

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI BİYOAKTİF İNKARVİDİTON VE İNKARVİLLEATON
TÜREVLERİNİN YENİ BİR YÖNTEMLE SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Zekeriya EKİCİ

Enstitü Anabilim Dalı : **KİMYA**
Enstitü Bilim Dalı : **ORGANİK KİMYA**
Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Arif BARAN**

Haziran 2015

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI BİYOAKTİF İNKARVİDİTON VE İNKARVİLLEATON
TÜREVLERİNİN YENİ BİR YÖNTEMLE SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zekeriya EKİCİ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 22 / 06 /2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç.Dr.

Arif BARAN
Jüri Başkanı




Prof.Dr.

Mustafa TAVASLI
Üye



Doç.Dr.

Şule BARAN
Üye



BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Zekeriya EKİCİ

22.06.2015

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocam sayın Doç. Dr. Arif BARAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince büyük desteklerini gördüğüm ve her türlü fedakarlığı gösteren sayın hocalarım doktora öğrencileri Tahir SAVRAN'a, Gökay AYDIN'a ve Arş.Gör. Sedat SEVMEZLER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca çalışmalarım boyunca laboratuvarında tez aşamasındaki yardımları için arkadaşlarım Rüçhan TOPAL'a, Emel KARAKILIÇ'a ve Sümeyye DURMUŞ'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Mehmet DOĞAN, İbrahim YILDIZ, Ümit ÖZHAN, Halit YÜNLÜ, Seyfettin BAHÇECİ, Fatih KAHVE, Semih SAKIZ, Hakan ÖZTÜRK, Ayhan MUSLU, Zübeyir ALMIŞ'a teşekkür ederim.

Değerli aile üyelerime başta ablalarım Fatma BİLİR ve Halime ÇETİN, ağabeyim Ramazan EKİCİ ve ailelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Sonuncusu ve en önemlisi olarak da çalışmalarım boyunca maddi ve manevi açılardan sürekli destek olan, beni bugünlere getiren değerli annem Kamile EKİCİ ve babam Abbas EKİCİ'ye teşekkür ederim.

“Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje no:2014-050-01-058, Proje no: 2014-02-04-003)”

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ŞEMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
SUMMARY.....	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Dimer Doğal Ürünler.....	3
2.1.1. İzolasyon ile elde edilen dimerik bileşikler.....	3
2.1.2. Sentetik oluşan dimerik bileşikler.....	7
2.2. Dimer Doğal Ürünlerin Oluşum Reaksiyonları.....	10
2.2.1. Michael katılma reaksiyonu.....	10
2.2.1.1. Oksa-Michael katılma reaksiyonu.....	11
2.2.2. Aldol reaksiyonu.....	12
2.2.3. Diels-Alder reaksiyonu.....	13
2.2.4. Dimer ürünlerin oluşum mekanizmalarına örnekler.....	14
2.3. Dimer Doğal Ürünlerin Biyoaktiviteleri.....	16
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar.....	17

3.2. Deneysel Çalışmalar.....	17
3.2.1. (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro4,7epidioxyisobenzofuran (26) sentezi.....	18
3.2.2. (3a <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-7-hydroxy-3,3a,7,7a-tetrahydroisobenzofuran-4(1 <i>H</i>)- one(27) sentezi.....	18
3.2.3. 28 ve 29 nolu dimer izomerlerin Sentezi.....	19
3.2.4. 30 ve 31 nolu dimer izomerlerin Sentezi.....	19
3.2.5. (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-4,7-epidioksi izobenzofuran(30)sentezi.....	20
3.2.6. (3a <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-4(1 <i>H</i>)-on (31) sentezi.....	21
3.2.7. 32 ve 33 nolu dimer izomerlerin sentezi.....	21
3.2.8. 34 ve 35 nolu dimer izomerlerin sentezi.....	22
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	24
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.....	29
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	31
KAYNAKLAR.....	32
EKLER.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

^{13}C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
^1H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Ac_2O	: Asetik anhidrit
b	: geniş
bs	: geniş singlet
CC	: Kolon kromatografisi
CDCl_3	: dötero kloroform
CH_3CN	: Asetonitril
d	: dublet
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM, CH_2Cl_2	: Diklorometan, metilen klorür
dd	: dubletin dubleti
ddd	: dubletin dubletin dubleti
der.	: derişik
dm	: dubletin multipleri
E.N.	: erime noktası
ekiv.	: eşdeğer (ekivalent)
Et_3N , TEA	: trietil amin
EtOH	: Etanol
hv	: ışık
IR	: Kızılötesi spektroskopisi
K_2CO_3	: Potasyum karbonat
KBr	: Potasyum bromür
LiAlH_4	: Lityum Alüminyum tetra hidrür
LiCl	: Lityum klorür
m	: multipler
MHz	: Mega hertz

mL	: mililitre
N ₂	: Azot
NaH	: Sodyum hidrür
NaOH	: Sodyum hidroksit
NO	: Nitrik oksit
o.s	: oda sıcaklığı
O ₂	: Oksijen
OAc	: asetat
°C	: santigrat derece
PhI(OAc) ₂	: diasetoksiyodobenzen
ppm	: milyonda bir
q	: kuartet
s	: singlet
sa	: saat
t	: triplet
TBAF	: tetra-n-bütülamonyum florür
TBSCl	: tert-bütildimetilsilil klorür
THF	: tetra hidro furan
TPP	: tetrafenil porpirin
TPP	: tetrafenilporfirin
TsCl	: Tosil klorür
α	: alfa
β	: beta
δ	: kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İnkarviditon 1 ve rengiolon 2 bileşiklerinin yapıları.	4
Şekil 2.2. İnkarviaton 3 yapısı.....	4
Şekil 2.3. İnkarvilleaton 4 yapısı.....	6
Şekil 2.4. Bir flavanoid 5 ve onun dimerik şekli doğal ürün (6).....	6
Şekil 2.5. Bir ksanton 7 ve onun dimerik şekli doğal ürün (8).	7

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. İnkarviaton A 3 için önerilen biyogenetik oluşumlar	5
Şema 2.2. 9 'dan iki diyastereomer dimer molekülün (10 ve 11) oluşumu..	7
Şema 2.3. 2 'den iki dimer molekülün (4 ve 1) oluşumu	8
Şema 2.4. 12 'den iki dimer molekülün (4 ve 1) oluşumu.	9
Şema 2.5. Dimer 14 ve trimer 14a moleküllerin oluşumu.	9
Şema 2.6. α,β -Doymamış sistemlere katılmalar..	10
Şema 2.7. Bir Michael Katılma örneği.....	11
Şema 2.8. Oksa-Michael Reaksiyonu	11
Şema 2.9. Korsistatin 20 sentezi için domino Oksa-Michael/Aldol reaksiyonu.....	12
Şema 2.10. 3-hidroksibütanal eldesi.	12
Şema 2.11. Aldol reaksiyon mekanizması.	13
Şema 2.12. Diels-Alder reaksiyonunda bağ değişimleri.	13
Şema 2.13. Molekül içi Diels-Alder Katılması.....	14
Şema 2.14. 1 ve 4 için önerilen oluşum mekanizmaları	15
Şema 2.15. 10 ve 11 için önerilen oluşum mekanizmaları..	16
Şema 3.1. 26 'nın sentezi.	18
Şema 3.2. 27 'nin sentezi	18
Şema 3.3. 28 'in sentezi	19
Şema 3.4. 29 'un sentezi	19
Şema 3.5. 30 'un sentezi	20
Şema 3.6. 31 'in sentezi	21
Şema 3.7. 32 ve 33 'ün sentezi.....	22
Şema 3.8. 34 ve 35 'in sentezi.....	29
Şema 5.1. 32 ve 33 nolu hedef dimer ürünlerin oluşum mekanizmaları.....	30

ÖZET

Anahtar kelimeler: Dimerleşme, Michael katılması, benzofuranon dimer izomerleri, inkarviditon/inkarvilleaton türevleri

Bazı inkarviditon/inkarvilleaton türevlerinin sentezi için yeni bir yöntem tasarlandı. Öncelikle hedeflenen dimerik doğal ürün türevlerinin sentezi için *cis*-furan dien **29** molekülünden çıkılarak sırasıyla fotooksjenasyon ve dekompozisyon reaksiyonları sonucunda α,β -doymamış 4-hidroksi enon **31** bileşiği monomerik birim olarak elde edildi.

31 nolu bileşiğin oda sıcaklığında ve bazik koşullar altında domino (art arda) oksa-Michael/Michael katılma reaksiyon mekanizmaları üzerinden dimerleştirilmesiyle iki diyastereomerik inkarviditon/inkarvilleaton türevi moleküller (**32** ve **33**) oluşturuldu. Tez çalışmasındaki tüm sentezlenen bileşikler kromatografik ve kristalografik yöntemler ile saflaştırıldı ve onların yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak belirlendi.

SYNTHESIS OF SOME INCARVIDITONE AND INCARVILLEATONE DERIVATIVES WITH A NEW METHOD

SUMMARY

Keywords: Dimerization, Michael addition, benzofuranone dimer isomers, incarviditone/incarvilleatone derivatives

A new method was designed for synthesis of some incarviditone/incarvilleatone derivatives. Previously, for synthesis of targeted dimeric natural product derivatives, the α,β -unsaturated 4-hydroxy enone compound **31** as monomeric unit was obtained starting from *cis*-furan dien **29** as a result of photooxygenation and decomposition reactions, respectively.

Two diastereomeric molecules (**32** and **33**) which are incarviditone/incarvilleatone derivatives were occurred through dimerizing of compound **31** over domino (following one another) oxa-Michael/ Michael addition reaction mechanisms under basic conditions and at room temperature. All synthesized compounds in the thesis study were purified via chromatographic and crystallographic methods and their structures were characterized using spectroscopic techniques.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Doğa, insanoğlunun yararına olacak birçok kimyasal maddeyi sayısız olarak bünyesinde bulundurmaktadır. Tarih boyunca doğadaki hayvanlardan, bitkilerden ve mikroorganizmalardan birçok makro ve mikrokimyasal yapılar elde edilmiş ve bunlardan biyoaktivite gösterenleri çeşitli hastalıkların tedavisi için çoğu zaman kullanıla gelmiştir. Doğal kaynaklardan fermentasyon, bitki ekstraktı izolasyonu gibi yöntemler kullanılarak elde edilen ve biyoaktiveye sahip doğal ürünler ve türevleri ilaç keşfi ve yeni ilaçların geliştirilmesi adına her zaman zengin kaynaklar olmuş ve olmaya devam etmektedir. Öte yandan tüm doğal ürünler ilaç değildir. Sadece onların doğada ve bazı biyolojik süreçler sonucunda oluşmuş olmaları onları ilaç geliştirmede potansiyel adaylar yapmaktadır. Zaten piyasada satılan ilaçların %60'dan fazlası doğal ürün kaynaklıdır [1,2].

Doğal ürünlerin yüksek ihtimalle gösterebilecekleri biyoaktivitelerinden dolayı son zamanlarda doğal ürünler üzerine yapılan araştırmalar, halk arasında tıbbi tedavi amaçlarıyla yaygın olarak kullanılan hayvansal türler ve çoğu kez bitkisel türler üzerinde yoğunlaştırılmıştır. İlgili çalışmalar sonucunda bazen elde edilen doğal ürünlerin ve türevlerinin monomeric yapılar olması yanında aynı türde aynı molekülün dimerik ve/veya trimerik yapılar şeklinde oldukları görülmüştür [3,4,5,6]. Bu durum ilgili biyolojik türlerden izole edilen monomerik doğal ürünün ortamdaki fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal koşulların etkisiyle dimerleştiğini ve/veya trimerleştiğini göstermektedir. Dimerleşmelerin moleküllerarası ve/veya molekül içi Michael/Oxa-Michael/Aldol/Diels-Alder Katılma reaksiyon mekanizmaları üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir [7,8,9]. Son yıllarda dimerleşme reaksiyonları üzerinden biyobenzer doğal ürün sentezleri oldukça ilgi çekmektedir. Elde edilen doğal ürün türevlerinin gösterdikleri biyoaktiviteleri ise yapılan çalışmaları daha da değerli hale getirmektedir [10].

Yapılan bu çalışmada α,β -doymamış bir benzofuran bileşiğinin bazik reaksiyon şartlarında ve oda sıcaklığında veya düşük sıcaklıklarda dimerleşmesi ve oluşan dimerik doğal ürün türevlerinin kimyasal incelenmesi yer almaktadır. Çalışmadaki ürünlerin ılımlı şartlarda dimerleştiği yapılan literatüre araştırması çerçevesinde anlaşılmıştır. Ayrıca elde edilen dimerik izomerlerin daha önce de tıbbi bazı bitkilerden izole edildiği görülmüştür. Dolayısıyla bu tez çalışmasında bazı doğal ürünlerin türevleri niteliğinde moleküllerin sentezleri ve yapısal değerlendirmeleri literatür ile karşılaştırılmalı olarak ele alınmıştır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

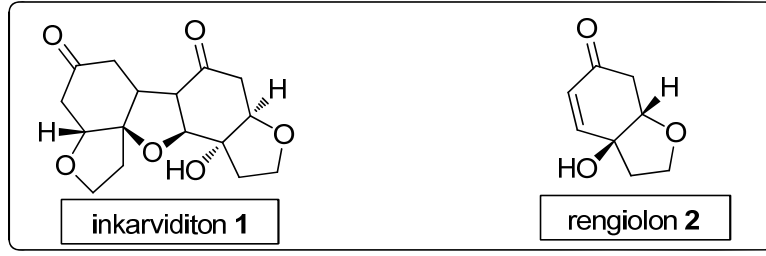
2.1. Dimer Doğal Ürünler

Dimerleşmiş doğal ürünler sahip oldukları geniş çaptaki biyolojik profillerinden dolayı son zamanlarda kimyacılar tarafından oldukça ilgi çekmektedir. Ayrıca bu doğal ürünlerin gerek dimerleşerek oluşmuş olmaları gerekse büyüleyici yapısal iskeletleri ve sentetik olarak elde edilebilme potansiyelleri onları sentetik kimyacıların hedefleri haline getirmiştir [11,12].

Önceleri bazı tıbbi bitkilerden izole edilerek elde edilen doğal dimerik ürünlerin monomerlerinin de aynı bitkilerden elde edildiği rapor edilmiştir [3]. Buradan esinlenerek doğal dimerik ürünlerin monomerlerinin bazı sentetik tasarımlar ile eldesi ve bunların bazı reaksiyon şartlarında dimerleştirilerek sentetik doğal dimer ürünler oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalarda ilgili ürünlere ait elde edilen sonuçlar kimyasal ve biyolojik yöntemler ile incelenip değerlendirilerek çalışmalardaki moleküllerin karakterizasyon verileri rapor edilmiştir [11,12,13].

2.1.1. İzolasyon ile elde edilen dimerik bileşikler

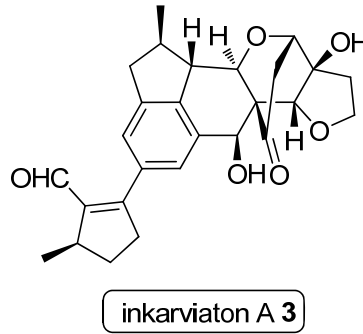
Çin'in Yunnan ve Sichuan bölgelerinde geniş şekilde dağılmış, trampet şeklinde kümelenmiş çiçekleri olan *Incarvillea delavayi* türünden dimerik formda inkarviditon **1** olarak isimlendirilen yeni bir benzofuranon türevi izole edilmiştir. Ayrıca yine aynı bitkiden inkarviditon'un monomer birimi olarak rengiolon **2** bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.1).



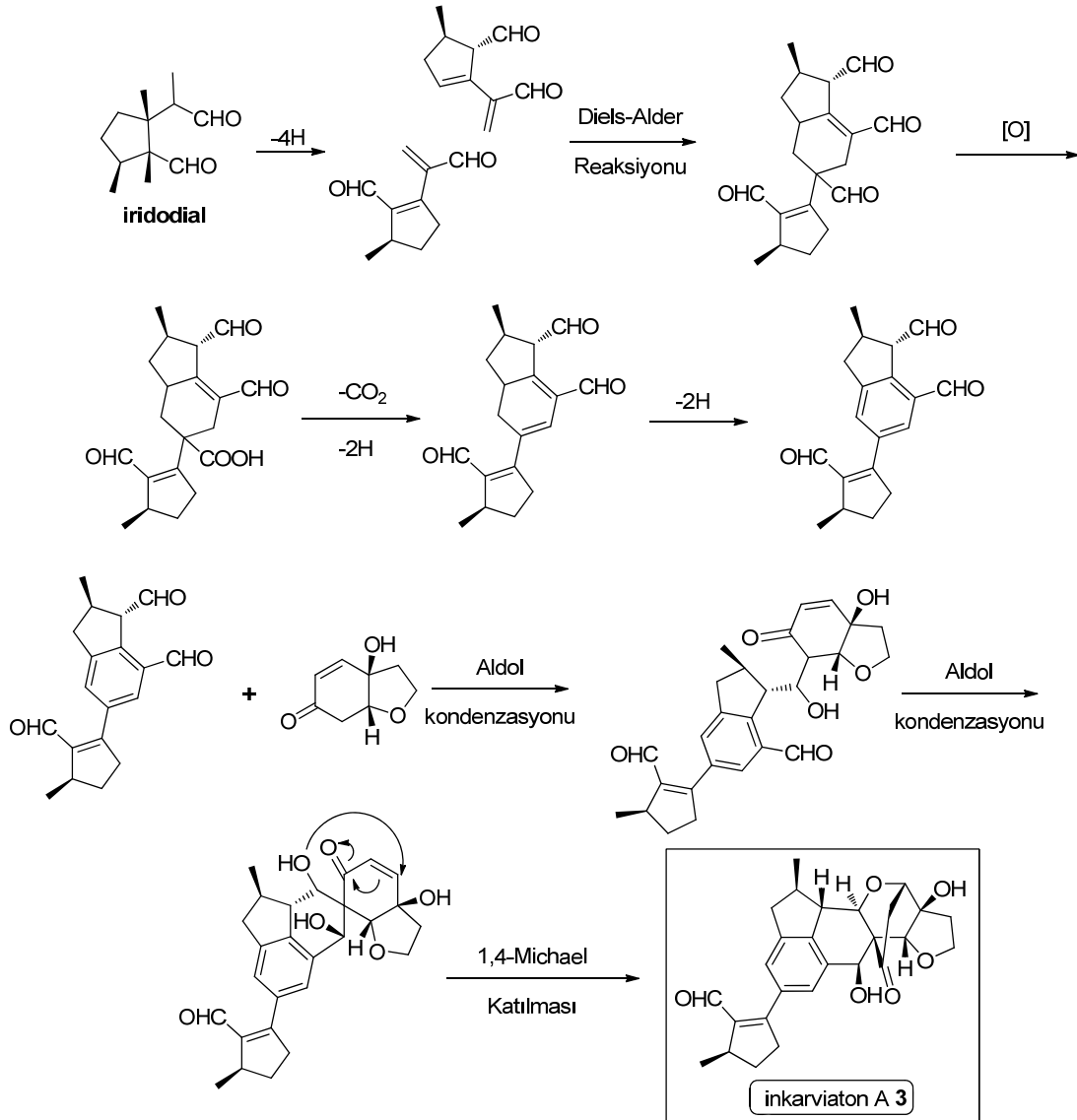
Şekil 2.1. İnkaviditon 1 ve rengiolon 2 bileşiklerinin yapıları

Çin halk tıbbında geniş olarak kullanılan ve Bignoniaceae ailesi içinde yer alan olan *Incarvillea* türlerinin daha önceki kimyasal araştırmalarında da birçok biyoaktif doğal ürüne ulaşılmıştır. Bundan başka dimerik doğal ürün inkarviditon ve onun monomeri rengiolon'un çeşitli hücre tipleri üzerinde sitotoksik aktivite gösterdikleri yine bu çalışmada rapor edilmiştir [3].

Yine *Incarvillea delavayi* türü üzerinden devam edilen araştırmalarda bu bitkinin EtOH ekstraktlarından yapısal olarak dimerik dehidro iridodial ve benzofuranon tipi yapıların birleşmesinden oluşan eşsiz ve kompleks inkarvaton A 3 isimli doğal ürün izole edilmiştir (Şekil 2.2). İnkarvaton A 3 için Şema 2.1'de gösterildiği gibi biyogenetik bir oluşum önerilmektedir [5].

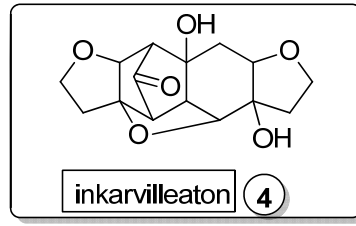


Şekil 2.2. İnkarvaton 3 yapısı



Şema 2.1. İnkarviaton A 3 için önerilen biyogenetik oluşumlar

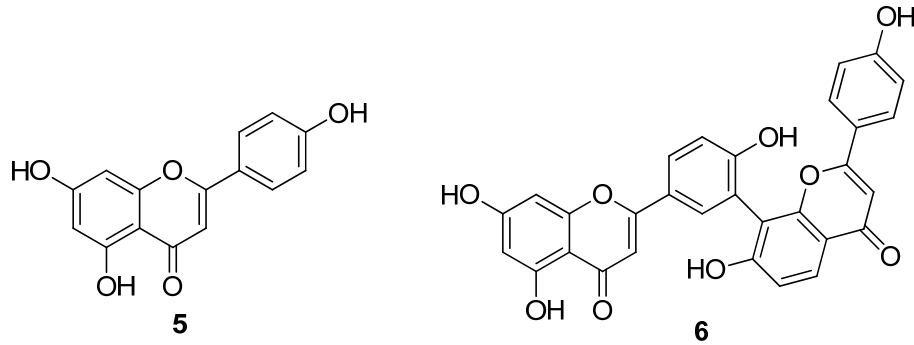
Incarvillea youngusbandii bitkisi, Çin'in Tibet bölgelerinde halk tarafından baş dönmesi (sersemlik), kansızlık ve kadınlardaki süt eksikliği gibi rahatsızlıklarda geleneksel olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Yakın zamanda bu bitkiden inkarvilleaton 4 olarak adlandırılan rasemik dimerik sikloheksiletanoid türevi doğal ürün izole edilmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. İnkervilleaton 4 yapısı

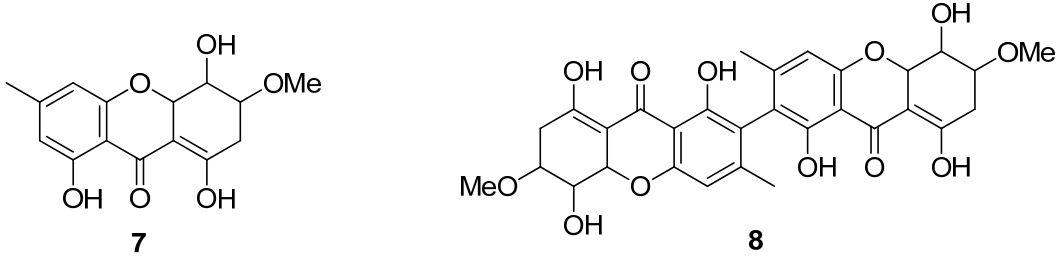
Incarvillea cinsi bitkilerin daha önce rapor edilen anti-nosiseptif (ağrı kesici) ve anti-enflamatuar (iltihap önleyici) aktiviteler göz önüne alınarak nitrik oksit (NO) üretimine karşı inkarvilleaton'un enantiyomerleri ayrı ayrı test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar her iki izomerin NO yayılımını inhibe ettiği görülmüş ve bunlar NO yayılım inhibitörü olarak nitelendirilmiştir. İltihap oluşumlarında NO önemli bir role sahip olduğundan NO yayılımını inhibe eden maddeler iltihaplı hastalıklarda güçlü iyileştirici etkilere sahiptir. Dolayısıyla inkarvilleaton 4, anti-enflamatuar aktivite gösteren bir madde olarak bu çalışmada karakterize edilmiştir [13].

İkincil metabolitlerin yani doğal ürünlerin önemli sınıflarından biri olan flavonoidlerde de dimerik formlarda ürünler oluşabilmektedir.



Şekil 2.4. Bir flavanoid 5 ve onun dimerik şekli doğal ürün (6)

Selaginella tamariscina türü bitkiden 5'in dimerik versiyonu amentoflavon 6 izole edilmiştir. 6, çeşitli fungal patojenlere karşı iyi inhibitör aktivite göstermiştir (Şekil 2.4). Bu durum bu bileşiğin (6) geniş spektrumlu antibiyotik potansiyeli olduğunu göstermektedir [2].



Şekil 2.5. Bir ksanton **7** ve onun dimerik şekli doğal ürün (**8**)

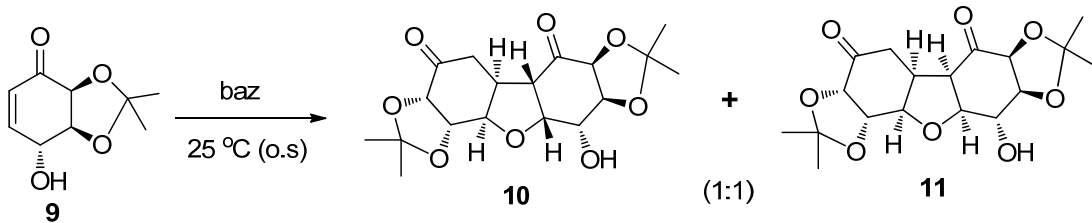
Doğal ürün sınıflarından olan bir ksantonun **7** dimerik şekli ascherksanton **8**, bir patojenik mantar türü *Aschersoniasp.*'den izole edilen ve anti-kanser aktiviteye sahip doğal bir üründür (Şekil 2.5) [10].

Dimerik doğal ürünlerle ilgili literatürde yukarıdaki çalışmalara benzer birçok çalışmaya yer verilmiştir. Bu çalışmalardaki ilgili dimerik ürünler kimyasal yöntemlerle izole edilmiş ve spektral tekniklerle yapıları aydınlatıldıktan sonra bir çoğunda onların biyoaktiviteleri tespit edilerek rapor edilmiştir [14,15,16-23].

2.1.2. Sentetik oluşan dimerik bileşikler

Son zamanlarda bazı dimerik doğal ürünlerin ilgi çeken moleküler mimari yapıları ve belirgin olarak gösterdikleri bazı biyolojik aktivitelerinden dolayı onlar sentez çalışan kimyacılar tarafından oldukça ilgi görmekte ve çalışmalar biyobenzer ürünlerin sentezleri üzerine yoğunlaştırılmaktadır.

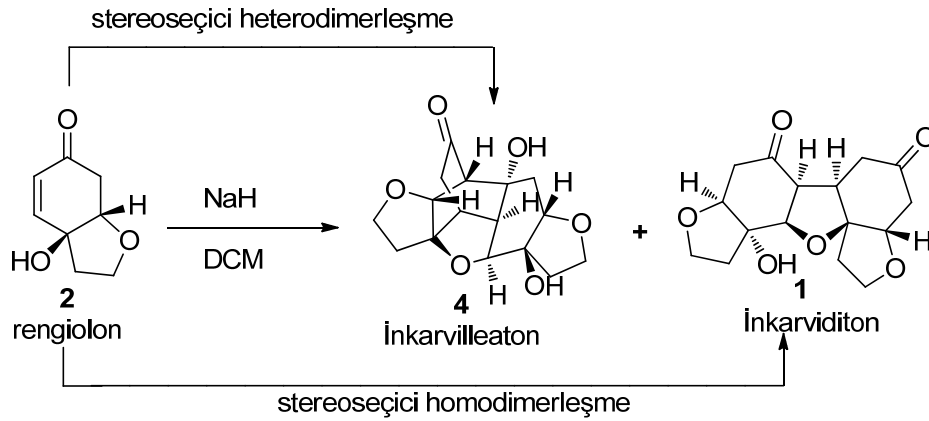
(±)-*trans,cis*-4-hidroksi-5,6-di-*O*-isopropilidensikloheks-2-en-1-on **9** oda şartlarında ve baz varlığında basit bir şekilde dimerleşmiş ve **9**'un iki diyastereomerik dimer ürünü (**10** ve **11**) elde edilmiştir (Şema 2.2).



Şema 2.2. **9**'dan iki diyastereomer dimer molekülün (**10** ve **11**) oluşumu

Bu dimerlerin oluşumları art arda bir çift Michael Katılması üzerinden gerçekleştiği öngörülmektedir. Önce alkol/alkoksitinenon bileşiğine moleküller arası katılması olmuştur. Ondan sonra enol/enolatın ortamda kalan enon yapısına molekül içi katılması gerçekleşmektedir. Böylece meydana gelen üçlü halkalaşmayla merkezde tetrahidrofuran (THF) halkası oluşarak dimerleşme sonuçlanmıştır [24].

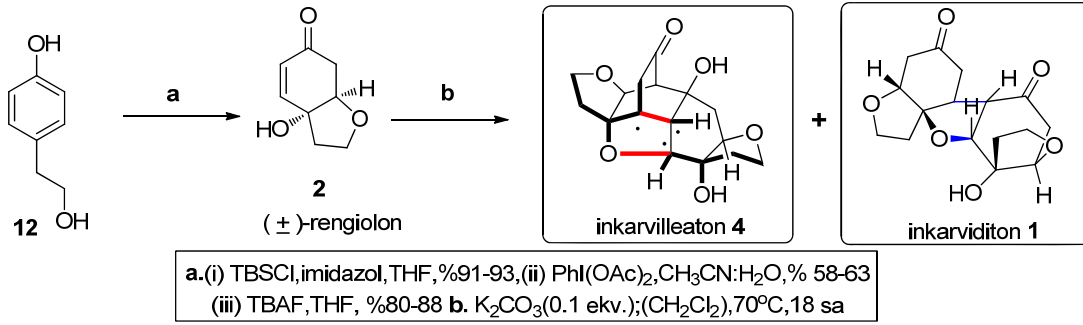
Daha önce izolasyon ile elde edilen rengiolon **2** bileşiğinden yüksek derecede stereoseçici hetero- ve homodimerleşme yoluyla tek adımda inkarvilleaton **4** ve inkarviditon **1** bileşiklerin kısa bir biyobenzer total sentezi tanımlanmıştır (Şema 2.3).



Şema 2.3. 2'den iki dimer molekülün (4 ve 1) oluşumu

1 ve **4**'ün moleküller arası ve molekül içi oksa-Michael/Michael/Diels-Alder/Aldol katılma reaksiyonları üzerinden oluştukları ileri sürülmektedir. Ayrıca elde edilen dimerik ürünler biyogenetik olarak birbirleri ile bağlantılı moleküller olup biyoaktivite potansiyelleri olan doğal ürün türevi bazik koşullarda ve oda sıcaklığında dimerleşmiş bileşiklerdir [12].

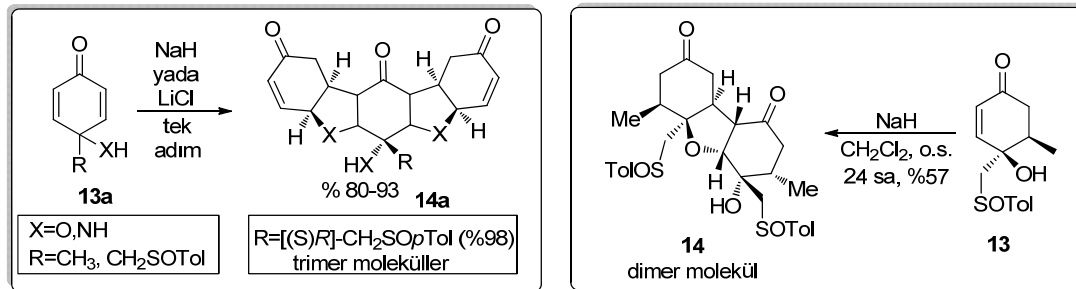
Rasemik inkarviditon **1** ve inkarvilleaton **4** doğal ürünlerin sentezlerinin hedeflendiği bir çalışmada yine çıkış bileşiği olarak rengiolon kullanılmıştır. Bunun öncelikle ticari olarak ulaşılabilen fenol **12** bileşiğinden çıkılarak üç adımda rasemik rengiolon **2** sentezlenmiştir. **2**, bazik reaksiyon koşullarında (K_2CO_3) ve 70 °C'de dimerleştirilerek hedef **4** ve **1** nolu ürünler elde edilmiştir (Şema 2.4).



Şema 2.4. **12**'den iki dimer molekülün (**4** ve **1**) oluşumu

4 ve **1** bileşiklerinin rengiolon **2**'un homokiral dimerleşmesi ile bir dizi domino oksa-Michael/ Michael katılma reaksiyonu sonucu rasemik inkarviditon **1** oluşturulmuştur. Diğer yandan **2**'nin heterokiral dimerleşmesi ile yine bir dizi domino oksa-Michael/Michael/Aldol reaksiyonu sonucunda rasemik inkarvilleaton **4** elde edilmiştir [11, 25].

Yakın zamanda, yüksek derecede diyastereoseçici yol ile kinollerin ve kinaminlerin (**13a**) bazik şartlarda tek adımda dimerleşmesi (**14**) ve trimerleşmesi (**14a**) rapor edilmiştir (Şema 2.5).



Şema 2.5. Dimer (**14**) ve trimer (**14a**) moleküllerin oluşumu

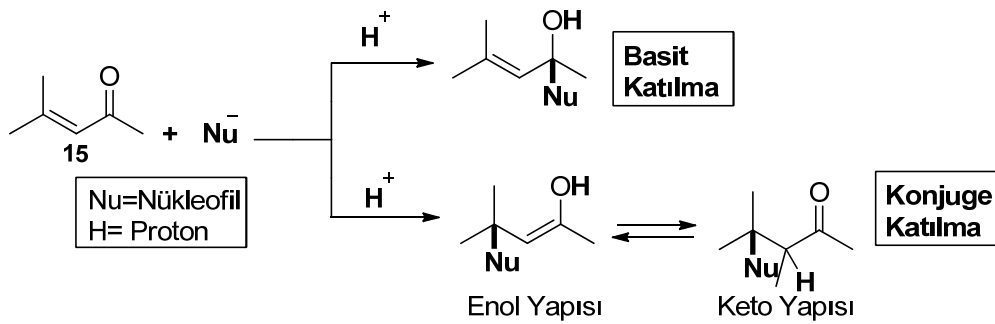
Kinoller NaH varlığında oda sıcaklığında trimerleştirilirken kinaminler LiCl ile reflüks sıcaklığında trimerleştirilmiştir. Oluşan pentasiklik yapıdaki trimerlerin yüzdelerinde kinol ve kinamin maddelerinde (**13a**) bulunan sülfoksit birimlerinin önemli rolü olduğu yapılan denemeler sonucunda anlaşılmıştır. Konjuge katılma reaksiyonları üzerinden 4-hidroksi α,β -doymamış enon bileşiğinden **13** NaH varlığında tek diyastereoizomer dimer ürünü **14** yüksek oranda stereoseçici ve etkili bir yol ile oluşmaktadır [26,27].

2.2. Dimer Doğal Ürünlerin Oluşum Reaksiyonları

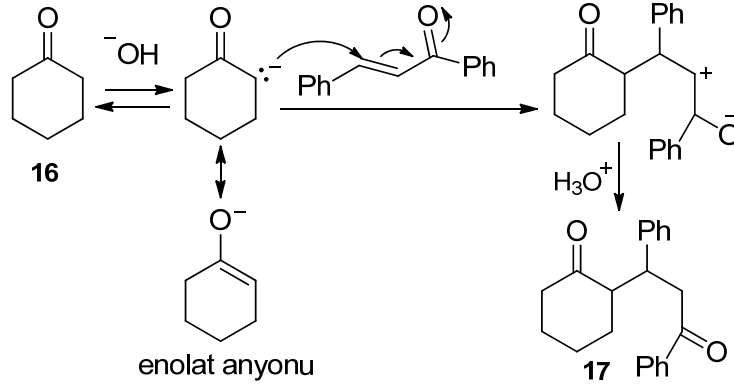
Dimer doğal ürünlerin oluşumlarının literatürde çoğunlukla Michael katılma, oksa-Michael katılma, Diels-Alder [4+2] katılma ve aldol reaksiyonlarının mekanizmaları üzerinden stereoseçici olarak gerçekleştiği rapor edilmektedir [7,8,9,11,12,24,25,26,27,28].

2.2.1. Michael katılma reaksiyonu

α,β -doymamış aldehitler ve ketonlar bir nükleofilik reaktifle iki yolla tepkime verebilirler. Basit bir katılma, yani bir nükleofilin, karbonilin ikili bağına katılması ile veya konjuge katılmayla tepkime verebilirler (Şema 2.6).

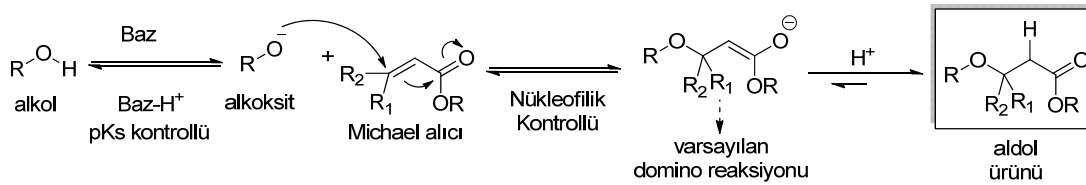


Enolat anyonlarının α,β -doymamış karbonil bileşiklerine (**15** gibi) konjuge katılmaları genellikle Michael Katılmaları olarak bilinmektedir. Konjuge katılma ise daha zayıf nükleofiller kullanıldığı zaman tercih edilmektedir. Aşağıda sikloheksanonun bir α,β -doymamış karbonil bileşiğine katılması gösterilmiştir [29] (Şema 2.7).

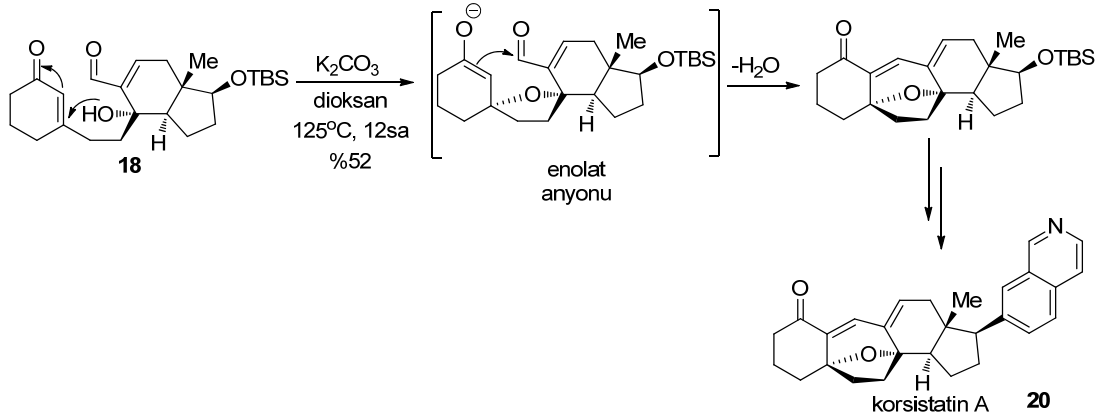


2.2.1.1. Oksa-Michael katılma reaksiyonu

Alkollerin α,β -doymamış sistemlere konjuge katılması olarak tanımlanabilir. Özellikle domino reaksiyonlarla birleştiğinde heterosiklik bileşiklerin ve doğal ürünlerin eldelerinde Oksa-Michael Katılmasının büyük ölçüde ve sıklıkla önemli rolü olabilmektedir [7,8,9].

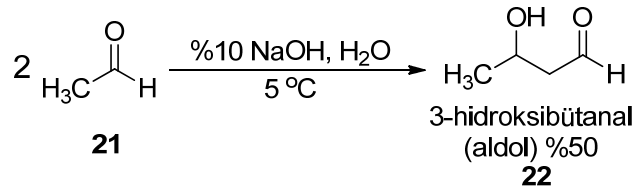


Okso- veya oksi-Michael isimleri ile de anılan bu reaksiyonda bazik ortam koşullarında alkolün alkoksit iyonuna dönüşerek Michael alıcı α,β -doymamış konjuge bileşiklere nükleofilik kontrollü olarak katılması gerçekleşmektedir. Bundan sonra asitleştirilen reaksiyon ortamında domino aldol reaksiyonu gerçekleşerek aldol ürünü oluşmaktadır (Şema 2.8). Aşağıda doğal bir ürün olan korsistatin **20** sentezi için domino oksa-Michael/Aldol reaksiyon örneği verilmiştir [30,31] (Şema 2.9).

Şema 2.9.Korsistatin **20** sentezi için domino Oksa-Michael/Aldol reaksiyonu

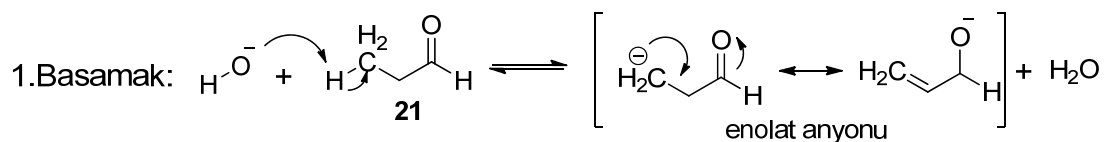
2.2.2. Aldol reaksiyonu

Enolat anyonlarının aldehit ve ketonlara katılmasıdır. Asetaldehit **21**, seyreltik sodyum hidroksit ile oda sıcaklığında veya altında 3-hidroksibütanalı **22** oluşturan bir dimerleşme meydana getirir (Şema 2.10). 3-hidroksibütanal hem aldehit hem de alkol olduğundan ‘aldol’ adı verilir. Gerçekleşen tepkimeye de Aldol Reaksiyonları denilmektedir. Aldol için olan mekanizmada α -hidrojenlerinin asitliği ve karbonil gruplarının nükleofilik katılmaya uğrama eğilimi iki önemli özellik olarak ortaya çıkmaktadır.

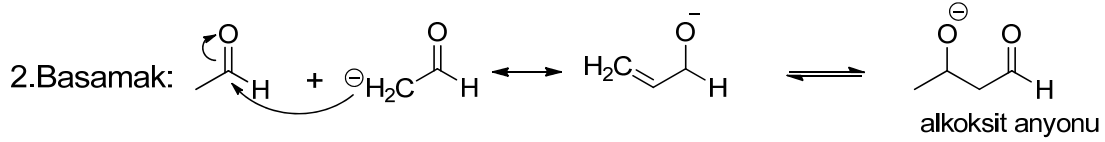


Şema 2.10. 3-hidroksibütanal eldesi

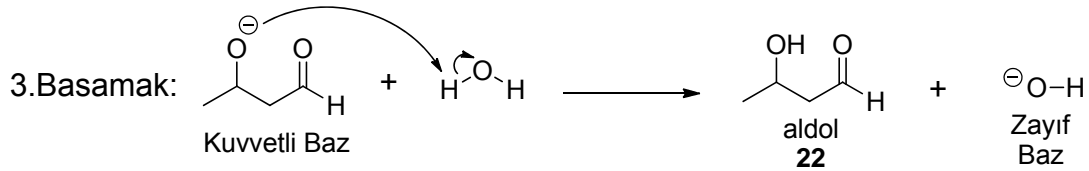
Reaksiyon için mekanizma aşağıda Şema 2.11’deki gibidir [29].



Bu basamakta baz (OH^- iyonu) asetaldehitin α -karbon atomundan bir protonu, rezonans kararlı enolat anyonu vermek üzere uzaklaştırır.



Enolat anyonu daha sonra bir nükleofil olarak (bir karbanyon gibi) davranır ve ikinci asetaldehitin karbonil karbonuna atak yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur.

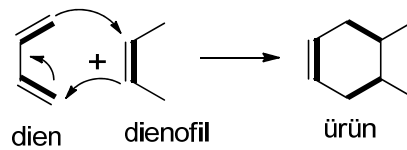


Alkoksit anyonu bir su molekülünden bir proton alarak aldölü oluşturur.

Şema 2.11. Aldol reaksiyon mekanizması

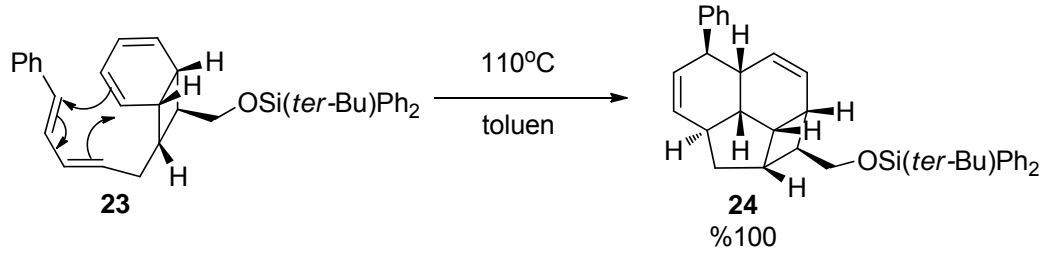
2.2.3. Diels-Alder reaksiyonu

Dienlerin 1,4-siklokatılma tepkimesidir. Genel olarak tepkime, dienofil (dien seven) olarak adlandırılan bir ikili bağ içeren bileşik (2π elektron sistemi) ve bir konjugedien (4π elektron sistemi) arasında meydana gelir. Bu reaksiyonda ürünler genelde katılma ürünü olmaktadır. σ bağları genellikle π bağlarından kuvvetli olduğundan ürünün oluşumu genellikle enerji olarak desteklenir, fakat çoğu Diels-Alder reaksiyonu tersinirdir.



Şema 2.12. Diels-Alder reaksiyonunda bağ değişimleri

Doğal ürünlerin oluşumunda genellikle molekül içi Diels-Alder reaksiyonları gerçekleşmekte olup buna bir örnek aşağıda gösterilmiştir [29,32]. Bu reaksiyonda oluşan ürün endiantrik asitlerin (A-D) eldesinde ara ürün olarak kullanılan maddedir (Şema 2.13).



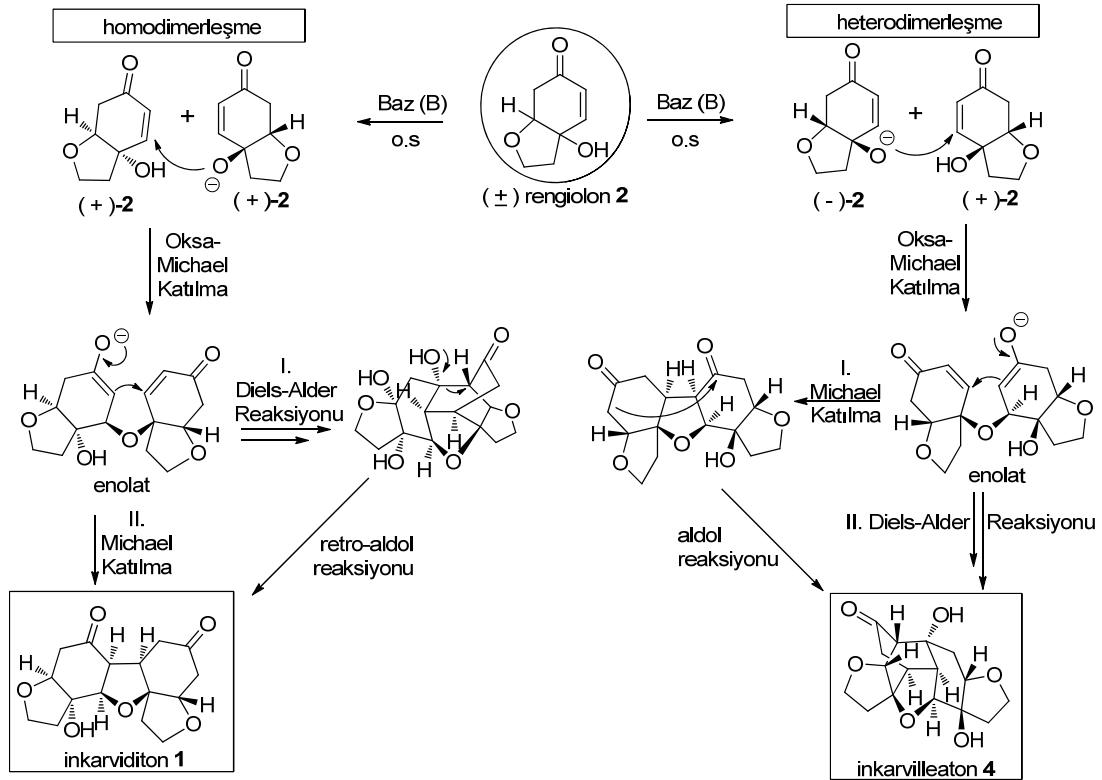
Şema 2.13. Molekül içi Diels-Alder katılması

2.2.4. Dimer ürünlerin oluşum mekanizmalarına örnekler

Literatürde geçen dimerik doğal ürünlerin oluşumları çoğunlukla Michael, oksa-Michael, Aldol ve Diels-Alder katılma reaksiyon mekanizmaları üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmektedir [7,8,9,11,12,24,25,26,27,28,30,31,32]. Bu adı geçen reaksiyonlar genellikle ılıman şartlarda yani oda sıcaklığında veya düşük sıcaklıklarda çoğu kez baz varlığında olmaktadır. Bazen bu reaksiyonlar moleküller arası bazen de molekül içi etkileşimler ile gerçekleşmekte ve ard arda yani domino etkili zincir reaksiyonlar meydana gelmektedir [25].

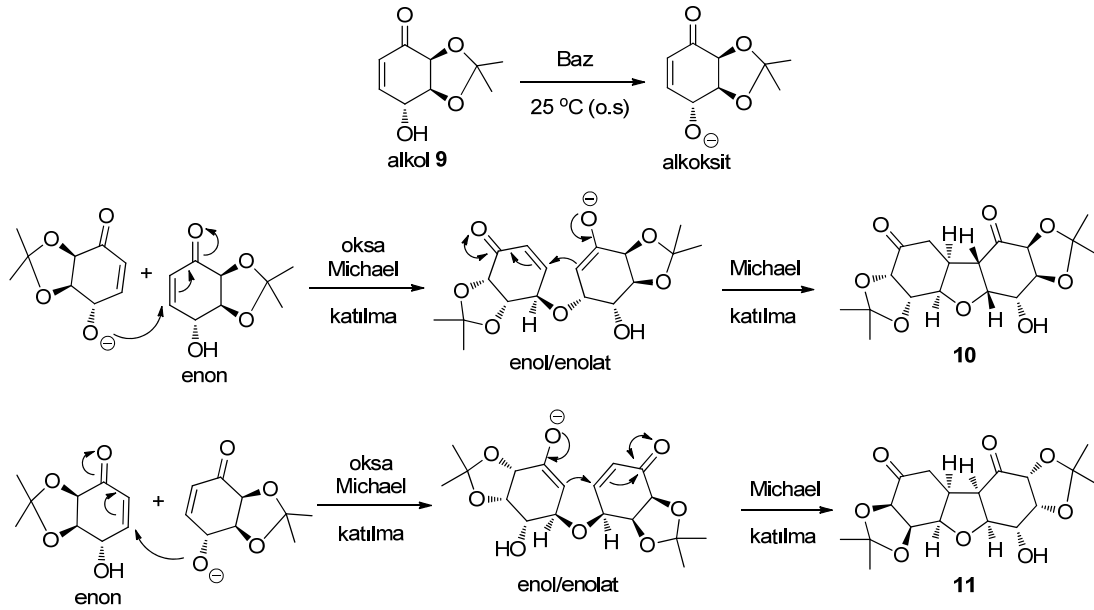
Yukarıda sözü edilen reaksiyonlar ile oluşan bazı dimerik doğal ürünlere ait literatürden birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

Monomerik doğal ürün rengiolon **2** bileşiğinin heterodimerleşme yoluyla inkarvilleaton **4** ve homodimerleşme yoluyla inkarviditon **1** doğal dimerik ürünlerin oluşum mekanizmaları aşağıda gösterildiği gibidir (Şema 2.14) [12].



Şema 2.14. 1 ve 4 için önerilen oluşum mekanizmaları

4-hidroksi *cis*-ketal enon **9** bileşiğinden öncelikle bazik ortamda ve oda sıcaklığında alkoksit iyonu oluşmuştur. Reaksiyon ard arda bir çift Michael katılması şeklinde gerçekleşir. Öncelikle reaksiyon karışımında alkoksit iyonu (baz) nükleofil olarak ortamdaki enona moleküller arası oksa-Michael katılma mekanizması üzerinden katılarak **10** oluşur. Ondan sonra ortamda oluşan enol/enolat iyonu kendi üzerindeki enon yapısına molekül içi Michael katılma mekanizmasıyla katılarak diğer dimerik izomeri **11** verir (Şema 2.15) [24].

Şema 2.15. **10** ve **11** için önerilen oluşum mekanizmaları

2.3. Dimer Doğal Ürünlerin Biyoaktiviteleri

Tüm doğal ürünler genel itibariyle biyoaktivite gösteren eşsiz ve büyüleyici moleküllerdir. Başlangıçta çoğu kez tıbbi bitkilerden izole edilerek elde edilen dimerik bileşiklerin anemi (kansızlık), sersemlik (halsizlik), enflamatuvar (iltihaplı) hastalıklar, nosiseptiv (sinirsel ağrı) hastalıkları ve kadınlarda süt eksikliği gibi rahatsızlıklarda iyileştirici etkilerinin olduğu rapor edilmiştir [3,5,12,13]. Bazı kaynaklarda ise dimerik bileşiğin farklı hücreler üzerinde sitotoksik etkilerinin olduğu belirlenmiştir [3].

Diğer yandan birçok bilinen doğal ürün sınıflarının dimerik şeklinde olanlarının anti-bakteriyal, anti-mikrobiyal, anti-fungal, anti-tümör, anti-viral, anti-ülser, anti-diyabet, anti-enflamatuvar, anti-nosiseptiv, antibiyotik, anti-HIV ve anti-kanser gibi biyolojik aktiviteleri gösterdikleri rapor edilmiştir [1,2,10,14,15-23].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 ve Bibby marka döner buharlaştırıcı cihazı kullanıldı. Tartımlar Shimadzu marka terazi de yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

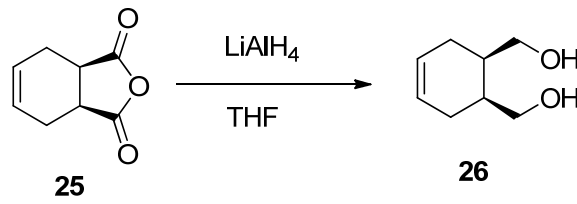
NMR spektrumları VARIAN Marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi.

3.2 Deneysel Çalışmalar

Stereospesifik olarak bazı dimerik doğal ürünlerin türevlerinin sentezlerini gerçekleştirmek için ticari anhidrit **25** öncü maddesinden çıkılarak bir dizi reaksiyon basamakları tasarlanıp dien **29** sentezlendi. Öncelikle dien molekülüne fotooksijenasyon reaksiyonu ve sonra oluşan endoperoksit ürününe **30** trietilamin ile dekompozisyon reaksiyonu uygulanmış elde edilen 4-hidroksi- α,β -doymamış siklik benzofuranon bileşiği **31** hedef doğal dimerik ürün türevlerinin monomeri olarak eldesiyle çalışmaya başlanmıştır.

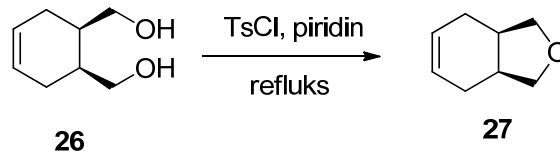
3.2.1. (1*R*,2*S*)-siklohekz-4-en-1,2-diildimetanol (**26**) sentezi



Şema 3.1. **26**'nın sentezi

2500 mL'lik çift boyunlu yuvarlak dibli kuru bir balon içinde LiAlH_4 (20.58 g, 542.24 mmol, 1.1 ekiv.) yaklaşık 600 ml THF ile 0°C 'da çözüldü. 500 mL tek boyunlu bir balon içinde yaklaşık 450 mL kuru tetrahidrofuran (THF) kullanılarak *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftalikanhidrit **25** (75.00 g, 492.94 mmol) çözüldü 500 mL damlatma hunisine eklendi. Daha sonra (N_2) gazı ile inert yapılan 0°C 'deki reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra reaksiyon refluks sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Refluks bitiminde reaksiyon balonu 0°C 'ye soğutuldu ve son ürün karşımı derişik Na_2SO_4 çözeltisi ile yavaş yavaş hidroliz edildi. Hidrolizle beyazlaşan ham ürün THF ile 5, 6 defa süzülüp, çözücü evaporatörde uçuruldu. Böylece reaksiyon ürünü DCM içinde Na_2SO_4 üzerinde kurutulup düşük basınçta buharlaştırıldı. Sonuçta siklohekz-4-en-1,2-diildimetanol **26** (68.00 g, 478.21 mmol, % 97) renksiz açık sarı vizkoz sıvı bir madde olarak elde edildi (Şema 3.1).

3.2.2. (3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hekzahidroisobenzofuran (**27**) sentezi



Şema 3.2. **27**'nin sentezi

Siklohekz-4-en-1,2-diildimetanol **26** bileşiği (10.00 g, 70.33 mmol) 45 mL piridin ile 250 mL'lik çift boyunlu balon içinde çözüldü. Karışım hızlı şekilde refluks olmaya başlayıncaya kadar geri soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon karşımı şiddetli refluks olurken, 20 mL piridinde çözülmüş TsCl (16.76 g, 87.91 mmol, 1.25

ekiv.) damlatma hunisi ile damla damla eklendi. TsCl bitince 3-4 saat süre daha ilave olarak reflukse devam edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı 15 mL der.H₂SO₄, 20 g parçalanmış buz içerisine ilave edildi. Buzlu karışım dietileter (2x200 mL) ile ekstrakte edildi. Sonra organik fazlar (Eter) toplanıp tuzlu su (2x150 mL) ile yıkandı ve toplanan tüm organik fazlar MgSO₄ ile kurutulularak süzgeç kağıdında süzüldü. Çözücünün (eter) evaporatörde uçurulmasıyla (3a*R*,7a*S*)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran **27** (8.52 g, 68.61 mmol) % 97.6 verim ile açık sarı bir sıvı olarak elde edildi (Şema 3.2) [33].

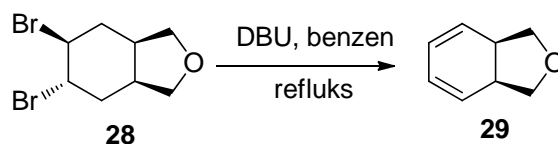
3.2.3. (3a*R*,5*S*,6*S*,7a*S*)-5,6-dibromooctahidroisobenzofuran (**28**) sentezi



Şema 3.3. **28**'in sentezi

250 mL yuvarlak dibli tek boyunlu bir balonda ve 0 °C'de 120 mL diklormetanda (DCM) ile çözülen (3a*R*,7a*S*)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroisobenzofuran **27** (7.00 g, 56.37 mmol) çözeltisine 75 mL DCM'de çözülmüş Br₂ (9.91 g, 62.01 mmol, 1.1 ekiv.) damla damla aynı sıcaklıkta ilave edildi. İlave bitince oda sıcaklığına gelen reaksiyon 12 saat daha karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra ortamdaki çözücü uçuruldu ve ürün (3a*R*,5*S*,6*S*,7a*S*)-5,6-dibromooctahidroisobenzofuran **28** (14.88 g, 52.40 mmol, %93) açık sarı katı maddeye 0 °C'de eterde kristallendirilerek ulaşıldı (Şema 3.3).

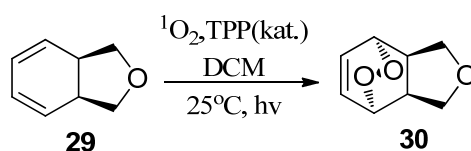
3.2.4. (3a*R*,7a*S*)-1,3,3a,7a-tetrahidroisobenzofuran (**29**) sentezi



Şema 3.4. **29**'un sentezi

(3a*R*,5*S*,6*S*,7a*S*)-5,6-Dibromooctahidroisobenzofuran **28** (26.1 g, 91.91 mmol), oda sıcaklığında susuz benzen ile 500 mL balon içerisinde çözüldü. Aynı sıcaklıktaki homojen karışıma DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en) (34.98 g, 229.76 mmol, 2.5 ekiv.) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında bir gece refluks edildi ve sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş su (200 mL) içine döküldü. Önce su (3 x 200 mL), sonra da doymuş NaHCO₃ (2 x 150 mL) çözeltisi ile yıkandı. Toplanan organik (benzen) fazları MgSO₄ varlığında kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurularak açık kahverengi sıvı (3a*R*,7a*S*)-1,3,3a,7a-tetrahidroisobenzofuran **29** (10.9 g, 89.22 mmol % 97) elde edildi (Şema 3.4) [33].

3.2.5. (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-4,7-epidioksiizobenzofuran (**30**) sentezi

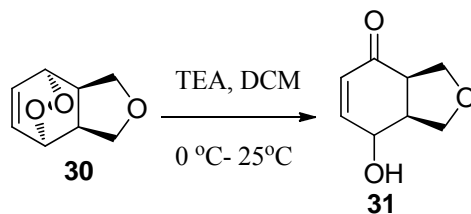


Şema 3.5. **30**'un sentezi

250 mL'lik ceketli ve soğutmalı yuvarlak dibli bir balon içinde (3a*R*,7a*S*)-1,3,3a,7a-tetrahidroisobenzofuran **29** (3.57 g, 29.22 mmol), NaHCO₃ ile nötrleştirilen 250 mL metilen klorür (CH₂Cl₂) ile çözüldü. Katalitik miktarda (~120 mg) tetrafenilporpirin (TPP) ilave edildi. 500 W'lık bir projeksiyon lambası altında karışan çözelti ortamından 12 saat boyunca oksijen gazı geçirildi. Bu süre sonunda, düşük sıcaklıkta ve vakumda reaksiyonun çözücüsü uçuruldu, geri kalan madde eterde kristallendirildi ve sonuçta renksiz kristal (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-4,7-epidioksiizobenzofuran **30** (3.21 g, 20.82 mmol) % 71 verimde oluştu (Şema 3.5).

3.2.6. (3aR,7aS)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-4(1H)-on (31)

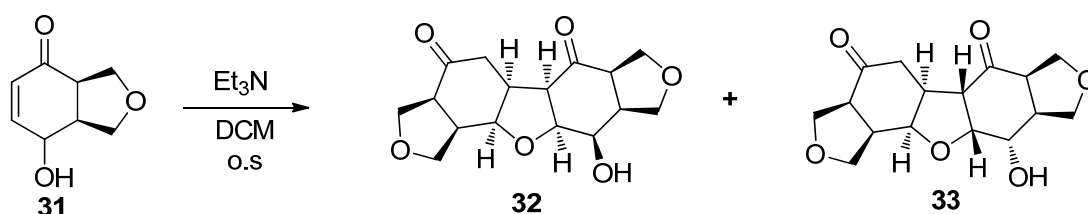
sentezi



Şema 3.6. 31'in sentezi

(3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-4,7-epidoksiizobenzofuran **30** (3.25 g, 21.08 mmol) diklorometan içinde buz banyosunda (0 °C'de) karıştırırken tritil amin (TEA) (1.07 g, 1.46 mL, 10.54 mmol, 0.50 ekiv.) yavaş yavaş ilave edildi. Bir gece boyunca reaksiyon karıştıktan sonra 25 °C'de evaporatörde çözücü (DCM) uçuruldu. Kolon kromatografisi (CC) ile (Hekzan:Etil asetat; 1:1) saflaştırılarak (3aR,7aS)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-4(1H)-on **31** (2.32 g, 15.05 mmol, % 71) açık sarı sıvı olarak elde edildi (Şema 3.6).

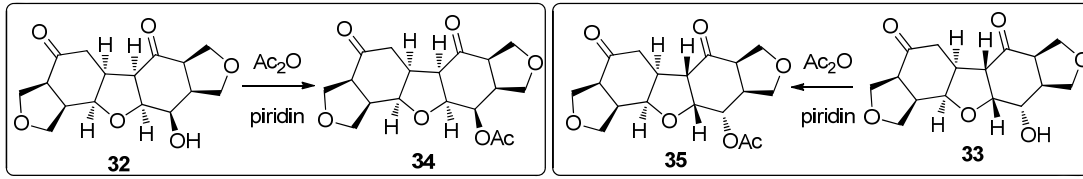
3.2.7. 32 ve 33 nolu dimer izomerlerin sentezi



Şema 3.7. 32 ve 33'ün sentezi

(3aR,7aS)-7-hidroksi-3,3a,7,7a-tetrahidroizobenzofuran-4(1H)-on **31** (2.00 g, 12.97 mmol) DCM içinde trietilamin (Et₃N) (0.66 g, 0.90 mL, 6.49 mmol, 0.50 ekiv.) varlığında 2 gün boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon ortamındaki maddenin katılaştığı görüldü. Yapılan NMR analizleri sonucunda ve literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında **31** nolu maddenin birbirine katılarak dimerik ürünler (**32** ve **33**) oluşturduğu anlaşılmıştır. İzomer karışımı kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak DCM ile elüsyonu sonucunda izomerler katı olarak ayrılıp saflaştırıldı (**32**: 0.92 g, mmol, % 23 ve **33**: 1.12 g, mmol, % 28) (Şema 3.7).

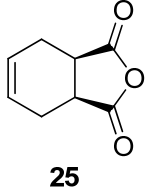
3.2.8. 34 ve 35 nolu dimer izomerlerin sentezi



Şema 3.8. 34 ve 35'in sentezi

Ayrı ayrı 25 mL yuvarlak dibli balonlar içinde sırasıyla **32** (0.30 g, 0.972 mmol) ve **33** (0.25 g) piridin (2.5 mL) ile çözüldü. Karışım 0 °C'de 5 dk magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak maddenin tamamen çözülmesi sağlandı. Çözülen bu iki homejen karışıma ayrı ayrı ve damla damla seri bir şekilde Ac₂O (4.00 mL, 42.32 mmol) eklendi. Karışımlar bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde reaksiyon karışımı seyreltik ve soğuk HCl çözeltisine dökülüp etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı (2 x 75 mL). Toplanan organik fazlar sırasıyla derişik NaHCO₃ çözeltisi, tuzlu su ve su ile (3 x 75 mL) ekstrakte edildi. Toplanan etil asetat (organik) fazları toplanıp MgSO₄ ile kurutuldu. Daha sonra katı kısmın süzülmesi ve düşük basınçta çözücü uzaklaştırma işlemleri yapılarak 1. dimer **34** bileşiği (0.32 g, 0.913 mmol, % 94) katı olarak sentezlendi. Diğer yandan 2. dimer **35** bileşiği % 95 verimde (0.27 g, 0.770 mmol) katı olarak elde edildi (Şema 3.8).

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

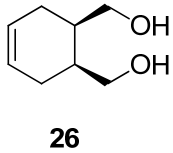


E.N. 103-104 °C

25: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.98 (m, 2H), 3.38 (m 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.3, 127.7, 39.6, 23.4.

IR (KBr, cm^{-1}) 1838, 1773, 1238, 1184, 1091.

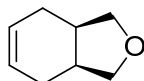


26 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 1 ve EK 2’de verilmiştir.

26: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.62 (s, 2H), 3.76-7.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 125.8, 63.7, 37.4, 27.1.

IR (KBr, cm^{-1}) 3312, 3022, 1033.



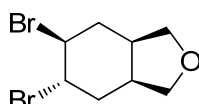
27

27 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 3 ve EK 4'de verilmiştir.

27: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.69 (s, 2H), 3.89 (dd, AB-sisteminin A bölümü, $J= 7.5$ ve 6.4 Hz, 2H), 3.54 (dd, AB-sisteminin B bölümü, $J= 7.5$ ve 5.6 Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.95 (dd, $J= 16.0$ ve 3.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 125.1, 73.3, 35.5, 24.3.

IR (KBr, cm^{-1}) 3025, 2923, 2855, 1659, 1437, 1053, 882, 718, 655.



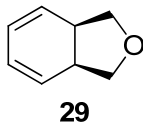
28

28 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 5 ve EK 6'da verilmiştir. .
E.N: 58-60 °C.

28: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.42-4.37 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.61-2.46 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3). δ (ppm) 72.6, 70.3, 53.4, 53.4, 38.5, 37.4, 34.6, 33.4.

IR (KBr, cm^{-1}) 2926, 2871, 1306, 1286, 1246, 1169, 1158, 1118, 1069, 1041, 1029, 1013, 980, 942, 934, 903.

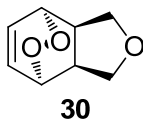


29 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 7 ve EK 8’de verilmiştir.

29: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.86-5.80 (m, 2H), 5.62-5.59 (m 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 2.96 (bs, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3). δ (ppm) 126.2, 122.3, 75.0, 37.8.

IR (KBr, cm^{-1}) 3033, 2968, 2929, 2856, 1737, 1644, 1478, 1362, 1374, 1237, 1074, 1050, 992, 927, 906.

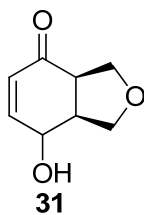


30 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 9 ve EK 10’da verilmiştir.
E.N: 123-126 °C.

30: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.68 (kuasi t, AA’XX’ sisteminin A bölümü, 2H), 4.71 (m, AA’XX’ sisteminin X bölümü, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.50 (dd, $J_{3,3'(5,5')} = 9.3$ ve 2.6 Hz, 2H), 3.03 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 131.9, 72.4, 70.0, 39.9.

IR (KBr, cm^{-1}) 3079, 2958, 2923, 2861, 1475, 1465, 1377, 1277, 1198, 1129, 1075, 1040, 1029, 965, 950.

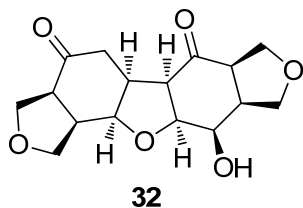


31 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 11 ve EK 12’de verilmiştir.

31: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.76 (dd, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.33(d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.18 (s, -OH), 3.88 (m, 1H), 3.94-3.69 (m, 2H), 3.83-3.58 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.17(m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.3, 152.0, 128.5, 71.6, 69.4, 65.3, 48.3, 47.9.

IR (KBr, cm^{-1}) 3407, 2941, 2874, 2249, 1707, 1482, 1416, 1234, 1054, 914, 902, 727.

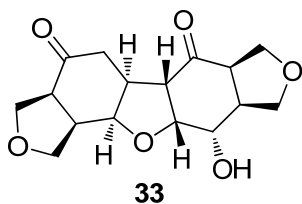


32 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 13 ve EK 14’de verilmiştir.
E.N: 200-203 °C.

32: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.73 – 4.58 (dd, $J = 9.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 3H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.68 (m, 5H), 3.18 – 2.96 (m, 4H), 2.96 – 2.83 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.86 – 2.68 (dd, $J = 14.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.44 – 2.30 (dd, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.5, 208.9, 78.7, 72.0, 71.4, 70.4, 68.8, 68.7, 54.6, 49.9, 49.2, 44.6, 43.4, 42.1, 39.7.

IR (KBr, cm^{-1}) 3382, 2967, 2870, 1697, 1487, 1435, 1323, 1289, 1226, 1076, 1053, 1034, 925, 904.

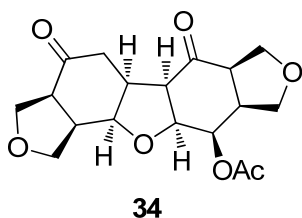


33 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 15 ve EK 16'da verilmiştir.
E.N: 185-186 °C.

33: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.43 – 4.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.26 – 4.16 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (s, 1H), 4.00 – 3.84 (m, 4H), 3.81 – 3.62 (m, 4H), 3.64 – 3.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.25 – 3.07 (dd, $J = 10.3, 7.2$ Hz, 3H), 3.07 – 2.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 5H), 2.84 – 2.68 (dd, $J = 14.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.54 – 2.36 (dd, $J = 14.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.05 – 1.83 (s, 2H), 1.28 – 1.11 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213.2, 209.0, 78.47, 72.7, 71.0, 70.7, 69.9, 67.8, 51.9, 50.4, 49.9, 49.2, 44.2, 44.0, 39.5, 36.7.

IR (KBr, cm^{-1}) 3395, 2934, 2872, 1705, 1487, 1439, 1317, 1211, 1191, 1154, 1072, 1052, 912, 882, 733, 712.

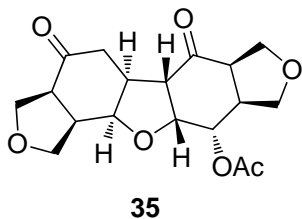


34 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 17 ve EK 18'de verilmiştir.
E.N: 203-204 °C.

34: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.23 – 5.15 (dd, $J = 4.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.78 – 4.71 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.17 – 4.00 (m, 3H), 3.96 – 3.68 (m, 8H), 3.17 – 2.90 (m, 6H), 2.81 – 2.68 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (dd, $J = 13.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.6, 208.2, 170.0, 76.2, 71.9, 71.1, 71.0, 69.0, 56.3, 49.7, 49.6, 44.6, 42.5, 42.4, 40.4, 21.4.

IR (KBr, cm^{-1}) 2941, 2860, 1745, 1702, 1482, 1414, 1368, 1323, 1233, 1180, 1152, 1125, 1085, 1064, 945, 920, 760.



35 için ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 19 ve EK 20'de verilmiştir.
E.N: 206-207 °C.

35: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.27 – 5.08 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.34 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (dd, $J = 9.9, 3.0$ Hz, 1H), 4.03 – 3.92 (dd, $J = 8.9, 7.7$ Hz, 1H), 3.90 – 3.68 (m, 7H), 3.69 – 3.50 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.32 – 3.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.21 – 2.83 (m, 8H), 2.81 – 2.66 (dd, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.45 – 2.24 (dd, $J = 14.3, 9.6$ Hz, 1H), 2.10 – 2.03 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.9, 208.1, 170.2, 76.62, 76.59, 71.7, 71.5, 70.7, 70.5, 69.3, 53.5, 51.1, 49.1, 43.8, 41.1, 39.9, 38.0, 21.4.

IR (KBr, cm^{-1}) 2935, 2841, 1740, 1699, 1480, 1411, 1358, 1319, 1243, 1155, 1139, 1120, 1076, 1061, 943, 922, 757.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Sonuç olarak bu çalışma da yeni bir yöntemle α,β -doymamış sisteminde 4-hidroksi enon bileşiği **31** stereoseçici olarak sentezi tanımlanmıştır. Bu bileşiğin bazik reaksiyon koşullarında kolay bir şekilde dimerleşerek bir çift diastereomerik dimer doğal ürün türevleri (**32** ve **33**) elde edilmiştir.

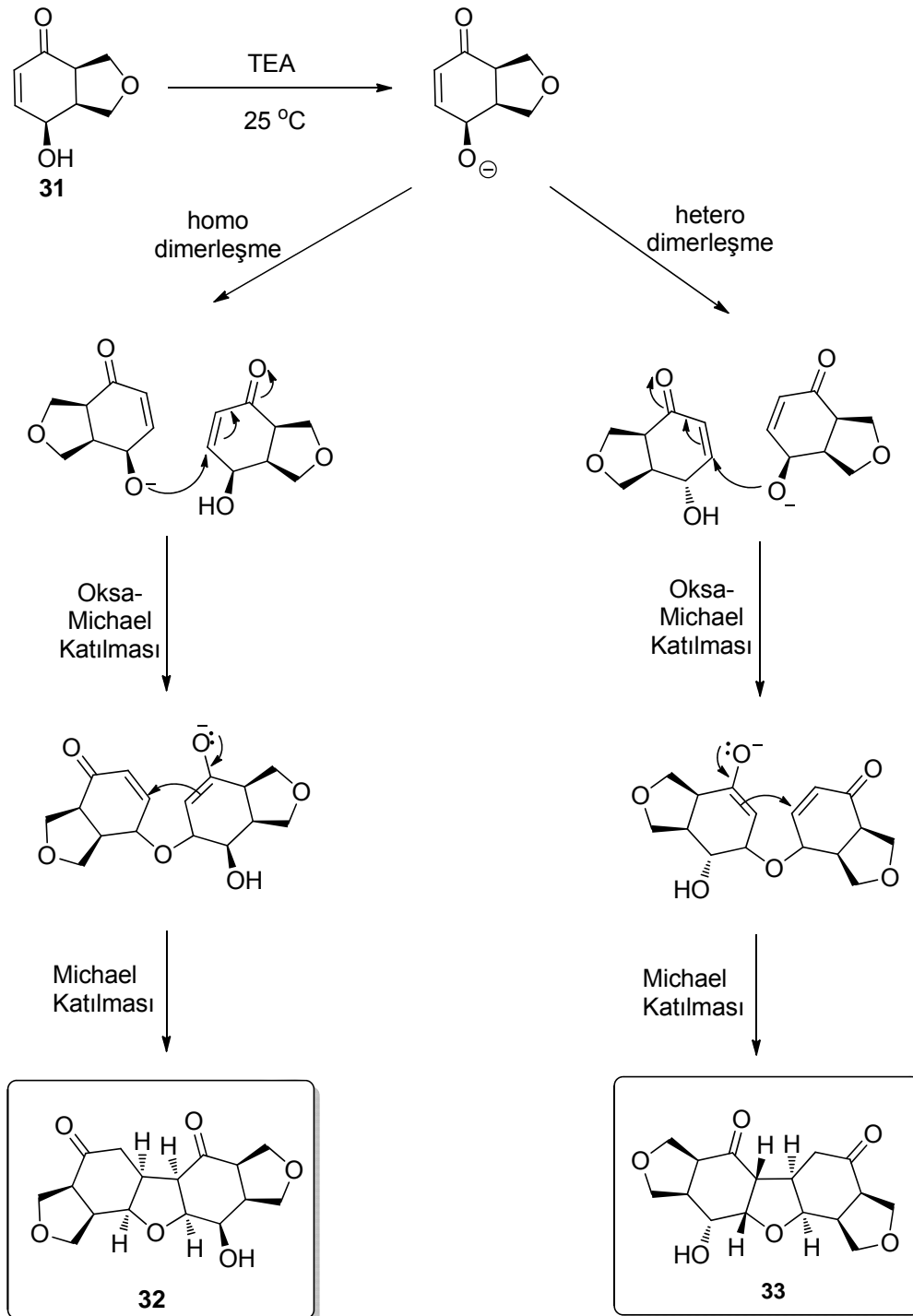
Bu tez çalışmasında elde edilen dimerik doğal ürünlerin ve onların yapısal bazı oluşumlarını doğrulamak amacıyla asetatlandırılmış ve onların (**34** ve **35**) ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ekler bölümünde yer verilmiştir.

32 ve **33** nolu dimer moleküllerinin ^1H NMR dataları incelendiğinde furan halkalarının dibindeki $-\text{CH}$ ve $-\text{CH}_2$ protonlarına ait sinyaller 3.5-5.0 ppm'de genel itibariyle yoğunlaşmıştır. Yine bu moleküllerin halka birimlerindeki alifatik $-\text{CH}$ ve $-\text{CH}_2$ protonlarına ait sinyaller de 2.0-3.5 ppm aralığında yer almaktadır. Öte yandan bu bileşiklerin ^{13}C NMR datalarında halka üzerindeki karbonil karbonlarına ait spesifik sinyaller 208 ve 210 ppm civarlarında görülmektedir.

Dimer molekülleri yapısal anlamda teyit etmek amacıyla her ikisi de ayrı ayrı asetatlandırılmıştır. Böylece elde edilen **34** ve **35** nolu asetatlı ürünlerin ^1H NMR spektrumlarında 2.0 ppm'de asetil grubundaki $-\text{CH}_3$ 'e ait spesifik singlet piki açık bir şekilde görülmektedir. Diğer yandan bu moleküllerin ^{13}C NMR datalarında moleküllerdeki asetil grubu üzerindeki karbonil karbonuna ait sinyal 170 ppm civarında gelmiştir.

Elde edilen dimerik doğal ürün analoglarının birer inkarviditon/inkarvilleton türevi oldukları ve bunların bazik ortamda ve oda sıcaklığında bir çift domino (art arda) oksa-Michael/ Michael katılma reaksiyon mekanizmaları üzerinden oluştuğu

düşünülmektedir (Şema 5). Bu sonuca literatürde yapılmış çalışmalar incelenip kıyaslanarak varılmıştır.



Şema 5.1. **32** ve **33** nolu hedef dimer ürünlerin oluşum mekanizmaları

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışma, literatürde bilinen, doğal ve sentetik olarak oluşumları rapor edilmiş inkarviditon **1** ve inkarvilleaton **4** olarak isimlendirilen dimerik moleküllerin bazı türevlerinin yeni bir yöntemle sentezinin gerçekleştirilmesi hakkındadır. Bu tez çalışmasındaki dimerik ürünlerin sentezi için literatür çerçevesinde yeni bir strateji geliştirildi. Stratejide, bilinen *cis*-furan dien **25** bileşiğindeki çift bağlara singlet oksijen reaksiyon yöntemi kullanılarak oksijen molekülü katılmıştır. Bundan sonra oluşan endoperoksit furan **26** trietilamin (baz) varlığında dekompozisyona uğratılmıştır. Böylece ortamda 4-hidroksi-enon **27** bileşiği oluşturulmuştur. **27**'nin oluşum reaksiyonu normal süresinden daha uzun devam ettirildiğinde reaksiyon ortamında katı parçacıkların oluştuğu görüldü. Oluşan katıların NMR verilerinde dimerik bir yapı karışımı olduğu belirlendi. Literatür araştırmasından sonra 4-hidroksi- α,β -doymamış bir bileşik bazik reaksiyon koşullarında domino oksa-Michael ve ardından Michael katılma mekanizması üzerinden dimerleşmeye meyilli olduğu fikrine varılmıştır. Bu çalışmadaki dimer ürünler kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemleri kullanılarak birbirinden ayrılmıştır. Elde edilen saf iki dimer stereoizomerin yapılarının teyiti için her biri ayrı ayrı Ac₂O/piridin ile asetatlendirilerek dimerlerin karakterizasyonları spektral teknikler ile yapılmıştır.

Önceleri tıbbi bitkilerden izole edilen ve daha sonra sentezlenerek elde edilen dimerik doğal ürünler olan inkarviditon ve inkarvilleaton isimli bileşikler anti-enflamatuar ve anti-nosiseptiv gibi biyoaktiviteler gösteren ürünler olarak nitelendirilmiştir. Bu bağlamda bu tez çalışmasında elde edilen iki dimerik izomer birer inkarviditon/inkarvilleaton türevi olup daha ileriki araştırmalarda yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi yönünde önemli katkılar sağlayabilecek potansiyelde moleküller olabilecektir.

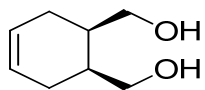
KAYNAKLAR

- [1] SHU, Y-Z., Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective, *J. Nat. Prod.*, 61, 1053-1071, 1998.
- [2] SALEEM, M., NAZIR, M., ALI, M.S., HUSSAIN, H., LEE, Y.S., RIAZA, N., JABBAR, A., Anti microbial natural products: an up date on future antibiotic drug candidates, *Nat. Prod. Rep.*, 27, 238–254, 2010.
- [3] CHEN, Y-Q., SHEN, Y-H., SU, Y-Q., KONG, L-Y., ZHANG, W-D., Incarviditone: A Novel Cytotoxic Benzo furanone Dimer from Incarvilleadelavayi Bureau et Franchet, *Chem. & Biodiv.* Vol. 6 , 779-783, 2009.
- [4] HE, Z-T., TIAN, B., FUKUI, Y., TONG, X., TIAN, P., LIN, G-Q., Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylative Cyclization of meso-1,6-Dienynes Leading to Enantioenriched cis-Hydro benzo furans, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 5314 –5318, 2013.
- [5] SHEN, Y-H., DING, Y., LU, T., LI, X-C., TIAN, J-M., LI, H-L., SHAN, L., FERREIRA, D., KHAN, I.A., ZHANG, W-D., Incarviateone A, a structurally unique natural product hybrid with a new carbon skeleton from Incarvilleadelavayi, and its absolute configuration *via* calculate delectronic circular dichroic spectra, *RSC Advances*, 2, 4175–4180, 2012.
- [6] ENDO K., HIKINO, H., Structures of rengyol, rengyoxide, and rengyolone, new cyclo hexyl ethane derivatives from *Forsythiasuspensa* fruits, *Can. J. Chem.* VOL. 62. 1984.
- [7] YAO, H., SONG, L., TONG, R., Total Synthesis of Aculeatin A via Double Intramolecular Oxa-Michael Addition of Secondary/Tertiary Alcohols, *J. Org. Chem.*, 79, 1498–1504, 2014.
- [8] SONG, L., LIU, Y., TONG, R., Cephalosporolide B Serving as a Versatile Synthetic Precursor: Asymmetric Biomimetic Total Syntheses of Cephalosporolides C, E, F, G, and (4-OMe-)G, *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 22, 5850-5853, 2013.
- [9] ZHANG, J., WU, J., YIN, Z., ZENG, H., KHANNA, K., HUC, C., ZHENG, S., An expedient stereoselective and chemoselective synthesis of bicyclic oxazolidinones from quinol sandisocyanates, *Org. Biomol. Chem.*, 11, 2939–2942, 2013.

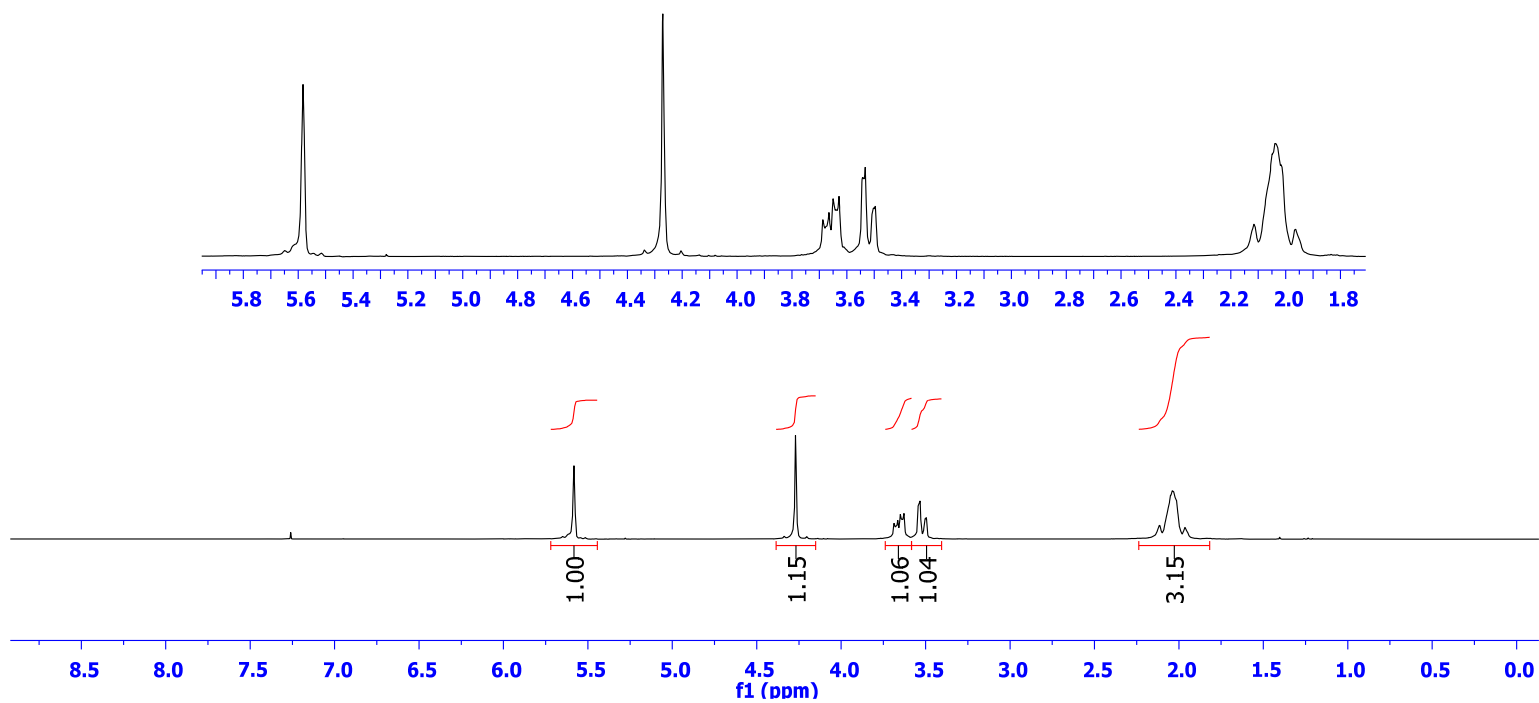
- [10] MASTERS, K-S., BRASE, S., Xanthonones from Fungi, Lichens, and Bacteria: The Natural Products and Their Synthesis, *Chem. Rev.* 112, 3717–3776, 2012.
- [11] BROWN, P.D., WILLIS, A.C., SHERBURN, M.S., and LAWRENCE, A.L., Total Synthesis of Incarviditone and Incarvilleatone, *Org.lett.*, Vol. 14, No. 17 4537–4539 2012.
- [12] ZHAO, K., CHENG, G-J., YANG, H., SHANG, H., ZHANG, X., WU, Y-D., TANG, Y., Total Synthesis of Incarvilleatone and Incarviditone: Insight into Their Biosynthetic Path way sand Structure Determination Vol. 14, No. 18, 4878–4881, 2012.
- [13] GAO, Y-P., SHEN, Y-H., ZHANG, S-D., TIAN, J-M., ZENG, H-W., YE, J., LI, H-L., SHAN, L., ZHANG, W-D., Incarvilleatone, a New Cyclohexylethanoid Dimer from *Incarvillea young husbandi* iand Its Inhibition against NitricOxide (NO) Release, Vol. 14, No. 8, 1954–1957, 2012.
- [14] LIKHITWITAYAWUID, K., SRITULARAK, B., A New Dimeric Stilbene with Tyrosinase Inhibitory Activity From *Artocarpus gomezianus* , *J. Nat. Prod.*, 64, 1457-1459, 2001.
- [15] NICALAOU, K.C., and GRAY, D.L.F., Total Synthesis of Hybocarpone and Analogues There of. A Facile Dimerization of Naphthazarinsto Pentacyclic Systems., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 607-612, 2004.
- [16] HE, Y-L., Melomorsine, A New Dimeric Indoline Alkaloid From *Melodinus Morsei*, *J. Nat. Prod.*, Vol. 57, No. 3, 411-414, 1994.
- [17] WEN, J., SHI, H., XU, Z., CHANG, H., JIA, C., ZAN, K., JIANG, Y., TU, P., Dimeric Guaianolide sand Sesquiterpenoids from *Artemisia anomala* *J. Nat. Prod.*, 73, 67–70 2010.
- [18] AKIYAMA, K., TERAGUCHI, S., HAMASAKI, Y., MORI, M., TATSUMI, K., OHNISHI, K., HAYASHI, H., New Dimeric Naphthopyrones from *Aspergillus niger* *J. Nat. Prod.*, 66, 136-139, 2003.
- [19] WONG, H-F., and BROWN, G.D., Dimeric Guaianolide sand a Fulvenoguaianolide from *Artemisia myriantha*. *J. Nat. Prod.*, 65, 481-486, 2002.
- [20] Dat, N.T., Bae, K., Wamiru, A., McMahan, J.B., S.F., Grice, J.L., BONA, M., Beutler, J.A., Kim, Y.H., A Dimeric Lactone from *Ardisia japonica* with Inhibitory Activity for HIV-1 and HIV-2 Ribonuclease H, *J. Nat. Prod.*, 70, 839-841, 2007.

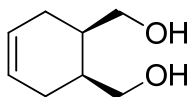
- [21] BARROW, C.J., SEDLOCK, D.M., 1'-(2-Phenyl-ethylene)-Dityptop phenaline, A New Dimeric Diketopiperazine From *Aspergillus Flavus*, *J. Nat. Prod.*, Vol 57, No. 9, 1239-1244, 1994.
- [22] LI, M., ZHANG, J-S., CHEN, M-Q., A Nove lDimeric Diterpene from *Salviaprionitis*, *J. Nat. Prod.*, 64, 971-972, 2001.
- [23] HOU, C-C., LIN, S-J., CHENG, J-T., HSU, F-L., Antidiabetic Dimeric Guianolides and a Lignan Glycoside from *Lactuca indica*, *J. Nat. Prod.*, 66, 625-629, 2003.
- [24] PADDOCK, V.L., PHIPPS, R.J., CONDE-ANGULO, A., BLANCO-MARTIN, A., GIRO-MANAS, C., Martin, L.J., P. WHITE, A.J., SPIVEY, A.C., (±)-trans,cis-4-Hydroxy-5,6-di-O-iso propylidene cyclohex-2-ene-1-one: Synthesis and Facile Dimerization to Decahydrodibenzofurans, *J. Org. Chem.*, 76, 1483-1486, 2011.
- [25] GREEN, N.J., SHERBURN, M.S., Multi-Bond Forming Processes in Efficient Synthesis, *Aust. J. Chem.*, 66, 267-283, 2013.
- [26] ZHANG, J., WU, J., YIN, Z., ZENG, H., KHANNA, K., HUC, C., ZHENG, S., An expedient stereoselective and chemoselective synthesis of bicyclic oxazolidinones from quinols and isocyanates, *Org. Biomol. Chem.*, 11, 2939-2942, 2013.
- [27] CARRENO, M.C., RIBAGORDA, M., Stereoselective Trimerization of [(S)R]-[(p-Tolylsulfinyl)methyl]-p-quinols and p-Quinamines, Vol. 5, No. 14, 2425-2428, 2003.
- [28] CARLIER, P.R., DU, D-M., HAN, Y-F., LIU, J., PEROLA, E., WILLIAMS, I.D., PANG, Y-P., Dimerization of an Inactive Fragment of Huperzine A Produces a Drug with Twice the potency of the Natural Product, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, No. 10, 2000.
- [29] SOLOMONS, G., FRYHLE, C.B, Organic Chemistry, *John Wiley & Sons, Inc., Seventh Edition*, 84, 2002.
- [30] NISING, C.F., BRASE, S., The oxa-Michael reaction: from recent development to applications in natural product synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, 37, 1218-1228, 2008.
- [31] NISING, C.F., BRASE, S., Recent developments in the field of oxa-Michael reactions, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 988-999, 2012.
- [32] TAKAO, K., MUNAKATA, R., and TADANO, K., Recent Advances in Natural Product Synthesis by Using Intramolecular Diels-Alder Reactions *Chem. Rev.*, 105, 4779-4807, 2005.

- [33] BARAN, A.,BALCI, M.,Stereoselective Synthesis of Bishomoinositolsas Glycosidase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, 74, 88–95,2009.

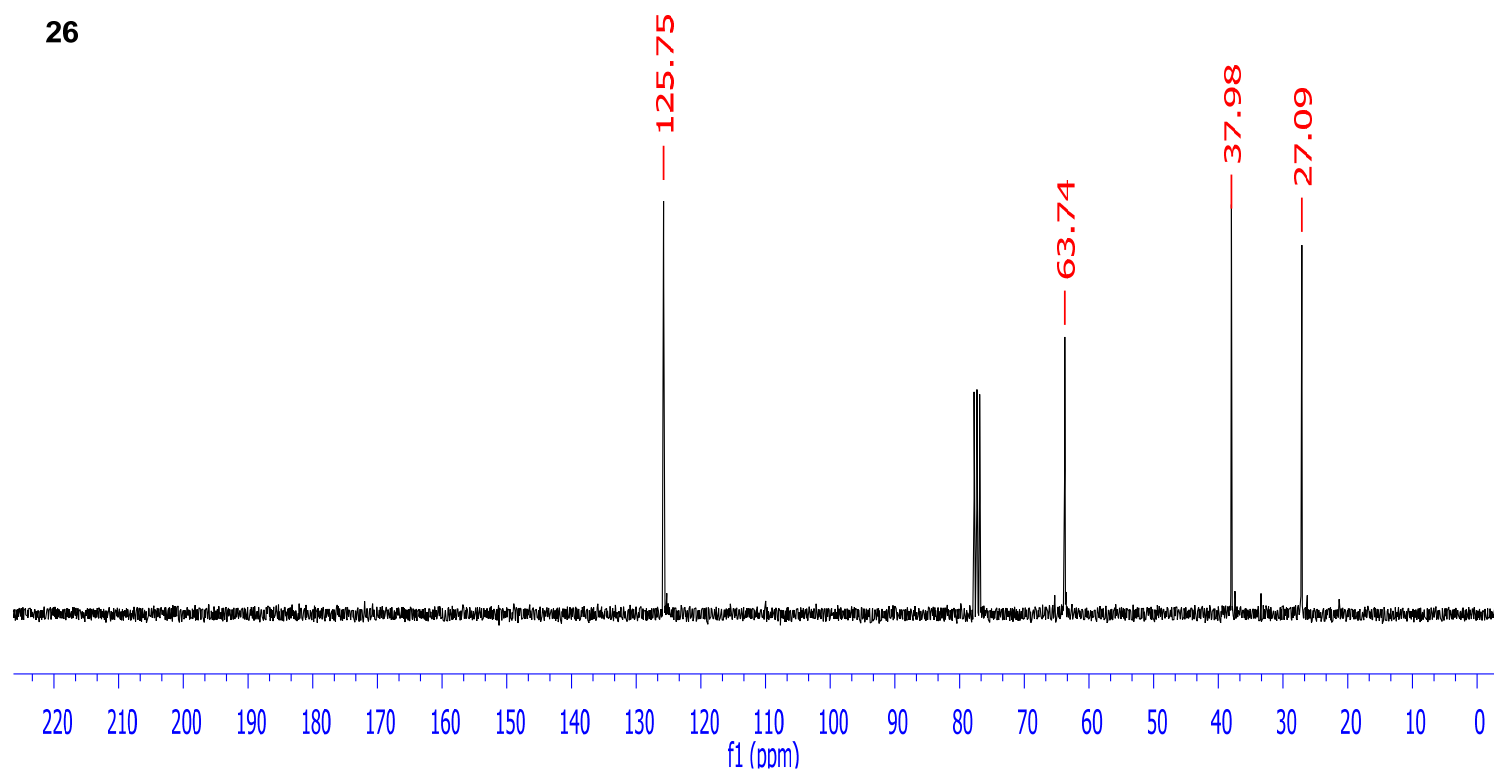


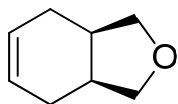
26

EK 1. 26'nin ^1H NMR spektrumu

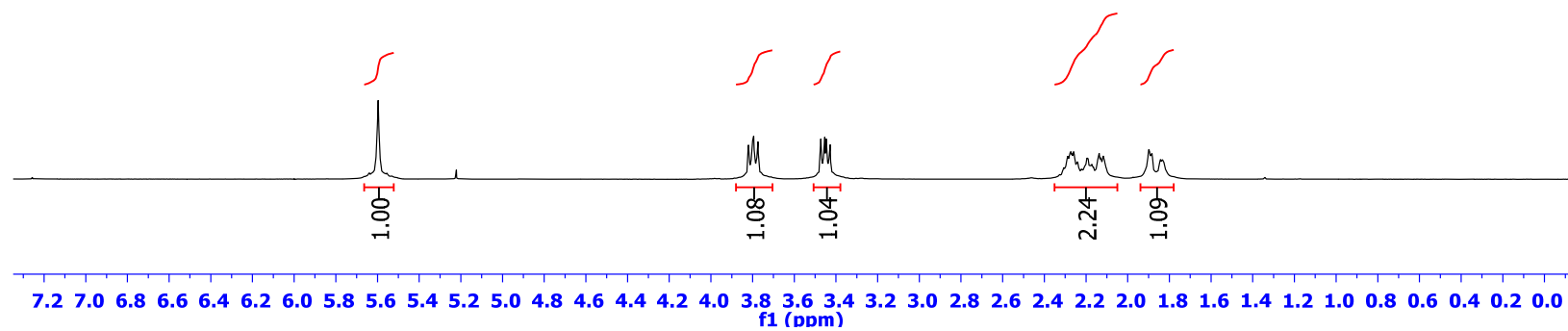


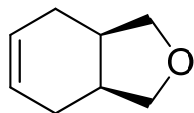
26

EK 2. 26¹ nin ^{13}C NMR spektrumu

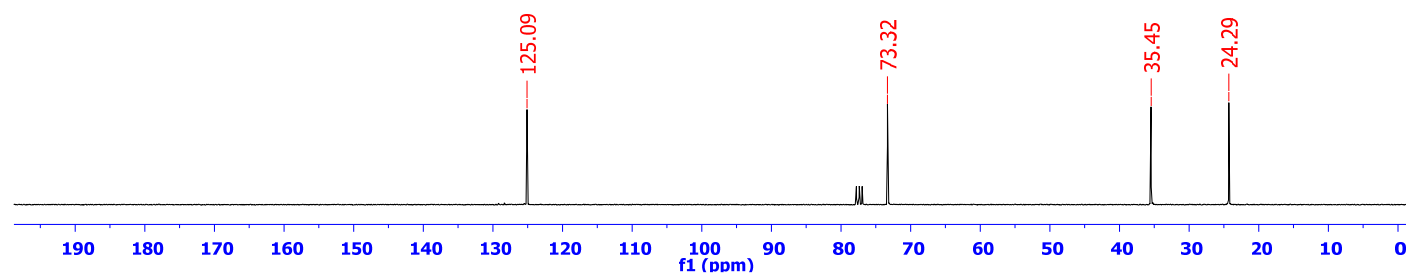


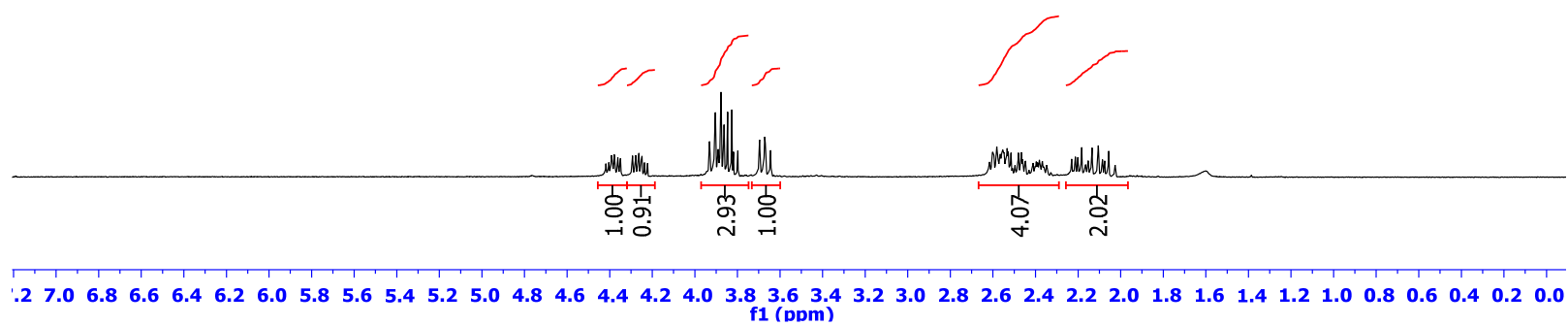
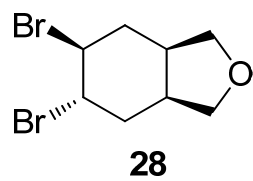
27

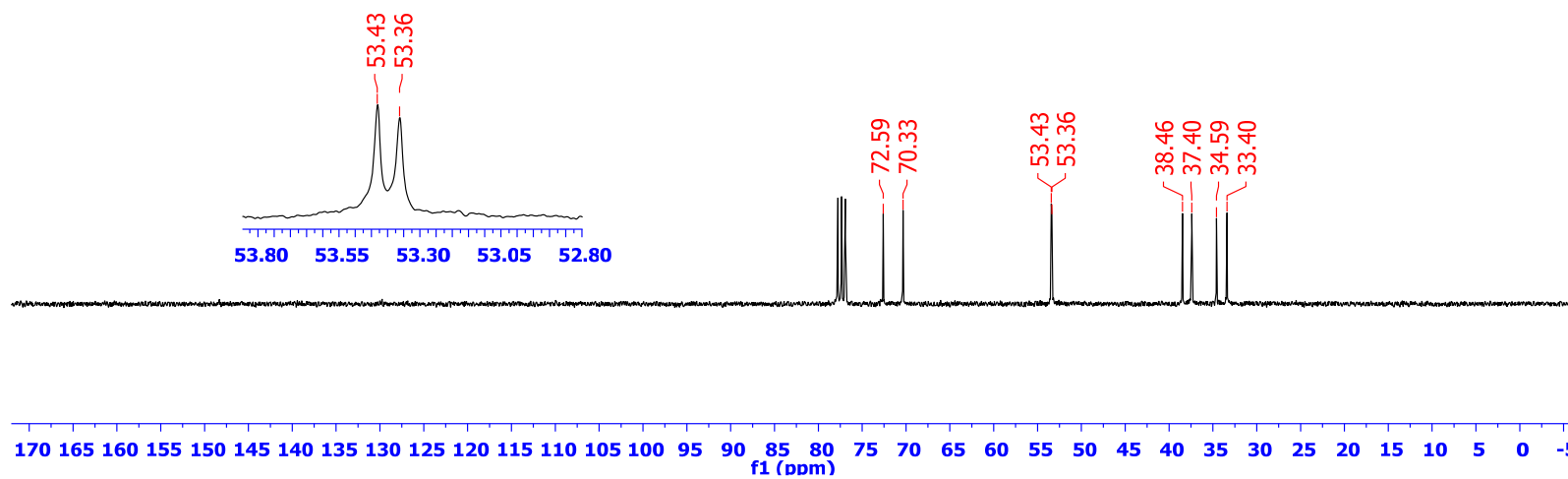
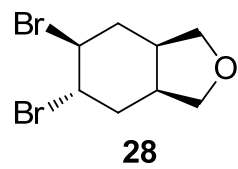
EK 3. 27'nin ¹H NMR spektrumu

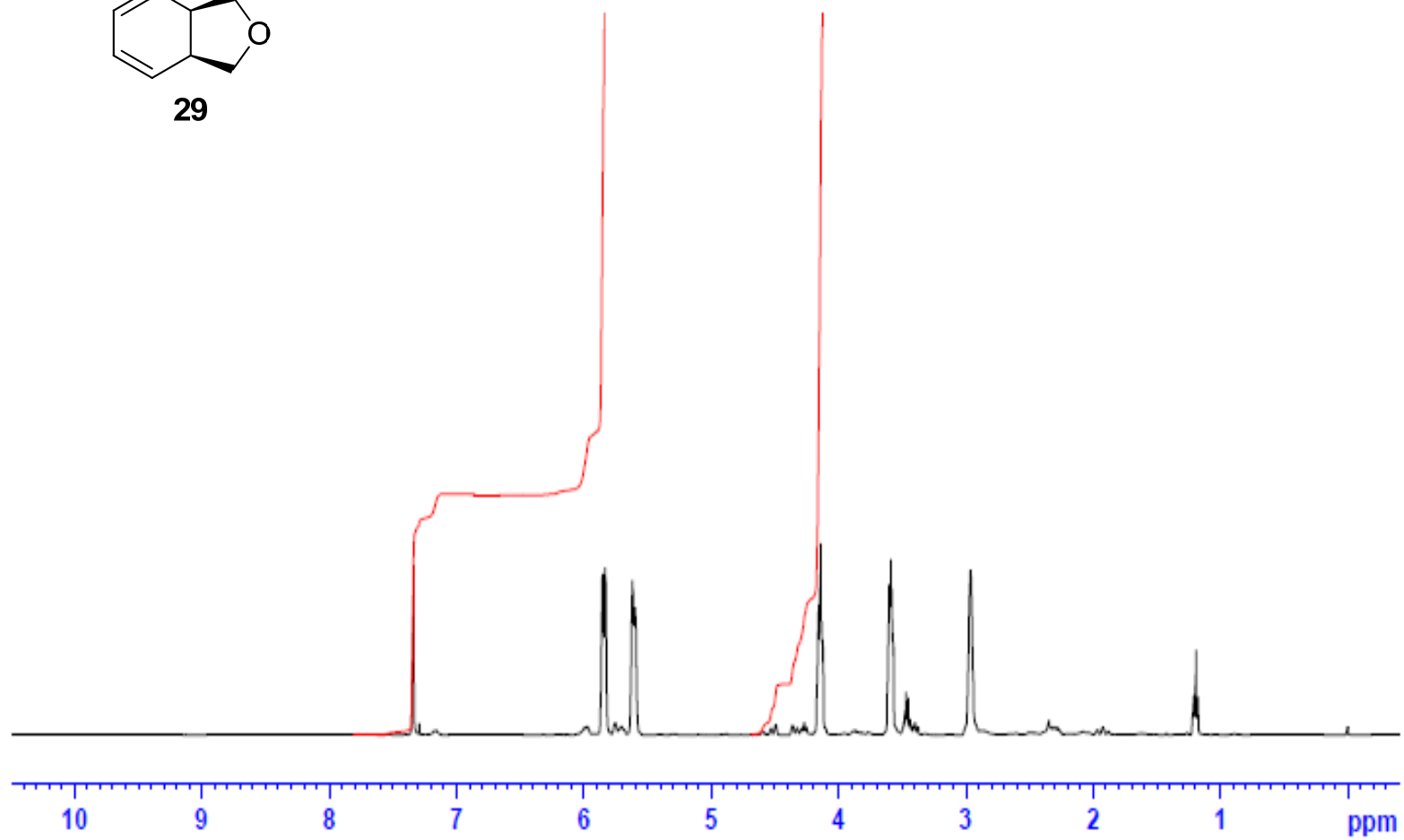
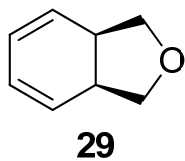


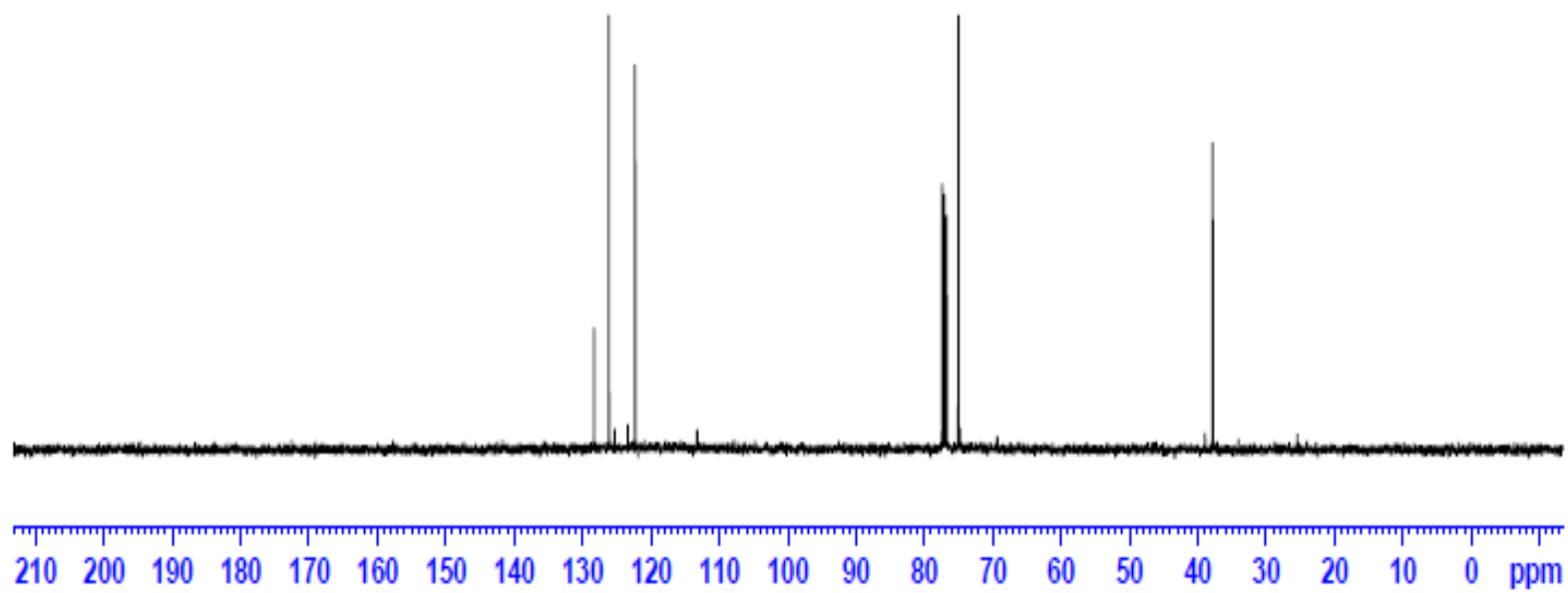
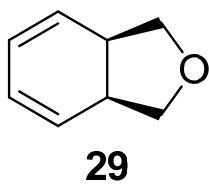
27

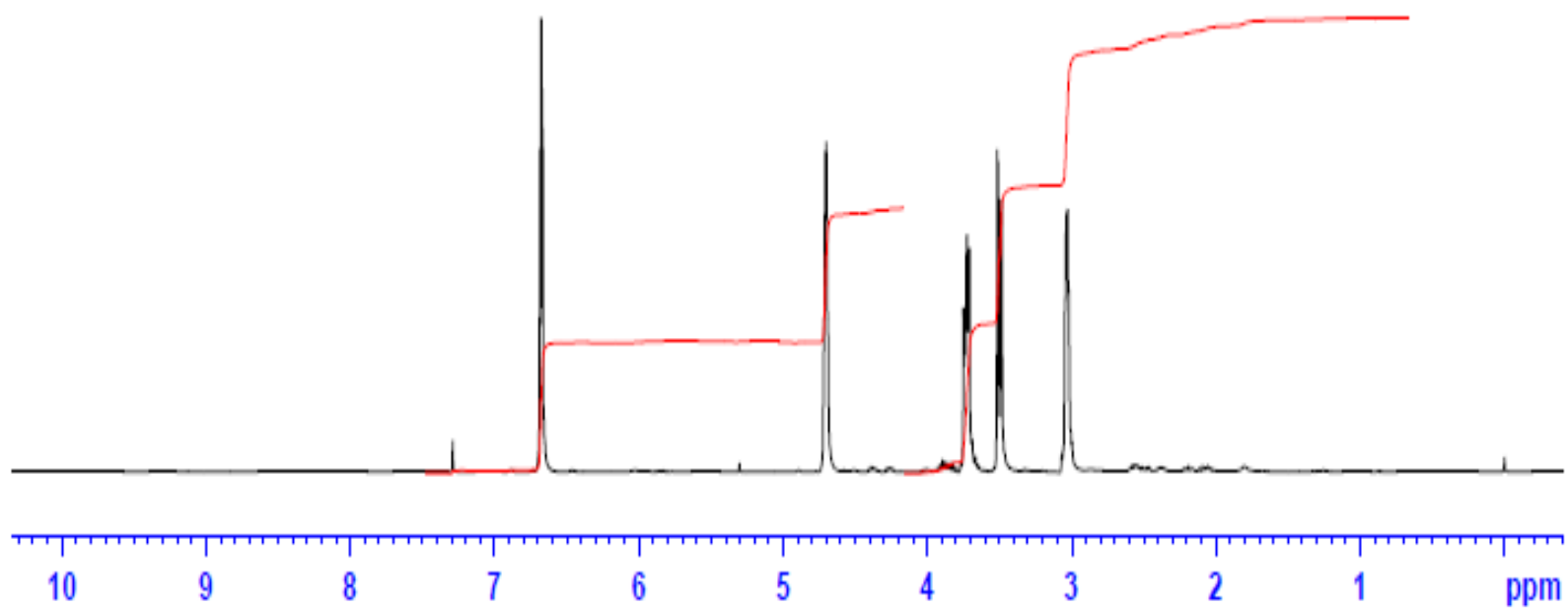
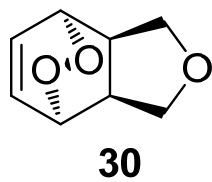
EK 4. 27' nin ^{13}C NMR spektrumu

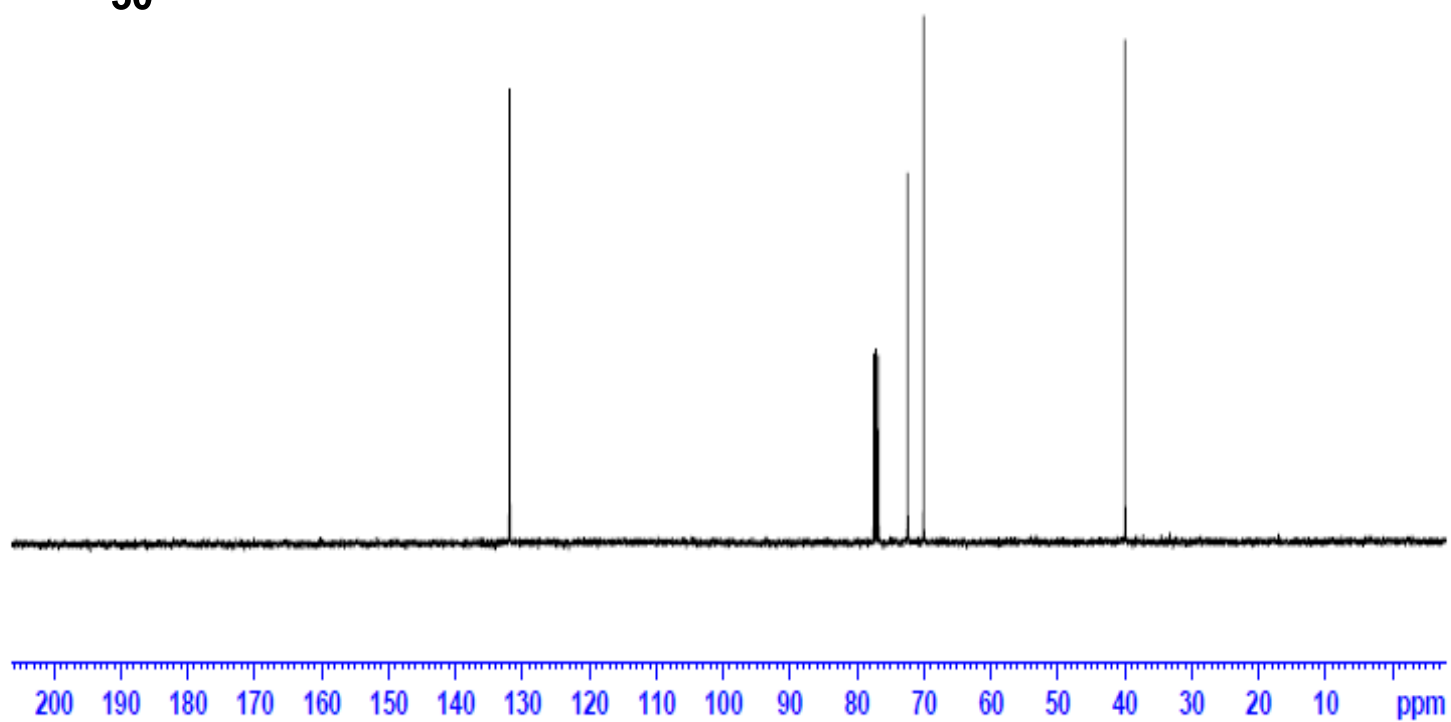
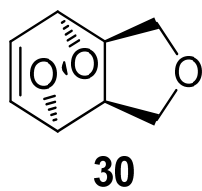
EK 5. **28**'in ^1H NMR spektrumu

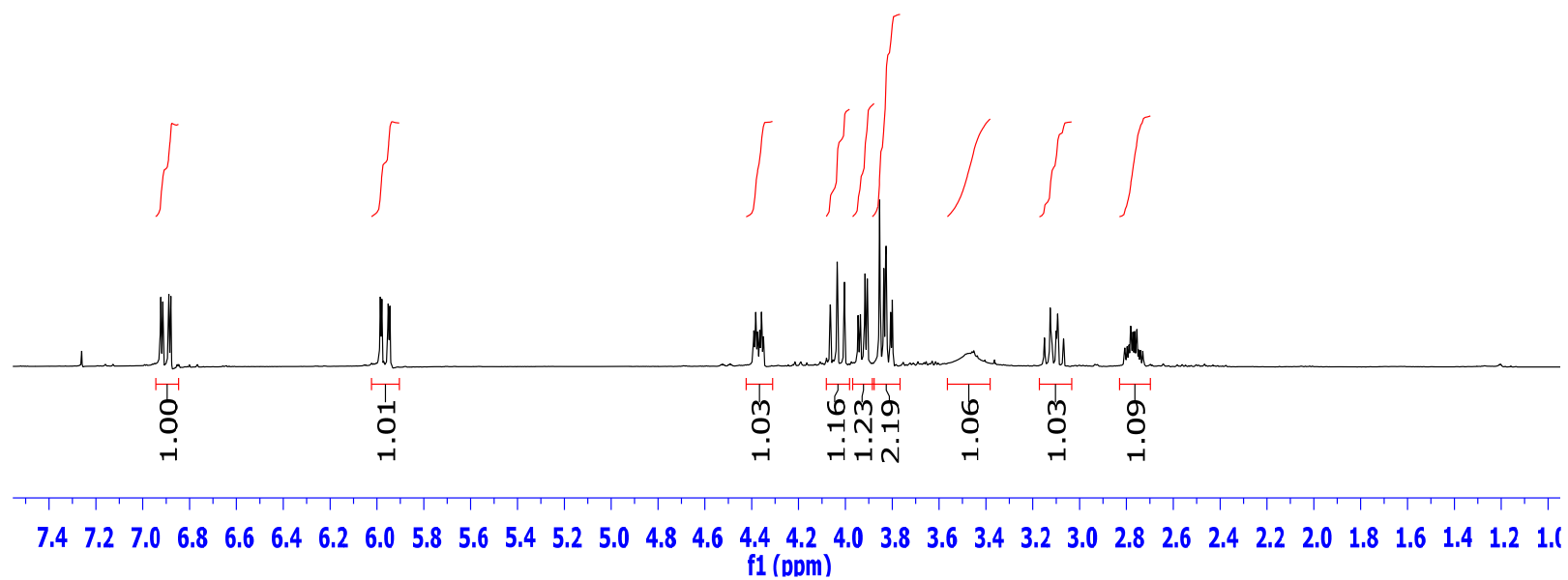
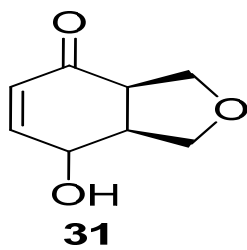
EK 6. **28**'in ^{13}C NMR spektrumu

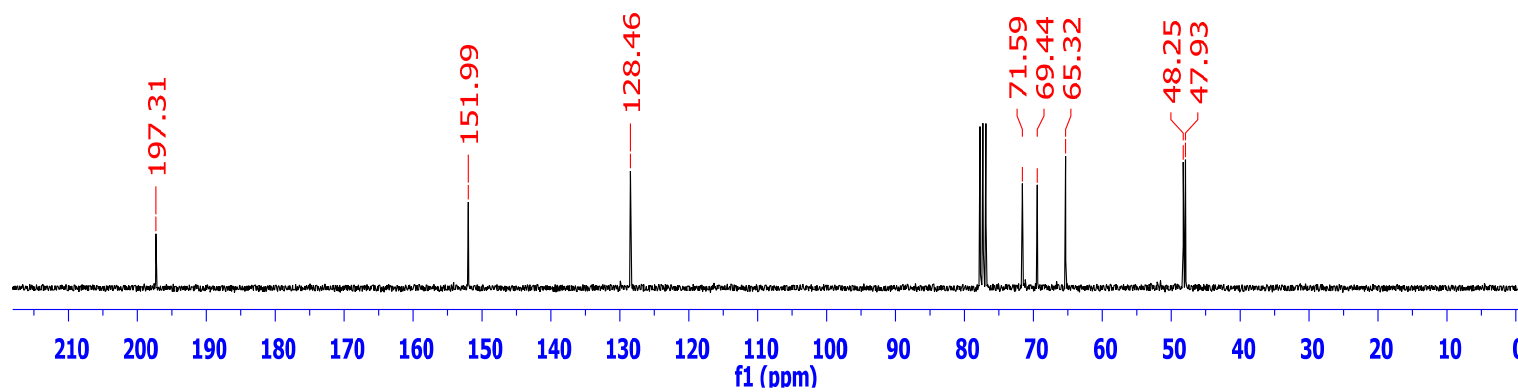
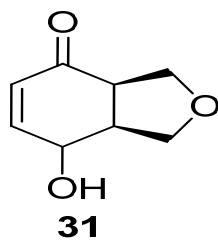
EK 7. 29'un ^1H NMR spektrumu

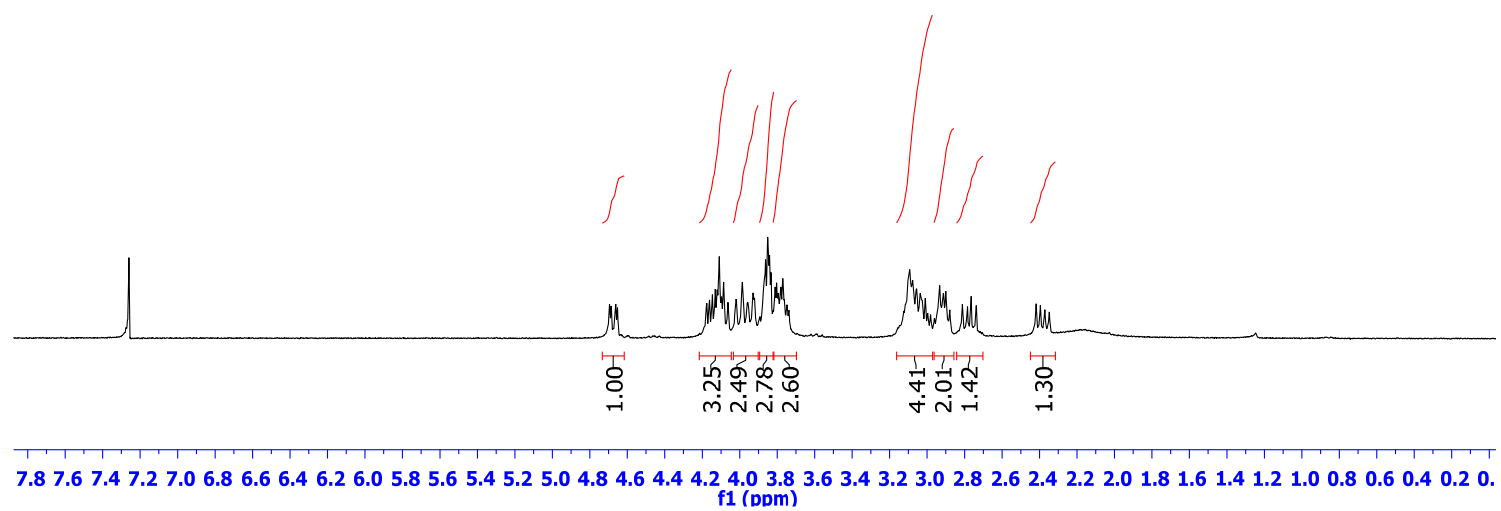
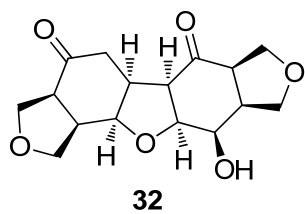
EK 8. 29'un ^{13}C NMR spektrumu

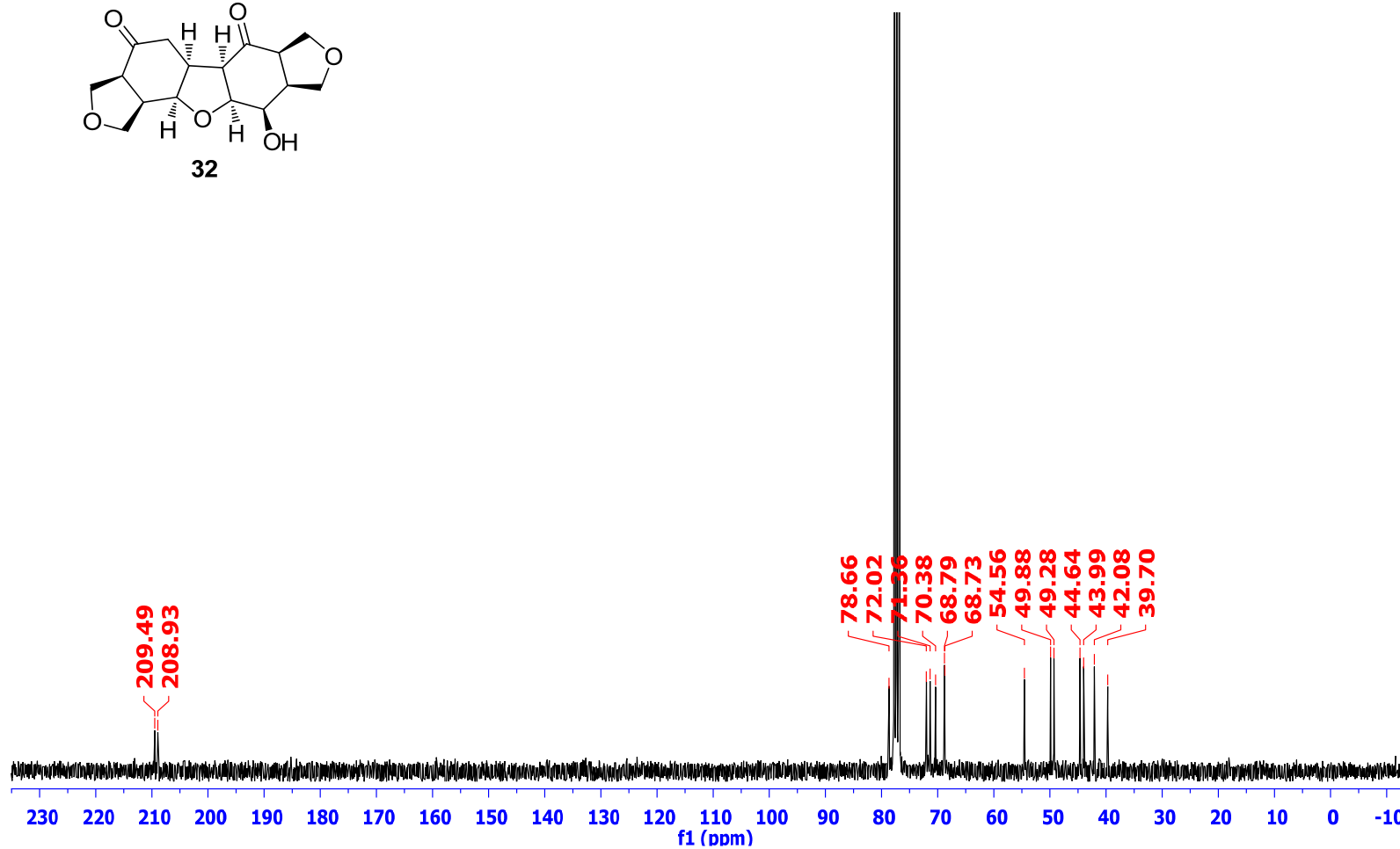
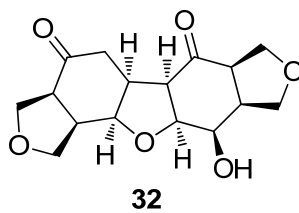
EK 9. 30'un ^1H NMR spektrumu

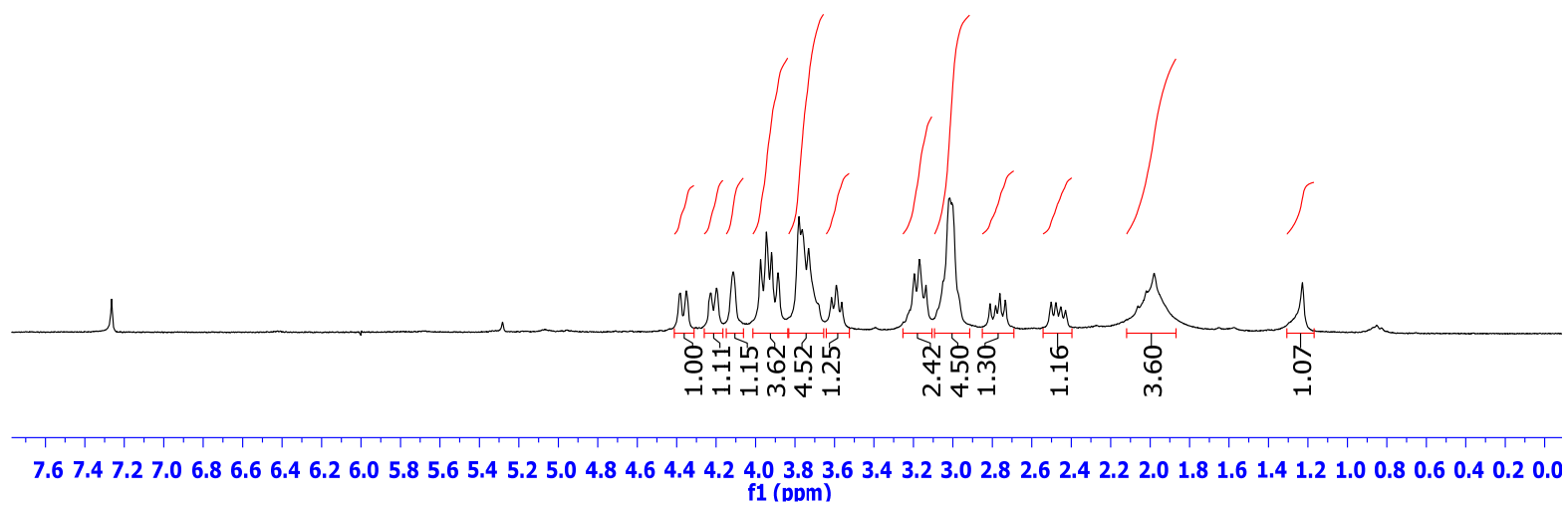
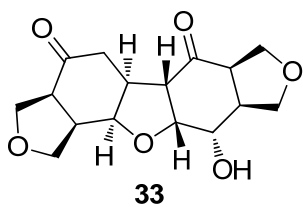
EK 10. 30'un ^{13}C NMR spektrumu

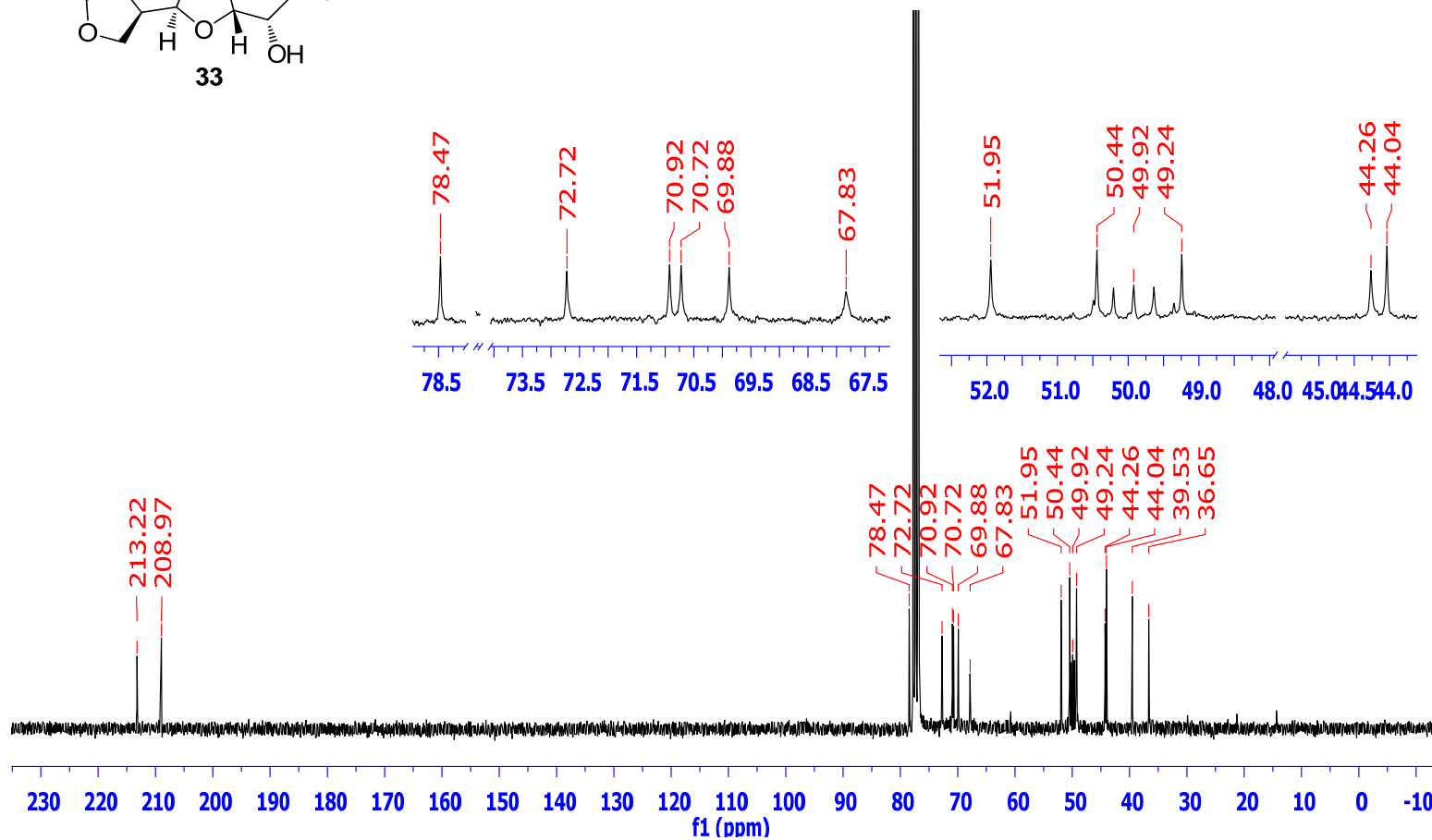
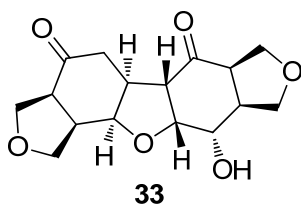
EK 11. 31'in ¹H NMR spektrumu

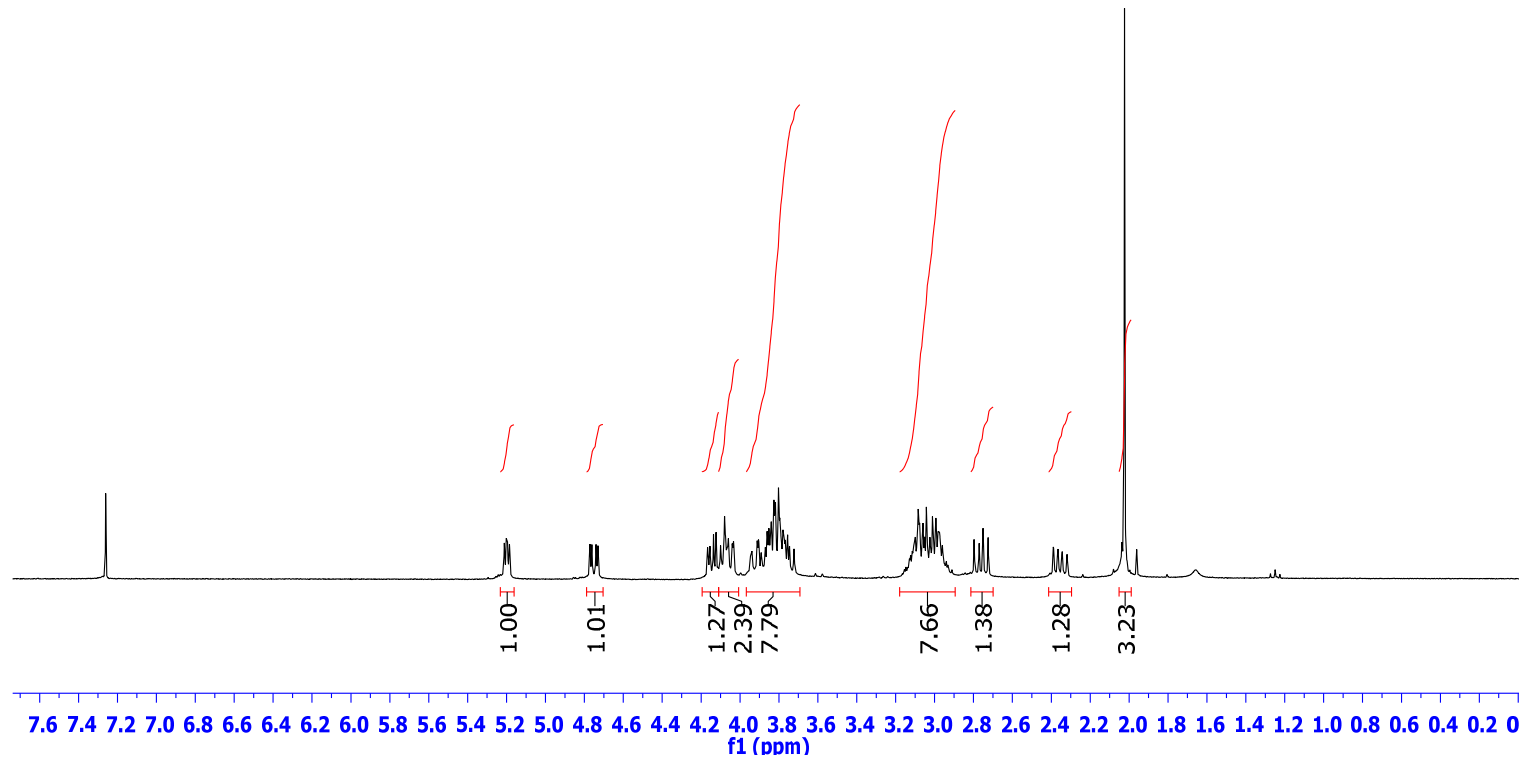
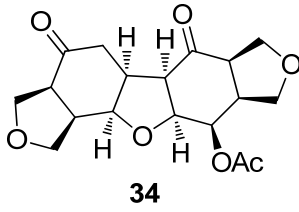
EK 12. 31'in ^{13}C NMR spektrumu

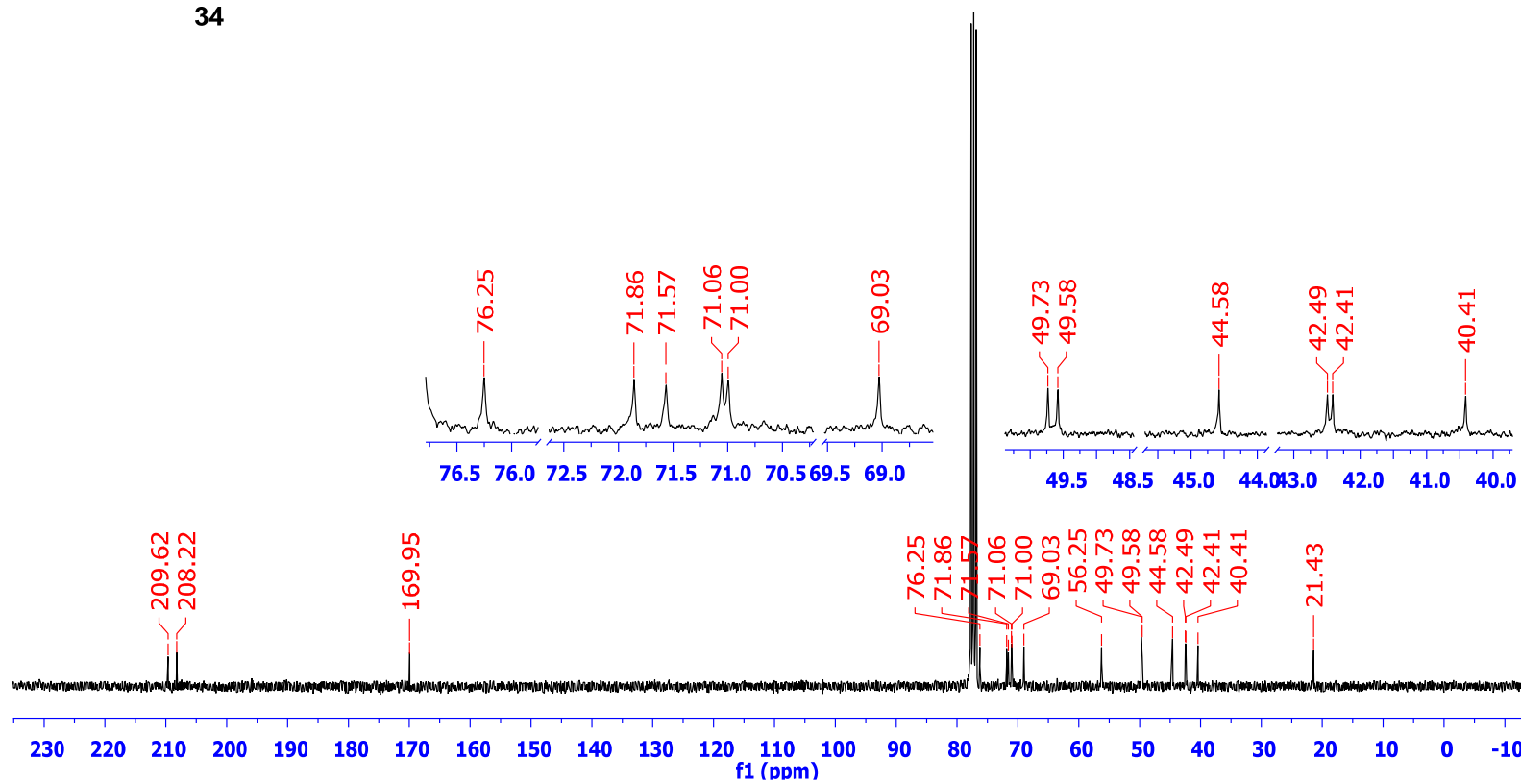
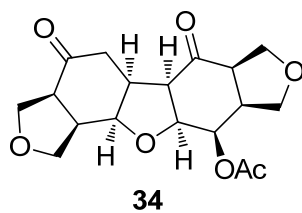
EK 13. **32** nolu izomerin 1H NMR spektrumu

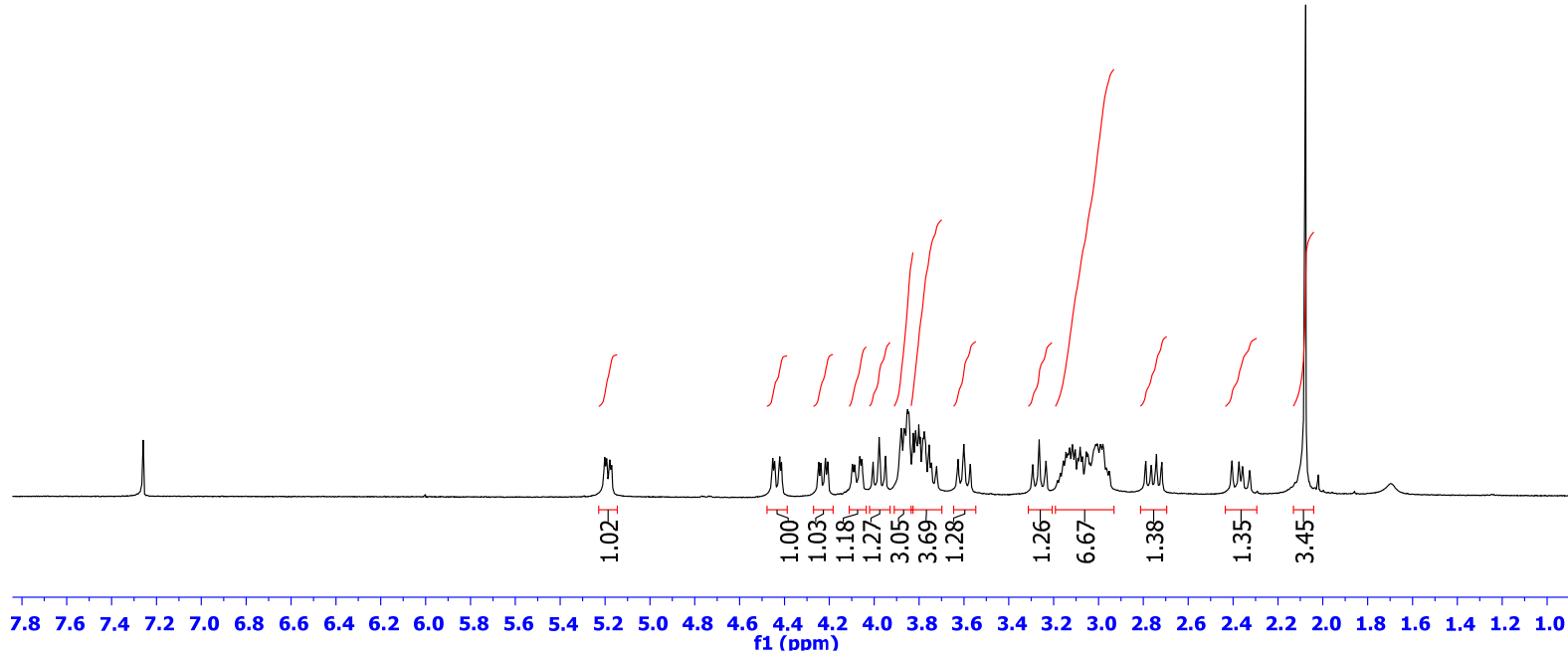
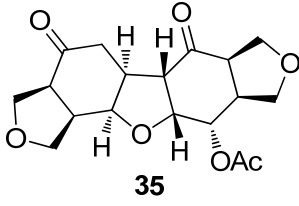
EK 14. **32** nolu izomerin ^{13}C NMR spektrumu

EK 15. 33 nolu izomerin ^1H NMR spektrumu

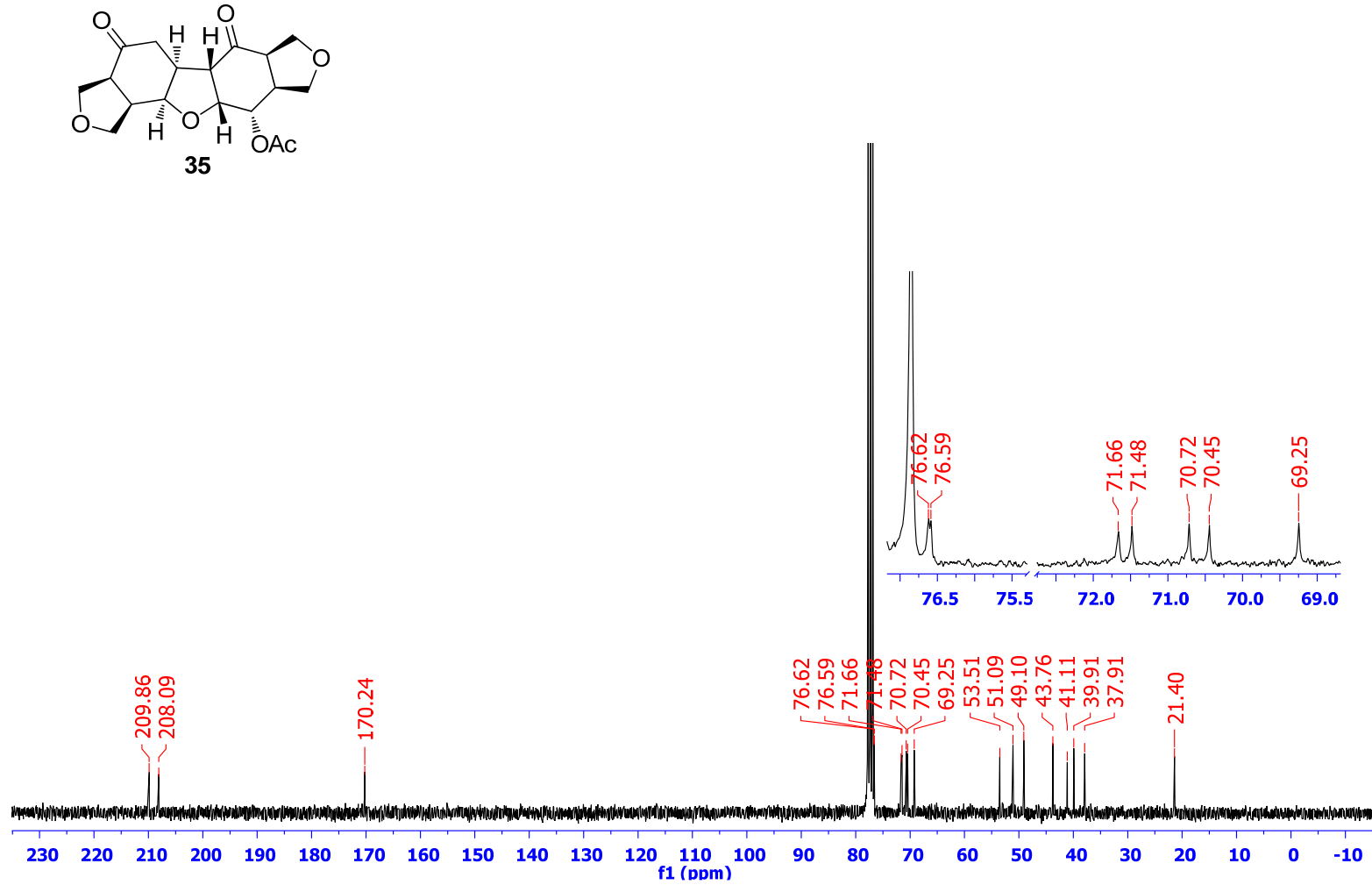
EK 16. 33 nolu izomerin ^{13}C NMR spektrumu

EK 17. **34** nolu izomerin ^1H NMR spektrumu

EK 18. 34 nolu izomerin ^{13}C NMR spektrumu



EK 19. **35** nolu izomerin ^1H NMR spektrumu

EK 20. 35 nolu izomerin ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Zekeriya Ekici, 22.05.1990 tarihinde Bolu'nun Gerede ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Gebze'de tamamladı. 2007 yılında Gebze Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi'ni kazandı. 2010 yılında Sakarya Üniversitesi'ne yatay geçiş yaptı. 2012 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya bölümünü bitirdi. 2013 yılında Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalı/Organik Bilim dalında yüksek lisansa başladı. Şu anda yüksek lisans programında öğrenciliği devam etmektedir.