril grubu ile köprü farklı yönlerde anlamına geliyor.



Şekil 3.11. 37a izomerinin NOE spektrumu

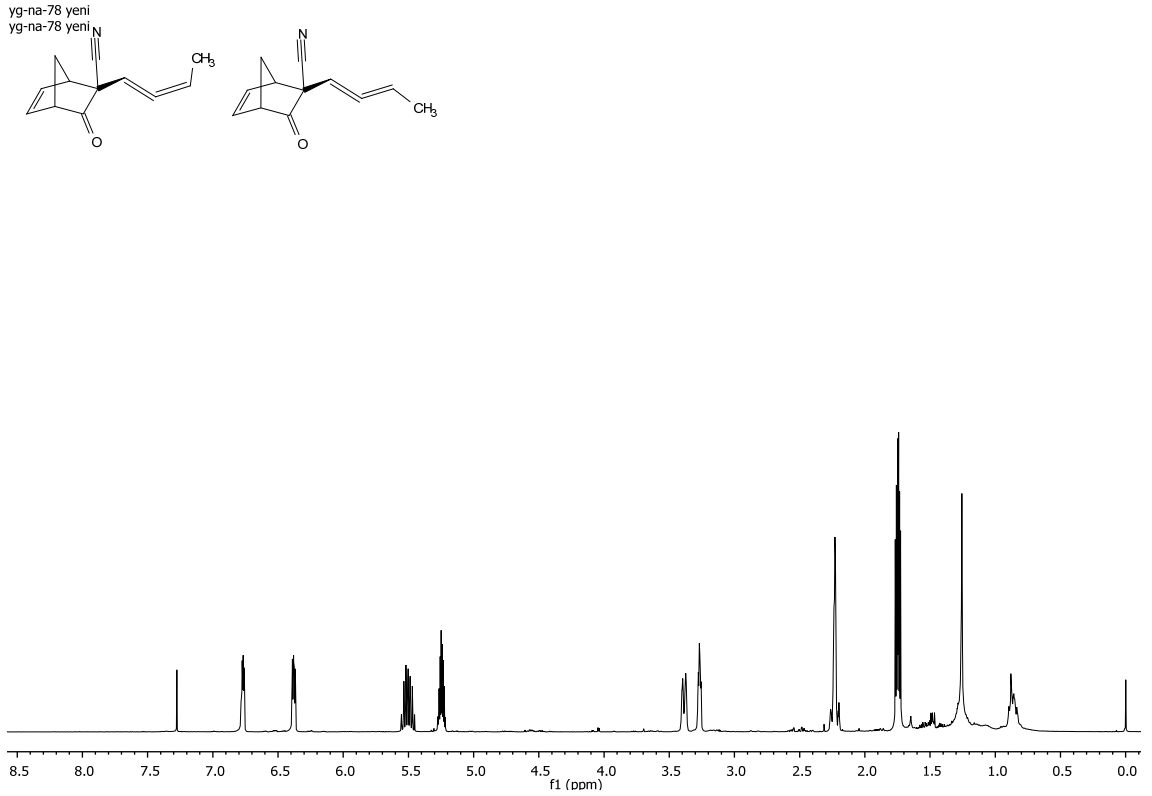
Diğer izomer **37b** NOE tekniğini uyguladığımızda nitril grubu ve köprü aynı yönlü olduğu için NOE'de sinyal gözlenmemesi gerekir. NOE uygulandığı zaman sinyal gözlenmedi.



Şekil 3.12. **37b** izomerinin NOE spekturumu

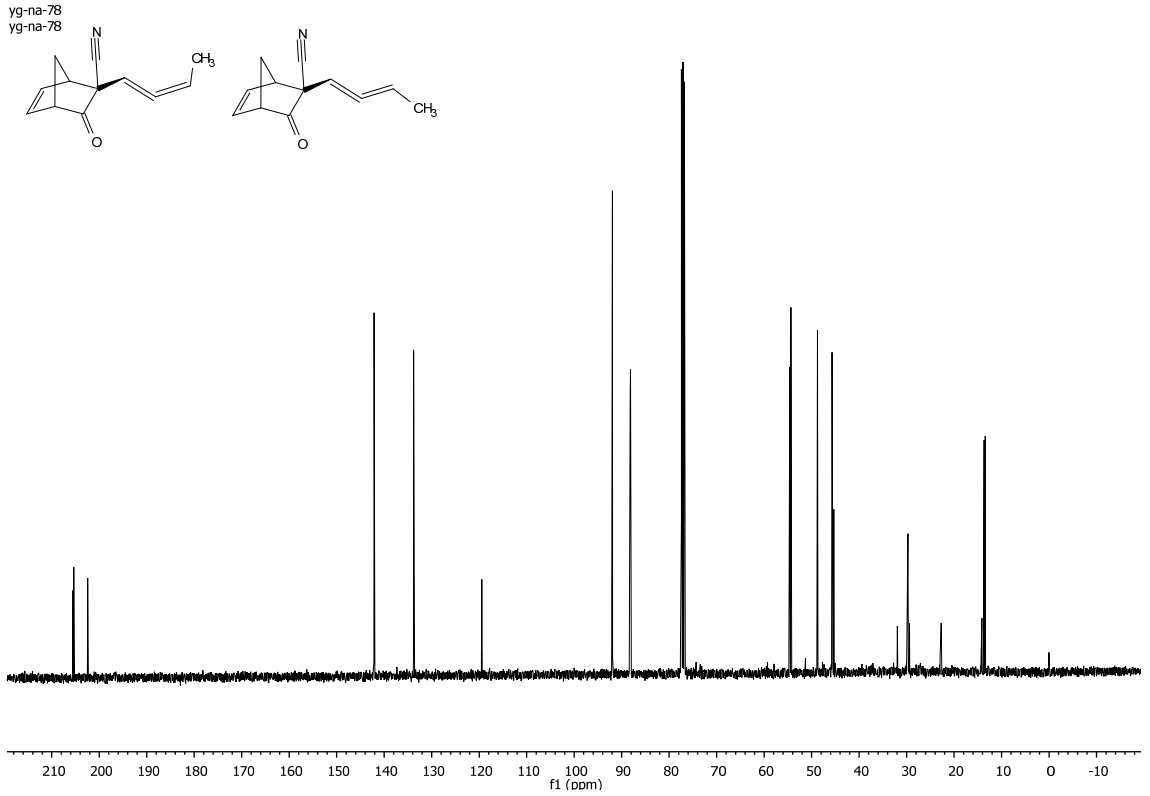
37a ve **37b** diastereomerlerinin bu yapılarda oldukları anlaşıldı. Diğer alkollerde oluşan diastereomerler saflaştırılıp aynı şekilde NOE tekniğini uyguladığımızda yapılarının tam aydınlatılması gerçekleştirildi.

Enantiyosaf **28** alkolü ile alkilasyon reaksiyonu yapıldıktan sonra saflaştırma işlemleri yapıldı. Saflaştırma işleminden sonra alınan $^1\text{H-NMR}$ 'da gözlenen sinyaller diğer alkilasyon ürünlerindeki gibi çift değildi. Enantiyosaf olduğu için alkolün enol eter üzerinden düzenlenirken yalnızca bir yönden yaklaşacağını ve diastereomer oluşturmayacağı düşünüldü.



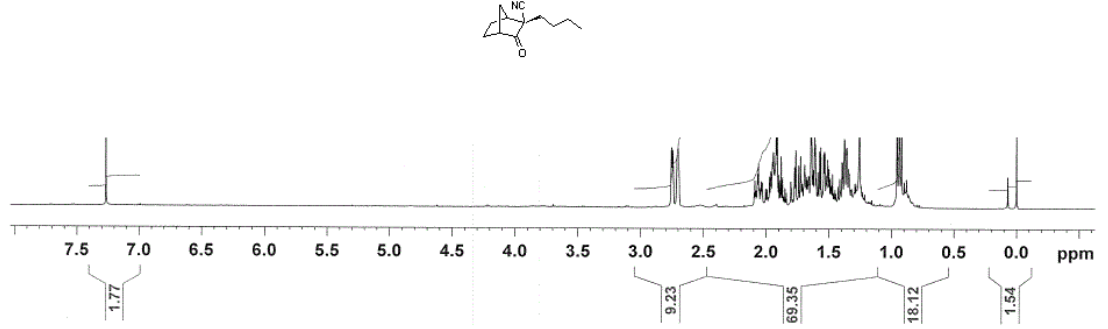
Şekil 3.13. 38a ve 38b izomerlerinin ¹H-NMR spekturumu

¹H-NMR sanki tek bir izomerin olduğunu göstermesine rağmen ¹³C-NMR'da beklenenden fazla karbon sinyallerinin gözlenmektedir. Burada da diastereomer karışımı olduğu anlaşıldı. İzomer karışımının silika jel kolondan ayrılması denendi. Fakat diastereomerlerin ayrılması başarısız oldu.

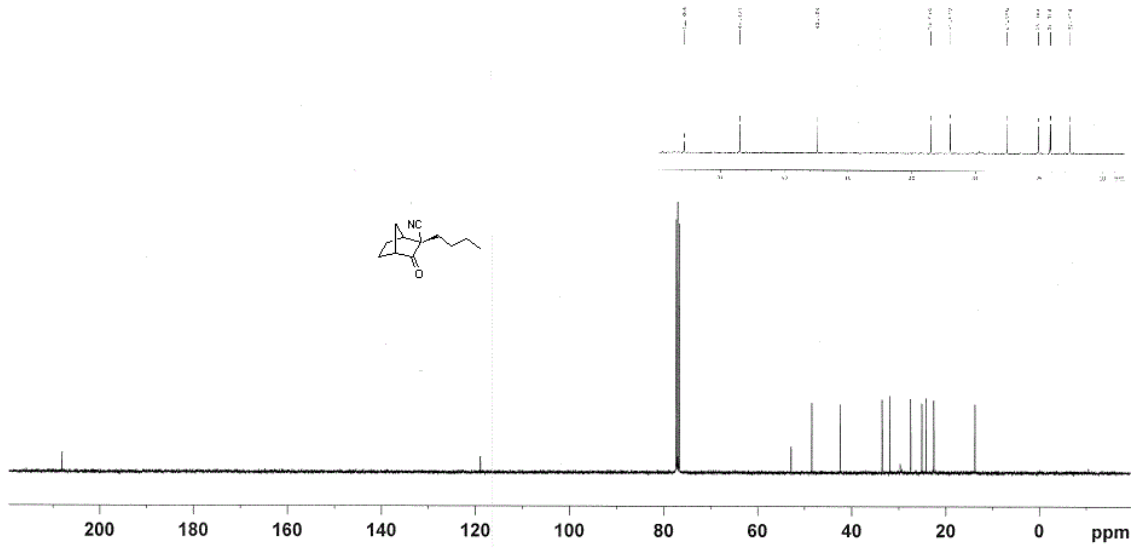


Şekil 3.14. 38a ve 38b izomerlerinin ^{13}C -NMR spekturumu

İzomer karışımının allen sisteminden kaynaklandığı belirlendi. Çünkü bilindiği üzere allen molekülleri kiral özellik göstermektedirler. Burada hidrojenasyon yapılmamasıyla allenden kaynaklanan kiralliğin ortadan kalkacağı ve oluşan ürün aynı olacağı ve bu molekülünde ^{13}C -NMR’da tek sinyal vereceği düşünüldü. Pd/C katalizörlüğünde etanol içerisinde H_2 gazı ile reaksiyona tabi tutuldu. Saflaştırma işlemlerinden sonra alınan ^{13}C -NMR’da sinyal sayısının yarıya indiği ve tam olduğu belirlendi.



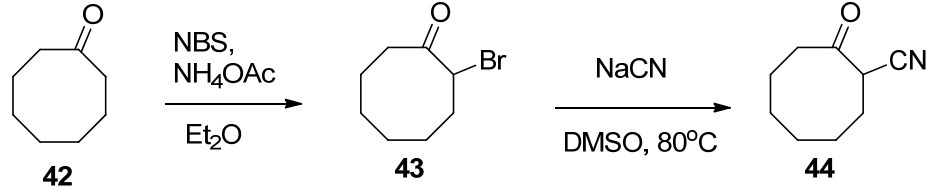
Şekil 3.15. 38a ve 38b izomerlerinin hidrojenasyon ürünü olan 41 bileşiğinin ^1H -NMR spekturumu



Şekil 3.16. 38a ve 38b izomerlerinin hidrojenasyon ürünü olan 41 bileşiğinin ^{13}C -NMR spekturumu

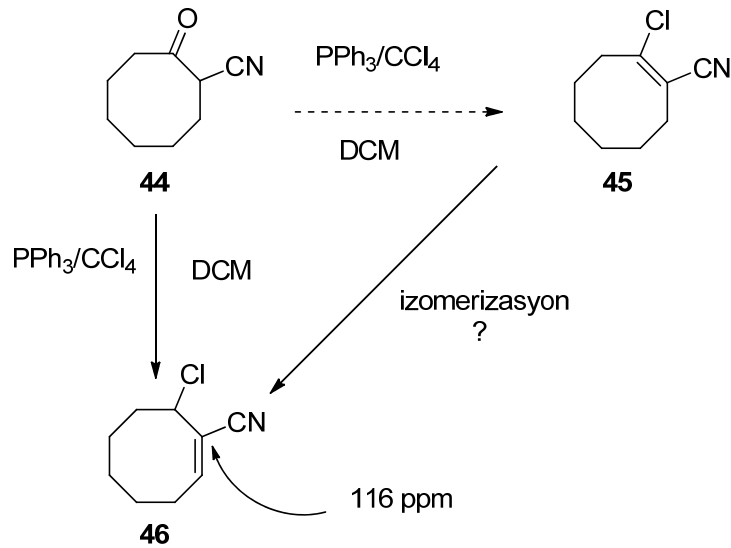
Enatiyoselektif kuarterner merkezde alkilasyon için yürütülen bir başka çalışma da 2-siyanosiklooktanon (**44**)'ün alkilasyonudur. Siklooktanon bileşiği α -pozisyonun brominasyonu daha önce kullandığımız NBS amonyum asetat yöntemi ile sentzlenebileceği düşünüldü. Siklooktanon bileşiği (**42**), eter içerisinde amonyum asetat katalizölüğünde NBS ile muamele edildiğinde α -bromosiklooktanon (**43**) elde

edildi. **43** bileşiminin 80°C'de DMSO içerisinde NaCN ile reaksiyonundan 2-siyanosiklooktanon (**44**) %79 verimle sentezlendi.



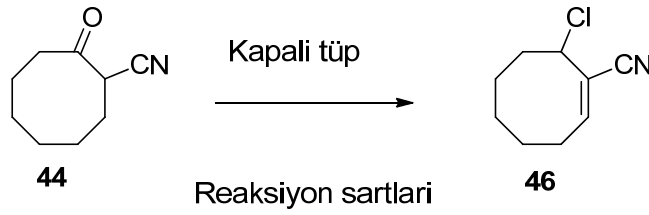
Şekil 3.17. Siyanosiklooktanon sentezi

44 bileşiği $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ ile DCM içerisinde kapalı tüpte ısıtıldığında beklenen **45** bileşiği yerine farklı ürün karışımı ile karşılaşıldı. Saflaştırma işlemlerinden sonra oluşan ürünün analizi yapıldı. İlk olarak alınan $^1\text{H-NMR}$ 'ın da olefinik bölgede proton sinyali ve 5 ppm civarında birebir oranında iki tane farklı proton sinyali gözlemlendi. **45** bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ 'da olefinik bölgede sinyal vermeyeceği aşıkardır. Bu bileşikten APT alındığında alifatik bölgede beş CH_2 , bir CH sinyali gözlenmektedir. Olefinik bölgede karakteristik CN sinyali ve iki tane olefinik karbon sinyaline rastlanmaktadır. Olefinik karbonlardan birisinin kuarterner olduğu (116 ppm) görülmektedir (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. Kloroalkennitril sentezi

Kloroalkennitril bileşiğinin oluştuktan sonra bir izomerizasyon ile **46** bileşiğine dönüşüyor olabileceğini düşünöldü. Böyle bir izomerizasyon ürünü ile karşılaşıldığı için ilk olarak sıcaklık parametresi üzerinde duruldu. Değişik sıcaklıklarda reaksiyon şartları değiştirilmeden yapılan çalışmalarda **45** bileşiğine rastlanılmadı. 125°C’de yapılan reaksiyonda %75 verim ile **46** bileşiği elde edildi.



Reaktant	Çözücü	Sıcaklık	Sonuç	Verim
PPh ₃ (2 ekv) CCl ₄ (6 ekv)	DCM	80°C	reaksiyon olmadı	
PPh ₃ (2 ekv) CCl ₄ (6 ekv)	DCM	100°C	reaksiyon olmadı	
PPh ₃ (2 ekv) CCl ₄ (6 ekv)	DCM	125°C	reaksiyon oldu	%75

Şekil 3.19. 3-klor-2-siyanosiklookten (**46**)’nin reaksiyon şartları

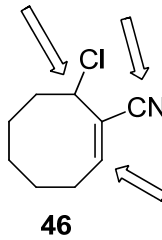
Literatür taraması yapıldığında hali hazırda **46** bileşiği ve sentezi bilinmemektedir. Siklookten halkası orta büyüklükte bir halka olup, sentezi oldukça güçtür. Son yıllarda orta büyüklükte siklookten sentezi halka kapanması metodu ile Grubbs katalizörü eşliğinde başarılı bir şekilde sentezlenebilmektedir. Fakat 3 sübsitüent içeren yapıların sentezi başılamamaktadır (Tori and Mizutani 2010). Siklookten yapısının 16 konformeri vardır. Bunlardan en kararlı yapıda bulunanı ise dört tane karbon atomunun (C-C=C-C) aynı düzlemde bulunduğu yapıdır. Siklooktenin üzerinde en çok çalışılan reaksiyonlarından biri epoksidasyon reaksiyonudur (Neuenschwander, 2011).

Bu bilgiler ışığında çalışmalarımızı, siklookten türevi olan **46** bileşiğinin türevlendirmesi ile literatürde bilinmeyen yeni siklookten türevleri sentezi üzerine yoğunlaştırdık. **46** bileşiğinde 3 tane elektrofilik merkez bulunmaktadır:

- Klor atomunun bağlı olduğu karbon atomu
- Nitril grubunun karbonu ve
- Nitril grubunun β pozisyonundaki karbon atomu.

Bilindiği gibi nitril grubu nükleofillerle karşı dayanıklılık göstermektedir. Bu bilgiler ışığında geriye iki elektrofilik merkez kalmıştır. Nükleofil bu merkezlerden S_N2 mekanizması ile klorun bağlı olduğu merkeze veya S_N2^1 mekanizması ile nitril grubunun β pozisyonundaki karbona atak ettiği zaman iki şekilde de oluşan ürün aynı olacağı görülmektedir. **46** bileşiği uygun reaktiflerle muamele edildiği takdirde, literatürde bilinmeyen siyanosiklookten türevlerinin sentezlenebileceği aşikardır.

elektrofilik merkezler



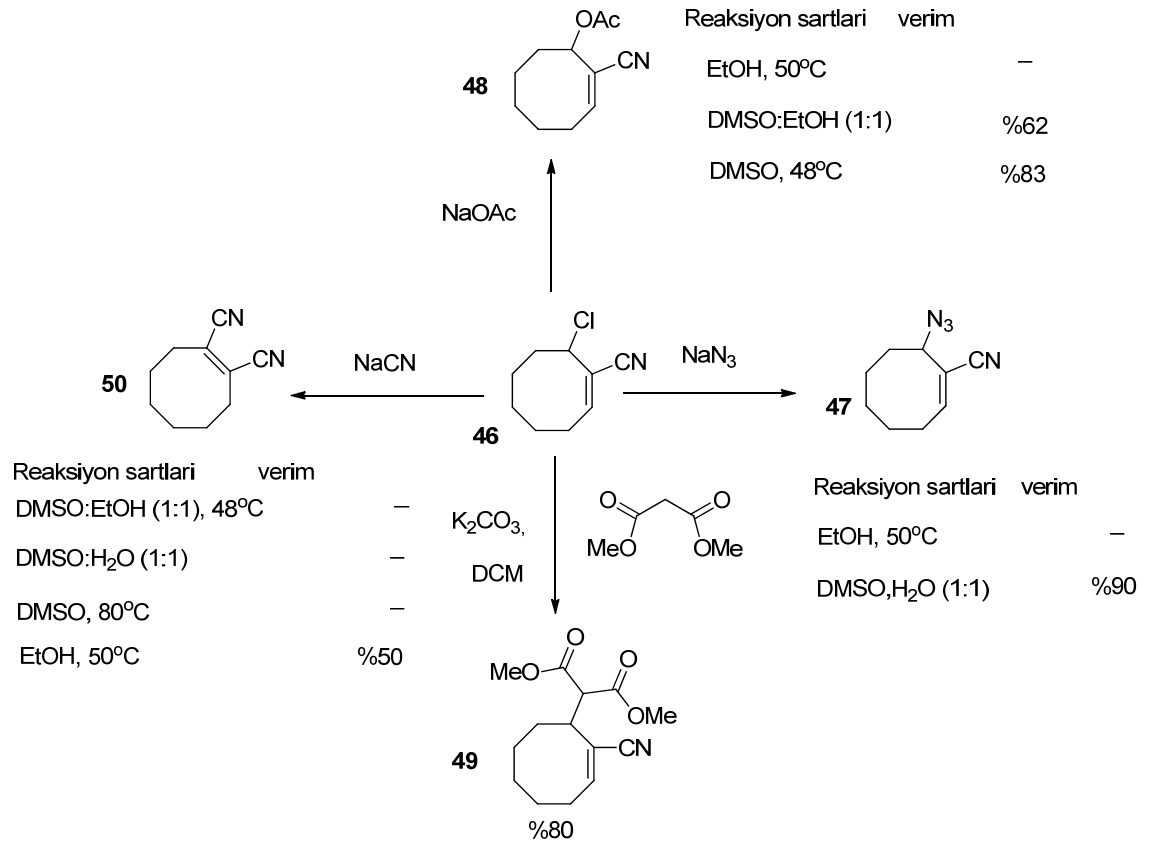
46 bileşiği farklı nükleofillerle farklı çözücü ve sıcaklık şartlarında reaksiyonları denendi. NaN_3 ile EtOH içerisinde 50°C 'de reaksiyon yapıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra ham üründen alınan $^1\text{H-NMR}$ 'da çıkış bileşiği (**46**)'nin siyalleri gözlenildi. NaN_3 ile DMSO: H_2O (1:1) oranında çözücü sisteminde reaksiyona sokuldu. Yapılan saflaştırma işlemlerinden sonra %90 verim ile reaksiyon gerçekleştiği belirlendi.

Nükleofilik olarak NaOAc kullanıldığında EtOH içerisinde 50°C 'deki reaksiyonunun gerçekleşmediği görüldü. DMSO:EtOH (1:1) oranında çözücü olarak kullanıldığında,

%62 verim ile asetat türevi (**48**) elde edildi. Sadece çözücü olarak DMSO kullanıldığında ise reaksiyon veriminin %83 olduğu hesaplandı.

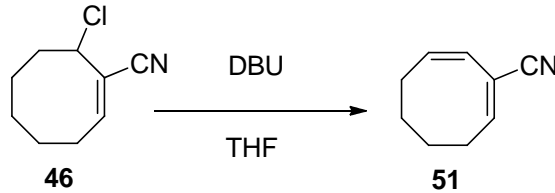
Dimetilmalonat ve K_2CO_3 eşliğinde DCM içerisinde reaksiyon denendiğinde dimetil malonat türevi (**49**) %80 verim ile sentezlendi.

46 bileşiğinin, NaCN ile DMSO:H₂O (1:1) 48°C’de, DMSO:EtOH (1:1) oda sıcaklığında ve DMSO içerisinde 80°C’de reaksiyonu değişik çözücü sistemleri ve sıcaklıklarda yapılan denemelerinden bir sonuç alınamadı. Fakat EtOH içerisinde 50°C’de yapılan reaksiyonda %50 verim ile **50** ürünü sentezlendi. Disiyanosiklookten türevi (**50**), çift bağın izomerizasyonu ile iki nitril grubu arasına kaymıştır. Bunun sebebi çift bağın iki nitril gruplarıyla tam konjuge olmasından kaynaklanmaktadır.



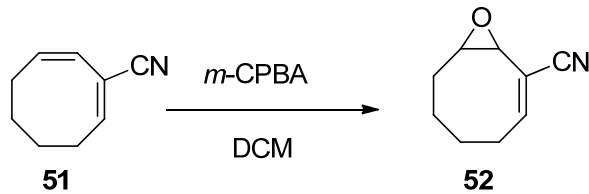
Şekil 3.20. **46** bileşiğinin türevlerinin sentezi

Sübstitiyon reaksiyonların ardından **46** bileşiği ile eliminasyon reaksiyonu planlandı. **46** bileşiğinin THF içerisinde DBU ile reaksiyonu sonucu, klorun elimine olmasıyla 1,3 dien türevi **51** elde edildi.



Şekil 3.21. 2-siyano-1,3-siklooktadien sentezi

51 bileşiği görüldüğü gibi iki tane çift bağ içermektedir. Bilindiği üzere pi bağdaki elektronlar kimyasal reaktiviteden sorumludur. Organik kimyada en çok bilinen alken grubunun reaksiyonlarını önemli yer kapsamaktadır. Çünkü çift bağların kimyasal reaksiyon vermeleri kolay olduğundan ve çeşitli fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi üzerine bir çok yöntem bilinmektedir. Siyanosiklookten türevlendirmesini 2-siyano-1,3-siklooktadien (**51**) molekülü üzerinden devam edilmesi planlandı. Daha önceden de bahsedildiği gibi siklookten halkasının en fazla çalışılan reaksiyonlarından biri de epoksidasyondur (Neuenschwander 2011). İki çift bağa sahip olan **51** bileşiği DCM içerisinde *m*-CPBA ile reaksiyona sokulduğunda kemoselektif olarak nükleofilik özelliği fazla olan çift bağ ile reaksiyon gerçekleştiği görüldü.



Şekil 3.22. Epoksit türevinin sentezi

Temel organik kimya da çift bağların *cis* hidroksilasyonu için bilinen en yaygın yöntem NMO ile OsO₄ katalizörlüğünde yapılan reaksiyondur. Aseton, su ve *t*-BuOH içerisinde **51** bileşiği çözüldü ve üzerine NMO ve OsO₄ ilave edildi. Diol yapısındaki bileşikler

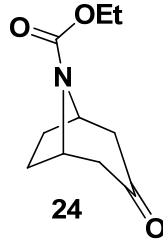
suda çok iyi çözünebilmektedirler. Bu bilgi ışığında ekstrakte işlemi sırasında madde kaybı yaşayabileceği düşünüldüğü için *cis* asetat türevine çevrilmesi düşünüldü. Ayırma işlemi yapılmaksızın reaksiyon çözücüsü uçulup, üzerine aşırı Ac_2O ve piridin çözücüsü içerisinde asetatlanması gerçekleştirildi. Burada da yalnızca nükleofil özelliği daha fazla olan çift bağ diasetat türevine dönüştürüldü.



Şekil 3.23. *cis*-diasetat türevinin sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

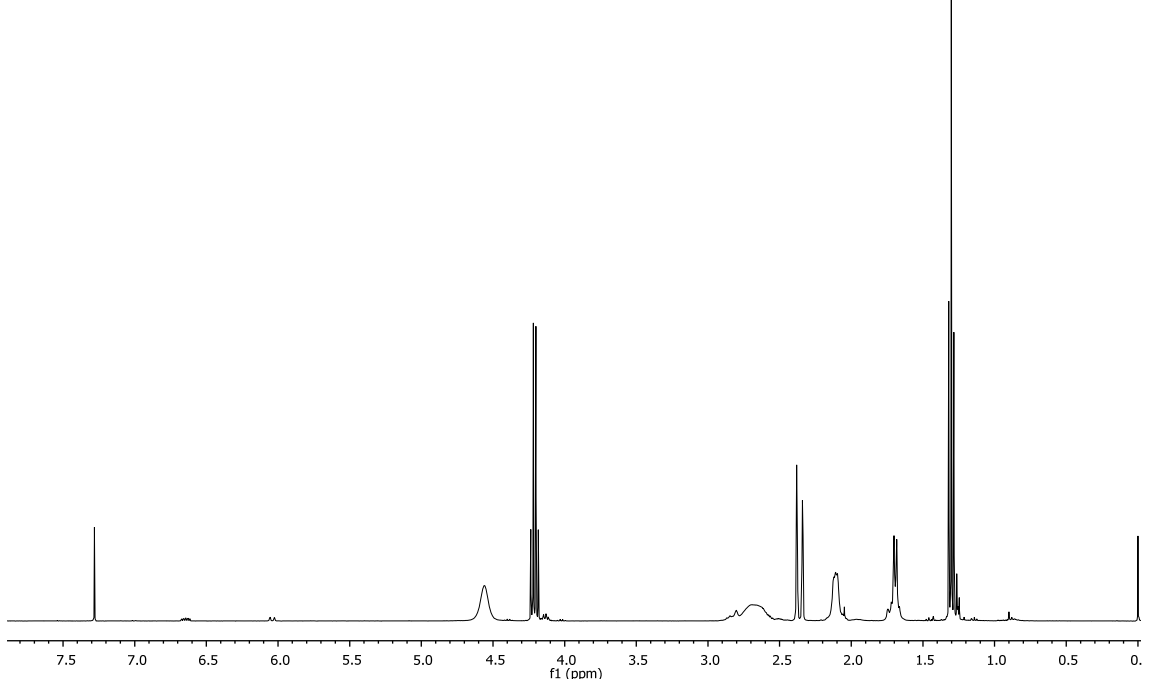
4.1. (1R,5S)-etil 3-okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (**24**)'in Sentezi



Tropinon (1,00 g, 7,18 mmol) Toluen (20 mL) içerisindeki çözeltisine etilkloroformiyat (858 mg, 7,90 mmol) oda sıcaklığında, azot atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat reflüks sıcaklığında, azot atmosferi altında karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına soğutulularak, 10 mL EtOH ilave edildi. Solvent vakumda uçuruldu. Ham ürün 1,30 g elde edildi. Silika gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. 1,25 g, %88 verimle (1R,5S)-etil-3-okso-8-azabisiklo[3.2.1]oktan-8-karboksilat (**24**) elde edildi. Kahverengi, $R_f = 0.10$ (%20 EA/hek).

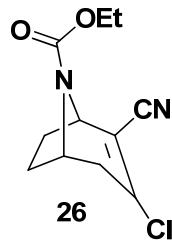
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (bs, 2H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.93–2.53 (m, 2H), 2.43–2.30 (m, 2H), 2.17–2.01 (m, 2H), 1.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

yg-na-45-3
yg-na-45-3



Şekil 4.1. 24 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

4.2. 26 Bileşiğinin Sentezi



POCl_3 (1,88 g, 12,27 mmol) damla damla DMF (936 mg, 12,80 mmol)'in üzerine 0°C 'de azot atmosferinde eklendi. 20 dakika karıştırıldıktan sonra DCM (2mL) içerisinde çözülmüş **24** bileşiği reaksiyon karışımına ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. 30 dakika sonra 50°C 'ye ısıtıldı ve 30 dakika karıştırıldı. $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ (2,69 g, 42,64 mmol) 8 parçada ilave edildi ve 30 dakika 50°C 'de karıştırıldı. Buz su (10 mL) karışımı ilave edilerek bütün gece karıştırıldı. EA ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 kurutuldu.

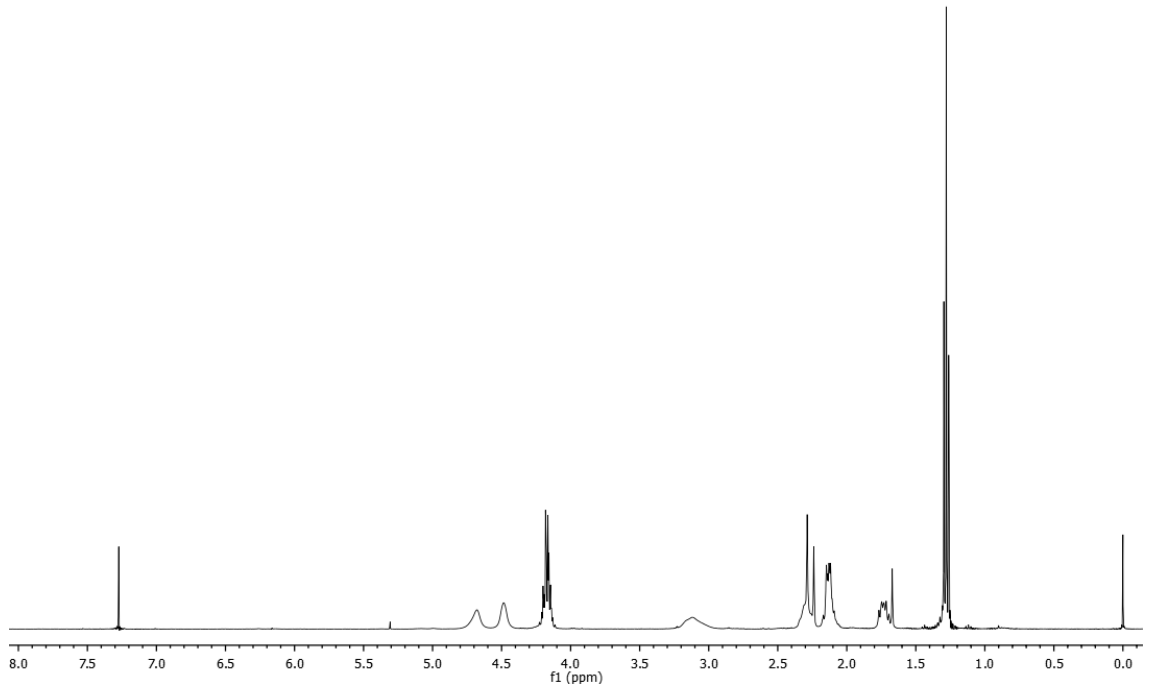
Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 1,19 g elde edildi. Silika gel kolonda EA/hek ile saflaştırıldı. 829 mg **26** bileşiği %65 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f = 0.8$ (%50 EA/hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.17 (qd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 3.12 (s, 0H), 2.26 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 2.12 (td, $J = 10.3, 8.8, 4.7$ Hz, 3H), 1.82–1.63 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

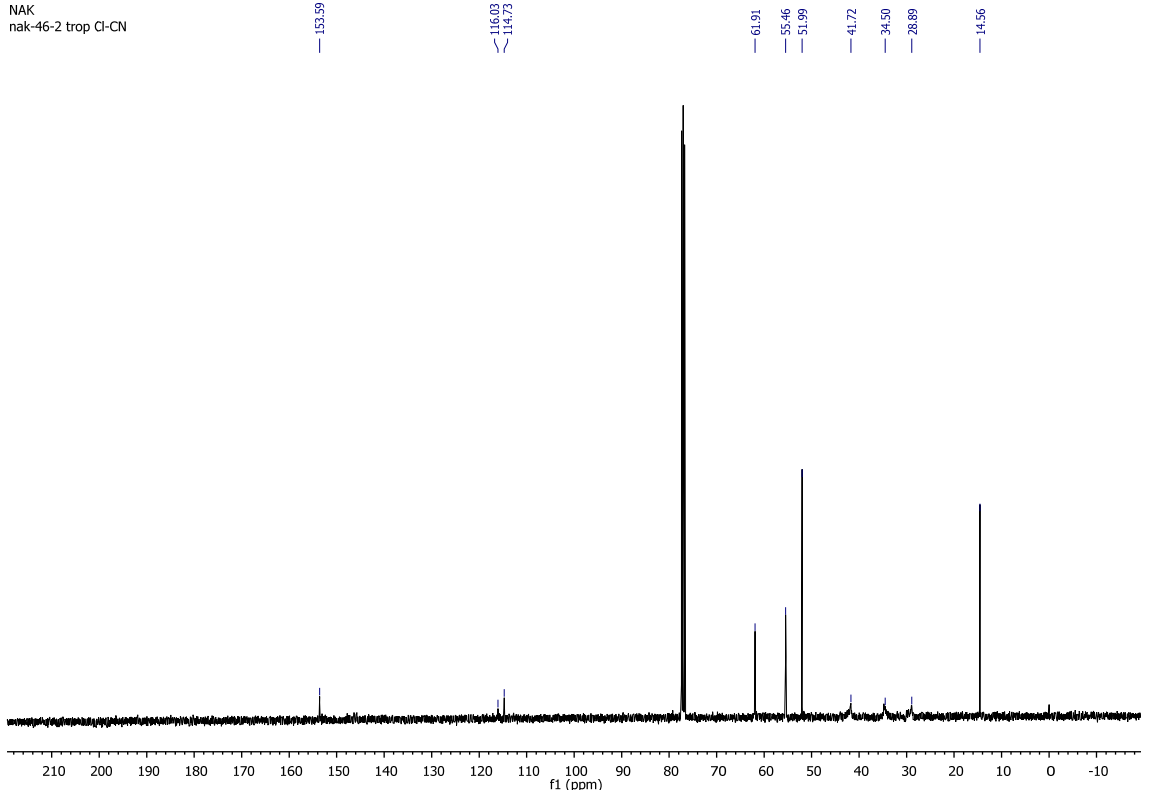
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.59, 116.03, 114.73, 61.91, 55.46, 51.99, 41.72, 34.69, 28.89, 14.56.

IR (neat, cm^{-1}) 2983.6, 2215.8, 1705.5, 1419.3, 1319.7

NAK
nak-46-2 trop Cl-CN



Şekil 4.2. **26** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

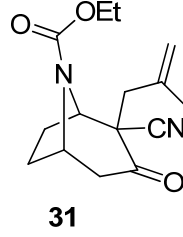


Şekil 4.3. 26 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

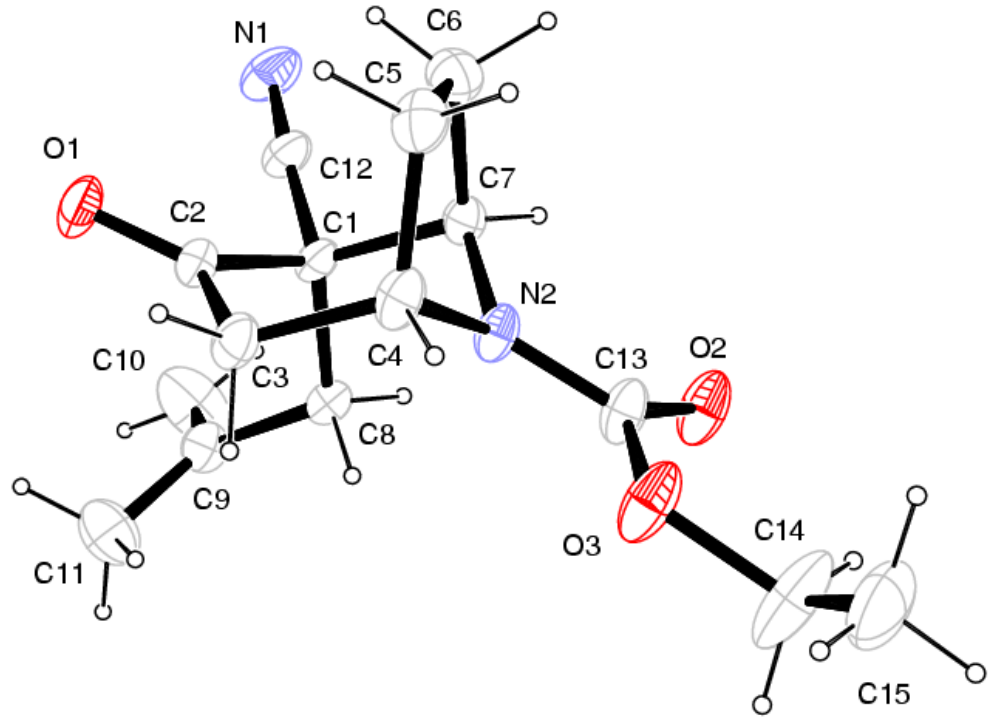
4.3. Alkilasyon Reaksiyonları İçin Genel Prosedür

Azot atmosferindeki NaH'ün kuru Toluen, THF, Hekzan içerisindeki süspansiyonuna allil alkol kuru Toluen, THF, Hekzan içerisindeki çözeltisi ilave edildi ve 15 dakika oda sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra 15-Crown-5 karışıma ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Klorobisikloalkenkarbonitriller'in (**24**, **19**) Toluen, THF, Hekzan içerisindeki çözeltisi, 0°C 'deki karışıma damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra dikkatlice doygun NaCl çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. 3x25 mL etil asetat ile ekstrakte edildi, organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen enol eter saflaştırılmaksızın toluende çözülüp 120°C 'de (yağ banyosu sıcaklığı) 20 saat ısıtıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon veya radyal kromatografi ile EA/Hek kullanılarak saflaştırıldı.

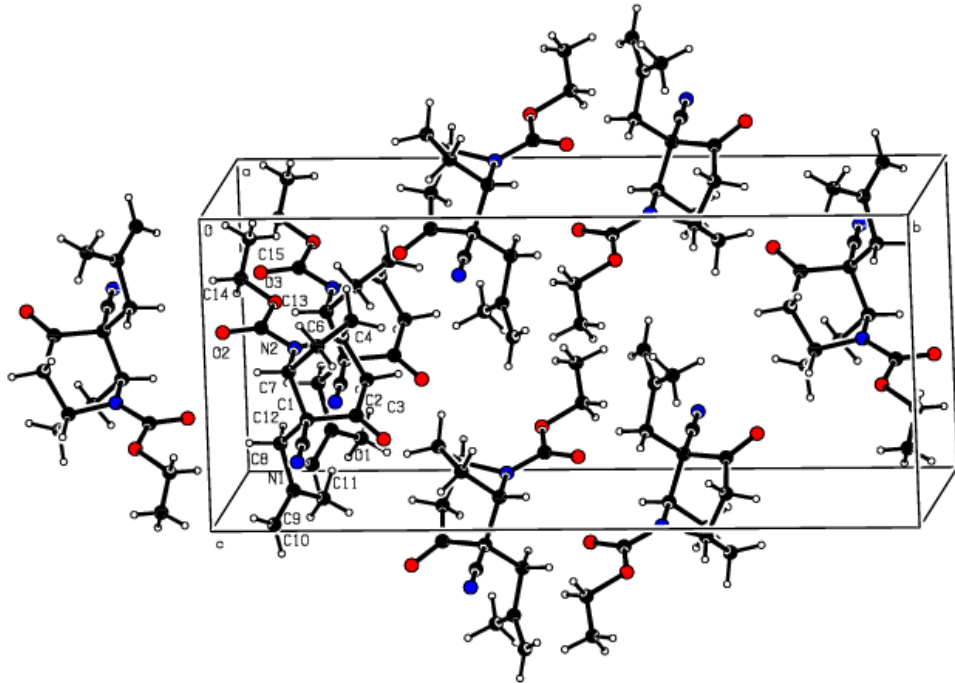
4.4. 31 Bileşiminin Sentezi



Azot atmosferinde NaH (13 mg, 0,54 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna β -metalil alkol'ün (33 mg, 0,46 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,07 mL, 79 mg, 0,36 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C'ye soğutuldu. **24** (86 mg, 0,36 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün (enol eter) toluen (5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C'de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan etil asetat/hegzan ile saflaştırıldı. 63 mg **31** bileşiği %63 verimle elde edildi. Açık sarı renkli katı, $R_f=0,25$ (%20 EA/Hek). E.N=78-80°C. **31** bileşiminin yapısı X-ray analizi ile belirlendi. Şekil 3.4'de 31 molekülüne ait ortep çizimi yer almaktadır. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %30 olasılıkla verilmiştir.



Şekil 4.4. 31 molekülünün ORTEPIII çizimi



Şekil 4.5. 31 molekülünün birim hücre örgüsü

31 molekülünün mutlak yapısı X- ışını tek kristal yapı analizi yöntemiyle belirlenmiştir. Kesirli atomik koordinatlar ve izotropik sıcaklık faktörü (Å), titreşim parametreleri (Å), bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve torsiyon açıları (°) sırasıyla Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. 31 molekülüne ait X-ray değerleri

	x/a	y/b	z/c	U
O(1)	1.0118(5)	0.2479(2)	0.7099(4)	0.11666
N(2)	1.1709(5)	0.1178(2)	0.4471(4)	0.08154
O(2)	1.1806(6)	0.0167(2)	0.3977(5)	0.12765
O(3)	1.4098(6)	0.0792(2)	0.3450(5)	0.13630
C(1)	0.9886(5)	0.1419(2)	0.6418(5)	0.07459
C(8)	1.1008(6)	0.0967(2)	0.7377(5)	0.08067
H(8A)	1.04710	0.05610	0.72621	0.09680
H(8B)	1.22414	0.09461	0.70606	0.09680
C(2)	1.0766(6)	0.2066(2)	0.6457(5)	0.08210
C(7)	0.9834(6)	0.1187(2)	0.4869(5)	0.07625
H(7)	0.92589	0.07813	0.47676	0.09150
C(4)	1.2186(7)	0.1825(2)	0.4210(6)	0.09214
H(4)	1.32896	0.18585	0.36843	0.11057
C(9)	1.1135(8)	0.1120(2)	0.8913(6)	0.09342
C(3)	1.2436(7)	0.2141(2)	0.5632(6)	0.09175
H(3A)	1.34896	0.19650	0.61492	0.11010
H(3B)	1.26731	0.25753	0.54987	0.11010
C(13)	1.2471(8)	0.0674(2)	0.3958(6)	0.09641
N(1)	0.6489(7)	0.1453(2)	0.7119(7)	0.13610
C(12)	0.7998(8)	0.1450(2)	0.6835(6)	0.09598
C(5)	1.0501(9)	0.2059(2)	0.3373(6)	0.11112
H(5A)	1.06300	0.20059	0.23825	0.13335
H(5B)	1.02930	0.24915	0.35608	0.13335
C(6)	0.8910(8)	0.1659(3)	0.3875(6)	0.11131
H(6A)	0.80458	0.19087	0.43544	0.13357
H(6B)	0.82643	0.14548	0.30948	0.13357
C(11)	1.2577(10)	0.1457(4)	0.9449(7)	0.14950
H(11A)	1.33899	0.15459	0.87271	0.22426
H(11B)	1.32224	0.12277	1.01769	0.22426
H(11C)	1.21374	0.18353	0.98220	0.22426

Çizelge 4.1. (devamı)

C(10)	0.9793(11)	0.0907(5)	0.9743(8)	0.19605
H(10A)	0.98624	0.09929	1.06921	0.23527
H(10B)	0.88188	0.06774	0.93531	0.23527
C(15)	1.5725(15)	0.0369(4)	0.1722(9)	0.20688
H(15A)	1.63339	0.00068	0.14136	0.31031
H(15B)	1.65875	0.07017	0.18175	0.31031
H(15C)	1.47540	0.04783	0.10520	0.31031
C(14)	1.5073(13)	0.0265(3)	0.2873(13)	0.20289
H(14A)	1.60624	0.01453	0.35348	0.24347
H(14B)	1.42331	-0.00793	0.27703	0.24347

Table 2

Vibration parameters (Angstrom squared) in the expression:
 $-2(\pi^2)(U11((h.a^*)^2) + U22((k.b^*)^2) + U33((l.c^*)^2) + 2.U12.h.k.a^*.b^* + 2.U13.h.l.a^*.c^* + 2.U23.k.l.b^*.c^*)$

	U11	U22	U33	U12	U13	U23
O(1)	0.132(3)	0.077(2)	0.143(3)	0.018(2)	0.026(2)	-0.036(2)
N(2)	0.099(3)	0.054(2)	0.095(3)	-0.007(2)	0.034(2)	-0.005(2)
O(2)	0.158(3)	0.063(2)	0.170(4)	-0.018(2)	0.077(3)	-0.017(2)
O(3)	0.151(3)	0.077(2)	0.192(4)	-0.007(2)	0.105(3)	-0.009(2)
C(1)	0.068(3)	0.067(3)	0.091(3)	0.012(2)	0.017(2)	-0.006(2)
C(8)	0.079(3)	0.072(3)	0.093(4)	0.011(2)	0.015(2)	0.003(2)
C(2)	0.088(3)	0.065(3)	0.093(3)	0.008(2)	0.004(3)	-0.011(2)
C(7)	0.082(3)	0.065(3)	0.082(3)	-0.004(2)	0.012(2)	-0.003(2)
C(4)	0.111(4)	0.057(3)	0.112(4)	-0.011(2)	0.034(3)	0.001(3)
C(9)	0.102(4)	0.095(4)	0.085(4)	-0.001(3)	0.023(3)	0.002(3)
C(3)	0.097(3)	0.059(3)	0.121(4)	-0.005(2)	0.016(3)	-0.010(3)
C(13)	0.120(4)	0.062(3)	0.113(4)	-0.012(3)	0.051(3)	-0.008(3)
N(1)	0.090(3)	0.127(4)	0.196(6)	0.025(3)	0.046(3)	-0.003(4)
C(12)	0.081(3)	0.089(3)	0.120(4)	0.018(3)	0.023(3)	-0.006(3)
C(5)	0.156(5)	0.075(3)	0.103(4)	-0.001(3)	0.012(4)	0.013(3)
C(6)	0.126(4)	0.098(4)	0.107(4)	-0.001(3)	-0.013(3)	0.010(3)
C(11)	0.169(6)	0.172(7)	0.106(5)	-0.037(5)	-0.008(4)	0.009(4)
C(10)	0.189(8)	0.302(10)	0.100(5)	-0.093(7)	0.032(5)	0.027(6)
C(15)	0.28(1)	0.22(1)	0.13(1)	0.11(1)	0.06(1)	-0.01(1)
C(14)	0.233(9)	0.097(5)	0.299(12)	0.027(5)	0.188(9)	0.009(6)

Table 3

Complete listing of bond distances (Angstroms)

O(1) - C(2)	1.202(6)	N(2) - C(7)	1.445(6)
N(2) - C(13)	1.337(7)	O(2) - C(13)	1.204(7)
O(3) - C(13)	1.337(7)	C(1) - C(12)	1.462(7)
C(8) - H(8A)	0.970(5)	C(8) - H(8B)	0.970(5)
C(8) - C(9)	1.512(8)	C(2) - C(3)	1.505(7)
C(7) - H(7)	0.980(4)	C(7) - C(6)	1.531(8)
C(4) - H(4)	0.980(6)	C(4) - C(3)	1.531(8)
C(4) - C(5)	1.519(8)	C(9) - C(11)	1.360(10)
C(9) - C(10)	1.381(10)	C(3) - H(3A)	0.970(5)
C(3) - H(3B)	0.970(5)	N(1) - C(12)	1.153(8)
C(5) - H(5A)	0.970(6)	C(5) - H(5B)	0.970(6)
C(6) - H(6A)	0.970(6)	C(6) - H(6B)	0.970(6)
C(11) - H(11A)	0.960(8)	C(11) - H(11B)	0.960(8)
C(11) - H(11C)	0.960(8)	C(10) - H(10A)	0.930(8)
C(10) - H(10B)	0.930(9)	C(15) - H(15A)	0.960(10)
C(15) - H(15B)	0.960(10)	C(15) - H(15C)	0.960(10)
C(15) - C(14)	1.252(15)	C(14) - H(14A)	0.970(11)
C(14) - H(14B)	0.970(8)		

Table 4

Complete listing of bond angles (degrees)

C(7)-N(2)-C(13)	122.2(4)	H(8A)-C(8)-H(8B)	107.4(5)
H(8A)-C(8)-C(9)	108.2(5)	H(8B)-C(8)-C(9)	108.2(5)
O(1)-C(2)-C(3)	123.2(5)	N(2)-C(7)-H(7)	111.7(4)
N(2)-C(7)-C(6)	103.6(4)	H(7)-C(7)-C(6)	111.7(5)
H(4)-C(4)-C(3)	111.6(5)	H(4)-C(4)-C(5)	111.6(5)
C(3)-C(4)-C(5)	111.9(5)	C(8)-C(9)-C(11)	119.4(6)
C(8)-C(9)-C(10)	119.1(6)	C(11)-C(9)-C(10)	121.5(6)
C(2)-C(3)-C(4)	111.4(4)	C(2)-C(3)-H(3A)	109.3(5)
C(2)-C(3)-H(3B)	109.3(5)	C(4)-C(3)-H(3A)	109.3(5)
C(4)-C(3)-H(3B)	109.3(5)	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.0(5)
N(2)-C(13)-O(2)	124.5(6)	N(2)-C(13)-O(3)	112.1(5)
O(2)-C(13)-O(3)	123.4(5)	C(1)-C(12)-N(1)	176.7(6)
C(4)-C(5)-H(5A)	110.9(6)	C(4)-C(5)-H(5B)	110.9(6)
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.9(6)	C(7)-C(6)-H(6A)	110.7(5)
C(7)-C(6)-H(6B)	110.7(5)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108.8(6)
C(9)-C(11)-H(11A)	109.5(7)	C(9)-C(11)-H(11B)	109.5(7)
C(9)-C(11)-H(11C)	109.5(7)	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5(8)
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5(8)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5(7)
C(9)-C(10)-H(10A)	120.0(9)	C(9)-C(10)-H(10B)	120.0(8)
H(10A)-C(10)-H(10B)	120.0(9)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(11)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(9)	H(15A)-C(15)-C(14)	109.5(9)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(9)	H(15B)-C(15)-C(14)	109.5(9)
H(15C)-C(15)-C(14)	109.5(11)	C(15)-C(14)-H(14A)	108.7(10)
C(15)-C(14)-H(14B)	108.7(11)	H(14A)-C(14)-H(14B)	107.6(8)

Table 5
Complete listing of torsion angles

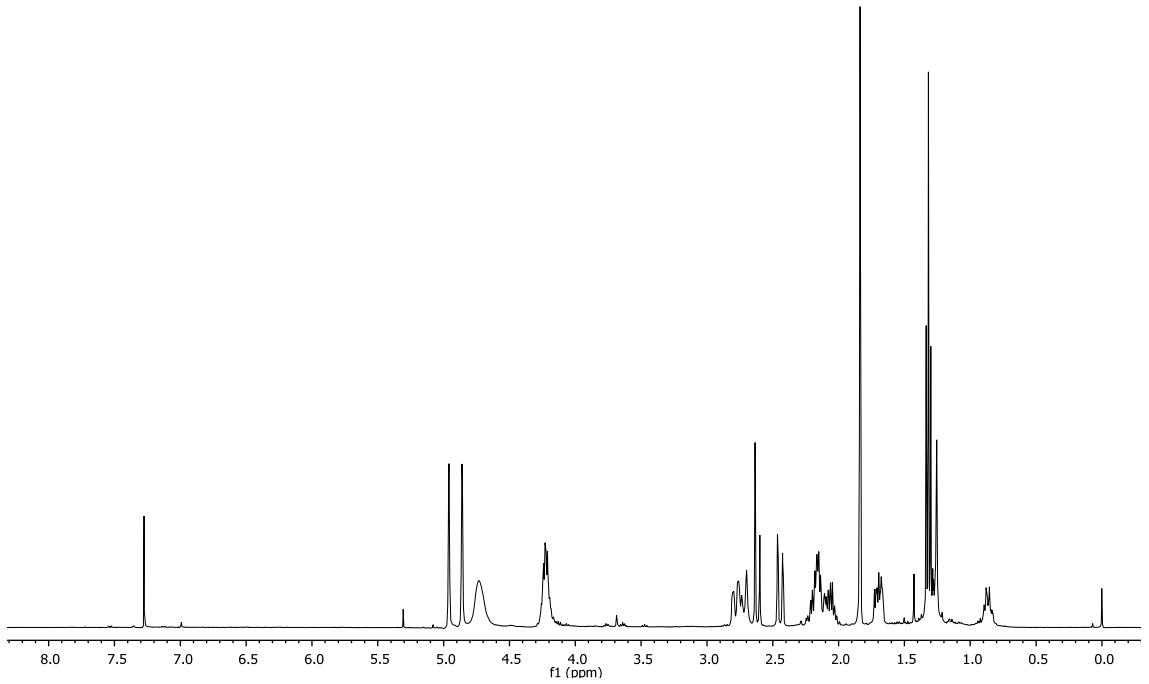
C(7) - N(2) - C(13) - O(2)	-12.0
C(7) - N(2) - C(13) - O(3)	169.8
C(13) - N(2) - C(7) - H(7)	3.5
C(13) - N(2) - C(7) - C(6)	-116.8
H(8A) - C(8) - C(9) - C(11)	145.2
H(8A) - C(8) - C(9) - C(10)	-34.0
H(8B) - C(8) - C(9) - C(11)	29.1
H(8B) - C(8) - C(9) - C(10)	-150.0
O(1) - C(2) - C(3) - C(4)	-136.3
O(1) - C(2) - C(3) - H(3A)	102.7
O(1) - C(2) - C(3) - H(3B)	-15.3
N(2) - C(7) - C(6) - H(6A)	-140.9
N(2) - C(7) - C(6) - H(6B)	98.3
H(7) - C(7) - C(6) - H(6A)	98.8
H(7) - C(7) - C(6) - H(6B)	-22.0
H(4) - C(4) - C(3) - C(2)	-177.7
H(4) - C(4) - C(3) - H(3A)	-56.7
H(4) - C(4) - C(3) - H(3B)	61.3
H(4) - C(4) - C(5) - H(5A)	28.8
H(4) - C(4) - C(5) - H(5B)	-92.3
C(5) - C(4) - C(3) - C(2)	56.3
C(5) - C(4) - C(3) - H(3A)	177.3
C(5) - C(4) - C(3) - H(3B)	-64.7
C(3) - C(4) - C(5) - H(5A)	154.8
C(3) - C(4) - C(5) - H(5B)	33.6
C(8) - C(9) - C(11) - H(11A)	-1.9
C(8) - C(9) - C(11) - H(11B)	-121.9
C(8) - C(9) - C(11) - H(11C)	118.1
C(8) - C(9) - C(10) - H(10A)	179.1
C(8) - C(9) - C(10) - H(10B)	-0.9
C(10) - C(9) - C(11) - H(11A)	177.3
C(10) - C(9) - C(11) - H(11B)	57.3
C(10) - C(9) - C(11) - H(11C)	-62.7
C(11) - C(9) - C(10) - H(10A)	0.0
C(11) - C(9) - C(10) - H(10B)	180.0
H(15A)- C(15) - C(14) - H(14A)	58.6
H(15A)- C(15) - C(14) - H(14B)	-58.3
H(15B)- C(15) - C(14) - H(14A)	-61.4
H(15B)- C(15) - C(14) - H(14B)	-178.3
H(15C)- C(15) - C(14) - H(14A)	178.6
H(15C)- C(15) - C(14) - H(14B)	61.7

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (qd, $J = 7.1$, 4.0 Hz, 2H), 2.87–2.66 (m, 2H), 2.62 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.26–1.93 (m, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.69 (ddd, $J = 13.7$, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.41–1.21 (m, 5H).

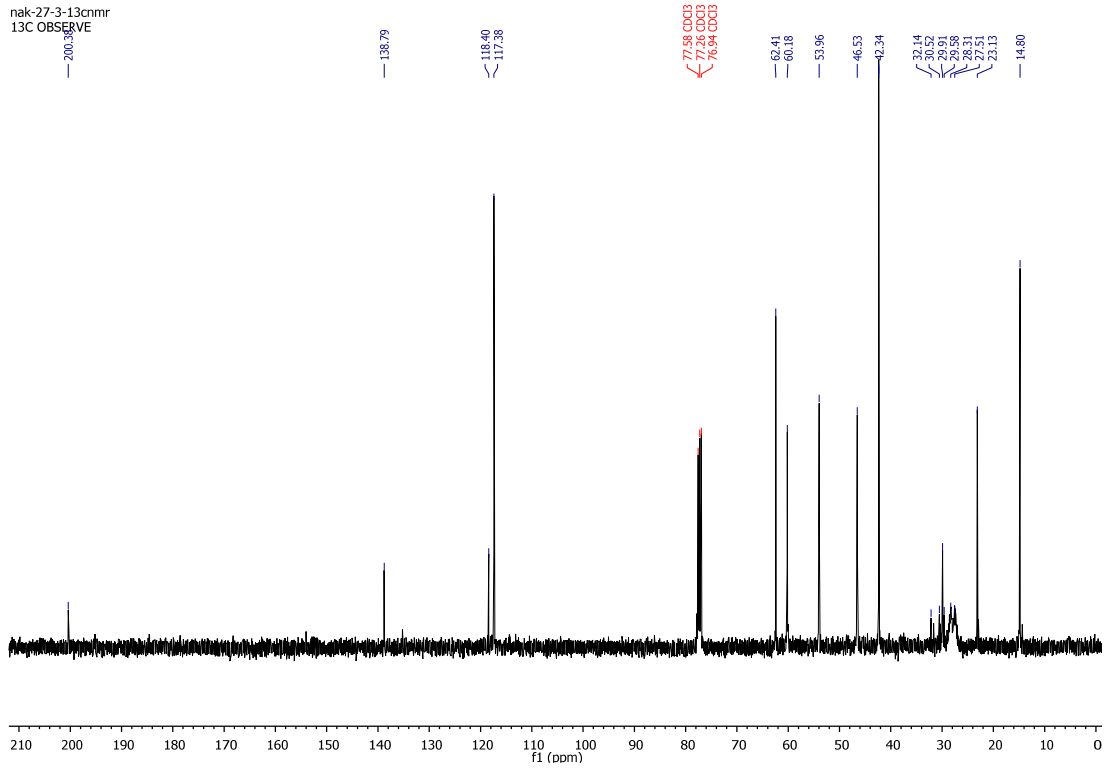
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.38, 138.79, 118.40, 117.38, 62.41, 60.18, 53.96, 46.53, 42.34, 29.91, 28.26, 27.56, 23.13, 14.80.

IR (neat, cm^{-1}) 2980.0, 2244.6, 1704.3, 1926.9, 1317.5

yg-na-27-3
yg-na-27-3

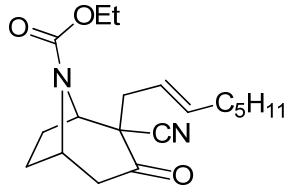


Şekil 4.6. 31 bileşiğın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.7. 31 bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

4.5. 32 Bileşiğinin Sentezi



32

Azot atmosferinde NaH (15 mg, 0,63 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna **29** alkol'ün (68 mg, 0,54 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,08 mL, 92 mg, 0,42 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C 'ye soğutuldu. **24** (100 mg, 0,42 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL)

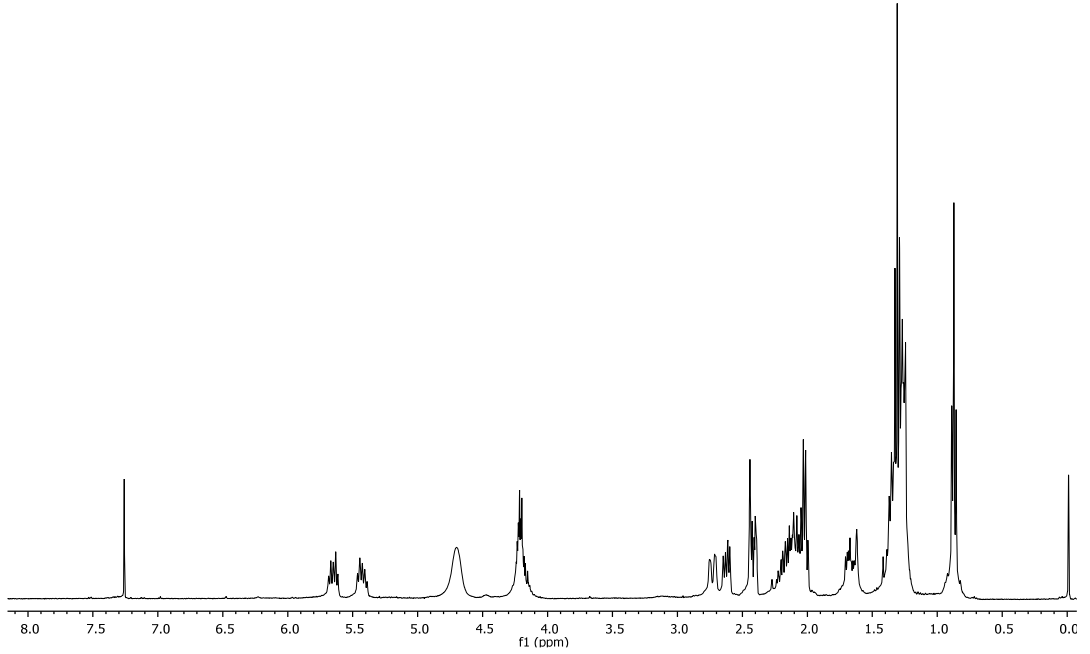
yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün (enol eter) toluen (5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C'de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. 15 mg **32** bileşiği %11 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,16$ (%20 EA/Hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (dt, $J = 14.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.43 (dt, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.70 (bs, 2H) 4.29–4.09 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.50–2.37 (m, 2H), 2.29–1.95 (m, 5H), 1.78–1.57 (m, 2H), 1.46–1.09 (m, 8H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.47, 153.88, 138.37, 121.03, 117.78, 62.33, 58.48, 53.55, 46.26, 37.57, 32.69, 31.50, 29.92, 28.94, 27.73, 22.67, 14.82, 14.26.

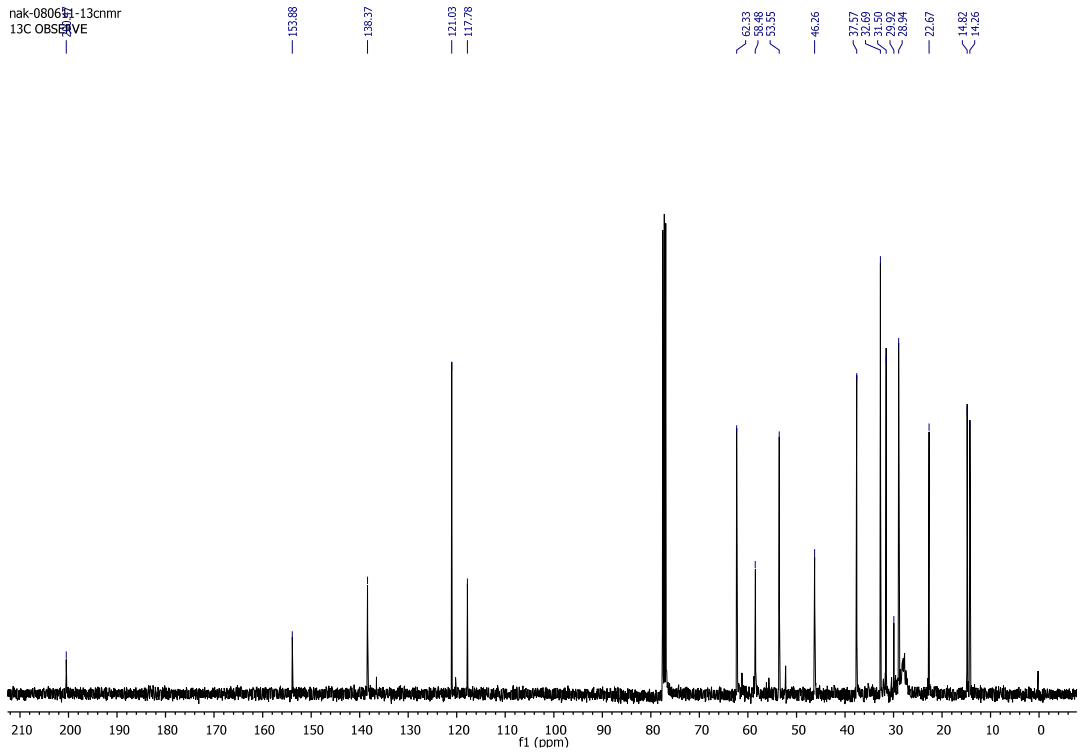
IR (neat, cm^{-1}) 3044.4, 3013.7, 2940.4, 2304.3, 1756.3, 1509.8, 1468.2

nak-080611-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE



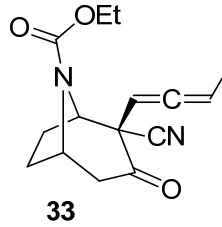
Şekil 4.8. 32 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

nak-080611-13cnmr
13C OBSERVE



Şekil 4.9. 32 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.6. 33 Bileşiminin Sentezi



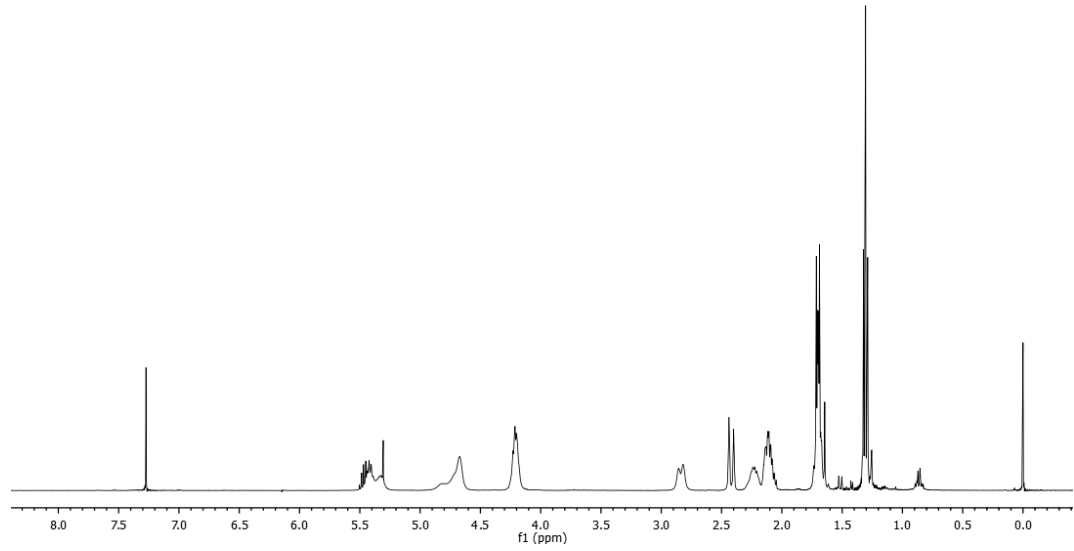
Azot atmosferinde NaH (15 mg, 0,63 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna **28** alkolünün (38 mg, 0,54 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,08 mL, 92 mg, 0,42 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C'ye soğutuldu. **24** (100 mg, 0,42 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün (enol eter) toluen (5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C'de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan EA/hegzan ile saflaştırıldı. 59 mg **33** bileşiği%51 verimle elde edildi. Açık sarı renkli katı, $R_f=0,15$ (%20 EA/Hek). Polarimetrede **33** bileşiminin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = +5.0$ (c 1.0, CHCl₃) olarak belirlendi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58–5.25 (m, 2H), 4.67 (bs, 2H) 4.33–4.10 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.31–1.99 (m, 3H), 1.82–1.61 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

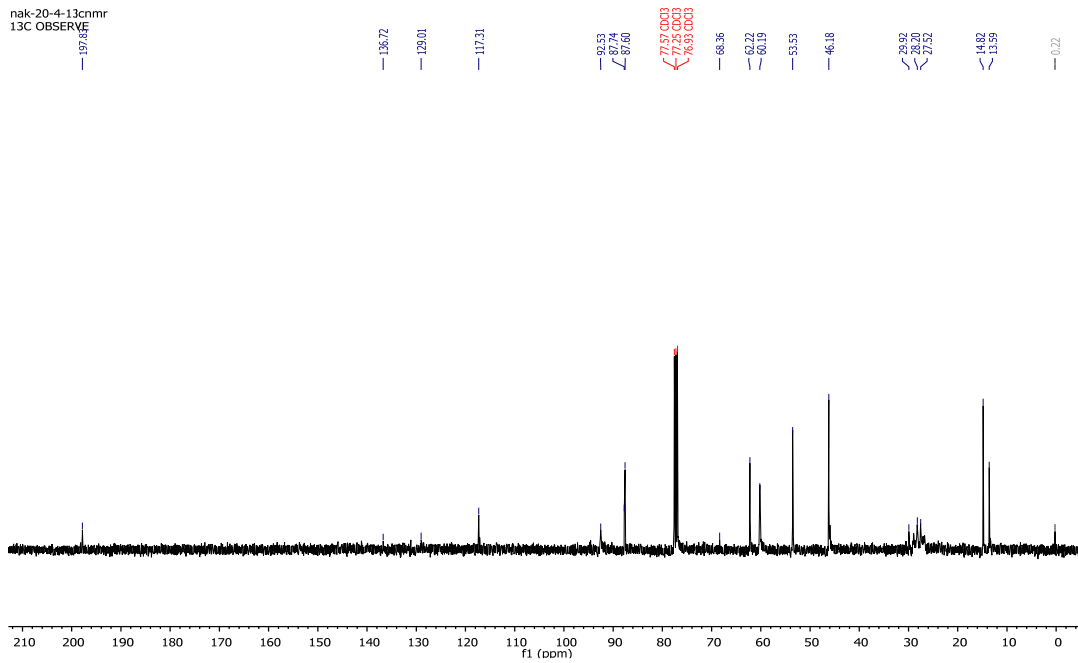
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.83, 117.31, 92.54, 87.60, 62.22, 60.19, 53.54, 46.18, 29.92, 28.94, 28.22, 27.54, 14.82, 13.59.

IR (neat, cm⁻¹) 2981.5, 2929.1, 2236.9, 1967.1, 1703.5, 1466.8, 1426.1

yg-na-55-6
yg-na-55-6

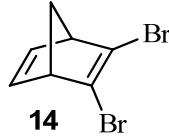


Şekil 4.10. 33 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.11. 33 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.7. 2,3-Dibromo-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**14**)'nin Sentezi



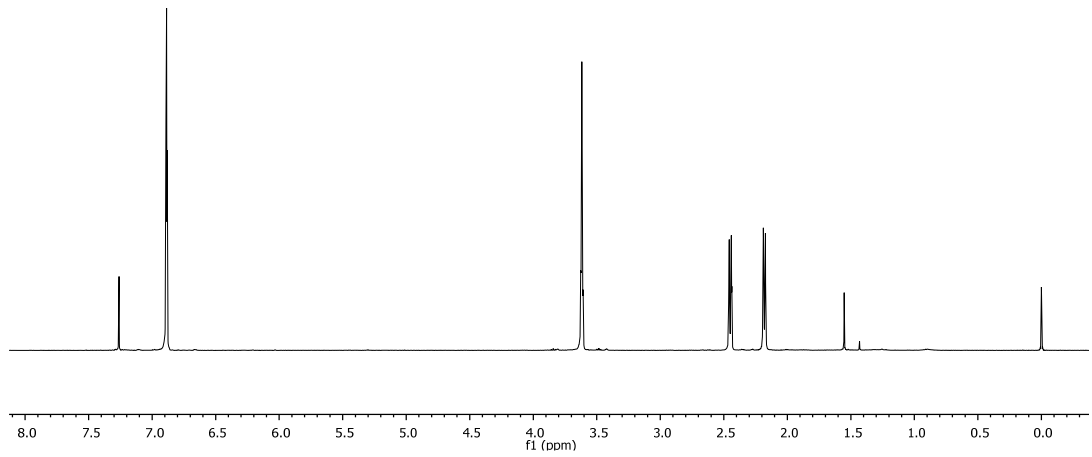
35,0 mL (324,0 mmol) bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**34**), iki boyunlu bir balona alınarak azot atmosferinde -78°C 'ye soğutulmuş olan 18,7 g (167,0 mmol) *t*-BuOK'un 240 mL THF'deki çözeltisine ilave edildi. Daha sonra bu karışıma 2,5 M *n*-BuLi (66,0 mL, 165,0 mmol) 2 saat içerisinde dikkatlice ilave edildi. Bu arada sıcaklık -78°C 'nin altında tutuldu. *N*-BuLi ilavesinden sonra sıcaklık -65°C 'ye yükseltilerek 30 dakika bu şekilde karıştırıldı. Daha sonra sıcaklık -40°C 'ye getirilerek 30 dakika bu şekilde karıştırıldı. Sıcaklık tekrar -78°C 'ye getirilerek 7,2 mL (97,0 mmol) 1,2-dibromoetan şırınga ile 15 dakikada ilave edildi. Sıcaklık -40°C 'ye getirilerek reaksiyon 1,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı -78°C 'de tutuldu ve 21,6 mL (250,0 mmol) 1,2-dibromoetan'ın aşırısı şırınga ile 15 dakikada ilave edildi. Daha sonra -40°C 'de iki saat ve oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra 15 mL doymun NH_4Cl ilave edilerek eter ile (4x300 mL) özütlendi. Organik faz H_2O (3x150 mL) ile ve tuzlu su (2x150 mL) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün vakum destilasyonu ile ayrıldı ve 11,5 g (%55) 2,3-dibromo-bisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien (**14**) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.89 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.62 (p, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.45 (dt, $J = 6.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.18 (dt, $J = 6.0, 1.8$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.27, 133.07, 71.98, 58.61.

IR (neat, cm^{-1}) 2995.7, 2943.3, 2870.1, 1588.5, 1291.5, 1042.9

NAK
nak-dibromnorbomadien

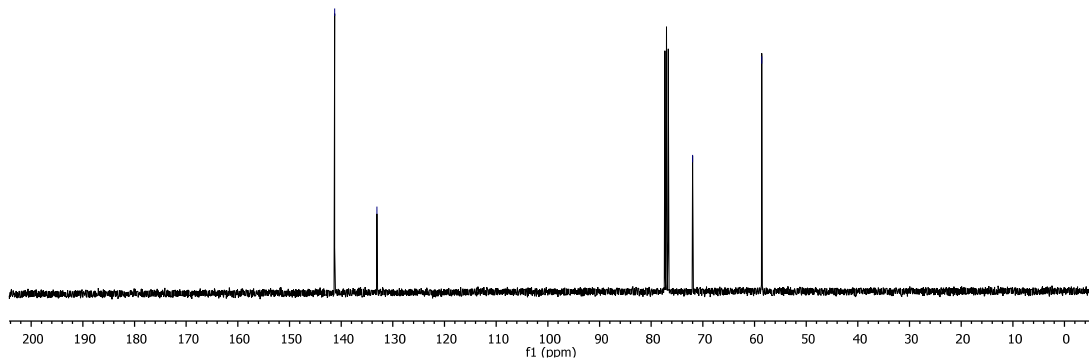


Şekil 4.12. 17 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

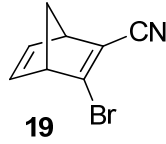
NAK
nak-dibromnorbomadien

141.27
133.07

71.98
98.61



Şekil 4.13. 17 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

4.8. (1R,4S)-3-bromobisiklo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2-carbonitril (19)'nin Sentezi

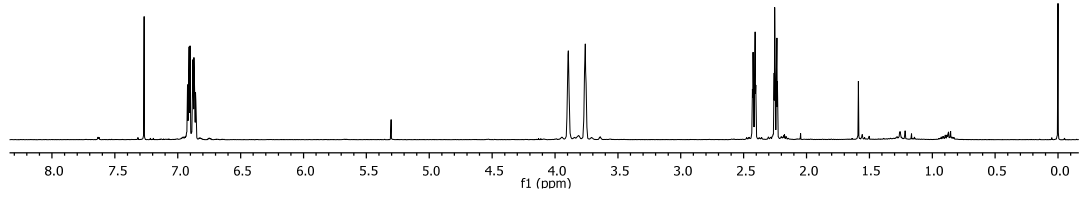
Azot atmosferinde **17** bileşiği (250 mg, 1.00 mmol) kuru DMF içerisinde özölerek 115°C'ye ısıtıldı. Reaksiyon kabına CuCN (99 mg, 1.1 mmol) ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Bir saat sonra %10 FeCl₃ sulu çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. %10 EA/Hek ile ekstrakte edilerek organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolondan EA/Hek ile saflaştırıldı. 69 mg **19** bileşiği %35 verim ile edide edildi. Sarı renkli sıvı, *R_f*=0,50 (%10 EA/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93–6.85 (m, 2H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.42 (dt, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 2.24 (dt, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.38, 140.48, 73.10, 59.99, 54.80.

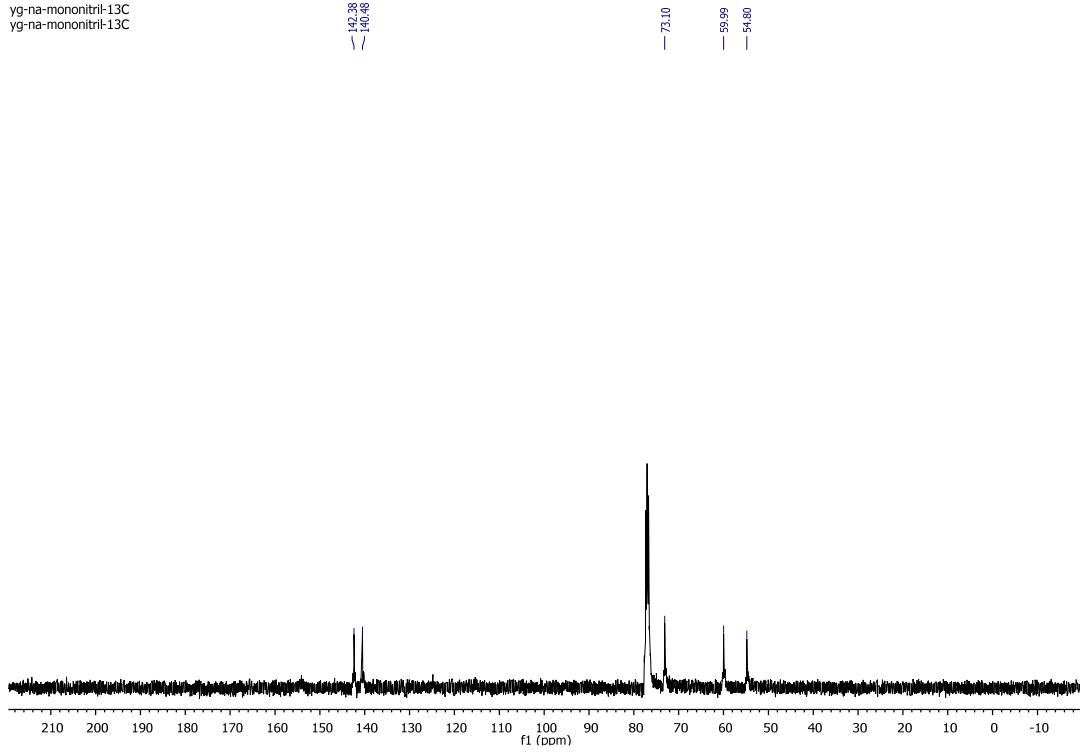
IR (neat, cm⁻¹) 2993.4, 2954.1, 2872.7, 2215.6, 1588.6, 1297.2

yg-na-mononitril
yg-na-mononitril



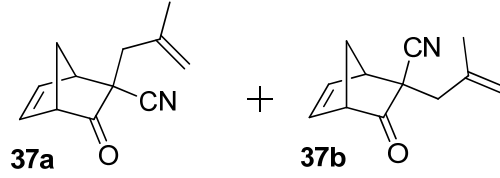
Şekil 4.14. 19 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

yg-na-mononitril-13C
yg-na-mononitril-13C



Şekil 4.15. 19 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

4.9. 37a ve 37b Bileşiklerinin Sentezi



Azot atmosferinde NaH (9 mg, 0,38 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna β -metalil alkol'ün (24 mg, 0,33 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,05 mL, 55 mg, 0,25 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C'ye soğutuldu. **19** (50 mg, 0,25 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün (enol eter) toluen (5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C'de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. 35 mg **37a**, **37b** bileşiği%74 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,25$ (%10 EA/Hek).

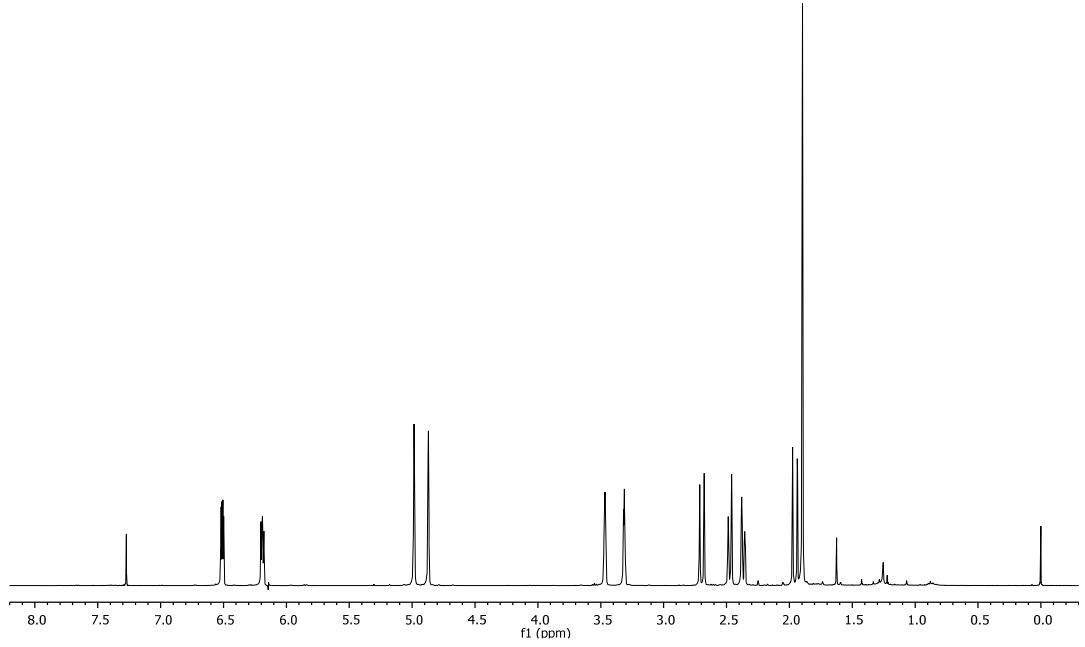
37a izomeri

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 5.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.33–3.29 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.89 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 203.99, 139.72, 139.29, 132.09, 119.31, 115.78, 55.09, 48.25, 48.15, 45.92, 42.99, 23.12.

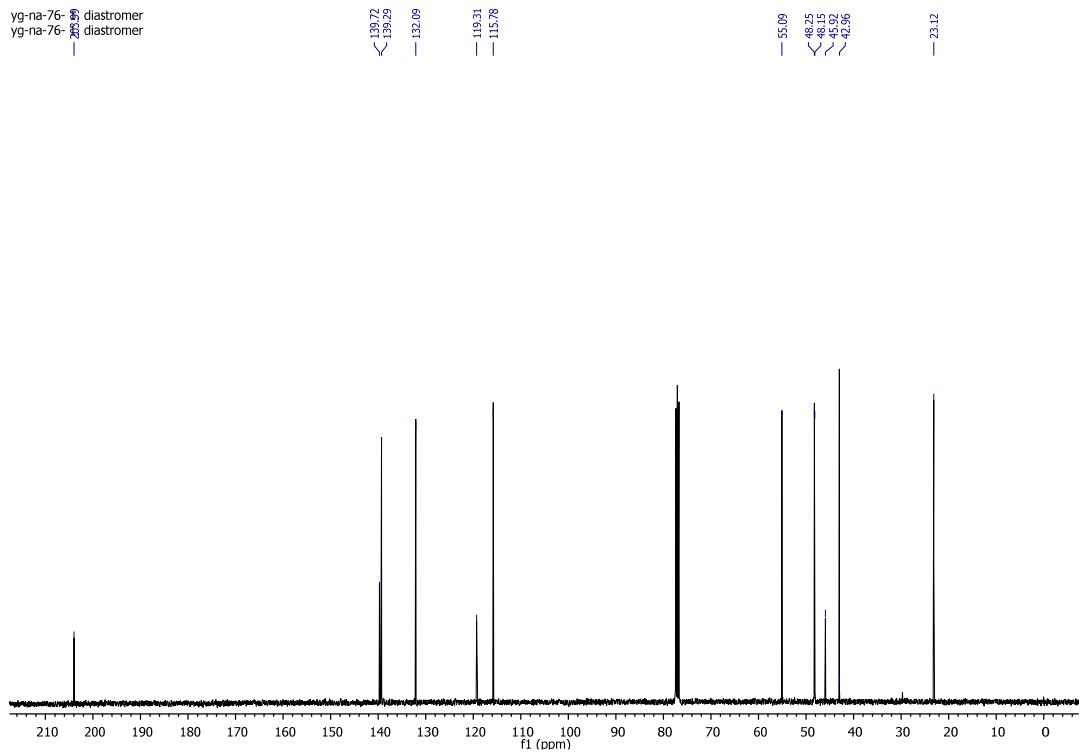
IR (neat, cm⁻¹) 3501.8, 3077.8, 2981.8, 2948.1, 2231.7, 1759.6, 1649.9, 1448.5

yg-na-76- 1. diastromer
yg-na-76- 1. diastromer



Şekil 4.16. 37a izomerinin ^1H -NMR spekturumu

yg-na-76- 1. diastromer
yg-na-76- 1. diastromer



Şekil 4.17. 37a izomerinin ^{13}C -NMR spekturumu

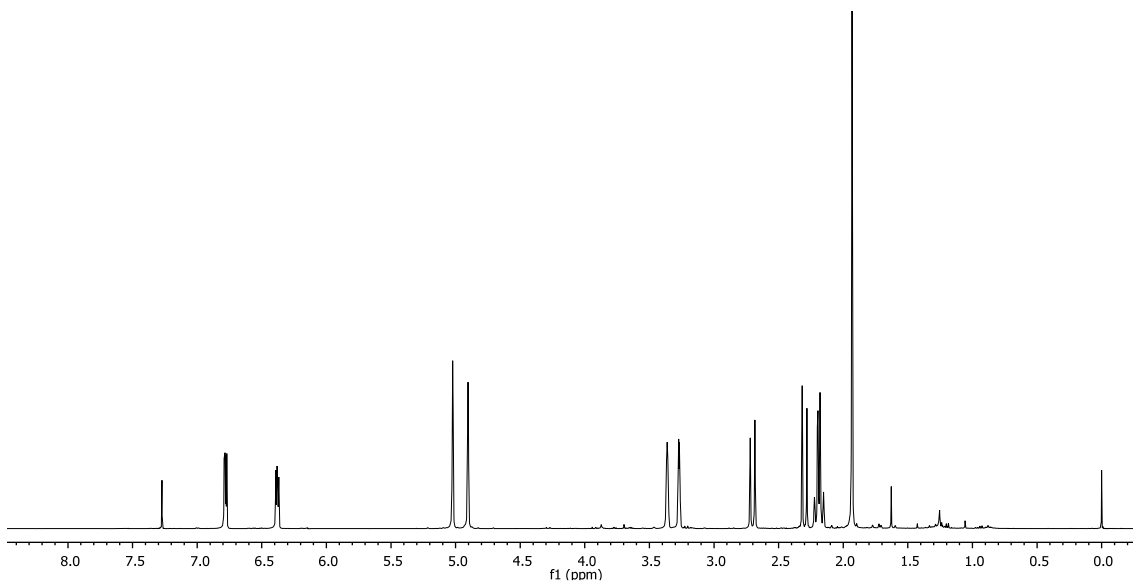
37b izomeri

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.27 (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.23–2.14 (m, 2H), 1.93 (s, 3H).

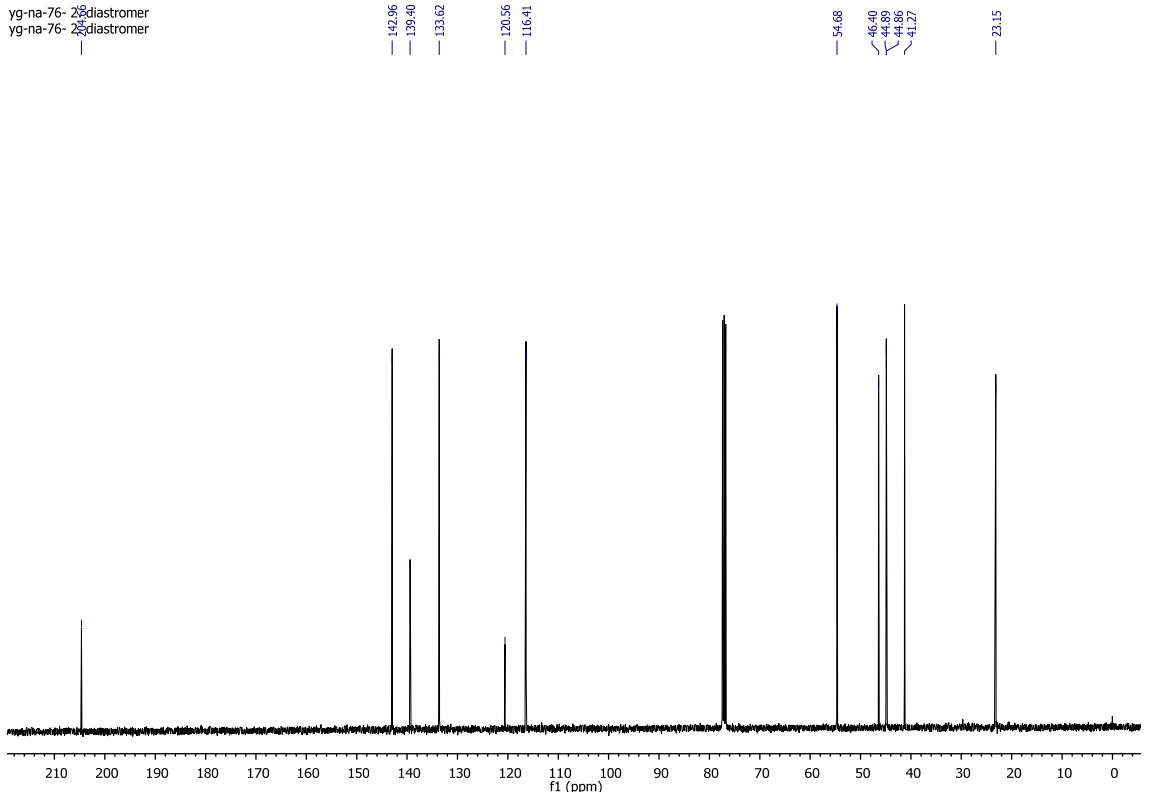
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.66, 142.95, 139.40, 133.62, 120.56, 116.41, 54.68, 46.40, 44.88, 44.86, 41.27, 23.15.

IR (neat, cm^{-1}) 3078.7, 2969.8, 2235.6, 1757.6, 1647.2, 1461.3

yg-na-76- 2. diastromer
yg-na-76- 2. diastromer

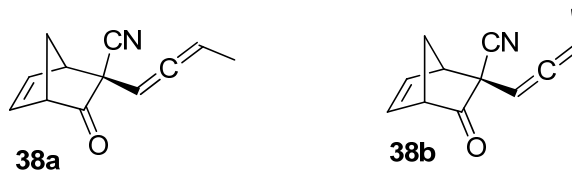


Şekil 4.18. **37b** izomerinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.19. 37b izomerinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.10. 38a ve 38b Bileşiklerinin Sentezi



Azot atmosferinde NaH (9 mg, 0,38 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna **26** alkolünün (23 mg, 0,33 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,05 mL, 55 mg, 0,25 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C 'ye soğutuldu. **22** (50 mg, 0,25 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL)

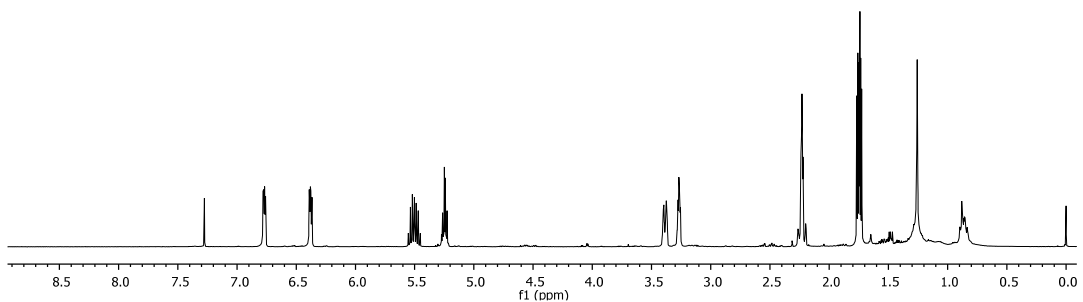
yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün (enol eter) toluen (5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C’de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. 21 mg **38a**, **38b** bileşiği %46 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,20$ (%10 EA/Hek). Polarimetrede **38a** ve **38b** bileşiklerinin çevirme açısı $[\alpha]_D^{25} = +43.6$ (c 0.55, CHCl₃) olarak belirlendi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 5.57–5.44 (m, 1H), 5.25 (ddt, $J = 8.9, 6.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.27 (ddd, $J = 4.8, 3.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.26–2.19 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 205.59, 205.37, 202.44, 202.43, 142.14, 133.81, 133.73, 119.46, 91.94, 88.21, 88.12, 54.59, 54.36, 48.75, 45.69, 45.66, 45.32, 31.94, 29.70, 29.37, 22.70, 14.14, 13.68, 13.44.

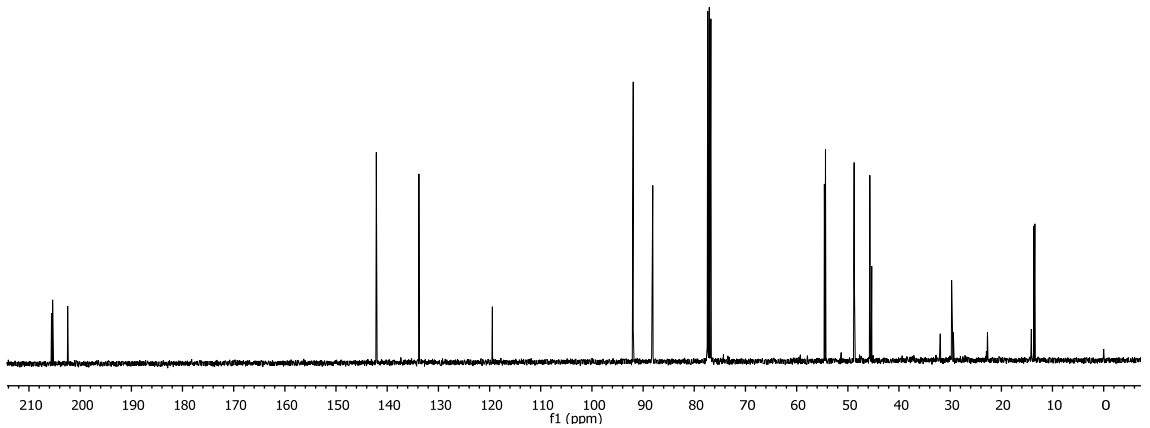
IR (neat, cm⁻¹) 2954.7, 2924.9, 2854.4, 2238.7, 1760.6, 1458.3

yg-na-78 yeni
yg-na-78 yeni



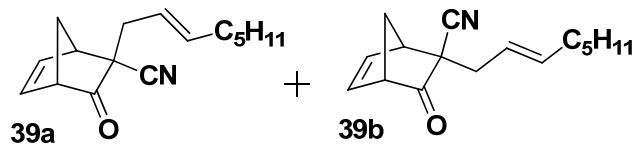
Şekil 4.20. **38a** ve **38b** izomerlerinin ¹H-NMR spektrumu

yg-na-78
yg-na-78



Şekil 4.21. 38a ve 38b izomerinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.11. 39a ve 39b Bileşiklerinin Sentezi



Azot atmosferinde NaH (9 mg, 0,38 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna **29** alkolünün (42 mg, 0,33 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon karışımına damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,05 mL, 55 mg, 0,25 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C 'ye soğutuldu. **19** (50 mg, 0,25 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham

ürünün (enol eter) toluen (5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C'de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. 40 mg **39a**, **39b** bileşiği %66 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,40$ (%10 EA/Hek).

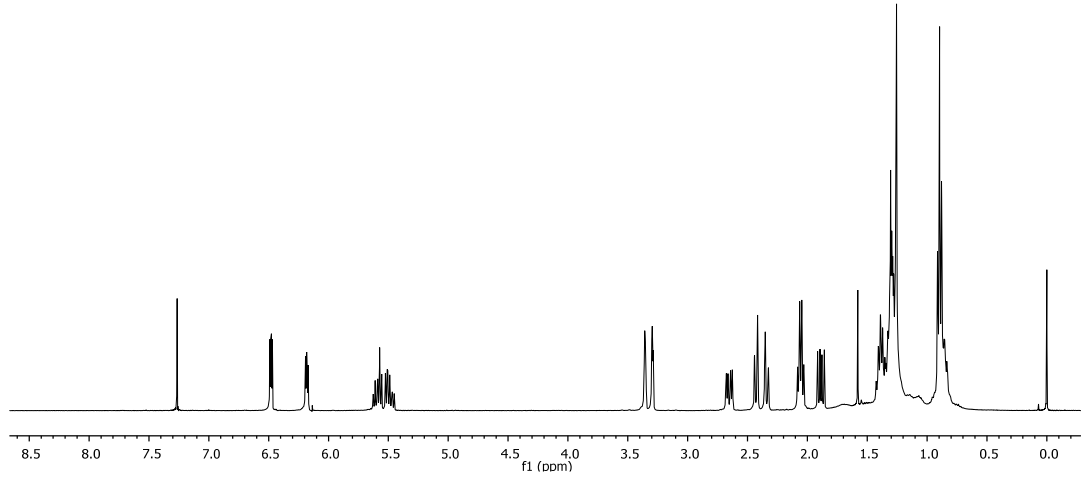
39a izomeri

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 5.64–5.44 (m, 2H), 3.39–3.33 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 10.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.06 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.89 (dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 1.43–1.22 (m, 6H), 0.96–0.81 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.34, 139.17, 136.61, 132.42, 122.47, 119.29, 55.66, 48.13, 47.96, 47.06, 39.27, 32.71, 31.54, 29.10, 22.69, 14.28.

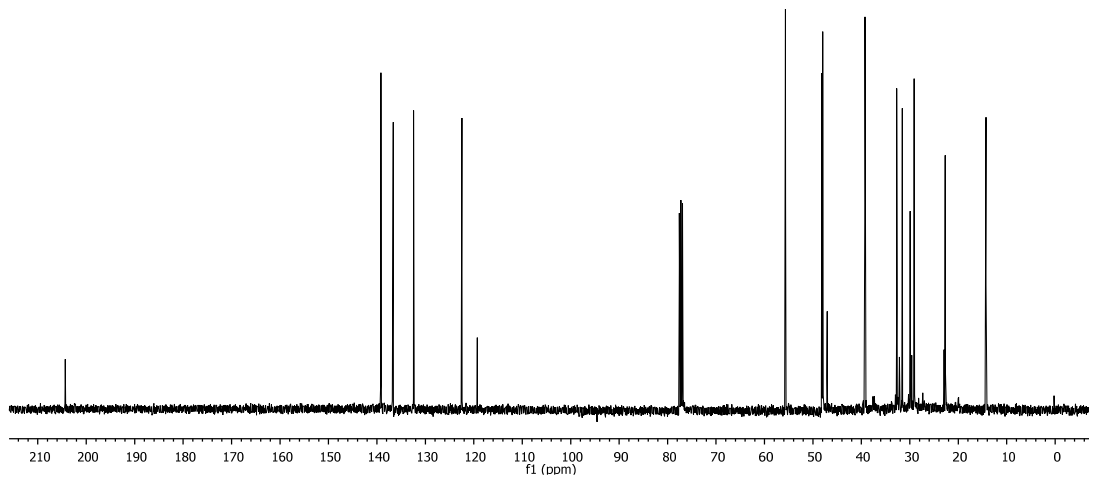
IR (neat, cm^{-1}) 3501.8, 2926.2, 2855.2, 2231.9, 1762.1, 1458.4,

yg-na-77-1. diastereomerr
yg-na-77-1. diastereomer



Şekil 4.22. 39a izomerinin ¹H-NMR spektrumu

nak-2-080611-13cnmr
13C OBSERVE



Şekil 4.23. 39a izomerinin ¹³C-NMR spektrumu

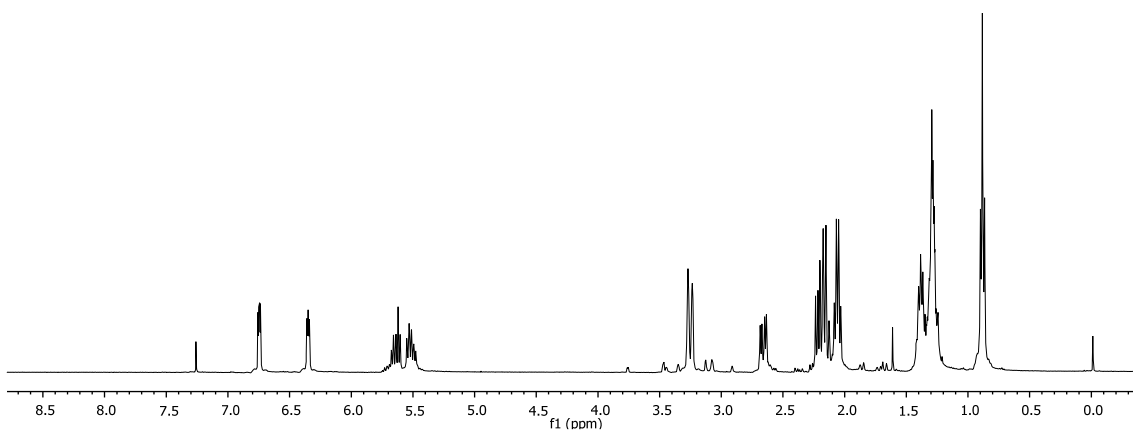
39b izomeri

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.75 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz, 1H), 5.58 (ddt, $J = 51.1, 14.9, 6.8$ Hz, 2H), 3.30–3.22 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.25–2.14 (m, 3H), 2.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.43–1.22 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.95, 143.09, 137.31, 133.67, 122.25, 120.18, 55.06, 46.64, 46.34, 45.26, 37.35, 32.71, 31.58, 29.07, 22.70, 14.28.

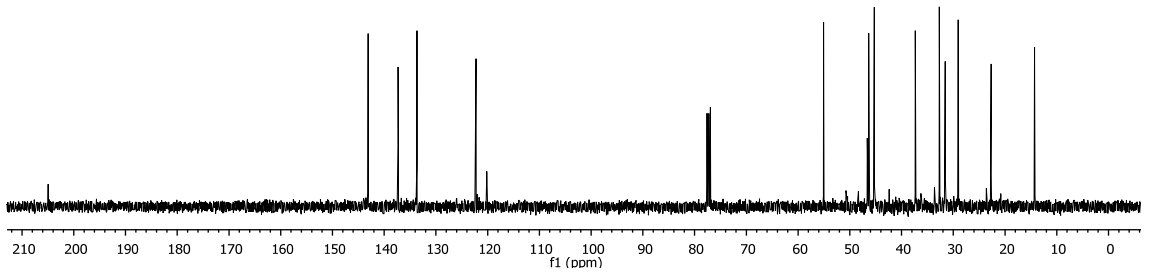
IR (neat, cm^{-1}) 2956.7, 2927.9, 2235.9, 1759.7, 1460.7

nak-3-080611-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE



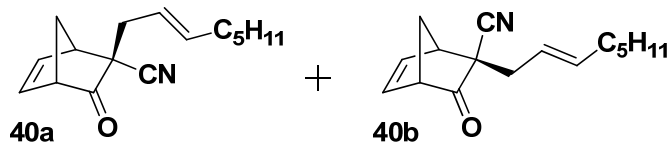
Şekil 4.24. **39b** izomerinin ^1H -NMR spektrumu

nak-3-080611-13cnmr
13C OBSERVE



Şekil 4.25. 39b izomerinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.12. 40a ve 40b Bileşiklerinin Sentezi



Azot atmosferinde NaH (9 mg, 0,38 mmol) kuru Toluen (2 mL) içerisindeki süspansiyonuna **30** alkol'ün (42 mg, 0,33 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra 15-Crown-5 (0,05 mL, 55 mg, 0,25 mmol) reaksiyon kabına ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 15 dakika sonra reaksiyon 0°C 'ye soğutuldu. **19** (50 mg, 0,25 mmol) Toluen (2 mL) içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına yavaşça ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon doymuş NaCl çözeltisi ile durdurularak EA ile ekstraksiyon (3x25 mL) yapıldı. Solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünün (enol eter) toluen

(5 mL) içerisinde çözüldü. Kapalı tüp içerisinde 120°C'de ısıtılarak 20 saat karıştırıldı. 20 saat sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenildi ve solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Düzenleme ürünü silika gel kolondan EA/hek ile saflaştırıldı. 38 mg **40a**, **40b** bileşiği %62 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,40$ (%10 EA/Hek). Polarimetrede **40a** izomerinin çevirme açısı $[\alpha]_{D}^{25} = +350.6$ (c 0.75, CHCl₃) olarak belirlendi. Polarimetrede **40b** izomerinin çevirme açısı $[\alpha]_{D}^{25} = -156.4$ (c 0.85, CHCl₃) olarak belirlendi.

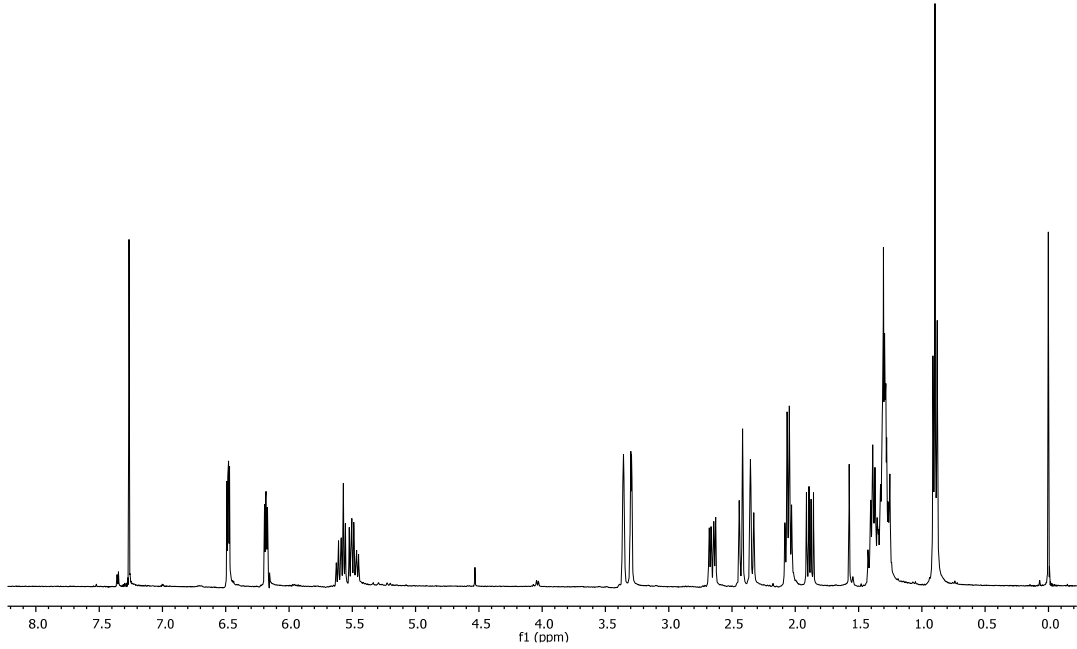
40a izomeri

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 5.63–5.44 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 25.6$ Hz, 2H), 2.65 (dd, $J = 14.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 10.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.88 (dd, $J = 14.3, 8.0$ Hz, 1H), 1.45–1.20 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

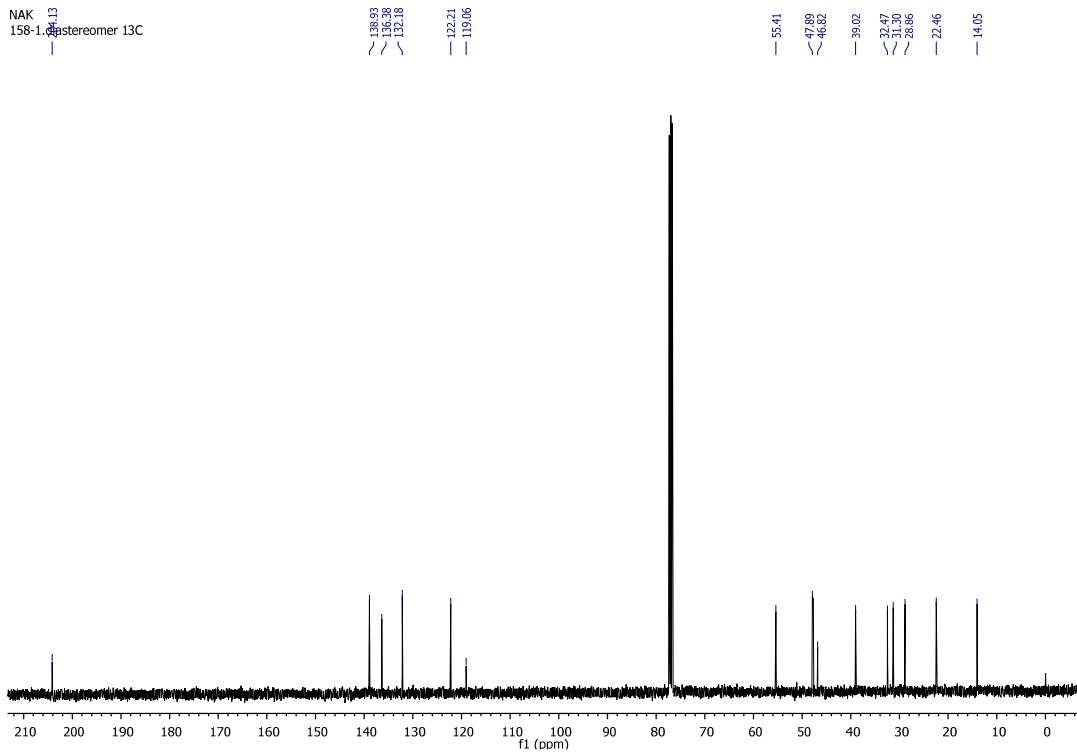
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.13, 138.93, 136.38, 132.18, 122.21, 119.06, 55.41, 47.89, 46.82, 39.02, 32.47, 31.30, 28.86, 22.46, 14.05.

IR (neat, cm⁻¹) 2955.3, 2927.3, 2856.2, 2231.4, 1761.2, 1457.8, 1438.9

NAK
158-1. diastereomer



Şekil 4.26. 40a izomerinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.27. 40a izomerinin ^{13}C -NMR spektrumu

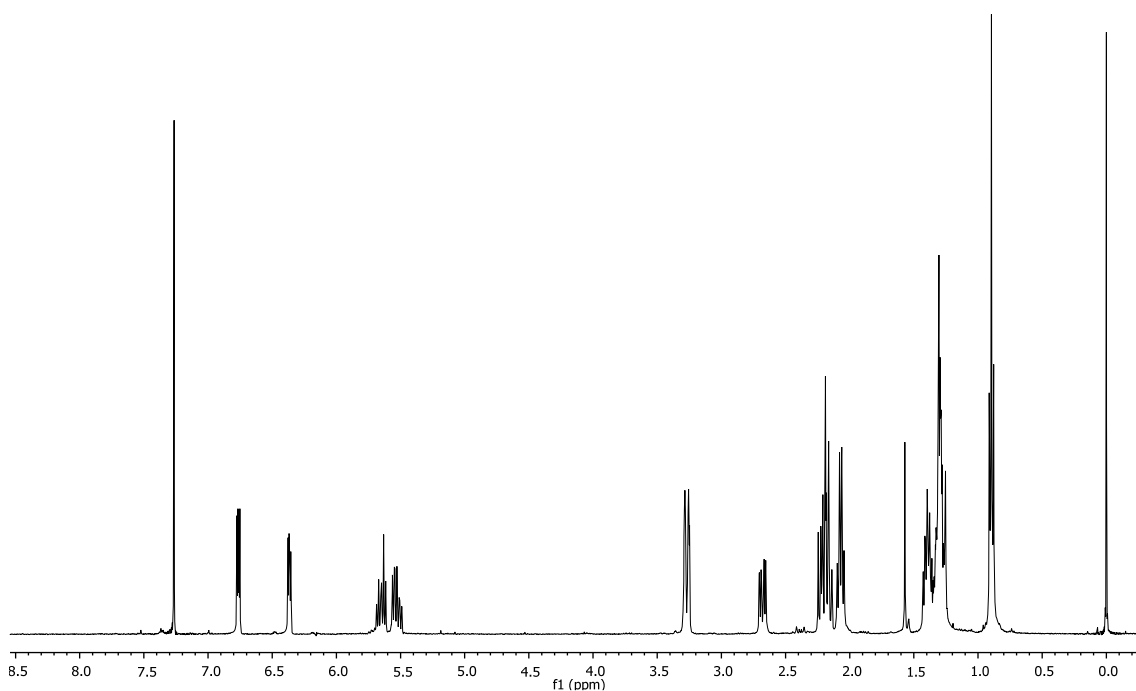
40b izomeri

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 5.5, 3.3$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 13.7, 6.6$ Hz, 1H), 5.53 (tt, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 14.6, 5.9$ Hz, 1H), 2.27–2.13 (m, 3H), 2.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.44–1.23 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.75, 142.89, 137.12, 133.46, 122.02, 119.97, 54.85, 46.42, 46.12, 45.04, 37.14, 32.50, 31.37, 28.86, 22.49, 14.08.

IR (neat, cm^{-1}) 2956.7, 2927.2, 2856.0, 2235.7, 1759.6, 1462.9

NAK
158-2. diastereomer



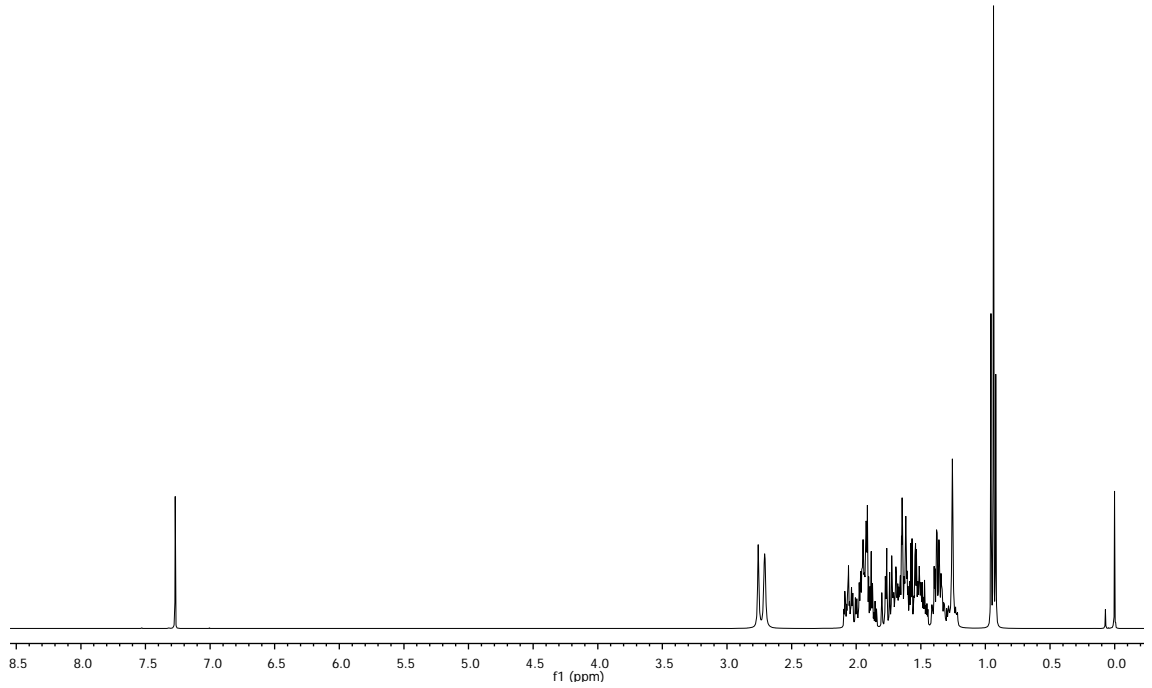
Şekil 4.28. **40b** izomerinin ^1H -NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 2.73 (dd, $J = 19.9, 1.6$ Hz, 2H), 2.12–1.16 (m, 12H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

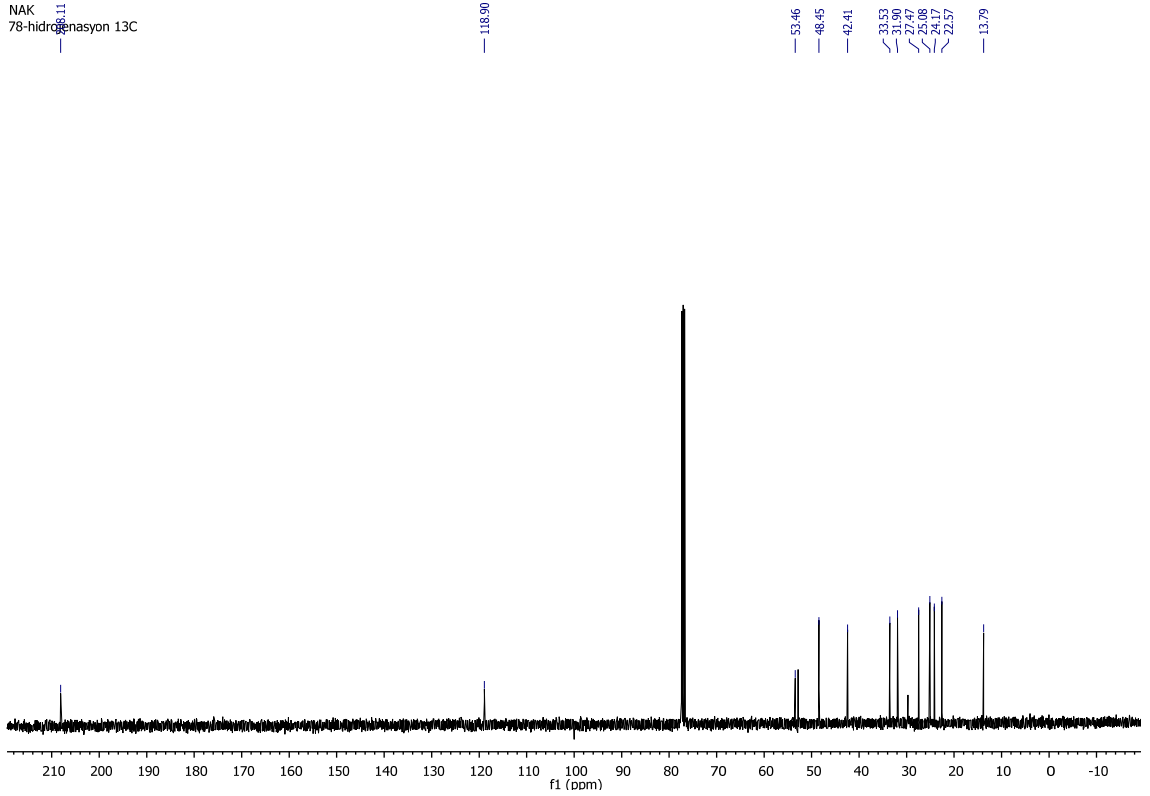
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 208.11, 118.90, 53.46, 48.45, 42.41, 33.53, 31.90, 27.47, 25.08, 24.17, 22.57, 13.79.

IR (neat, cm^{-1}) 3056.8, 2962.0, 2932.3, 2875.5, 2234.9, 1755.8, 1462.0

Fitted Spectrum

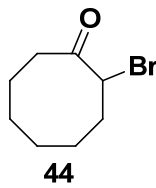


Şekil 4.30. 41 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.31. 41 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.14. 2-bromosiklooktanon (43) Bileşiğinin Sentezi

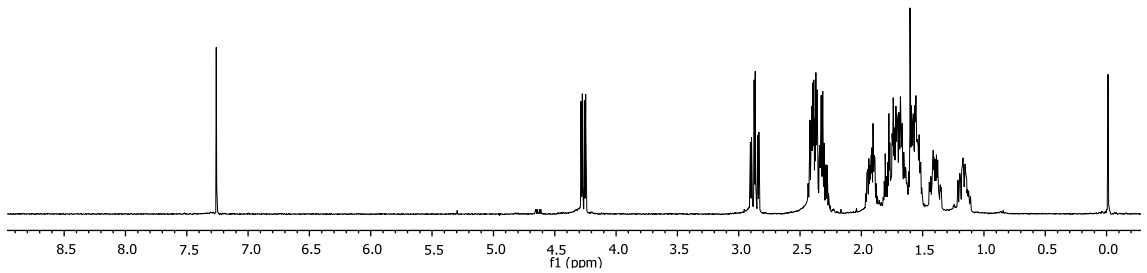


Azot atmosferinde siklooktanon (**42**) (7,57 g, 60,00 mmol) susuz Et_2O 'de çözülerek, üzerine NBS ve NH_4OAc ilave edildi. Oda sıcaklığında 19 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı adi süzgeç kağıdından süzüldü. Su ve Et_2O ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, solvent vakumda uçuruldu. Ham ürün 10,15 g elde edildi. Silika gel kolonda EA/hek ile saflatıldı. 9,23 g **43** bileşiği %75 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0,63$ (%10 Etil asetat/Hekzan).

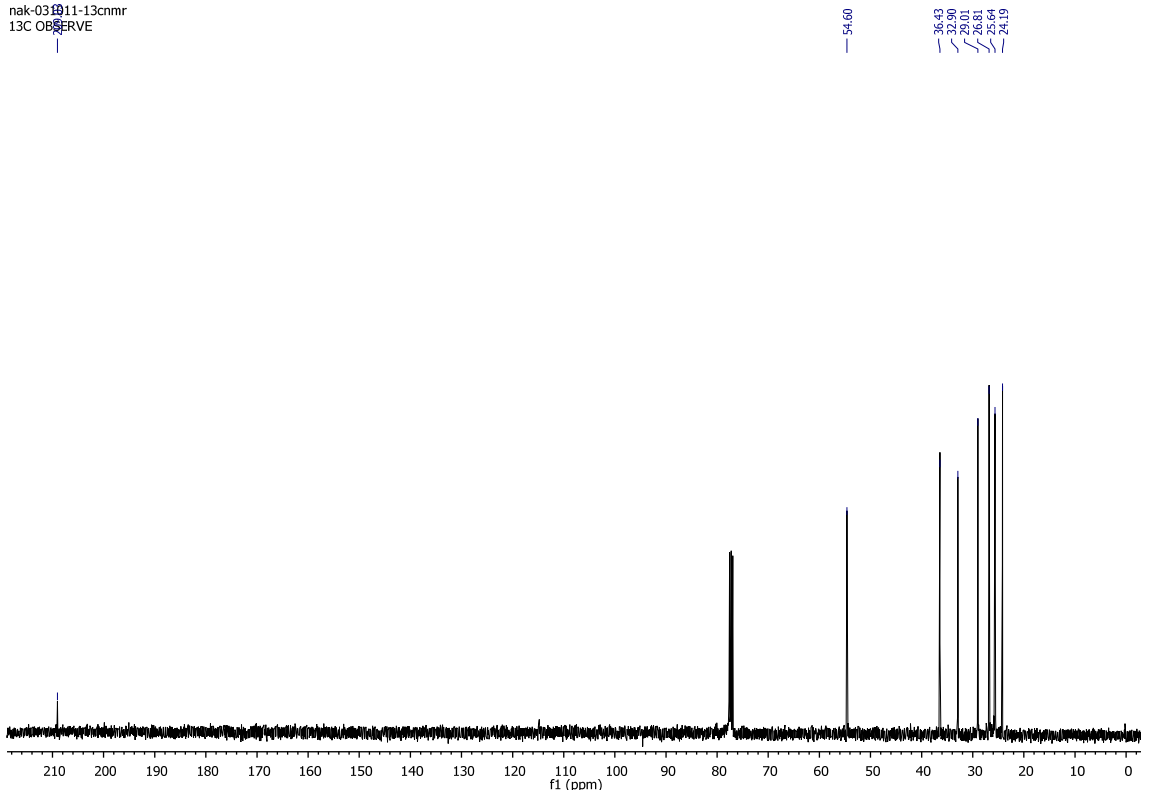
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (dd, $J = 11.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.88 (td, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.47–2.25 (m, 3H), 1.99–1.49 (m, 6H), 1.49–1.33 (m, 1H), 1.24–1.10 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.03, 54.60, 36.43, 32.90, 29.01, 26.81, 25.64, 24.19.

nak-031011-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE

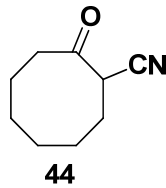


Şekil 4.32. 43 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.33. 43 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

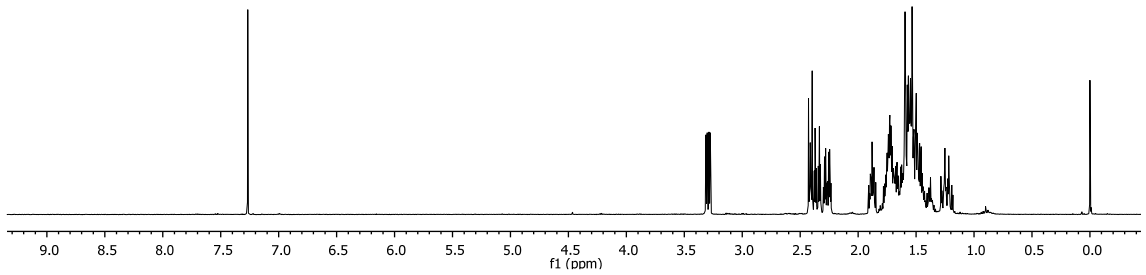
4.15. 2-siyanosiklooktanon (44) Bileşiğinin Sentezi



43 (6,44 g, 31,37 mmol) DMSO (30 mL)'de çözüldü ve NaCN (4,61 g, 94,13 mmol) ilave edildi. 20 saat 85°C 'de azot atmosferinde karıştırıldı. Su ile reaksiyon durdurularak, EA ile ekstrakte edildi. Ham ürün 3,45 g elde edildi. Silika gel kolonda EA/Hek ile saflaştırıldı. 2,34 g **44** bileşiği %61 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0,83$ (%20 EA/Hek).

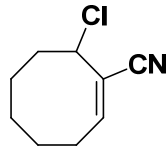
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 3.30 (dd, $J = 10.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.44–2.39 (m, 1H), 2.35 (dt, $J = 14.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.27 (dq, $J = 14.3, 4.0$ Hz, 1H), 1.92–1.84 (m, 1H), 1.79–1.34 (m, 7H), 1.30–1.17 (m, 1H).

yg-na-48-2
yg-na-48-2



Şekil 4.34. 44 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

4.16. (Z)-8-kloro-1-siklooktenkarbonitril (46) Bileşiğın Sentezi



45

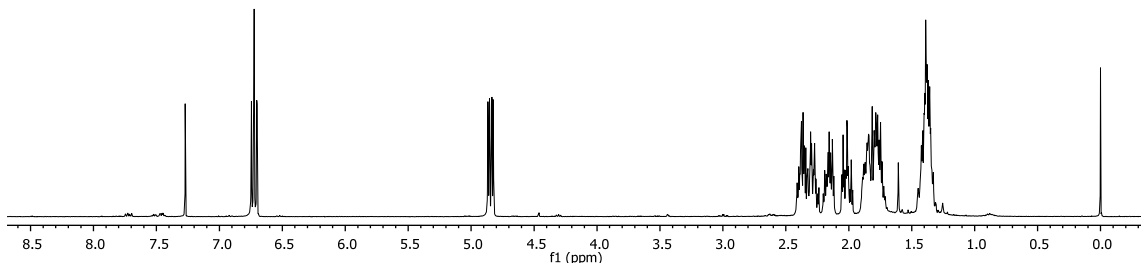
44 (100 mg, 0,66 mmol) DCM (7 mL)'de çözüldü üzerine CCl_4 (609 mg, 3,96 mmol) ve PPh_3 (346 mg, 1,32 mmol) eklendi. Basınçlı tüpte 125°C 'de 24 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Çözücüsü vakumda uçuruldu. Ham ürün 604 mg elde

edildi. Silika gel kolonda EA/Hek ile saflaştırıldı. 74 mg **46** bileşiği %66 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0,40$ (%10 EA/Hek).

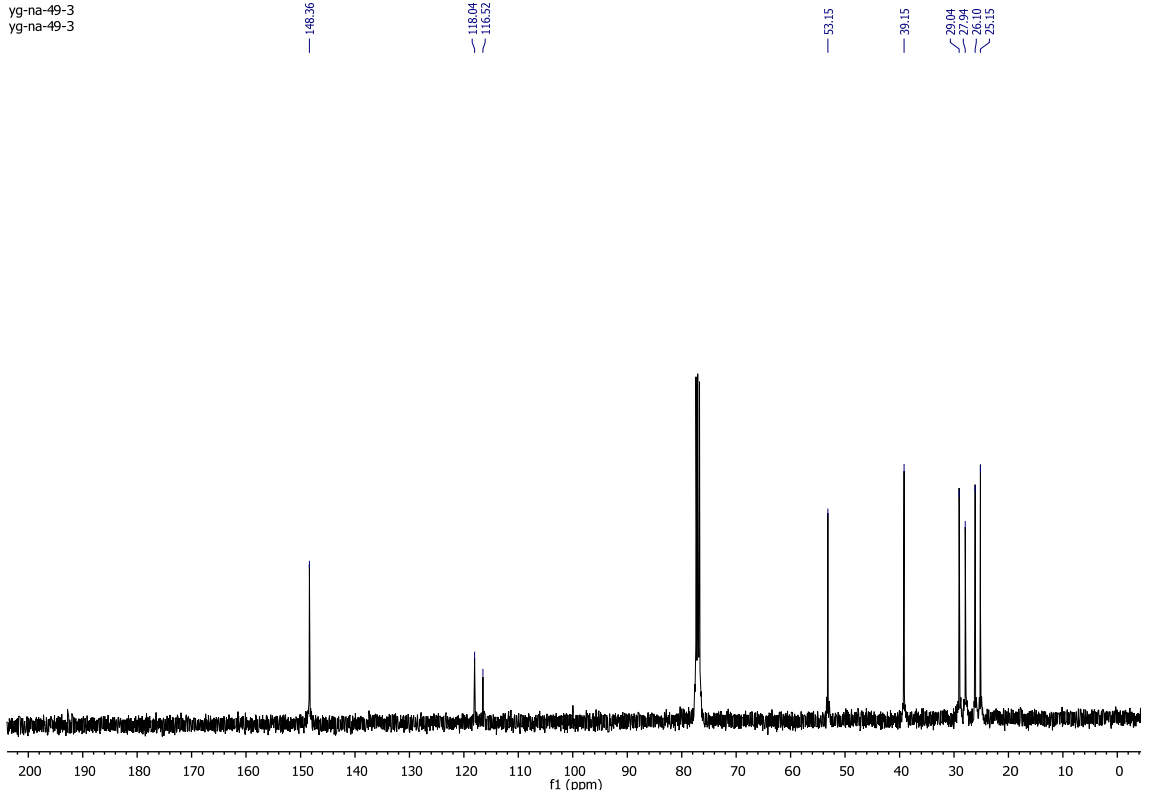
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.43–2.22 (m, 2H), 2.16 (ddt, $J = 13.3, 10.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.02 (ddd, $J = 16.6, 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.92–1.68 (m, 3H), 1.47–1.31 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.36, 118.04, 116.52, 53.15, 39.15, 29.04, 27.94, 26.10, 25.15.

yg-na-75-5
yg-na-75-5

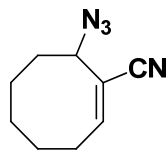


Şekil 4.35. **46** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.36. 46 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.17. (E)-8-azido-1-sikooctenkarbonitril (47) Bileşiğinin Sentezi



47

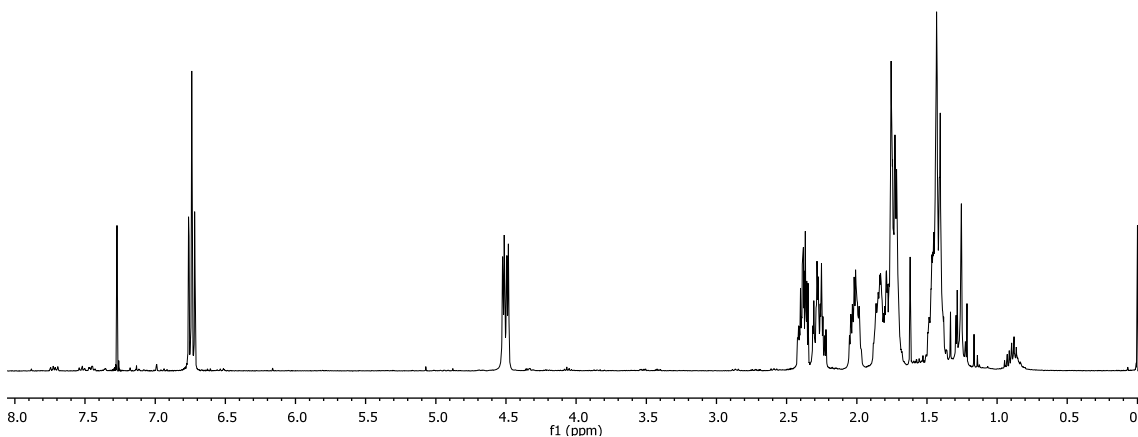
46 (85 mg, 0,50 mmol) su (0,3 mL) ve DMSO (0,3 mL)'da çözüldü. NaN_3 (85 mg, 1,30 mmol) ilave edildi. 24 saat 50°C 'de karıştırıldı. Su ve Hekzan ile ekstakte edilerek organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Solvent evaporatörde uçuruldu. Ham ürün 90 mg elde edildi. Silika gel kolondan EA/Hek ile saflaştırıldı. 80 mg **47** bileşiği %90 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0,40$ (%10 EA/Hek).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.74 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.38 (dddd, $J = 13.5, 8.1, 5.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.27 (tdd, $J = 13.0, 9.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.90–1.67 (m, 4H), 1.51–1.36 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.06, 116.71, 116.32, 57.73, 34.07, 28.88, 27.81, 26.06, 23.81.

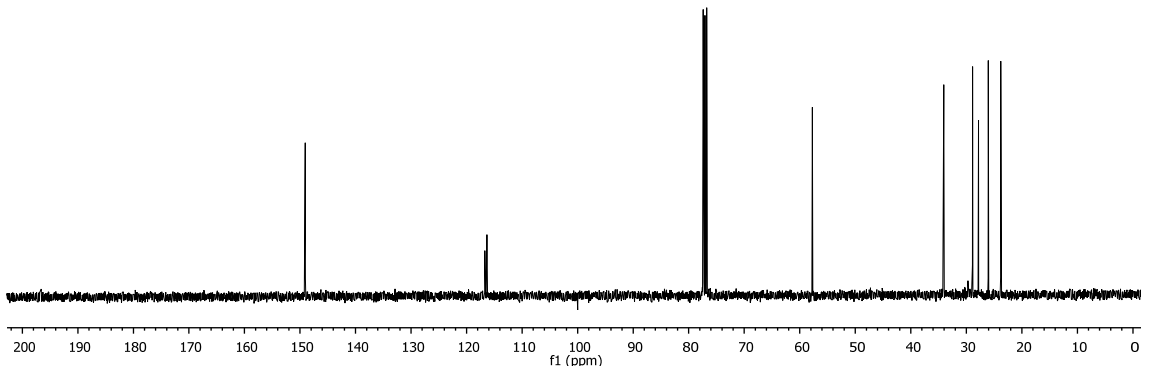
IR (neat, cm^{-1}) 2933.4, 2858.5, 2218.4, 2101.5, 1630.4, 1453.1

NAK
81-2



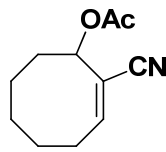
Şekil 4.37. 47 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

NAK
nak-81-2



Şekil 4.38. 47 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.18. (Z)-2-siyanosiklookten-1-asetat (48) Bileşiğinin Sentezi



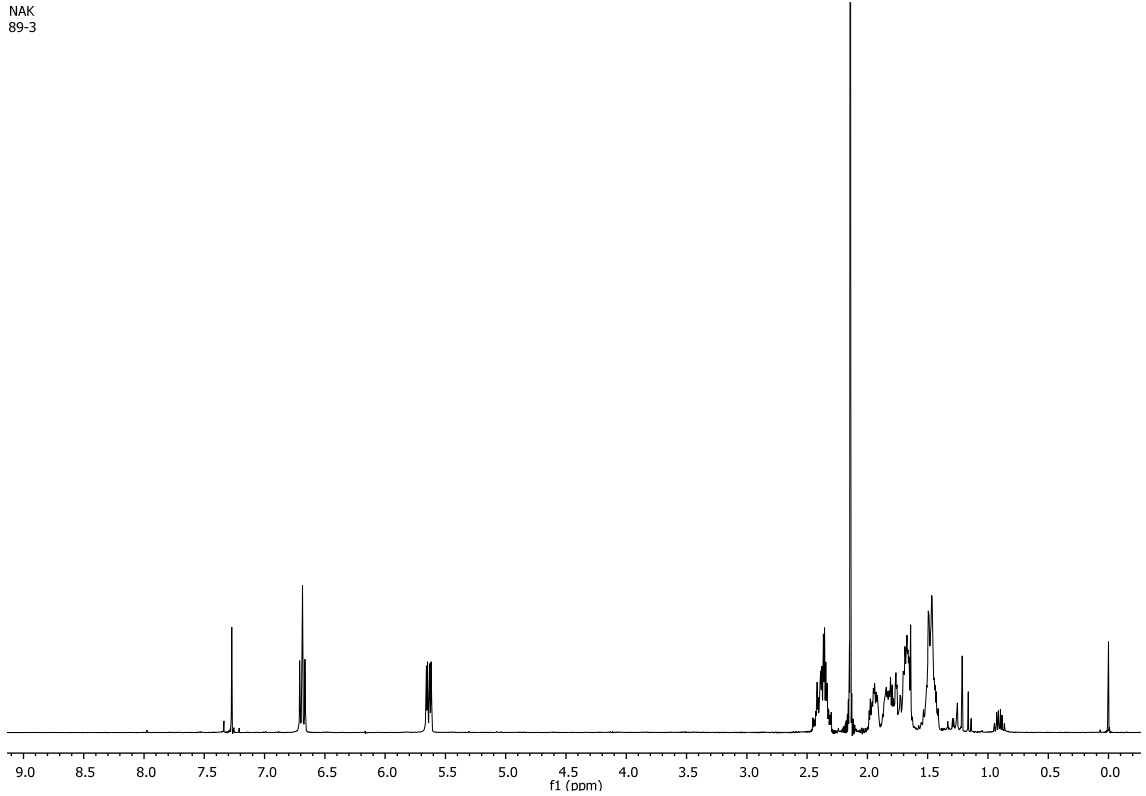
48

46 (85 mg, 0,50 mmol) DMSO (3 mL)'da çözüldü. NaOAc (410 mg, 5,00 mmol) ilave edildi. 24 saat 50°C 'de karıştırıldı. Su ve Hekzan ile ekstakte edildi. Ham ürün 90 mg elde edildi. Silika gel kolondan EA/Hek ile saflaştırıldı. 80 mg **48** bileşiği %83 verimle elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,30$ (%10 EA/Hek).

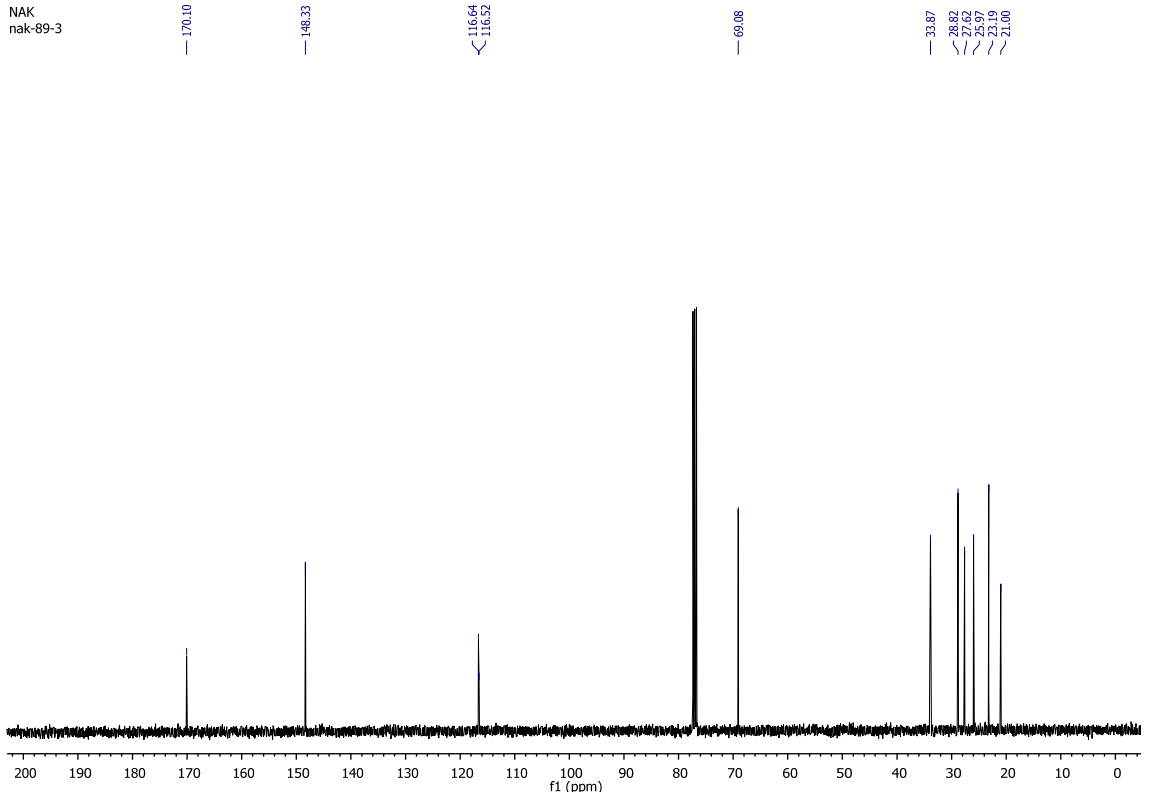
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (td, $J = 9.3, 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.47–2.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.00–1.88 (m, 1H), 1.89–1.62 (m, 4H), 1.57–1.39 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.10, 148.33, 116.64, 116.52, 69.08, 33.87, 28.82, 27.62, 25.97, 23.19, 21.00.

IR (neat, cm^{-1}) 2935.2, 2861.5, 2219.8, 1745.3, 1633.3, 1450.4

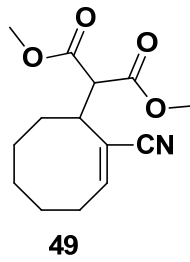


Şekil 4.39. 48 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.40. 48 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.19. (E)-dimetil 2-(2-siyanosiklookt-2-en-1-il)malonat (49) Bileşiğinin Sentezi

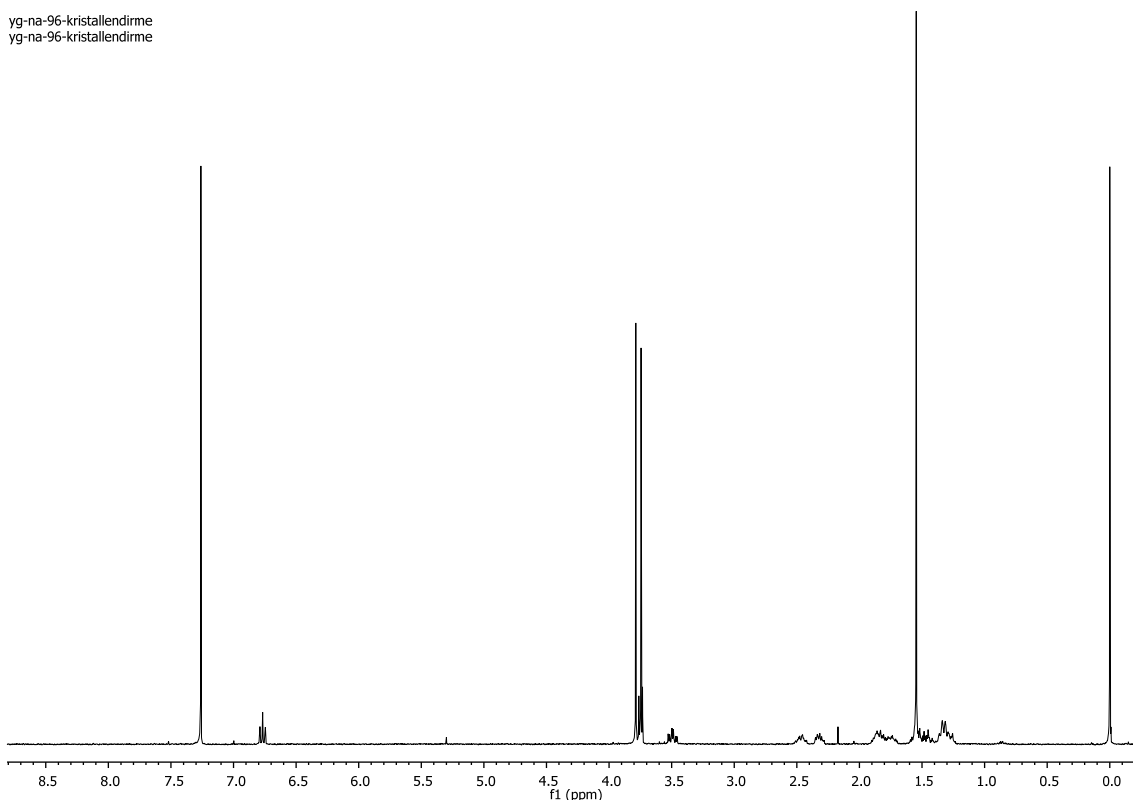


Azot atmosferinde **46** (42 mg, 0,25 mmol) DCM (3mL)'de çözüldü. Dimetilmalonat (200 mg, 1,50 mmol) ve K_2CO_3 (208 mg, 1,50 mmol) ilave edildi. 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Su ve DCM ile ekstakte edildi. Ham ürün 102 mg elde edildi. Silika gel kolondan EA/Hek ile saflaştırıldı. 53 mg **49** bileşiği %80 verimle elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0,40$ (%10 EA/Hek).

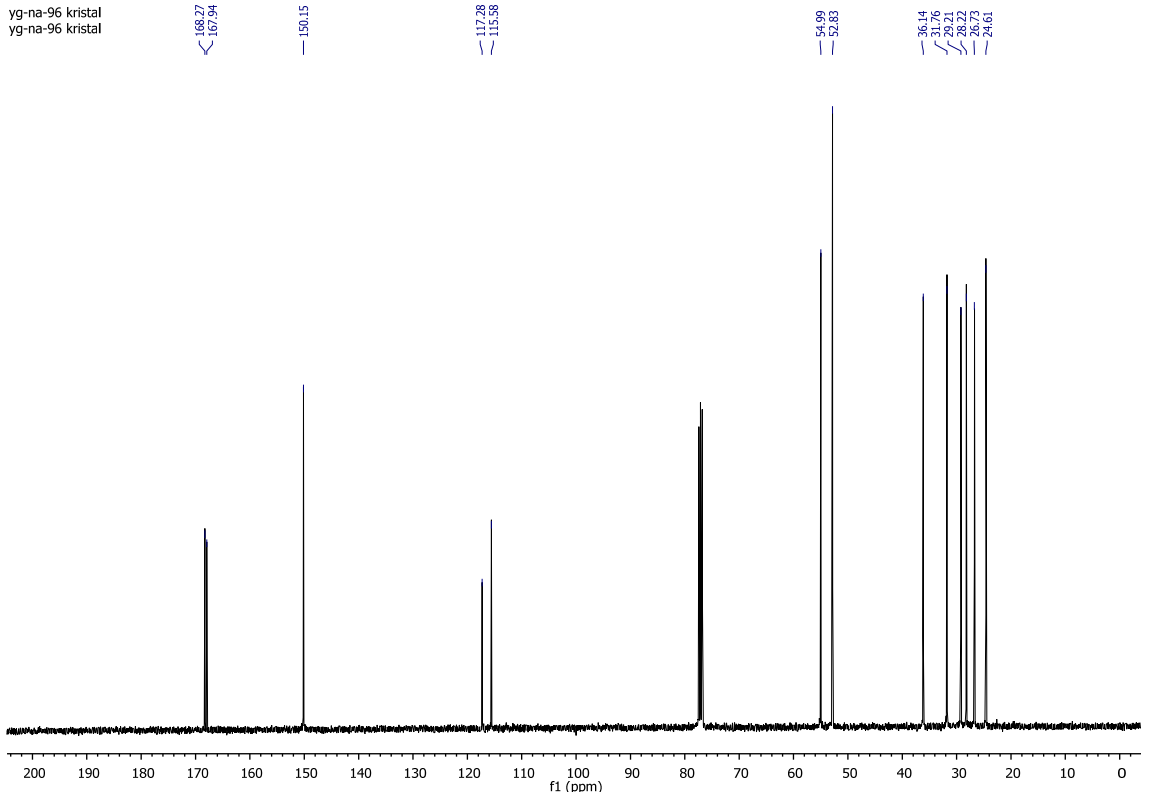
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.77 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (td, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.53–2.40 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 13.4, 7.7$ Hz, 1H), 1.93–1.67 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (dt, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.39–1.22 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.27, 167.94, 150.15, 117.28, 115.58, 54.99, 52.83, 36.14, 31.76, 29.21, 28.22, 26.73, 24.61.

IR (neat, cm^{-1}) 2929.5, 2859.0, 2209.9, 1754.3, 1730.5, 1627.3, 1434.6

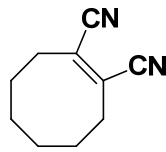


Şekil 4.41. 49 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.42. 49 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.20. (Z)-1-siklookten-1,2-dikarbonitril (50) Bileşiğinin Sentezi



50

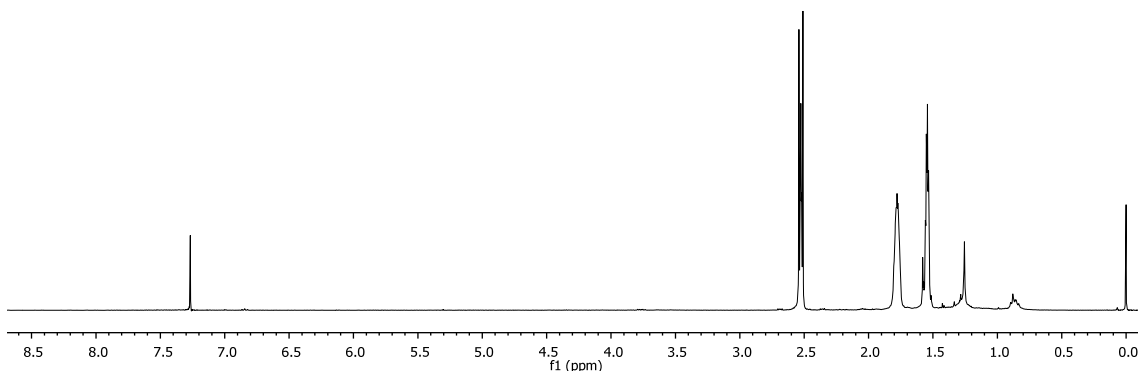
46 (85 mg, 0,50 mmol) EtOH (1 mL)'de çözüldü. NaCN (49 mg, 1,00 mmol) ilave edildi. 24 saat 50°C 'de karıştırıldı. Su ve Hekzan ile ekstakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak, çözücü evapoatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 90 mg elde edildi. Silika gel kolondan EA/Hek ile saflaştırıldı. 40 mg **50** bileşiği %50 verimle elde edildi. Mor renkli katı, $R_f=0,30$ (%10 EA/Hek). E.N= $38-40^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59–2.45 (m, 4H), 1.78 (dtt, $J = 9.4, 6.4, 3.2$ Hz, 4H), 1.59–1.51 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 129.08, 116.51, 30.18, 28.74, 25.49.

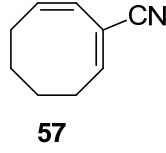
IR (neat, cm^{-1}) 2927.2, 2857.6, 2221.6, 1724.3, 1600.4, 1470.0, 1453.1

yg-na-114-3
yg-na-114-3



Şekil 4.43. 50 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

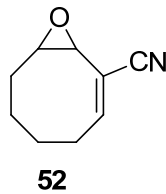
4.21. (1E,7Z)-siklookta-1,7-dienkarbonitril (**51**)'nin Sentezi



Azot atmosferinde **46** bileşiği (85 mg, 0.50 mmol) kuru THF içerisinde çözülerek 5 dakika karıştırıldı. Reaksiyon kabına DBU (91 mg, 0.09 mL, 0.6 mmol) damla damla ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Su ile reaksiyon durdurularak EA ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak, solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. 40 mg **51** bileşiği %60 verim ile elde edildi. Sarı renkli sıvı, $R_f=0,30$ (%10 EA/Hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.91 (dt, $J = 11.1, 7.2$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 2H), 2.18 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.60–1.45 (m, 4H).

4.22. (Z)-9-oksabisiklo[6.1.0]non-2-en-2-karbonitril (**52**) Bileşiğinin Sentezi



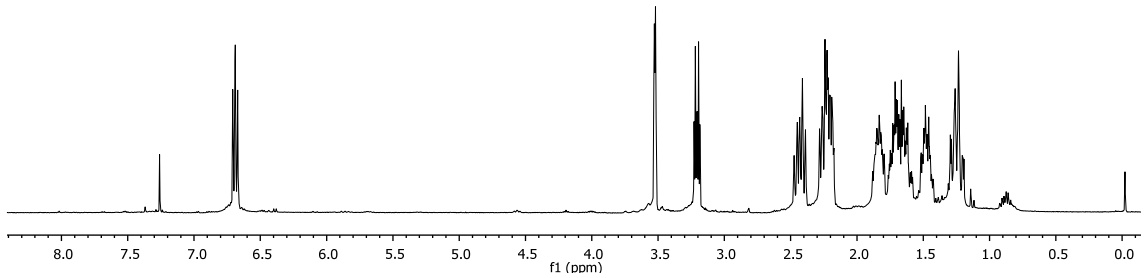
46 bileşiği (100 mg, 0.74 mmol) DCM içerisinde çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Reaksiyon ortamına *m*-CPBA (186 mg, 0.82 mmol, %60 w/w) ilave edildi. 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Doygun NaHCO_3 çözeltisiyle reaksiyon durdurularak, DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolonda saflaştırıldı. **52** bileşiği elde edildi. Renksiz sıvı, $R_f=0,30$ (%20 EA/Hek).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.21 (dt, $J = 9.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.51–2.36 (m, 1H), 2.33–2.16 (m, 2H), 1.90–1.55 (m, 3H), 1.47 (dtdd, $J = 14.4, 8.2, 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 1.33–1.17 (m, 1H).

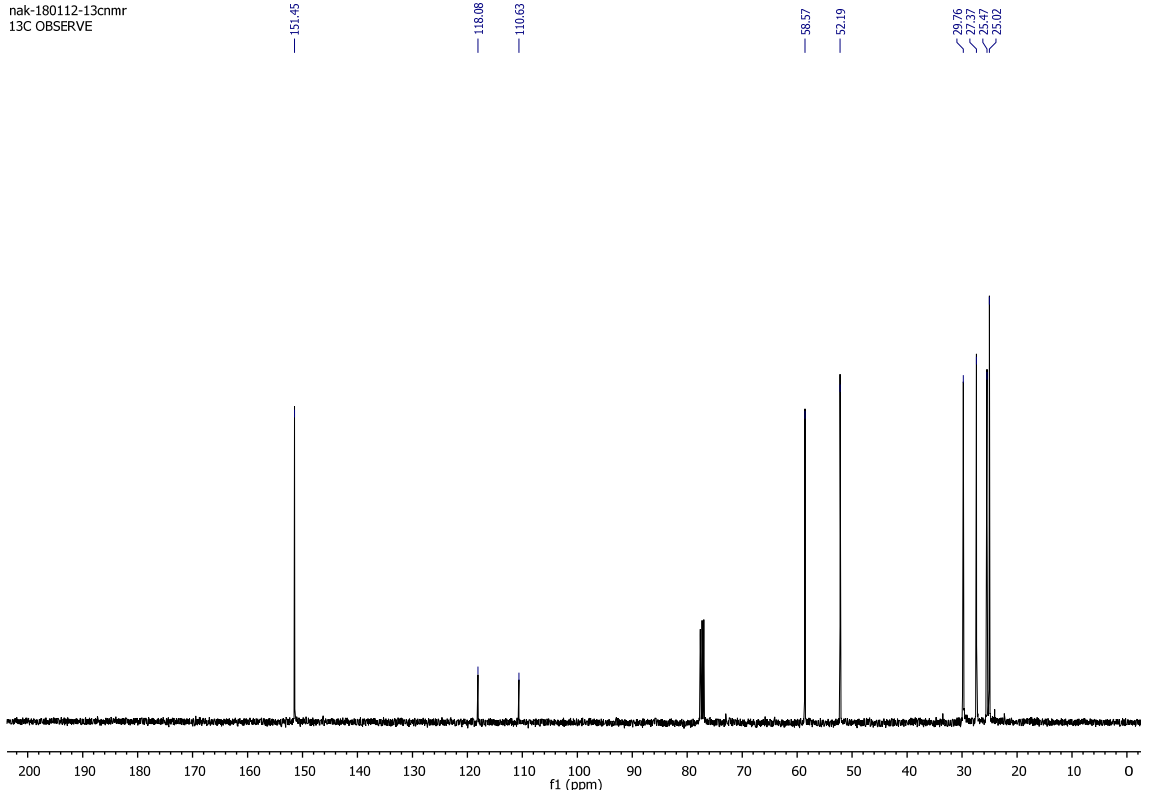
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.45, 118.08, 110.63, 58.57, 52.19, 29.76, 27.37, 25.47, 25.02.

IR (neat, cm^{-1}) 2937.4, 2862.8, 2220.6, 1636.6, 1454.8, 1408.8

nak-180112-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE

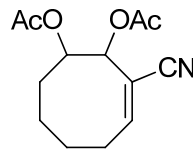


Şekil 4.44. 52 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.45. 52 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

4.23. (Z)-3-siyanosiklookt-3-en-1,2-diasetat (53)'ün Sentezi



53

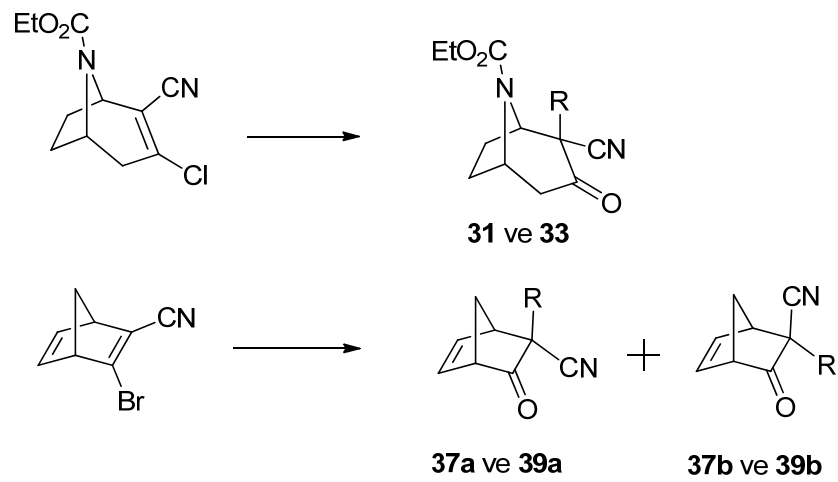
47 bileşiği (100 mg, 0.75 mmol) aseton:su:*t*-BuOH (20:1:1) karışımında çözüldü. Reaksiyon kabına NMO (92 mg, 0.79 mmol) ve OsO₄ (%5) ilave edildi. 72 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürünün üzerine Ac₂O ve piridin ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Buz ilave edilerek reaksiyon durduruldu. 2,0 M HCl (10 mL) ilave edilerek, EA ile ekstrakte edildi. Organik faz NaHCO₃ ile yıkandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Solvent evaporatörde

uçuruldu. Ham rn silika jel kolonda saflaştırıldı. **53** bileşiği elde edildi. Açık sarı renkli sıvı, $R_f=0,40$ (%20 EA/Hek).

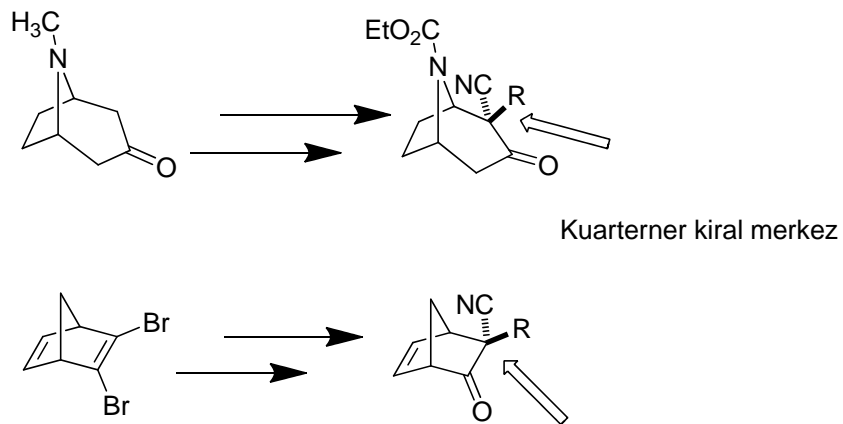
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.39–5.27 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.89–1.68 (m, 6H).

5. TARTIŞMA SONUÇ

Bisiklik halkalarda Claisen düzenlenmesiyle alkilasyonu gerçekleştirildi. Nitril bağlı olduğu karbon atomunda kuarterner merkez oluşturuldu. Bunun için **24** ve **19** bileşikleri kullanılarak alil alkoller ile reaksiyonu sonucu kuarterner yapıda nitril ihtiva eden moleküller sentezlendi.

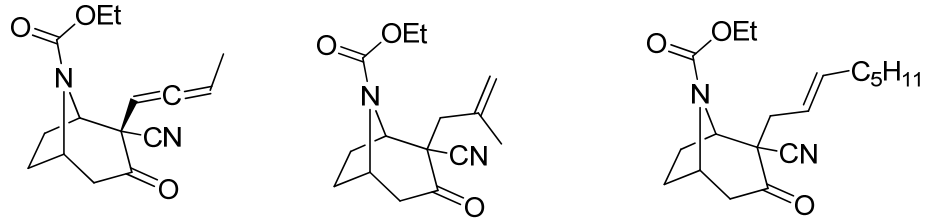


Allil alkolü enantiyosaf kullandığımızda oluşan kuarterner merkezde kiralite gözlemlendi.



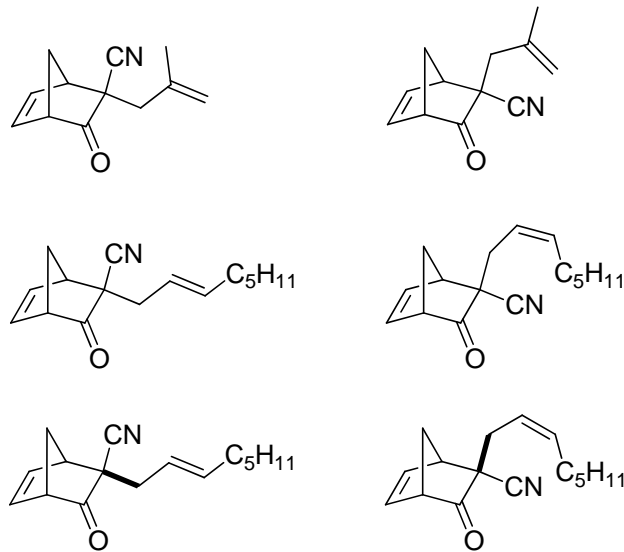
Şekil 5.1. Kuarterner kiral merkezler

Tropinon halkasında oluşan ara ürünler sıcaklık ile Claisen düzenlenmesine maruz bırakıldığında diastereomerlerden yalnızca bir tanesi oluştuğu görüldü. Köprüde azot atomuna bağlı EWG grubun oluşturmuş olduğu hacmin diğer diastereomerin oluşmasını engellediği düşünülmektedir. **31**, **32** ve **33** bileşiklerinde nitril grubu ile köprüdeki azota bağlı EWG grup ters yönlü kalırken, kuarterner merkezdeki alkil grubunun yönelimi molekülün diğer yönüne doğrudur.



Şekil 5.2. Tropinon türevleri

Norbornadien sisteminde ise köprüde CH₂ fazla hacim kaplamamasından dolayı oluşan **37**, **39** ve **40** moleküllerinin öncüsü olan ara ürünleri Claisen düzenlenmesine tabi tutulduğunda molekülün üst kısmından ve alt kısmından yaklaşmasından dolayı iki tane diastereomer oluştuğu görüldü.



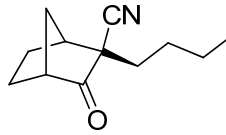
Şekil 5.3. Norbornadien türevlerinin diastereomerleri

Fakat **37** ara ürününde diastereomer karışımı yoktur. Allen sisteminden kaynaklan enantiyomer karışımıyla karşılaşıldı. Metil grubunun yönelimi farklı olduğundan molekülün (+) ve (-) enantiyomerleri vardır. ^1H NMR'dan anlamak bunu çok güçtür. Fakat ^{13}C NMR'dan bütün karbon siyanlleri yarıma göstermesinden iki tane enantiyomer karışımı olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 5.4. Allen enantiyomerleri

Bu molekülleri hidrojenasyona tabi tutulduğunda ise bütün çift bağlar indirgenmektedir. Buradan bu iki enantiyomer bir birinin aynı olmuştur çünkü, tek bağ etrafında serbest rotasyon varolmasından ve ^{13}C NMR da tek karbon sinyali vermesinden anlaşılmaktadır.



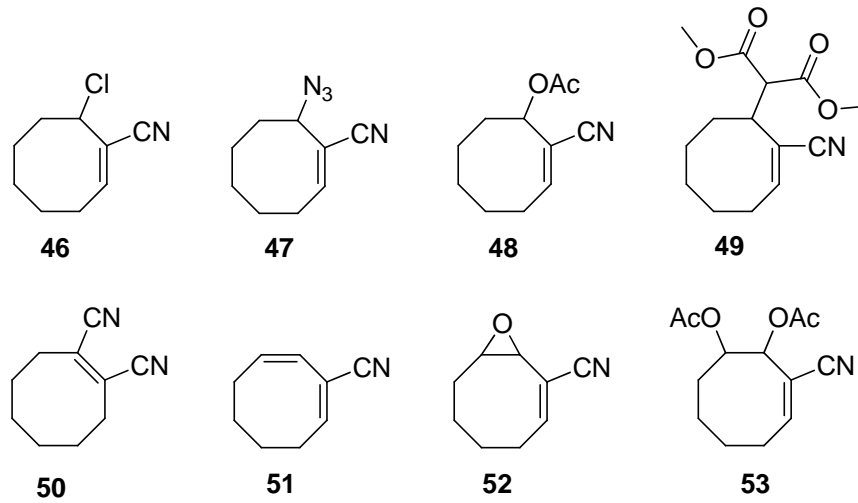
Şekil 5.5. **41** molekülü

Daha önce bahsedilen Claisen düzenlenmesinde oluşan geçiş kompleksinde kiralitenin transferi aktarılmasında bu moleküllerde model çizilerek daha iyi anlaşılabilir.

Önümüzdeki çalışmalarda, sentezini gerçekleştirdiğimiz tropinon ve norbornadien sistemlerinin alkilasyonunda oluşan kuarterner kiral merkeze sahip moleküllerin enantioselektivite oranlarının belirlenmesi ve farmosotik açıdan biyolojik aktivite çalışmaları düşünülmektedir.

2-siyanosiklooktanonun alkilasyonu çalışmalarımızda Claisen düzenlenmesi için gerekli olan klorosiyanosikloalken (**45**) sentezlenememektedir. Klorinasyon sırasında çift bağ izomerizasyona uğramaktadır.

Siklooktan orta büyüklükte bir halkadır ve bu tür halka sistemlerinin oluşturulması oldukça zordur. Son yıllarda Grubbs yöntemi ile sekiz üyeli halka oluşumu kolay olsaydı da trisubstitüe alken eldesi yapılamamaktadır. Bu bilgiler ışığında elde edilen kloroalkennitril (**46**) değişik nükleofillerle türevlendirilerek başka bir yöntemle sentezinin yapılması mümkün olmayacak yeni siklookten türevleri sentezlendi. Kloroalkennitril sentezi sırasında sıcaklığın artırılması sırasında karşılaşılan eliminasyon ürünü (**51**) elde edildi. Fakat bu ürün ile beraber oluşan yan ürünün saflaştırılmasında zorluk yaşanmaktadır. Kloroalkennitril bileşiğinin bir baz ile eliminasyonundan ise 1,3-dien türevi (**51**) temiz olarak elde edilebilmektedir. Bu bileşikte iki farklı çift bağ vardır. Çift bağların elektron yoğunluklarının farklı olacağı tezinden yola çıkarak peraset ve OsO_4 ile oksidasyonu gerçekleştirildi. Spektral veriler ışığında oksidasyonların elektronca zengin çift bağdan gerçekleştiği görüldü. Siklookten sisteminin türevlendirilmesi çalışmalarımız devam etmektedir. Bu tezden çıkan bulgular esas alınarak yeniden bir seri reaksiyon dizayn edilerek siklookten sisteminin türevlendirilmesi gerçekleştirilecektir. Böylelikle bilim dünyasının sentezi zor veya kolaylıkla sentezlenemeyen siklookten türevlerine ulaşımı kolaylaşacaktır.



Şekil 5.6. Siyanosiklookten türevleri

KAYNAKLAR

- Ablordeppey, S.Y., Altundas, R., Bricker, B., Zhu, X. Y., Kumar, E. V. K. S., Jackson, T., Khan, A., Roth, B.L., **2008**. Identification of a butyrophenone analog as a potential atypical antipsychotic agent: 4-[4-(4-Chlorophenyl)-1,4-diazepan-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-one. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 7291–7301
- Altundaş, R., **1989**. 2,3-Disübstitüebenzobarrelenlerin Yeni ve Uygun Bir Metodla Sentezi ve 2,3-Dimetoksibenzobarrelenin Fotooksijenasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Balcı, M., Dastan A., **2006**. High Temperature Bromination Of Bicyclic Hydrocarbons. *Jordan J. Chem.*, 1, 29-45.
- Castro, A. M. **2004**. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev.*, 104, 2939-3002.
- Cave, R. J., Lythgoe, B., Metcalfe, D. A., Waterhouse, I. **1977**. Stereochemical aspects of some Claisen rearrangement with cyclic orthoesters. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1218–28.
- Christoffers, J., Mann, A. **2001**. Enantioselective Construction of Quaternary Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 4591-97.
- Cope, A., Hardy, E. M. **1940**. The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System. *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 441-444.
- Corey, E. J., Guzman-Perez, A. **1998**. The Catalytic Enantioselective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 388-401.
- Edward, J. P., Neff, D. K., Smith D.M., Venable, J.D., **2009**. Thieno- and Furo-Pyrimidine Modulators of the Histamine H4 Receptors. Patent Application Publication. US 2009/0075970
- Enders, D., Zamponi, A., Raabe, G. **1992**. Enantioselective synthesis of 3-oxo esters and carboxylic acids as polyfunctional small building blocks with a quaternary stereogenic center. *Synlett*, 11, 897-900.
- Enders, D., Zamponi, A., Raabe, G., Runsink, J. **1993**. Enantioselective Synthesis of 2-Alkyl-2-cyanocycloalkanones with a Quaternary Stereogenic Center. *Synthesis*, 725-28.
- Fleming, F. F., Iyer, P. S. **2006**. Cyclic Oxonitriles: Synergistic Juxtaposition of Ketone and Nitrile Functionalities. *Synthesis*, 6, 893-913.
- Fleming, F. F., Zhang Z. **2005**. Cyclic nitriles: tactical advantages in synthesis. *Tetrahedron*, 61, 747-89.
- Fuji, K. **1993**. Asymmetric Creation of Quaternary Carbon Centers. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2037-66.
- Güneş, Y., Polat, M. F., Sahin, E., Fleming, F. F., Altundas, R., **2010**. Enantioselective Synthesis of Cyclic, Quaternary Oxonitriles. *J. Org. Chem.* 75, 7092–7098
- He, H., Tran, F., Yin, H., Smith, H., Batard, Y., Wang, L., Einolf, H., Gu, H., Mangold, J. B., Fischer V., Howard D., **2008**. Disposition of Vildagliptin, a

- Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Rats and Dogs. *Drug Metabolism And Disposition*, 37, 545-554.
- Heck, R.F., Nolley, J. P., **1972**. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl and Styryl Halides. *J. Org. Chem.*, 37, 14, 2320-2322.
- Ireland, R. E., Wipt, P., Xiang, J. N. **1991**. Stereochemical Control in the Ester Enolate Claisen Rearrangement. 2. Chairlike vs Boatlike Transition-State Selection. *J. Org. Chem.*, 56, 3572-82.
- Martin, S. F. **1980**. Methodology for the Construction of Quaternary Carbon Centers. *Tetrahedron*, 36, 419-460.
- Mayer, C. D., Allmendinger, L., Bracher, F., **2012**. Synthesis of novel steroid analogues containing nitrile and disulfide moieties via palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Tetrahedron*, 68, 1810-1818.
- Miyamura, N., Yamada, K., Suzuki, A., **1979**. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkynyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Letters*, 20, 36, 3437-3440.
- Narula A. P. S., **2004**. The Search for New Fragrance Ingredients for Functional Perfumery. *Helvetica Chimica Acta*, 1, 1992-2000
- Nath, D., Fleming, F. F., **2011**. Nitrile Alkylations through Sulfinyl–Metal Exchange. *Angew. Chem. Int. Ed.* 50, 11790 –11793
- Negishi, E., King A. O., Okukado, N, **1977**. Highly General Stereo-, Regio-, and Chemo-selective Synthesis of Terminal and Internal Conjugated Enynes by the Pd-catalysed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Alkenyl Halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 683-684.
- Neuenschwander, U., and Hermans, I., **2011**. The Conformations of Cyclooctene: Consequences for Epoxidation Chemistry. *J. Org. Chem.* 76, 10236-10240.
- Polat, M. F., **2008**. Claisen Düzenlenmesi İle 2-Siyanosiklo Pentanon'un Alkilasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Shing, T. K. M., and So, K. H., **2011**. Facile and Enantiospecific Syntheses of (6S,7R)-6-Chloro-7-benzyloxy-, (7S)-Halo-, (-)-Cocaine from D-(-)-Ribose. *Organic Lett.*, 13, 1318-1320.
- Sonogashira, K., Tahda, Y., Hagihara, N., **1975**. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 16, 50, 4467-4470.
- Stephens, R. D., Castro, C. E., **1963**. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. *J. Org. Chem.* 28(12), 3313-3315.
- Stowell, J. C. **1976**. Carbanions in Organic Synthesis. Publisher: (John Willey and Sons, New York, N. Y.) Book Written in English, 247 pp.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. **2010**. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Vol.1. Page. 1 Summary of National Finding.
- Tanemura, K., Suzuki, T., Nishida, Y., Satsumabayashi, K., Horaguchi, T., **2004**. A mild and efficient procedure for α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate. *Chem. Commun.*, 470–471

- Tokuyama, H., Yokoshima, S., Yamashita, T., Fukuyama, T., **1998**. A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagentst. *Tetrahedron Letters*, 39, 3189-3192.
- Tori, M., Mizutani, R., **2010**. Construction of Eighth-Membered Carbocycles with Trisubstituted Double Bonds Using the Ring Closing Metathesis Reaction. *Molecules*. 15, 4242-4260.
- Tranmer, G. K., Yip, C., Handerson, S.; Jordan, R. W.; Tam, W., **2000**. Synthesis of 2,3-disubstituted norbornadienes. *Can J Chem*, 78 (5), 527-535.
- Trost, B. M., Schaffner, B., Osipov, M., Wilton, D. A. A., **2011**. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Asymmetric Allylic Alkylation of β -ketoesters: An Unusual Counterion Effect. *Angew. Chem. Int. Ed.* 50, 3548–3551
- Wang, B., Zhang, W., Zhang, L., Du, D. M., Liu, G., Xu, J., **2008**. Versatile Synthesis of Free and *N*-Benzyloxycarbonyl-Protected 2,2-Disubstituted Taurines. *Eur. J. Org. Chem.* 350–355
- Wang, C., Wang, C., Wang, Q., Wang, Z., Sun, H., Gou, X., Xi, Z., **2007**. Highly Efficient Synthesis of Stereodefined Multisubstituted 1,4-Dicyanoand 1-Cyano-1,3-butadienes and Their Reactions with Organolithium Reagents. *Chem. Eur. J.* 13, 6484–6494
- Ziegler, F. E. **1977**. Stereo- and Regiochemistry of the Claisen Rearrangement: Applications to Natural Products Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 10, 227-232.
- Ziegler, F. E., Nangia, A., Schulte, G. **1987**. Synthesis of the 1,3-Dioxolane Ring System of the Trichothecenes Sambucinol and Sporol via a Stereoselective Claisen Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3987-3991.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Bulgaristan'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Erzurum'da tamamladı. 2005 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya ana bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğretimine devam etmektedir.