



T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BENZOKONDURİTOLLERİN STEREOSPESİFİK SENTEZİ

FATMA ZEHRA YILMAZ

YÜKSEK LİSANS

KİMYA ANABİLİM DALI

ORDU 2019

**T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

BENZOKONDURİTOLLERİN STEREOSPESİFİK SENTEZİ

FATMA ZEHRA YILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2019

TEZ ONAY

Fatma Zehra YILMAZ tarafından hazırlanan
“BENZOKONDURİTOLLERİN STEREOSPEŞİK SENTEZİ” adlı tez
çalışmasının savunma sınavı 22.11.2019 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından oy
birliđi / oy çokluğu ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim
Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman
Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ

Jüri Üyeleri

İmza

Üye
Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi



Üye
Prof. Dr. İbrahim Yasin ERDOĞAN
İSG Bölümü, Bingöl Üniversitesi



Üye
Dr. Öğr. Üyesi Aliye GEDİZ ERTÜRK
Kimya Bölümü, Ordu Üniversitesi



03 / 12 / 2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü
Yönetim Kurulu'nun 06 / 12 / 2019.. tarih ve 2019.. / 745..sayılı kararı ile
onaylanmıştır.

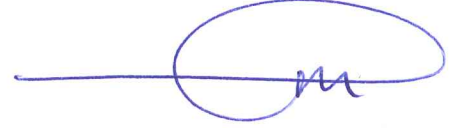


Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Selahattin MADEN

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Fatma Zehra YILMAZ



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

ÖZET

BENZOKONDURİTOLLERİN STEREOSPEŞİK SENZETİ

FATMA ZEHRA YILMAZ

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ, 62 SAYFA

DANIŞMAN: PROF. DR. LATİF KELEBEKLİ

Bu çalışma, benzokonduritollerin stereospesifik sentezini kapsamaktadır. Okzobenzonorbornadien anahtar bileşici antranilik asit'den çıkararak elde edildi. Okzobenzonorbornadien, OsO₄ katalizörlüğünde N-metil morfolin oksit (NMO) ile reaksiyonun ardından, asetik anhidrit (Ac₂O) ile asetillenerek karşılık gelen diasetat bileşici stereokontrollü olarak elde edildi. Diasetat bileşicinin asit katalizörlüğünde Ac₂O ile reaksiyonu benzokonduritol tetraasetatları verdi. Eldeki tetraasetatların bazik şartlarda metanol içerisinde amonyak (NH₃) ile reaksiyonu sonucu benzokonduritol C ve benzokonduritol D yüksek verimle sentezlendi. Tüm bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemlerle (NMR, IR ve kütle) aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Benzokonduritol, konduritoller, aromatik tetroller, asit katalizli reaksiyonlar, tetroller

ABSTRACT

STEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF BENZOCONDURITOLS

FATMA ZEHRA YILMAZ

**ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES**

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

MSC. THESIS, 62 PAGES

(SUPERVISOR: Prof. Dr. LATİF KELELEBEKLİ)

This study comprises the stereospecific synthesis of benzochonduritol. The oxobenzonorbornadiene that is key compound was obtained starting from anthranilic acid. The double bond in the oxobenzonorbornadiene was oxidized with OsO₄/ NMO (N-methyl morpholine oxide) followed by acetylation with Ac₂O gave the diacetate compound as stereocontrolled. The reaction of the diacetate compound with acid-catalyzed Ac₂O led to benzochonduritol tetraacetates. Benzochonduritol C and benzochonduritol D in high yields were synthesized by hydrolysis of tetraacetates with NH₃ in methanol under basic conditions. The structures of the whole compounds were elucidated by spectroscopic methods (NMR, IR, and mass).

Keywords: Benzoconduritol, conduritol, aromatic tetrols, acid-catalyzed reactions, tetrols

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve tecrübesi ile tez konumun belirlenmesi, alıŐmamn yürütölmesi ve sonuca ulaşabilmesi için desteğini esirgemeyen, yüksek lisans eğitimim boyunca kendisinden çok Őey öğrendiğim, her zaman sevgi ve saygı duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu alıŐmaya **B-1908** numaralı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak destek veren Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (ODU/BAP)'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Sayın Dr. Kadir AKSU ve Sayın Dr. Abdullah KARANFİL'e laboratuvar çalıŐmalarımnda her türlü yardımı sağladıkları için teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen babam, annem, kardeşlerim ve özellikle de eşim Rıdvan Tufan YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
EKLER LİSTESİ	VIIIX
1. GİRİŞ	1
1.1 Konduritol.....	1
1.2 Benzokonduritol izomerleri.....	3
2.ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	4
2.1 Benzokonduritol izomerlerinin sentezleri	4
2.2 Polihidroksilli tetrahidronaftalin eterler	16
2.3 Naftalin halkası içeren polihidroksilli bileşikler.....	18
Çalışmanın Amacı.....	21
3. MATERYAL ve YÖNTEM	23
3.1 Oxabenzonorbornadienin 23 'ün sentezi.....	23
3.2 Oxabenzonorbornadienin 23 'ün oksidasyon reaksiyonu.....	24
3.3 Diasetat 57 bileşiğinin farklı metot kullanılarak sentezi	25
3.4 Diasetat 57 'nin asit katalizörlüğünde halka açılma reaksiyonu	26
3.5 Benzokonduritol C 5 'in sentezi	27
3.6 Benzokonduritol D 12 'nin sentezi	28
3.7.Diasetat 57 'nin metanol içerisinde asit katalize hidrolizi.....	29
3.8.Benzokonduritol C tetraasetat 58 bileşiği ve benzokonduritol D teraasetat 59 bileşiğinin oluşum mekanizması.....	30
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ...	32
4.1 Saflaştırma.....	32
4.2 Kromatografik ayırmalar	32
4.2.1 Kolon kromatografisi	32
4.2.2 İnce tabaka kromatografisi	32
4.3 Spektrumlar	32
4.3.1 ¹ H-NMR spektrumları	32
4.3.2 ¹³ C-NMR spektrumları.....	32
4.3.3 IR Spektrumu shimadzu 1000 FTIR spektrometre	32
4.4 Kristallendirme	32
4.5.1 Deneyler.....	32
4.5.2 (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57 'nin eldesi (1. Metotla).....	33
4.5.3 (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57 'nin eldesi (2. Metotla).....	35
4.5.4 (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 58 ve (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 59 'un eldesesi.....	36
4.5.5. Benzokonduritol C; ((1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-	

tetrol 5 'in eldesi.....	37
4.5.6. Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 12 'in eldesi.....	38
4.5.7. (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57 'nin metanol içerisinde asit katalize hidrolizi.....	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR	43
7.ÖZGEÇMİŞ	62

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Konduritol izomerleri.....	2
Şekil 1.2 Benzokonduritol izomerleri.....	3
Şekil 2.1 Bisepoksit 1'in açılma reaksiyonu	5
Şekil 2.2 Monoepoksit 2'in halka açılma reaksiyonları	6
Şekil 2.3 Monoepoksit 7'ün halka açılma reaksiyonları.....	6
Şekil 2.4 Monoepoksit 2 ve monoepoksit 7'ün hidroliz reaksiyonları.....	7
Şekil 2.5 Bileşik 10, 11, 14 ve 15 bileşiklerin OsO ₄ ile Reaksiyonları	8
Şekil 2.6 Bileşik 16 ve 17'nin sentezi	10
Şekil 2.7 Benzokonduritol F Bileşiğinin Sentezi; a) E coli JM109(Pdtg601) b) 2,2 dimetoksiopropan, aseton c) p-TsOH, MCPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C d)KOH, DMSO, 75 °C e)THF-H ₂ O-TFA.	12
Şekil 2.8 Benzokonduritol E bileşiğinin sentezi; a) E coli JM109(Pdtg601) b) DME, PTS, CH ₂ Cl ₂ , rt c) β-AD-mix, tert-BuOH, H ₂ O, 0 °C d) HCl, MeOH, 0 °C.	13
Şekil 2.9 Benzokonduritol C Türevinin Sentezi; a) Rh(COD)Cl ₂ ,DPPF, Dioxane, AgOTf, Bu ₄ NI, 2-bromofenol, 110 °C, 1h b) NaOAc, Ac ₂ O, 90 °C, %86 c,d) OsO ₄ , NMO, H ₂ O, AcCl,CH ₂ Cl ₂ , rt, %59 e) 0,5 N H ₂ SO ₄ , rt, %78.....	14
Şekil 2.10 Benzokonduritol F türevinin sentezi; a) H ₂ O ₂ , Na ₂ CO ₃ , EtOH b)NaBH ₄ , MeOH c) (CH ₃) ₄ NBH(OAc) ₃ THF/reflux d) NaOMe/MeOH, H ⁺ resin, Ac ₂ O, DMAP, DCM, rt.....	15
Şekil 2.11 Benzokonduritol F dimerinin sentezi; a) 2,2 dimetoksiopropan, aseton b)TsOH, MCPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C c) THF-H ₂ O-TFA d) KOH, DMSO, 75 °C e) THF/TFA/H ₂ O 4/1/1, rt.....	17
Şekil 2.12 Bileşik 44 ve 45'in Sentezi; a) CALB,vinil asetat, b,c) NBS,Bz ₂ O,Ac ₂ O d) DBU.	18
Şekil 2.13 Bileşik 48 ve 49'un Sentezi; a) OsO ₄ b) K ₂ CO ₃ , MeOH, 0 °C b) NaBH ₄ , MeOH.....	19
Şekil 2.14 Bileşik 50 ve 51'in Sentezi.....	20
Şekil 2.15 Okzabenzonorbornadienin halka açılmasından sentezlenen doğal ürünler.....	21
Şekil 3.1 Antranilik asitten oxabenzonorbornadienin 23'ün sentezi.....	23
Şekil 3.2 Diasetat 57 bileşiğinin oksidasyon/asetilasyon reaksiyonu.....	24
Şekil 3.3 Diasetat 57 bileşiğinin oksidasyon/asetil klorür ile asetilasyon reaksiyonu	25
Şekil 3.4 57 Bileşiğinin halka açılma reaksiyonu	25
Şekil 3.5 Tetraasetat 58'in hidroliz reaksiyonu.....	27
Şekil 3.6 Tetraasetat 59'un hidroliz reaksiyonu.....	28
Şekil 3.7 Diasetat 57'inn hidroliz reaksiyonu.....	29
Şekil 3.8 Tetrasetat 58 ve tetraasetat 59'un oluşum mekanizması.....	30
Şekil 5.1 Diasetat 57'un oluşum reaksiyonu.....	41
Şekil 5.2 Benzokonduritol C ve benzokonduritol D'nin sentezi.....	42

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

NBS	: N-bromo süksinimid
Ac₂O	: Asetik anhidrit
AcCl	: Asetiklorür
DME	: Dimetoksipropan
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DHB	: Dihidroksibenzoik Asit
TFA	: Trifloroasetik Asit
THF	: Tetrahidrofuran
p-TsOH	: p-Toluensülfonikası
GS/MS	: Kütle spektroskopisi
H₂SO₄	: Sülfürik asit
IR	: İnfrared
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
MU	: Metilen Ünitesi
NMO	N-metilmofilin N-oksit
PTS	: p-toluensülfonikası
OBd	Oxabenzobromadien
D₂O	: Dötero su
CDCl₃	: Dötero kloroform
KOH	: Potasyum hidroksit
NaBH₄	: Sodyum borhidrür
D	: Dublet
Dd	: Dubletin dubleti
Dt	: Dubletin tribleti
MHz	: Milyonda bir hertz
Hz	: Hertz
M	: Multiplet
mL	: Mililitre
S	: Singlet
T	: Triplet
Ppm	: Milyonda bir kısım
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
MeOH	: Metanol
BuOH	: Butanol

EKLER LİSTESİ

EK 1: Oxabenzonorbornadienin 23 'ün 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)....	48
EK 2: Oxabenzonorbornadienin 23 'ün 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃)...	48
EK 3: (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	49
EK 4: (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	49
EK 5: (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 58 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu.....	50
EK 6: (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 58 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	50
EK 7: (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 59 'un 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu.....	51
EK 8: (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 59 'un 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃).....	51
EK 9: Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O).....	52
EK 10: Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ COCD ₃).....	52
EK 11: Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ COD).....	53
EK 12: Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ COCD ₃ -D ₂ O).....	53
EK 13: Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 12 'in 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ COD).....	54
EK 14: Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 12 'in 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ COD).....	54
EK 15: (1RS,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol 56 'nin 400 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ COD).....	55
EK 16: (1RS,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol 56 'nin 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ COD).....	55
EK 17: (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57 'nin IR spektrumu.....	56
EK 18: (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 58 'in IR spektrumu.....	57
EK 19: (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat 59 'un IR spektrumu.....	58
EK 20: Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5 'in IR spektrumu.....	59
EK 21: Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 12 'in IR spektrumu.....	60
EK 22: (1RS,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol 56 'nin IR spektrumu.....	61

1.GİRİŞ

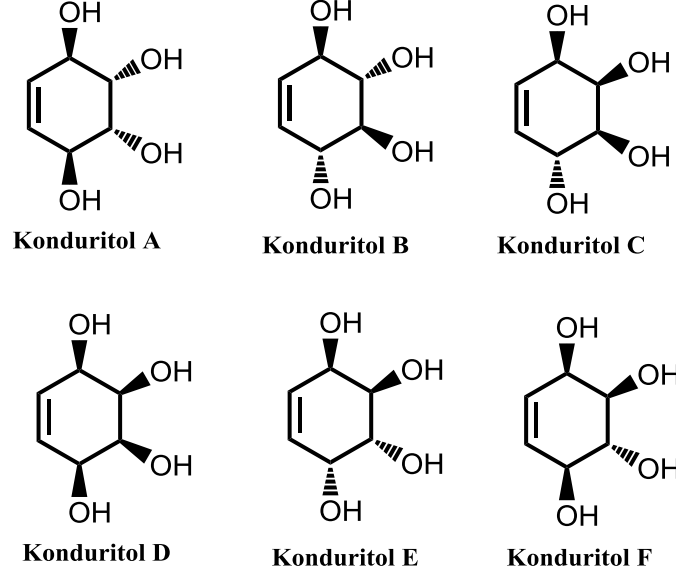
1.1 Konduritol

Konduritoller gerek sentetik açıdan gerekse göstermiş olduğu biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyacıların yoğun ilgisini çekmektedir. Siklohekzen halkası üzerinde dört hidroksil grubu bulunduran siklitol türevlerine konduritol adı verilmektedir (Worawalai ve ark., 2012). Konduritollerin tüm stereizomerlerinin çok aşamalı kimyasal sentezlerle hazırlandığı bilinmektedir. İlk olarak 1908 yılında, Kübler tarafından *Marsdenia Condurango* adlı asma türü bir bitkinin kabuklarından izole edilmiştir. Bu bileşiğin yapısı ve konfigürasyonu 30 yıl sonra Dangschat ve Fisher tarafından belirlenmiştir (Kübler, 1908). 1962’de Plouvier, *Crysanthemum leuconthemilal*’den konduritol F olarak adlandırılan başka bir konduritol izole etmiştir (Plouvier, 1998).

Konduritol epoksitler ve amino konduritoller, HIV virüsünü ve glikozidaz enzimlerini inhibe etmektedir. Bazı konduritol türevleri insan vücudunda insulin salınımını kontrol etmektedir. Ayrıca, bazı konduritol türevlerinin de pancratistatine, licoridine ve aminoglikosid antibiyotiklerinin sentezinde ara kademe olarak kullanıldığı bilinmektedir. Oligosakkarit oluşumunda görev yapan enzim aktivitelerini engellediklerinden dolayı, bazı konduritol türevlerinin kemoterapide de kullanım alanı bulmaktadır. Glikozit enzimlerini inhibe eden konduritoller ise diabet, kanser ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Kılbaş ve Balcı, 2011).

Konduritolde dört tane stereojenik karbon atomu olması nedeniyle konduritollerin altı farklı stereoizomerinin var olduğu bilinmektedir. Bunların ikisi mezo-bileşikler olan konduritol A ve konduritol D iken diğerleri ise dört çift enantiomer olan konduritol B, C, E ve F bileşiklerinden oluşmaktadır. Bu bileşiklerden konduritol A ve konduritol F doğada bol miktarda bulunmaktadır. Hemen hemen bütün yeşil bitkilerde küçük miktarlarda bulunan konduritol A’nın bolluğu, tropik bitkilerin spesifik alt aileleri ile sınırlıdır.

Konduritollerin temel özelliklerine sahip birçok doğal olmayan analogları da çalışılmaktadır. Örneğin; Billington ve arkadaşları, doğal olmayan bisiklik ve trisiklik konduritol türevlerini sentezlemişlerdir (Billington ve ark., 1994).



Şekil 1.1 Konduritol izomerleri

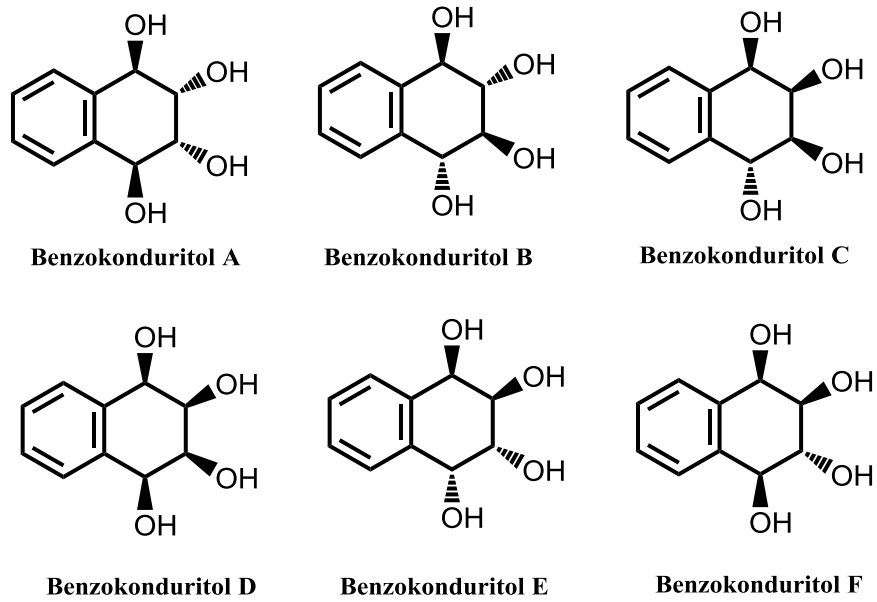
Konduritol bileşiklerinin yapısında çift bağ bulunması, onların kolaylıkla katılma reaksiyonu vererek başka fonksiyonel gruplara dönüştürülmesini sağlamaktadır. Böylece, uygun şekilde konumlandırılarak diğer bisiklik bileşiklerinin çalışmasına katkı sağlamaktadır.

Konduritol A-F organik sentezlerde yararlı ara maddelerdir ve epoksit ve bazı türevleri geri dönüşümsüz bir inhibitör olarak görev yaparlar. Konduritol A, diyabet için halk ilacı olarak kullanılan bir çalılık olan *Gymnema sylvestre*'nin yapraklarında sayısız diğer karmaşık doğal ürünlerle birlikte bulunur. Ayrıca, insülin ihtiyacını azaltabilecek kan şekeri seviyesini baskıladığı da gösterilmiştir. Konduritol F ise 5-sikloheksen-1,2,3,4-tetrol sınıfına ait bir bileşiktir. Konduritollerin on olası izomerinden birçoğunun glikozidaz enzimi inhibitörleri olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca; Cavanagh ve arkadaşları, konduritol F epoksitinin keçi karaciğerinden izole edilmiş beta-mannosidaz B'yi inhibe ettiğini göstermişlerdir. Siklik konduritol türevlerinin biyolojik aktiviteleri nedeniyle, hidrofobik aromatik kısımda tutulan olefinik bölge ile korunup korunmayacağını tespit etmek için hem konduritol F hem

de siklobüten türevinin stereokimyasını içeren tetrol analoglarının sentezini yapmışlardır.

1.2 Benzokonduritol izomerleri

Benzokonduritoller, konduritollerden türediği şekliyle adlandırılabilirler. Konduritoldeki çift bağın yerinde bir aromatik halka olan bennzen bağlı şekliyle benzokonduritol yapısı oluşmaktadır. Bu şekliyle konduritollerin iskelet yapısını oluştururlar. Konduritolde olduğu gibi benzokonduritollerinde dört tane stereojenik karbon atomu olması nedeniyle benzokonduritollerin de altı farklı stereoizomerinin olduğundan bahsetmek yerinde olur.



Şekil 1.2 Benzokonduritol izomerleri

Bunların ikisi mezo-bileşikleri benzokonduritol A ve benzokonduritol D iken, diğerleri ise dört çift enantiomer (DL-çifti) olan benzokonduritol B, C, E ve F bileşiklerinden oluşmaktadır (Şekil 1.2).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1 Benzokonduritol izomerlerinin sentezleri

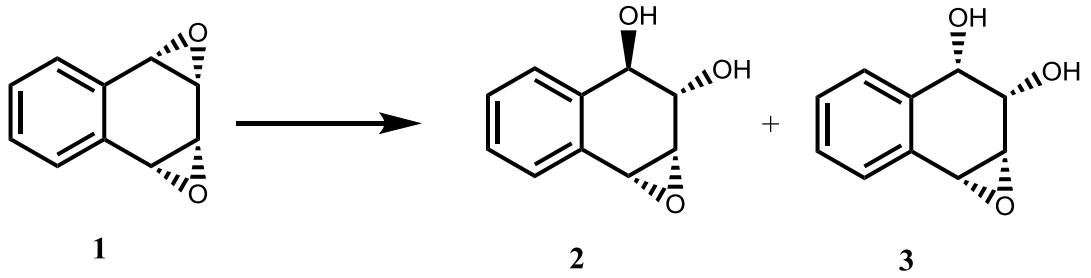
1930'lu yıllardaki birçok laboratuvarlarda yapılan çalışmalar naftalenin hayvanlarda, oksidatif süreçlerden kaynaklanan ürünleri vermek için yoğun şekilde metabolize olduğunu göstermiştir (Horning ve ark., 1980). Trans-1,2-dihidrodiol (1 β ,2 α -dihidroksi-1,2-dihidronaftalen) ilk önce 1947'de Young tarafından naftalin metaboliti olarak izole edildi (Young, 1947). Bununla birlikte, 1968-1970 tarihine kadar Jerina ve arkadaşları, 1,2-naftalen oksidin, naftalenin dihidrodiole mikrosomal oksidasyonunda bir ara madde olduğunu ortaya koydu (Jerina ve ark., 1968; Jerina ve ark., 1970). Daha sonraları Horner ve arkadaşları bir dihidrodiol epoksit (1 β ,2 α -hidroksi-3 α ,4 α -epoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen) dahil olmak üzere ilave epoksitlerin, naftalenin metabolizmasının muhtemel ara ürünleri oldukları gösterilmiştir.

Metiltiyo metabolitlerinin çalışmaları yapıldığında, onlar *anti*-diepoksitin (naftalen 1 β ,2 β ,3 α ,4 α -dioksit) bir metabolik ara ürün olduğunu belirlediler. Bununla birlikte onlar, daha yüksek oranda oksitlenmiş bileşiklerin doğasını belirlemek için bu aromatik hidrokarbonun metabolizmasını daha ayrıntılı olarak da incelediler. Çok sayıda ilave metabolit izole ettiler ve onları gaz kromatografisi ve kütle spektrometrisi kullanarak karakterize ettiler ve bu metabolitleri sentez yoluyla veya otantik örneklerle karşılaştırılarak doğrulamaya çalıştılar. Böylece onlar, diepoksitlerin hidrolizi ile elde edilen tetrahidroksitetrahidronaftalenlerin yanı sıra *syn*- ve *anti*-diepoksitler ve naftalinin dihidrodiol epoksitlerinin sentezlerini gerçekleştirmiş oldular.

O yıllarda metabolit yapı ve toksisite ilişkisi ile ilgili ön veriler de çalışılıyordu. Boyland tarafından yıllar önce yapılan, aromatik bileşiklerin metabolizmasının epoksit ara maddeleri yoluyla gerçekleştiği ve bu bileşiklerin toksisitesinin epoksitlerden kaynaklandığı öngörüsü kabul görmüştü. Epoksit oluşumunun mevcut çalışmalardaki temel problemleri, aslında çoğu epoksit ara ürününün yapılarının öncül-ürün ilişkileri (epoksitler gibi nadiren bütün hayvan çalışmalarında izole edilebilir metabolitler olarak bulunduğu) ve toksik ara maddelerin tespit edilmesi gerektiği gerçeğinde yatıyordu. En büyük önem ise,

görünüşe göre birinci aşama oksidasyon ürünlerinden ziyade ikinci aşama oksidasyon reaksiyonlarının ürünlerine aitti.

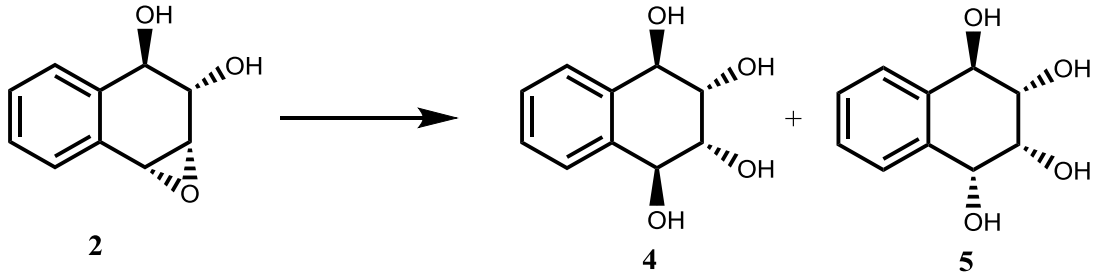
Horning ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları bir çalışmada, oksitlenmiş bileşiklerin doğasını daha yüksek oranda belirlemek için aromatik hidrokarbonun metabolizmasını ayrıntılı olarak incelemeyi amaçlamışlardır. Onlar çalışmada gaz kromatografisi (GC) ve kütle spektroskopisini (GS/MS) kullanarak naftalin metabolitlerini incelemişler. Bunun sonucu olarak da birçok yeni metabolit izole etmişler ve yapılarını belirlemişlerdir. Bu metaboliteler arasında epoksitler, diepoksitler ve naftalindihidrodiollerin naftalinin hücre içi metabolizmasındaki ara ürünleri olduklarını ileri sürmüşlerdir. Bunun sonucu olarak, bu epoksitler ve halkalı peroksitlerin idrar ekstraksiyon ürünleri olarak di-, tri, ve tetrahidronaftalinler, dihidronaftalinler ve tetrahidro naftalinlere yol açtığını ifade etmişlerdir.



Şekil 2.1 Bisepoksit 1'in açılma reaksiyonu

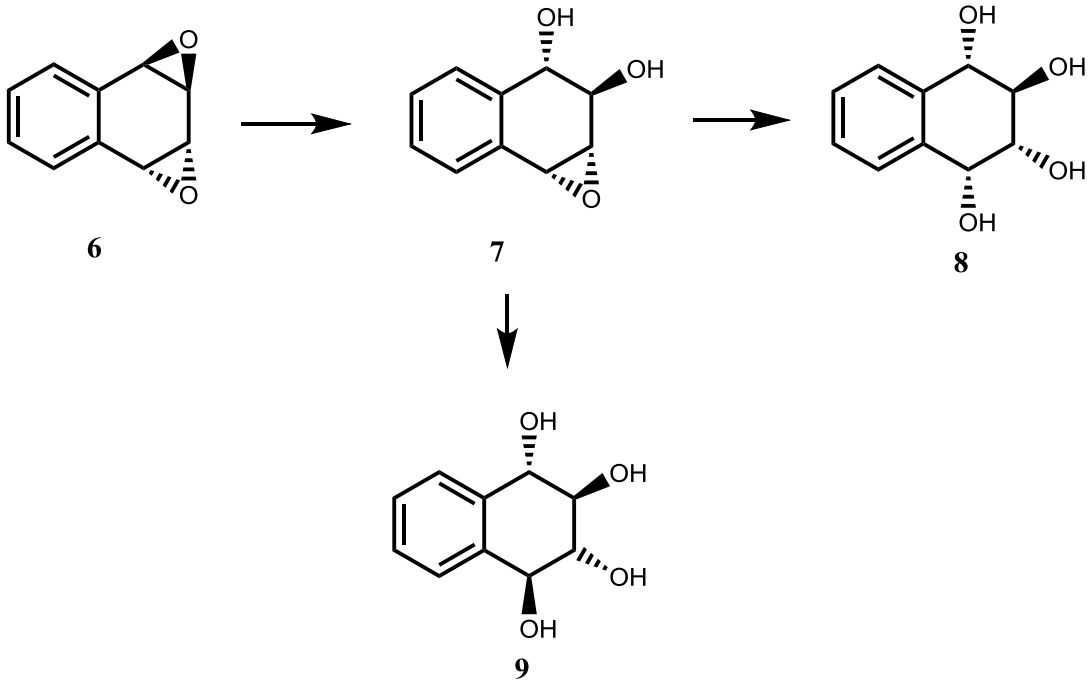
Dihidrodiol epoksit 2'nin *trans*-1,2-dihidrodiolün epoksidasyonu ile *in vitro* oluştuğu sanılıyordu, çünkü bu dihidrodiol ana metabolitti. Şekil 2.1'e göre *syn*-diepoksitin hidratlanmasıyla oluşması muhtemelen zayıf bir yol olsa da, bir metabolit ürünü olarak bu *syn*-diepoksitin varlığı için kesin delil değildi.

Üç tane tetrahidroksitetrahidronaftalin bileşiği (tetrahidrotetroller) fare idrarından izole edilmiştir. Metabolitlerden ikisinin, dihidrodiol epoksit 2'nin seyreltik asetik asit ile muamelesiyle oluşan tetrollere karşılık geldiği belirtilmiştir.



Şekil 2.2 Monoepoksit **2**'in halka açılma reaksiyonları

Oluşan ürünlerin Şekil 2.2'de gösterilen **4** ve **5** bileşikleri olduğu tahmin edildi. Buna göre, benzilic epoksit bağı açıldığında 3 pozisyondan konfigürasyon retensiyonuyla *cis*- yada *trans* katılmaya maruz kalacağı ifade edildi. Sonuç olarak, metilen ünitesi (MU) değeri 20,25 olan idar metabolit ürünü terahidroterol; asit katalizli hidroliz reaksiyonunda oluşan ana ürün ile aynı olduğundan, ürünün Şekil 2.2'deki yapı **4** olduğuna karar verildi. Bu nedenle, **4** ürününün benzokonduritol A ya karşılık geldiği söylenebilir.



Şekil 2.3 Monoepoksit **7**'nin halka açılma reaksiyonları

İdrardan elde edilen üçüncü tetrahidroterolün (MU 19.8), *anti*-diepoksitin nötral hidrolizi (96 saat) ile oluşturulan ürüne karşılık geldiği ve Şekil 2.3'deki **9** yapısına karşılık geldiği belirlendi. Diğer taraftan *anti*-diepoksitin seyreltik asitle hidrolizine ait ürünün **9** ve bir başka tetrahidroksitetrahidronaftalin bileşiği olan **8**

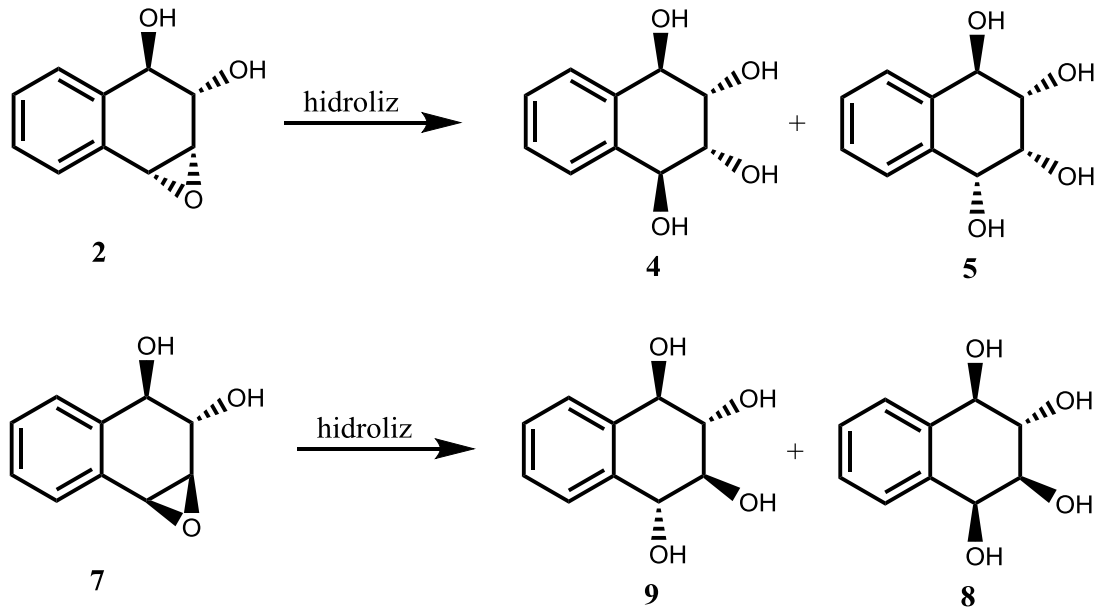
yapısı olduğu belirlendi. Bu ürünlerin suyun, *syn*-dihidrodiol epoksit **7**'nin 3 pozisyonundan *cis* ve *trans* katılması sonucu oluştuğu ileri sürüldü.

Üriner metabolit **9**'a karşılık gelen sentetik tetrahidrotetrolün (MU 19.8) NMR spektrumu, bu tetrahidrotetroldeki hidroksil gruplarının tümünün birbirine göre *trans* pozisyonunda olduğunu göstermiştir.

İdrar ekstralarında eser miktarda dördüncü bir tetrahidrotetrol daha tespit edildi, ancak belirli bir kütle spektrumu elde edilememiştir. Bu metabolitin, *anti*-diepoksitin asit hidrolizi (Şekil 2.3) ile oluşan tetrahidrotetrolerden birine (MU 20.3) benzer özelliklere sahiptir olduğu ve yapısının **8** bileşiğine ait olabileceği ileri sürülmüştür.

Horning ve arkadaşlarının 1980 yılında yapmış olduğu bir araştırmada, kesin ispatı olmasa da elde edilen bileşikler birer benzokonduritol olarak adlandırıldığında; **4** bileşiğinin benzokonduritol A, **5** bileşiğinin benzokonduritol C, **8** bileşiğinin benzokonduritol F, **9** bileşiğinin benzokonduritol B'ye karşılık geldiği görülebilir.

Stillwell ve arkadaşları 1982 yılında (aynı grup; Horning ve arkadaşları 1980) naftalenin üç izomerik 1,2,3,4 tetrahidroksitetrahidronaftalen metabolitinin yapılarını sentez yoluyla belirlemeye çalışmışlardır (Şekil 2.4).

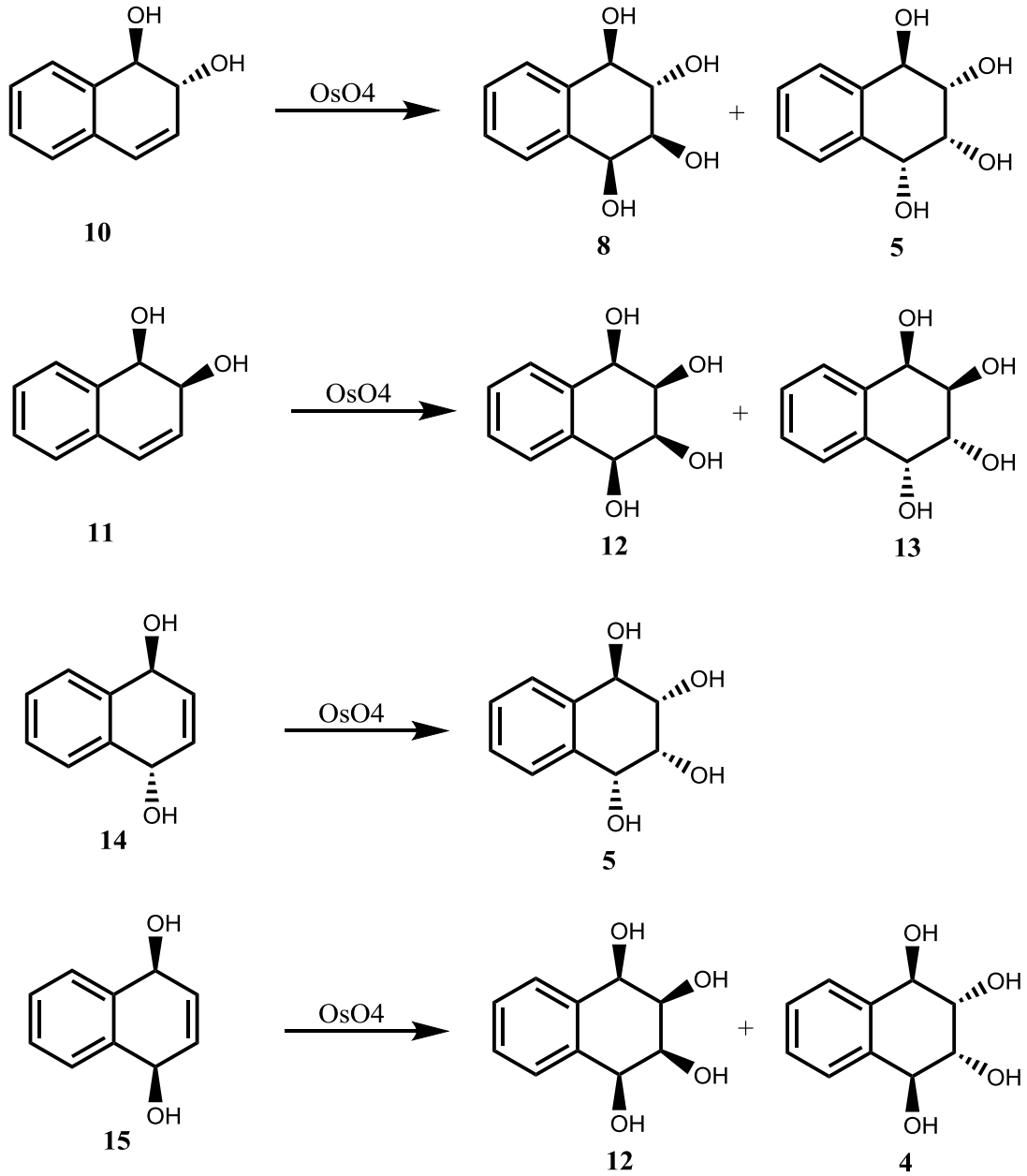


Şekil 2.4 Monoepoksit **2** ve monoepoksit **7**'nin hidroliz reaksiyonları

Dört dl-çifti ve iki mezo formu içeren altı izomerik 1,2,3,4-tetrahidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen yapıları sentezlenmiştir. Beşi, *cis*- ve *trans*-1,2-

dihidrodioller ve *cis*- ve *trans*-1,4-dihidrodiollerin osmiyum tetroksit ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Altıncı izomerik tetrahidrotetrol, *trans*-1,2-dihidroksi-*syn*-3,4-epoksi,2,3,4-tetrahidronaftalenin (naftalenin *syn*-dihidrodiölepkisit) hidrolizi ile sentezlenmiştir (Şekil 2.5).

Sentetik ve idrar tetrahidrotetrollerin gaz kromatografi ve kütle-spektrometrik özelliklerini karşılaştırarak, idrar metabolitlerinin ikisinin $1\beta,2\alpha,3\alpha,4\beta$ - ve $1\beta,2\alpha,3\alpha,4\alpha$ -tetrahidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, önceki çalışmalarda (1980) tanımlanan üçüncü tetrahidrotetrol metabolitinin de, $1\beta,2\alpha,3\beta,4\alpha$ -tetrahidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin olduğu belirlenmiştir.

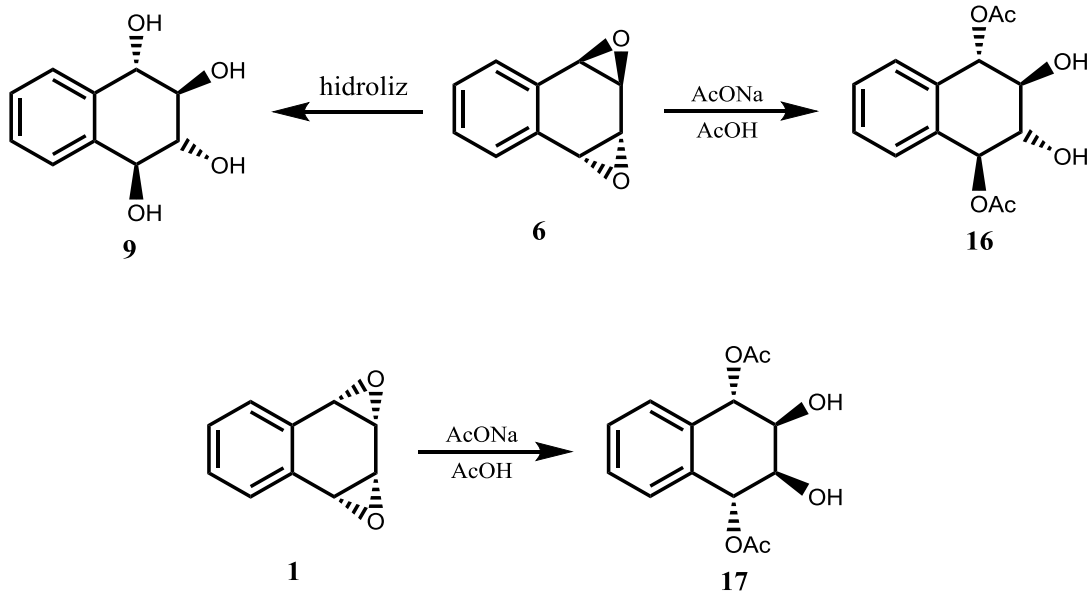


Şekil 2.5 10, 11, 14 ve 15 Bileşiklerinin OsO₄ ile reaksiyonları

Tsang ve arkadaşları 1982 yılında (Griffin ve grubu, aynı grup) yukarıda yapmış oldukları çalışmalara (1980 ve 1982 yıllarındaki) daha ispatlayıcı cevap vermek için *syn*-bisepoksit **1** ve *anti*-bisepoksit **6** bileşiklerini kullanmışlardır. Onlar *anti bis*-epoksit **6** bileşiğinin hidrolizi ile tetrol **9**'u yani benzokonduritol B yapısındaki bileşiği elde etmişlerdir. Aynı çıkış bileşiğinden asetik asit içerisinde sodyum asetat ile reaksiyon sonucu ise benzokonduritol B nin öncüsü olan diasetat bileşiğini elde etmişlerdir. Böylece her iki bileşik de diepoksit benzilik kısımdan

nükleofillerle açılmış ve benzokonduritol B'nin oluşmasına sebep olmuştur. Aynı grup; *syn bis*-epoksitin asit içerisinde sodyum asetat ile reaksiyonundan benzokonduritol A'nın öncüsü olan diasetatdiol bileşiğini elde etmişlerdir. Burada yine nükleofil, benzilik pozisyondan epoksit halkalarını açmıştır (Şekil 2.6).

Ayrıca, Griffin grubu aromatik yapıya sahip bu tür bileşiklerin bir çoğunda benzer metotlar kullanarak epoksit açılmalarını da incelemişlerdir (Horning ve arkadaşları 1980).



Şekil 2.6 Bileşik 16 ve 17'nin sentezi

Lee ve Fisher 1997 yılında yapmış oldukları bir çalışmada *anti*- ve *syn*-tetrahidrodiol epoksitlerin hidrolizi üzerinde HPLC ile oluşan ürünlerin dağılımını belirlemişlerdir (Şekil 2.4). Onlar *syn*-tetrahidrodiol epoksit 2'den tampon çözeltisi içerisinde bileşik 4 ve 5'i elde etmişlerdir. Burada tetrol 4 bileşiği ana ürün, tetrol 5 bileşiğinin ise yan ürün olarak oluştuğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, Lee ve Fisher yapmış olduğu çalışmada 4 bileşiğini ¹H NMR spektrumu ile de kanıtlamışlardır. 4 bileşiğinin bir C₂ aksiyel (aks) simetrisi ya da bir simetri verdiğini belirtmişlerdir. Ancak 5'in yapısını belirleyememişler ve bununla ilgili herhangi bir NMR çalışması vermemişlerdir. Diğer bileşik olan *anti*-tetrahidrodiol epoksit 7'den tampon çözeltisi içerisinde bileşik 8 ve 9'u aynı yöntemle elde etmişlerdir. Burada da ana ürün olarak tetrol 9 bileşiği yan ürün olarak da tetrol 8 bileşiğini elde etmişlerdir. Yine 8 ve 9 tetrol bileşiklerinin yapılarını ¹H NMR spektrumu ile de kanıtlamışlardır. Tetrol 9

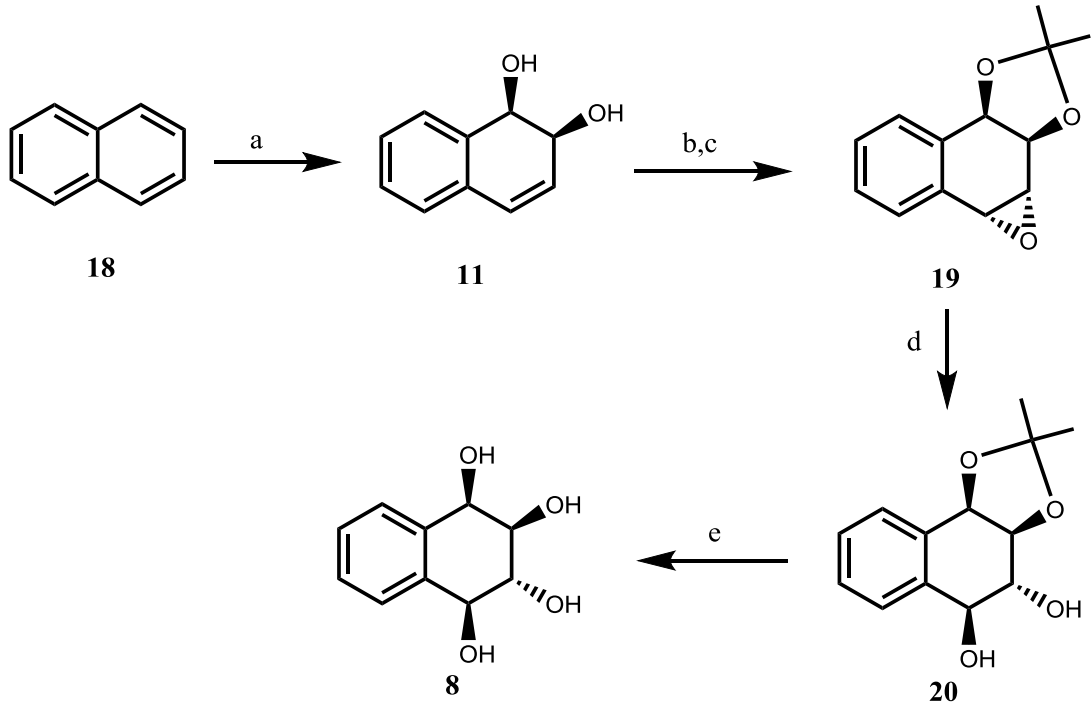
bileşiminin bir C_2 aks simetrisi verdiğini de vurgulamışlardır. Buna karşın tetrol **8** bileşiminin bir simetri vermediğini ifade etmişlerdir.

Böylece Lee ve Fisher'in yapmış olduğu çalışmadan şu sonuç çıkarılabilir: Verilen NMR spektrumlarının güvenilir sonuçlarına göre, elde edilen tetrol **4** bileşiği bir benzokonduritol A'yı temsil ederken, tetrol **8** benzokonduritol F'yi, tetrol **9** ise benzokonduritol B'yi temsil etmektedir.

Lallemand ve arkadaşları 1997 yılında ve aynı grup olan Desjardins ve arkadaşları 1999 yılında benzokonduritol F'yi sentetik yollardan elde etmişler ve yapısını tam olarak belirlemişlerdir (Şekil 2.7). Desjardins ve arkadaşları 1999 yılında, naftalin **18** den çıkarak benzokonduritol F bileşimini sentezlemişlerdir. Bunun için, önce naftalin **1** bileşiminin mikrobiyal oksidasyonu ile *cis*-diol **11** bileşimini elde etmişlerdir. Naftalenin **18**'in bio-oksidasyonu, Gibson tarafından geliştirilen bir rekombinant mikroorganizma olan *Escherichia coli* JM109-(pDTG601)'de eksprese edilen toluen dioksijenaz ile sağlanmıştır (Gibson ve ark.,1989). Bu şekilde bir diol elde edilmiştir. Diol **11**, katalitik miktarda *p*-toluensülfonik asit ile 2,2-dimetoksipropan kullanılarak aseton içerisinde bir izopropiliden türevi olan ketal **19** bileşimini elde etmişlerdir. Böylece diol ketal ile korunmuştur. Ardından çift bağın 0 °C'de metilen klorür içinde *m*-kloroperoksibenzoik asit (mCPBA) ile epoksidasyonu sonucu **20** bileşimini elde etmişlerdir. Böylece iki adımda % 80 verimle **20** bileşimini elde etmişlerdir.

Daha sonra epoksit **20** bileşiminin asitli ortamda, kamforsülfonik asit metanol-metilenklorür karışımında açılmasını sağlamışlardır. Burada epoksit halkasının seçici olarak benzilik pozisyondan açıldığını gözlemişlerdir ve **8** bileşimini elde etmişlerdir. Burada reaksiyonun düşük sıcaklıkta yapılması, daha yüksek verim elde etmeyi sağlamıştır. Reaksiyonun seçiciliğini daha iyi kontrol etmek için, epoksit halkasının açılması temel koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Benzilik pozisyonda olan **20** bileşiminin stereospesifik halka açılması; metanol içinde sodyum metoksit ile reaksiyonu sonucu sadece tek diastereoizomerini vermiştir. Bu seçiciliğe dayanarak, birkaç nükleofil kullanıp bir dizi polisiklik konduritol analogu sentezlemişlerdir. Böylece, florlu, metoksili ve azitli benzokonduritol türevlerini sentezlemişlerdir. **8**

bileşğinin THF-H₂O-TFA (4:1:1) karışımındaki reaksiyonu sonucu benzokonduritol F bileşğini elde etmişlerdir.



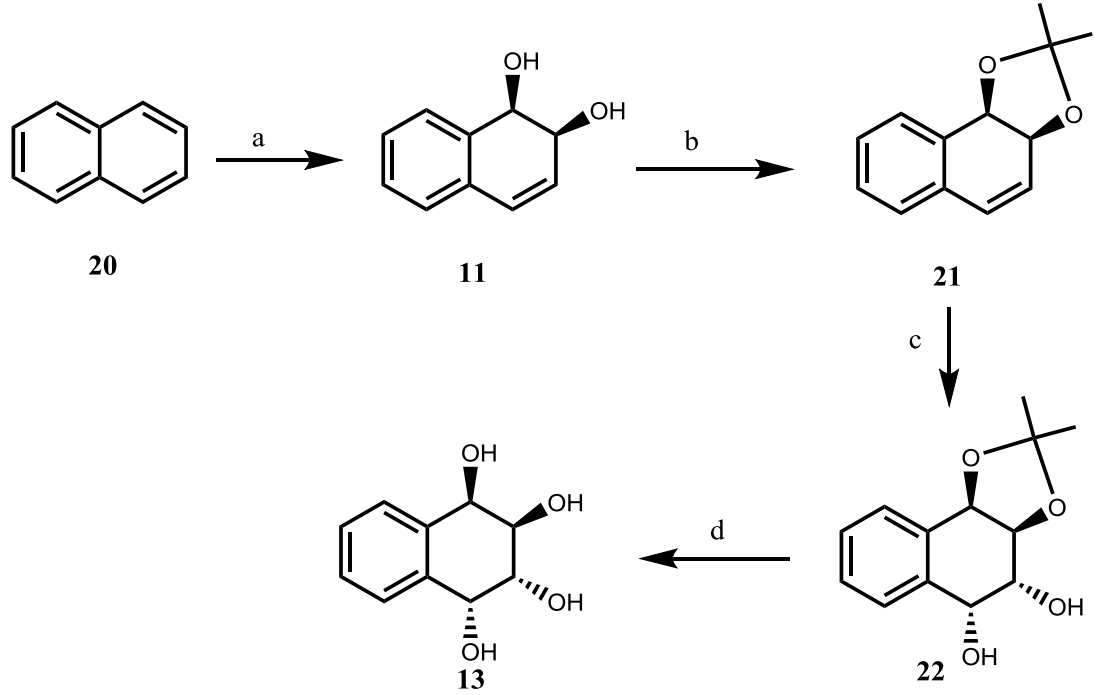
Şekil 2.7 Benzokonduritol F Bileşğinin Sentezi; a) *E. coli* JM109(Pdtg601) b) 2,2 dimetoksipropan, aseton c) p-TsOH, MCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C d) KOH, DMSO, 75 °C e) THF-H₂O-TFA

Hudlick ve grubu elde edilen benzokonduritol F'nin yapısını gerek analitik metotlarla gerekse spektroskopik metotlarla aydınlatmışlardır. Ayrıca bu ekip; yine benzokonduritol yapısına sahip metoksi (-OCH₃), flor (-F) ve azid (-N₃) gruplarını içeren aynı konfigürasyona sahip bileşiklerin senteziyle de benzokonduritol F yapısını kanıtlamışlardır.

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelere (glikozidaz; β-mannosidaz, α-galaktosidaz ve β-galaktosidaz) sahip olup-olmadığını ilgili bazı çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan benzokonduritol F enzim inhibisyonu göstermezken, onun metoksi türevi β-galaktosidazlara karşı inhibitör aktivitesi göstermektedir (Desjardins ve ark., 1999).

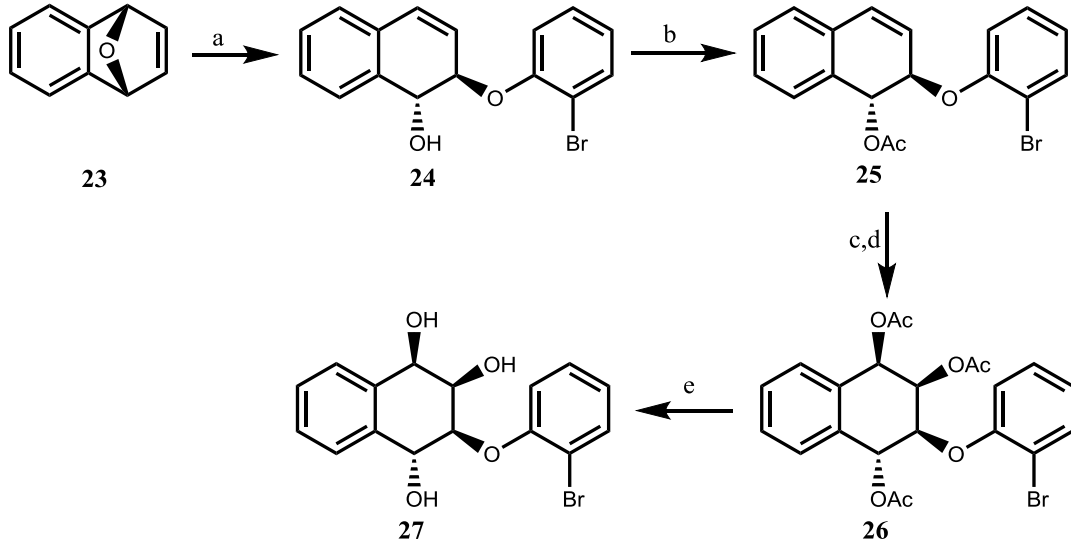
Orsini ve arkadaşları 2004 yılında yapmış oldukları bir çalışmada benzokonduritol E'yi kemoenzimatik olarak sentezlemişlerdir. Enzimatik olarak naftalinden hareketle benzer yollarla 1,2-dihidroksi- 1,2-dihidroftalin **11** bileşğini elde etmişlerdir. *cis*-Diol **11** bileşğini ilk önce katalitik miktarda p-tolüensülfonik

asit (PTS) varlığında 2,2-dimetoksipropan (DME) ile izopropiliden türevi olan **13** bileşiğine dönüştürmüşlerdir. Daha sonra **21** bileşiğinin AD-mix ile reaksiyonu sonucu yüksek verimde (%70-90) stereospesifik olarak *cis*-diol-ketal **22** bileşiğini sentezlemişlerdir. **22** bileşiğindeki ketalin metanol içerisinde hidroklorik asitle hidrolizi sonucu terol **13**, yani benzokondirotol E'yi stereospesifik olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Benzokonduritol E Bileşiğinin Sentezi; a) *E. coli* JM109(Pdtg601) b)DME, PTS, CH₂Cl₂, rt c) β-AD-mix, tert-BuOH, H₂O, 0 °C d) HCl, MeOH, 0 °C

Kelebekli 2008'de yapmış olduğu bir çalışmada oksabenzonorbornadien **23** bileşiğinden çıkarak regio- ve stereospesifik yeni bir benzokonduritol C türevi olan bileşik **27**'yi sentezlemiştir. Bunun için, önce oksabenzonorbornadien **23**, furan ile benzendiazonyum-2-karboksilat hidroklorürden yola çıkarak bilinen prosedürle hazırlanmıştır. Bu bileşik, 3-(2-bromo-fenoksi)-1,2,3,4-tetrahidro- naftalen-1,2,4-triol **27**'nin sentezi için çıkış bileşiğidir. Bu reaksiyonda, eterik bağ, benzokonduritol C konfigürasyonu (Şekil 2.9) verecek şekilde stereospesifik olarak bölünmüştür. Lautens ve arkadaşları oksabenzonorbornadien **23** bileşiğinin Rodyum katalizörlü halka açılmasıyla *trans*-1,2-dihidroksi-1,2-dihidronaftalin **24**'ün ilk sentezini yapmışlardır (Lautens ve ark., 2000; Lautens ve Fang, 2003).

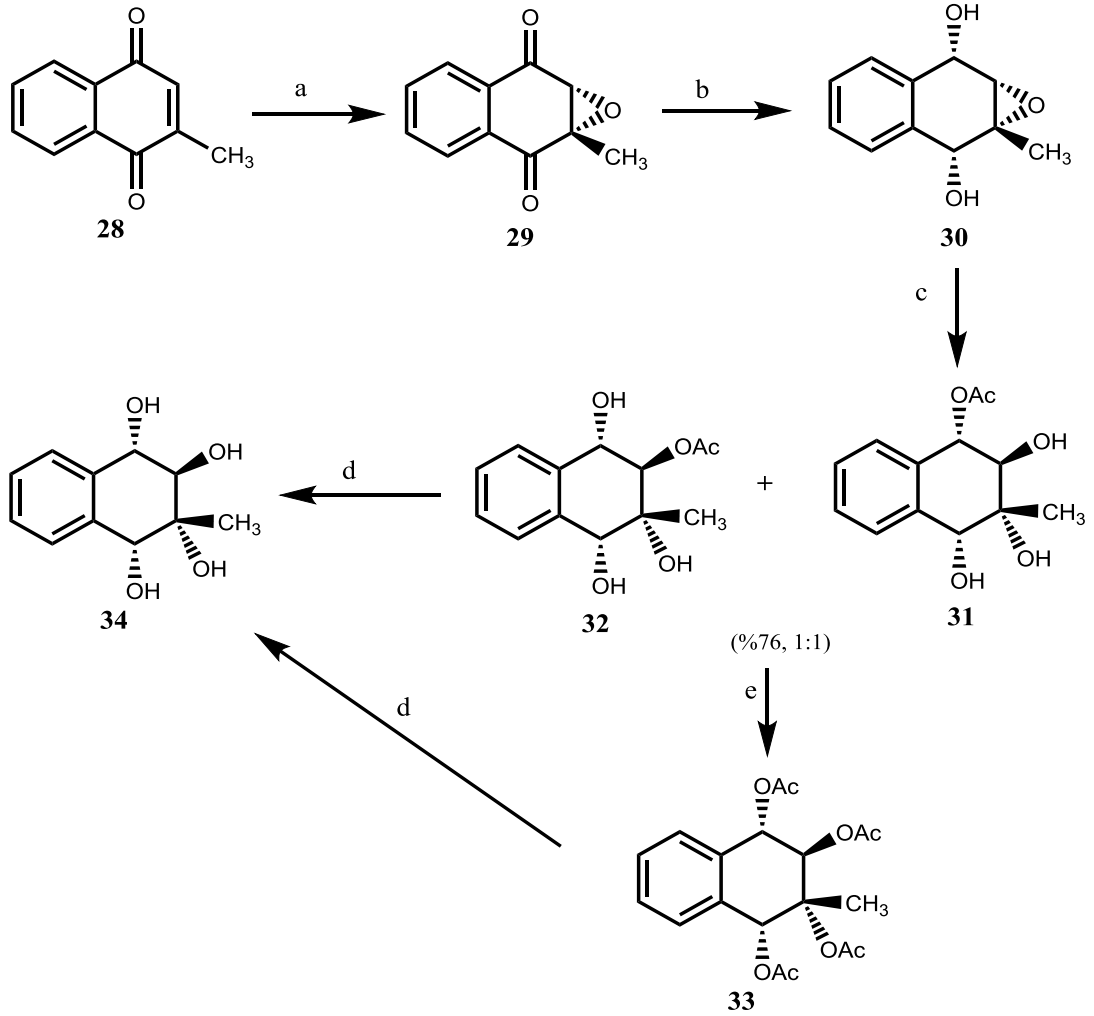


Şekil 2.9 Benzokunduritol C Türevinin Sentezi; a) Rh(COD)Cl₂, DPPF, Dioxane, AgOTf, Bu₄NI, 2-bromofenol, 110 °C, 1h b) NaOAc, Ac₂O, 90 °C, %86 c,d) OsO₄, NMO, H₂O, AcCl, CH₂Cl₂, rt, %59 e) 0,5 N H₂SO₄, rt, %78

Kelebekli'nin *trans*-1,2-dihidroksi-1,2-dihidronaftalin **24** bileşiğindeki hidroksil grubunu asetatına dönüştürmek için, metilen klorür içerisinde asetil klorür (AcCl) ile yaptığı deneme başarısız olmuştur. Bu problemi asetik anhidrit/CH₃COONa sistemini kullanıp çözmesi ile asetat **25** bileşiğini % 94 verimle elde etmiştir. Daha sonra **25** bileşindeki çift bağı osmiyum tetroksit (OsO₄) katalizörlüğünde N-metilmorfolin N-oksit (NMO) ile oksidasyonu ve akabinde asetil klorür (AcCl) ile asetilasyonu sonucu stereospesifik olarak benzokunduritol C türevinin öncüsü olan triasetat **26** bileşiğini %59 verimle tek izomer halinde elde etmiştir (Şekil 2.9). Triasetat **25** bileşiğin yapısını spektroskopik metotlarla ispatlamış ve yapıyı karakterize etmiştir. Triasetat **25** bileşiğindeki asetat gruplarının 0.5 N H₂SO₄ ile hidrolizi sonucu yeni bir benzokunduritol C türevi olan **27** bileşiğini yüksek verimle sentezlemiştir. Böylece, farklı bir yoldan benzokunduritol C türevi bileşik **27**'yi stereospesifik olarak elde edilmiş oldu.

Chen ve arkadaşları 2008 yılında yapmış oldukları bir çalışmada benzokunduritol F türevini sentezlemişlerdir. Yapılan çalışmada, biyolojik aktif bileşik olan kinamcin F'nin oksijenli kısmını elde etmişlerdir. 2-metil-1,4-naftakinon **28** yapısını başlangıç bileşiği olarak seçmişlerdir. **28** Bileşiğini önce hidrojen peroksit (H₂O₂) ile sodyum karbonat ve etanol karışımında epoksitleyerek, epoksit **29** bileşiğini elde etmişlerdir. **29** Bileşiğindeki diketon grubunun sodyum borhidrür

(NaBH₄) ile metanol içerisinde indirgenmesi sonucu diolepoksit **30** bileşiğini stereokontrollü olarak elde etmişlerdir.



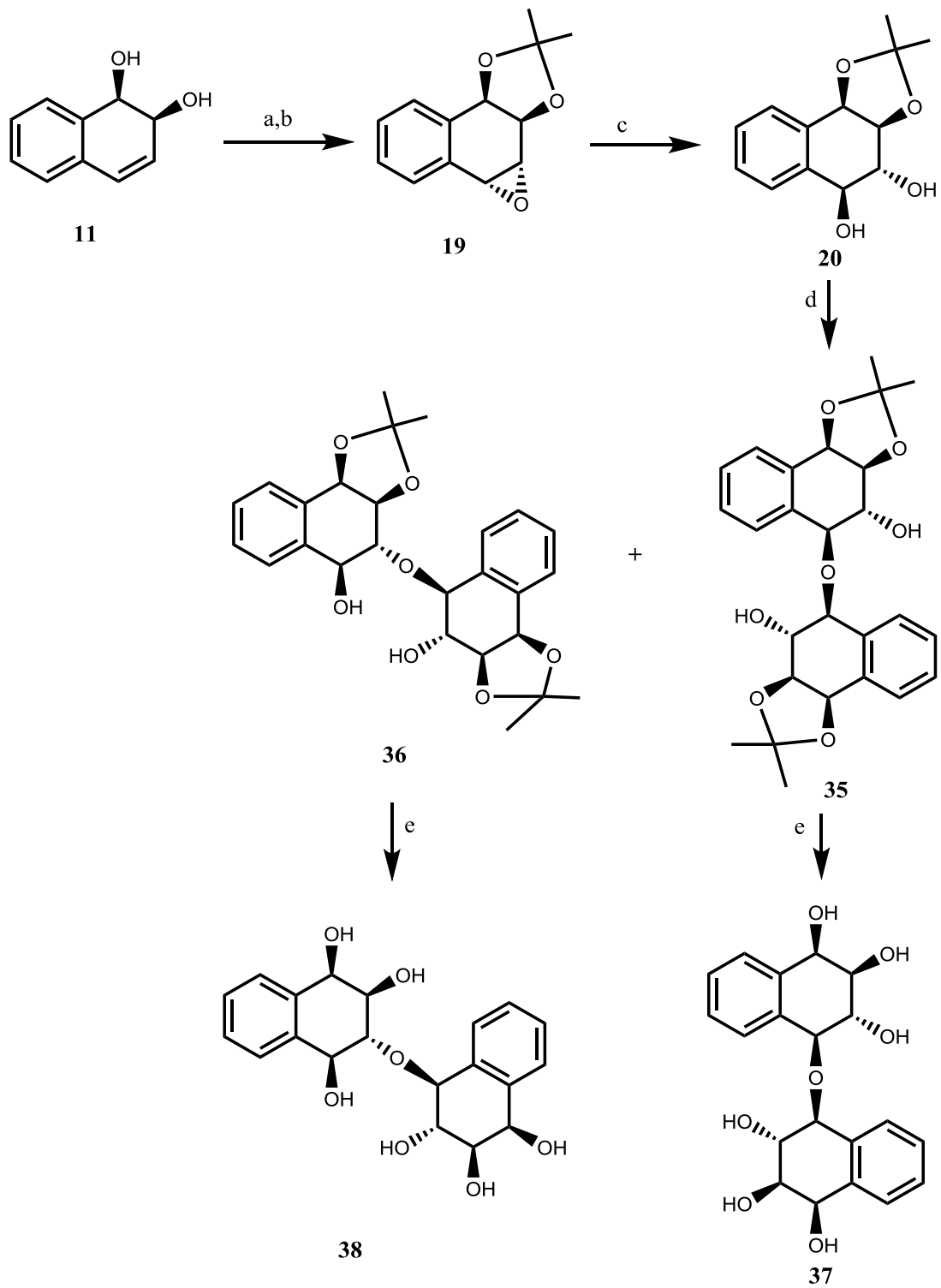
Şekil 2.10 Benzokonduritol F türevinin sentezi; a) H₂O₂, Na₂CO₃, EtOH b) NaBH₄, MeOH c) (CH₃)₄NBH(OAc)₃ THF/reflux d) NaOMe/MeOH, H⁺ resin, Ac₂O, DMAP, DCM, rt

Ardından epoksit **30** bileşiğine THF içerisinde tetrametilamonyum triasetoksiborhidrür (Me₄NBH(OAc)₃) reaktifini kullanarak stereo- ve regioselektif epoksit halkasının açılması sonucu benzokonduritol F'nin iskelet yapısı olan **31** ve **32** bileşiklerini elde etmişlerdir. Her iki izomerin yapılarını spektroskopik metotlarla aydınlatmışlardır. Daha sonra bu karışımı asetik anhidrit kullanarak tetraasetat **33** bileşiğine dönüştürmüşlerdir. Bu çalışma grubu, hem karışımın (**31** ve **32**) hem de **34**

bileşiminin bazik ortamda hidrolizi ile bir benzokonduritol F türevi olan kinamcin F nin oksijenli kısmını oluşturan öncü bileşiği sentezlemişlerdir.

2.2. Polihidroksilli tetrahidronaftalin eterler

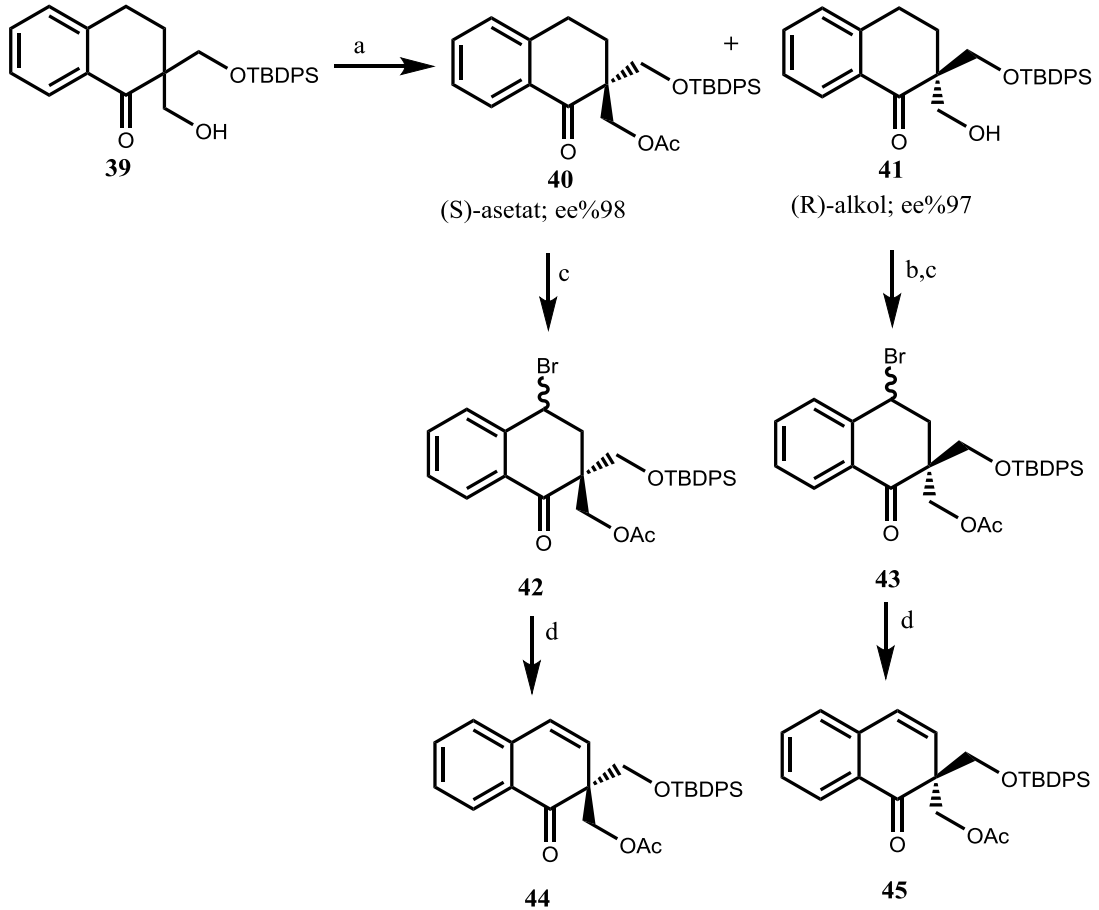
Hudlicky ve grubu 1997 yılında yapmış oldukları çalışmalarda, benzokonduritollerin sentezi sırasından bu maddelerin öncüleri ile dimer bileşiklerine de rastlamışlardır (Desjardins ve ark., 1997, 1999). Şekil 2.7 de olduğu gibi **20** yapısını sentezleyip bunun devamında dimer bileşiklerine geçiş sağlamışlardır. Bunun için, düşük sıcaklıklarda metilen klorür içerisinde borontriflorür dietileter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) varlığında **19** ve **20** bileşiklerinin halka açılma reaksiyonları sonucu dimer **35** ve **36** bileşiklerini elde etmişlerdir. Elde edilen karışım ayrıldıktan sonra her bir bileşiğin THF-H₂O-TFA (4:1:1) karışımında hidrolizi sonucu benzokonduritol F dimerlerine dönüştüğünü belirtmişlerdir. Bağlanma şekli Şekil 2.10 görüldüğü gibidir. Ayrıca, bu seçiciliğe dayalı olarak birkaç nükleofil kullanıp, bir dizi polisiklik konduritol analogu sentezlemişlerdir. Böylece, metoksili ve azitli benzokonduritol dimerlerini de sentezlemişlerdir (Desjardins ve ark., 1997, 1999).



Şekil 2.11 Benzokonduritol F Dimerinin Sentezi; a) 2,2 dimetoksipropan, aseton b) p-TsOH, MCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C c) THF-H₂O-TFA d) KOH, DMSO, 75 °C e) THF/TFA/H₂O 4/1/1, rt.

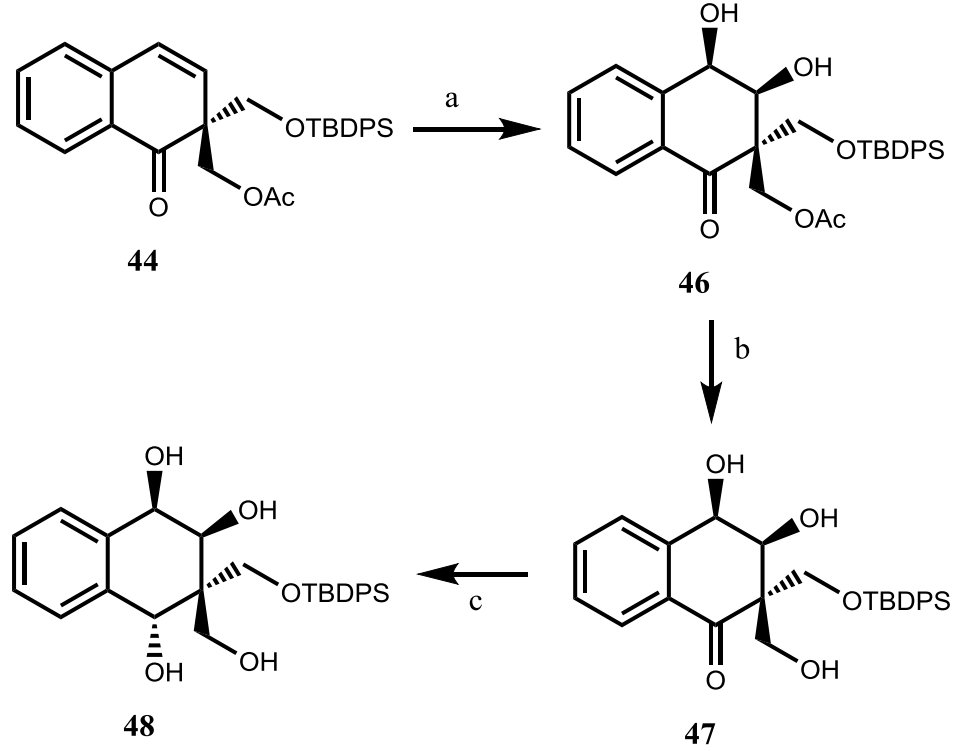
2.3. Naftalin halkası içeren polihidroksilli bileşikler

Mahapatra ve Nanda 2011 yılında yapmış oldukları bir çalışmada naftalin halkası içeren çok hidroksilli (aril siklitoller) bileşikler sentezlemişlerdir. Mahapatra ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada **39** bileşiğini; CAL-B enzimi ve vinil asetat reaksiyonuyla asimetrik olarak ayırarak, (S)-asetat **40** ve (R)-asetat **41** bileşiklerini enantiyomerik olarak elde etmişlerdir. **41** Bileşiğinde oluşan alkolü, asetatına dönüştürdükten sonra her iki bileşiğin N-bromo süksinimid (NBS) ve benzoik anhidrit (Bz₂O) ile reaksiyonu sonucu bromlu ürünler **42** ve **43** bileşiklerini elde etmişlerdir. 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) bazı ile bromların eliminasyonu sonucu **44** ve **45** bileşiklerini elde etmişlerdir.



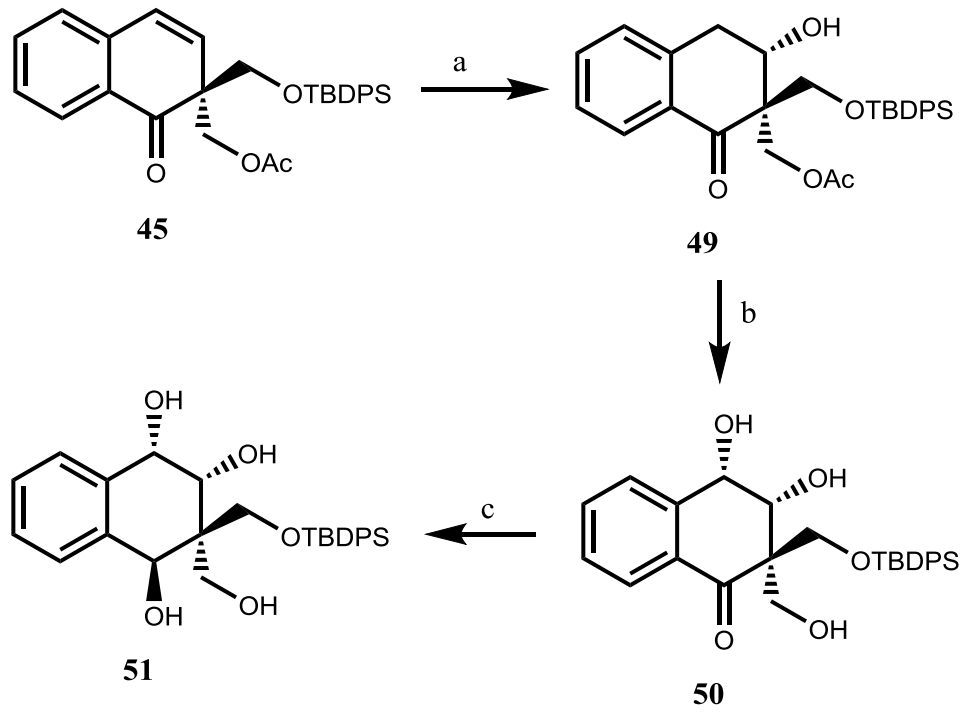
Şekil 2.12 Bileşik **44** ve **45**'in sentezi; a) CAL-B enzim,vinil asetil b) Ac₂O c) NBS, Bz₂O d) DBU.

Eldeki **44** bileşiğinin çift bağı OsO_4 ile reaksiyona sokarak, *cis*-diol **46** bileşiğini sentezlemişlerdir. **45** Bileşiğindeki asetatın metanol içerisinde K_2CO_3 ile 0°C 'de reaksiyonu sonucu triol **47** bileşiğini ve akabinde NaBH_4 ile keton grubunun indirgenmesi sonucu tetrol **48** bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.12).



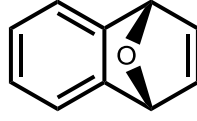
Şekil 2.13 Bileşik **48** ve **49**'un sentezi; a) OsO_4 b) K_2CO_3 , MeOH, 0°C b) NaBH_4 , MeOH.

Mahapatra ve arkadaşları **45** bileşiğinden **51** bileşiğinin sentezi için de aynı metotları uygulamışlardır. Bunun için, **45** bileşiğindeki çift bağı OsO_4 ile reaksiyonu sonucu *cis*-diol **49** bileşiğini sentezlemişlerdir. **49** Bileşiğindeki asetatın metanol içerisinde K_2CO_3 ile 0°C 'deki reaksiyonu ile triol **50** bileşiğini ve ardından, NaBH_4 ile keton grubunun indirgenmesi sonucu da tetrol **51** bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.13).



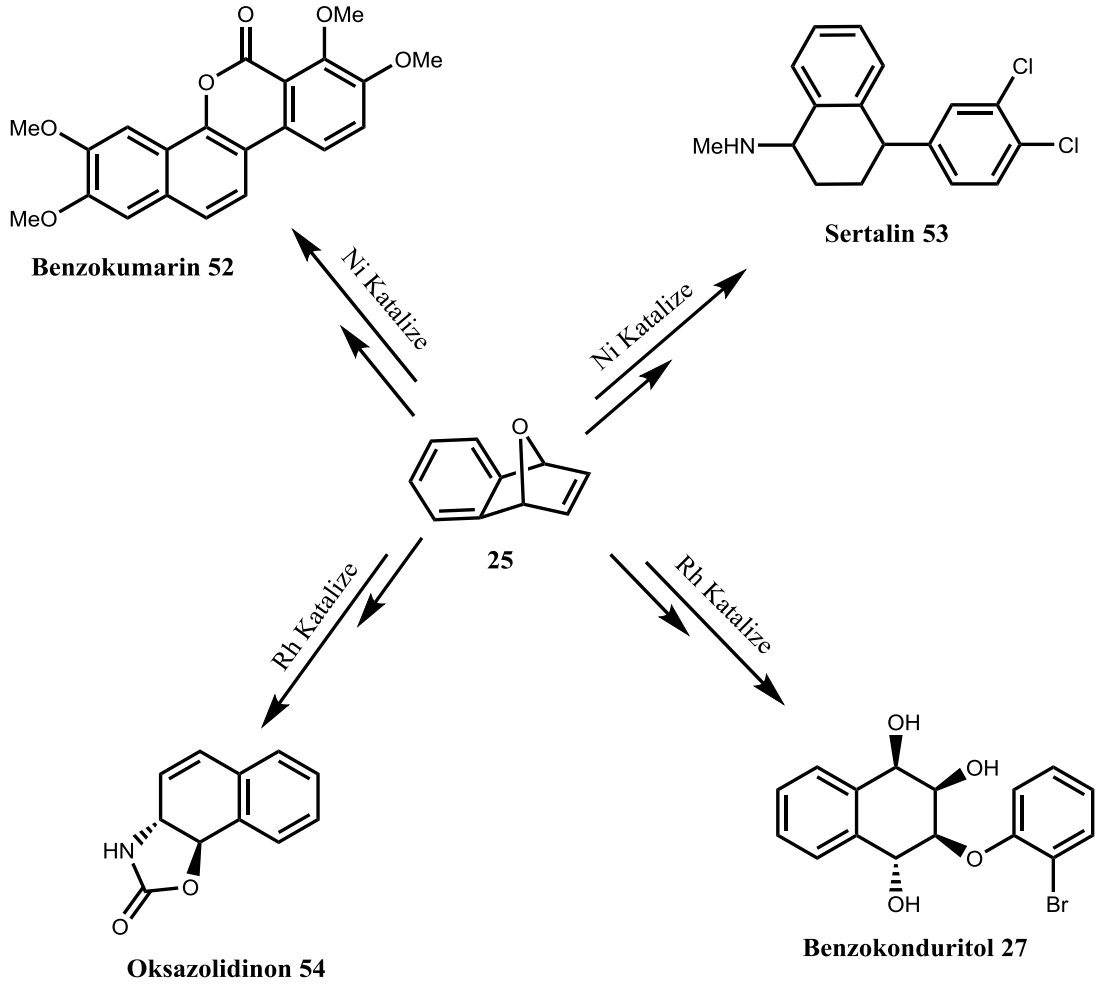
Şekil 2.14 Bileşik **50** ve **51**'in sentezi; a) OsO_4 b) K_2CO_3 , MeOH, 0°C b) NaBH_4 , MeOH.

Çalışmanın Amacı



Okzabenzonorbornadien 23

Okzabenzonorbornadien (OBD) **23**, bir heterobisiklik [2.2.1] alkendir (Boutin ve ark., 2019). Bisiklik yapıya sahip olduğundan, OBD ekzo ve endo olmak üzere iki farklı yüze sahiptir. Ekzo yüzü, köprü oksijeni içeren beş üyeli bir halkaya sahipken, daha sterik engelli olan endo yüzü, köprü oksijeni hariç tutulursa altı üyeli bir halkadan oluşur (Tam ve Cockburn, 2010).

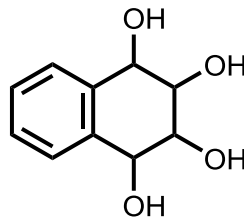


Şekil 2.15 Okzabenzonorbornadienin halka açılmasından sentezlenen doğal ürünler OBD'nin reaktivitesine katkıda bulunan birçok yapısal özelliği vardır:

i) serbest bir alken, ii) elektrofillerin, Lewis asitlerinin ve metallerin koordinasyonuna izin veren köprüleyici bir oksijen atomu ve iii) bisiklik yapı tarafından sağlanan halka gerginliği (Caple ve ark., 1971). OBD, 36.1 kcal/mol halka gerilme enerjisine sahiptir ve bu türün hafiflemesi OBD'nin halka açılma reaksiyonlarının arkasındaki itici bir güç olarak ileri sürülmektedir (Howell ve ark., 2009). OBD çok yönlü bir bileşik olduğundan, siklo yüklemeler (Villeneuve ve ark., 2006; Jordan ve ark., 2004), dimerizasyon (Allen ve ark., 2007) ve halka açma reaksiyonları (Villeneuve ve Tam, 2006) dahil olmak üzere birçok farklı reaksiyon tipine maruz kaldığı görülmektedir.

OBD'nin halka açılması doğal ürünlerin sentezinde özellikle ilgi çekicidir. Çünkü yüksek dereceli regio- ve stereoselektivite tek bir adımda birden fazla stereomerkez oluşturmaktadır. OBD'nin sentezlenmesinde halkalaşmayı içeren birçok doğal ürün vardır. Bunlar için bazı örnekler: i) benzoksumarin türevleri **52**, potansiyel anti-enflamatuar, anti-dislipidemik ve antioksidan maddeler (Madan ve Cheng, 2006), ii) sertaline **53**, bir serotonin yeniden alım inhibitörü (anti-depresan) (Lautens ve Rovis, 1999), iii) kiral oksazolidinon yapı iskeleleri **54**, asimetrik dönüşümlerde kullanılan kiral yardımcı maddeler (Tsui ve ark., 2013) ve iv) benzokonduritol C türevi **27**, antibiyotik, antileukemik ve büyüme düzenleyici aktiviteye sahip bir glikozidaz inhibitörü (Kelebekli, 2008) (Şekil 2.14).

Bu sonuçlara dayanarak, biyolojik açıdan da önemli bir yapı olan okzabenzonorbornadienin halka açılması ile benzokonduritol bileşiklerin sentezlerini amaçladık.

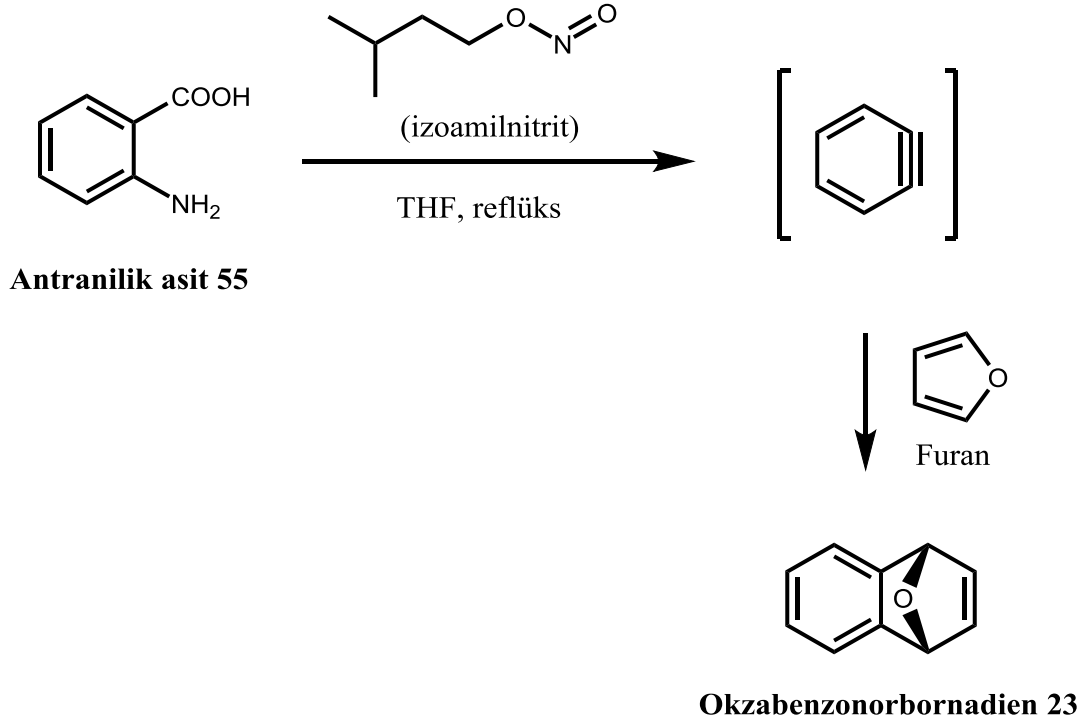


Benzokonduritol

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Okzabenzonorbornadienin (23) sentezi

Okzabenzonorbornadienin (OBD) **23**, antranilik asitten çıkılarak elde edildi. Literatürde bilinen metot takip edilerek çalışıldı. Önce antranilik asit soğutuldu, asitli ortamda izoamil nitrit bir dizi reaksiyon sonucunda diazonyum karboksilat elde edildi (Stiles ve ark., 1963; Buxton ve ark., 1995). Ardından eldeki diazonyum karboksilatın THF içerisinde reflüksü sonucu oluşan benzin taze destile furanla yakalanarak % 55 verimle okzabenzonorbornadien **23** bileşiği elde edildi (Ziegler, 1969; Stiles ve ark., 1963; Buxton ve ark., 1995; Chuang ve ark., 2007).



Şekil 3.1 Antranilik asitten okzabenzonorbornadienin **23**'ün sentezi

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.28 (m, 2H, aromatik), 7.06 (bs, 2H, CH=CH), 7.10 (m, 2H, aromatik), 5.75 (bs, 2H, -CH-O).

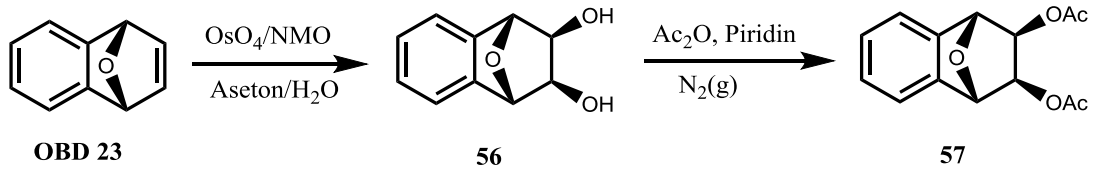
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=149.02 (×2, aromatik kuaterner karbon), 143.06 (×2, aromatik), 125.04 (×2, aromatik), 120.31 (C=C), 82.34 (×2, -C-O).

Elde edilen okzaborbornadien **23** bileşiğinin yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile belirlendi. Literatürde bilinen **23** bileşiği, simetrik yapıya sahip olduğundan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 5 pik gelmektedir ve literatürde verilen değerlerle uyum içerisindedir.

3.2. Okzabenzonorbornadienin (**23**) oksidasyon reaksiyonu

Okzabenzonorbornadien **23** bileşiğinde çift bağın hedef bileşiğe geçmek için oksidasyonu gerekmektedir. Bunun için, OBD **23** bileşiği OsO_4 (osmiyum tetraoksit) katalizörlüğünde NMO (N-metil morfolin oksit) ile su:aseton (1:5 oranı) karışımında reaksiyona girerek *cis*-diol **56** bileşiğini oluşturdu. Elde edilen *cis*-diol **56** bileşiğinin hidroksil gruplarının asetatlarına dönüştürülmesi için azot ($\text{N}_2(\text{g})$) atmosferi altında Ac_2O /Piridin sistemi kullanıldı. Reaksiyon sonucunda gerekli nötralizasyon işlemleri ve kromatografik saflaştırmanın ardından, madde etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. %85.01 verimle (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat **57** bileşiği elde edildi. **57** bileşiğinin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR ve kütle spektrumları ile belirlendi.

Oksidasyon katılma ürünü *cis*-diolde fonksiyonel bir ekzo katılma olduğu görülmektedir. Katılma trisiklik halka sisteminin daha az sterik engelli tarafı tercih etmesinden ileri gelmektedir.



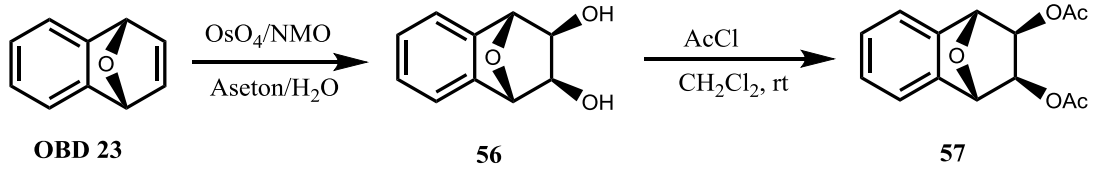
Şekil 3.2 Okzabenzonorbornadien **23**'ün oksidasyon/asetilasyon reaksiyonu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=7.35$ (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, $J=5.2, 3.2$ Hz, aromatik), 7.24 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, $J=5.2, 3.2$ Hz, aromatik), 5.35 (bs, 2H, $-\text{CH-OAc}$), 4.96 (bs, 2H, $-\text{CH-O}$), 2.15 (s, 6H, $-\text{COCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta=170.36$ ($\times 2$, C=O), 141.55 ($\times 2$, aromatik kuarterner karbon), 128.22 ($\times 2$, aromatik), 120.86 ($\times 2$, aromatik), 82.78 ($\times 2$, $-\text{C-OAc}$), 72.71 ($\times 2$, $-\text{C-O}$), 20.73 ($\times 2$, $-\text{CH}_3$).

3.3. Diasetat 57 bileşiğinin farklı metot kullanılarak sentezi

Okzabenzonorbornadienin **23** bileşiğindeki çift bağın oksidasyonu; aynı yöntemle OsO₄ (osmiyum tetraoksit) katalizöründe NMO (N-metil morfolin oksit) ile su:aseton (1:5 oranı) karışımındaki reaksiyon ile *cis*-diol **56** bileşiğini oluşturdu. Elde edilen *cis*-diol **56** bileşiğinin hidroksil gruplarının asetatlarına dönüştürülmesi için azot (N₂(g)) atmosferi altında asetil klorür (AcCl/CH₂Cl₂ sistemi) kullanıldı. Reaksiyon sonucunda çözücünün uzaklaştırılmasından sonra, kromatografik saflaştırma yapıldı, madde Etilasetat/hekzan karışımında kristallendirildi. % 77.00 verimle (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat **57** bileşiği elde edildi. **57** Bileşiğinin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve kütle spektrumları ile belirlendi ve yukarıda kullanılan metotla elde edilen bileşik ile aynı yapı olduğu belirlendi.



Şekil 3.3 Okzabenzonorbornadien **23**'ün oksidasyon/asetil klorür ile asetilasyon reaksiyonu

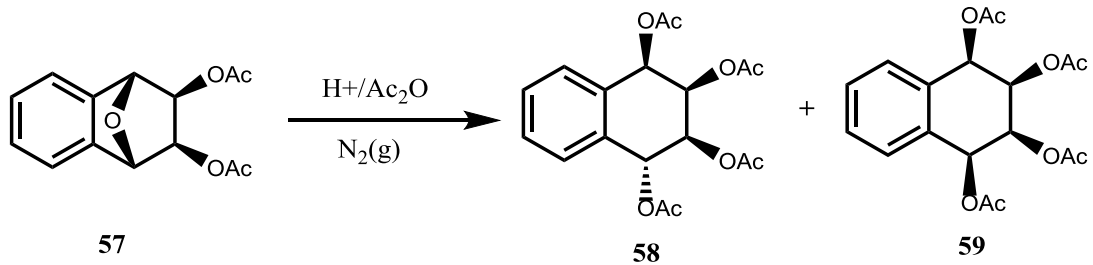
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.35 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, J=5.2, 3.2 Hz, aromatik), 7.24 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, J=5.2, 3.2 Hz, aromatik), 5.35 (bs, 2H, -CH-OAc), 4.96 (bs, 2H, -CH-O), 2.15 (s, 6H, -COCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.36 (×2, C=O), 141.55 (×2, aromatik kuarterner karbon), 128.22 (×2, aromatik), 120.86 (×2, aromatik), 82.78 (×2, -C-OAc), 72.71 (×2, -C-O), 20.73 (×2, -CH₃).

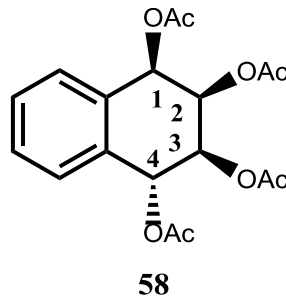
Diasetat **57** bileşiği simetrik yapıya sahip olduğundan ¹³C-NMR spektrumunda 7 pik vermektedir. Bu da çift bağa katılmanın tek bir yönden olduğunu göstermektedir.

3.4. Diasetat 57'nin asit katalizörlüğünde halka açılma reaksiyonu

Diasetat 57 bileşiminden hedef bileşiklerin öncü bileşiklerini elde etmek için, epoksit halkasının açılması gerekmektedir. Bunun için, asit katalizörlüğünde (H_2SO_4) asetik anhidrit ile azot gazı altında çalışıldı. Halka açılması sonucu oluşan karışım kolon kromatografisi metoduyla saflaştırıldı. Saflaştırma sonucu iki ürün olduğu gözlemlendi. Oluşan izomerlerin yapıları 1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR ve kütle spektrumları ile belirlendi. Bu spektroskopik sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin benzokonduritol tetraasetat C 58 ve benzokonduritol tetraasetat D 59 olduğu belirlendi.



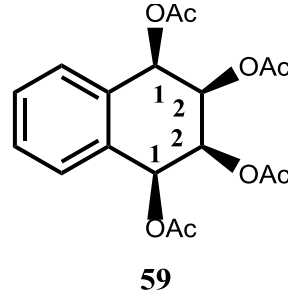
Şekil 3.4.57 bileşiminin halka açılma reaksiyonu



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.38$ (bs, 2H, aromatik), 7.27 (bs, 2H, aromatik), 6.41 (d, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=8.0$ Hz, H4), 6.30 (bs, 1H, H1), 5.81 (bs, 1H, H2), 5.42 (d, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=8.0$ Hz, H3), 2.17 (s, 6H, $-COCH_3$), 2.09 (s, 6H, $-COCH_3$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta=170.80$ (C=O), 170.36 (C=O), 170.29 (C=O), 169.89 (C=O), 132.40 (aromatik kuaterner karbon), 132.02 (aromatik kuaterner karbon), 128.88 (aromatik), 128.80 (aromatik), 127.62 (aromatik), 127.06 (aromatik),

70.44 (-C-O), 70.36 (-C-O), 69.70 (-C-O), 68.38 (-C-O), 21.04 (-CH₃), 20.80 ((×3, -CH₃).

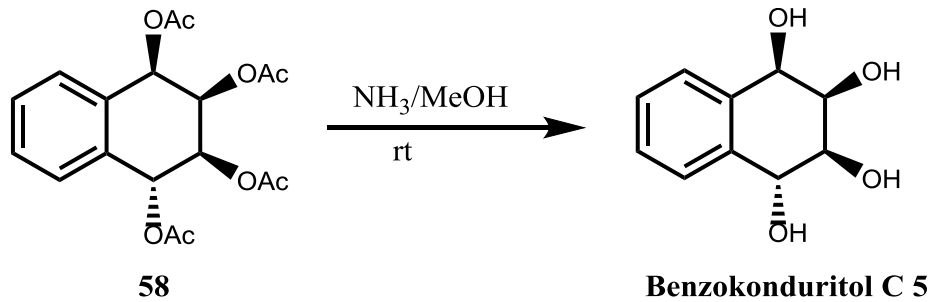


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.41 (bs, 2H, aromatik), 7.33 (bs, 2H, aromatik), 6.26 (bs, 2H, H1 ler), 5.59 (bs, 2H, H2 ler), 2.16 (s, 6H, -COCH₃), 2.08 (s, 6H, -COCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.42 (×2, C=O), 170.02 (×2, C=O), 131.93 (×2, aromatik quaterner karbon), 129.21 (×2, aromatik), 128.32 (×2, aromatik), 67.83 (×2, -C-O), 67.50 (×2, -C-O), 20.85 (×2, -CH₃), 20.72 (×2, -CH₃).

3.5. Benzokonduritol C 5'in sentezi

Asetat grubunun hidrolizi ile ilgili literatürde birçok yöntem vardır. Eğer molekülde baza karşı hassas fonksiyonel bir grup yoksa, bazla asetat hidrolizi kantitatif verimle oluşmaktadır. Bu amaçla, metanol içerisindeki **58** bileşiminden sürekli NH₃ gazı geçirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %95 verimle benzokonduritol C; ((1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **5** bileşiği elde edildi. Benzokonduritol C'nin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatıldı.



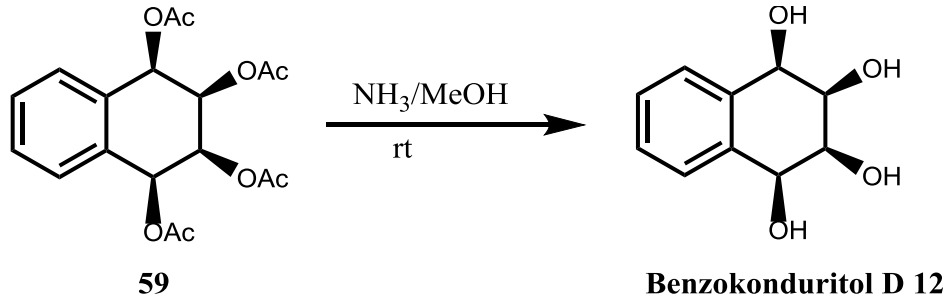
Şekil 3.5 Tetraasetat **58**'in hidroliz reaksiyonu

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ=7.53 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.8, 4.4 Hz, aromatik), δ=7.28 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.8, 4.4 Hz, aromatik), 4.84 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, -CH-O), 4.71 (d, 1H, *J*= 3.2 Hz, -CH-O). 4.25 (bs, 1H, -CH-O), 4.18 (bs, 1H, -OH), 3.82 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, -CH-O), 2.84 (bs, 3H, -OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃-D₂O): δ=137.51 (aromatik kuaterner karbon), 137.16 (aromatik kuaterner karbon), 128.11 (aromatik), 127.60 (aromatik), 127.21 (aromatik), 127.04 (aromatik), 75.03 (-C-O), 71.57 (-C-O), 71.40 (-C-O), 69.89 (-C-O).

3.6. Benzokonduritol D 12'nin sentezi

Yukarıdaki hidroliz yöntemi tetraasetat **59** bileşiği için de uygulandı. Tetraasetat **59** bileşiği metanol içerisinde çözülüp, içerisinde sürekli NH₃ gazı geçirilerek hidroliz gerçekleştirildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra benzokonduritol D; (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **12** bileşiği % 95.0 verimle elde edildi. Benzokonduritol D'nin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatıldı.



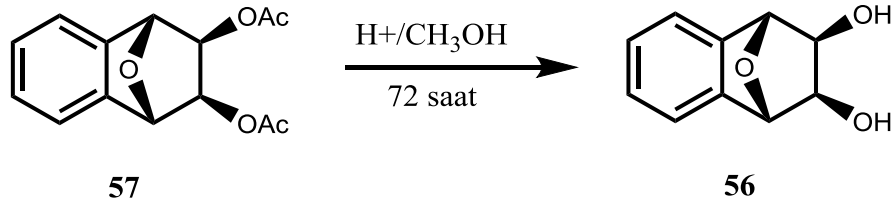
Şekil 3.6 Tetraasetat **59**'un hidroliz reaksiyonu

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=7.53 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=5.6, 3.6 Hz, aromatik), δ=7.35 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=5.6, 3.6 Hz, aromatik), 4.68 (d, 2H, *J*= 3.6 Hz, -CH-O), 4.06 (d, 2H, *J*= 3.6 Hz, -CH-O).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=135.10 (×2, aromatik kuaterner karbon), 128.40 (×2, aromatik), 127.80 (×2, aromatik), 71.35 (×2, -C-O) 70.66 (×2, -C-O).

3.7. Diasetat **57**'nin metanol içerisinde asit katalize hidrolizi

Diaasetat **57** bileşiğindeki hem iki asetat grubunun hidrolizi ve hem de epoksit halkasının açılması için alternatif bir metod kullanıldı. Bu amaç için, diaasetat **57** bileşiği asit katalizörlüğünde metanol içerisinde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile izlendi ve 72 saat çalışma sonucu diol epoksit **56** ((1RS,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol) yüksek verimle elde edildi. Böylece bu reaksiyondan iki asetat grupları hidroliz olurken epoksit halkası açılmadan kaldığı görüldü. Böylece epoksit halkası asitlere karşı kararlı olmaktadır.



Şekil 3.7 Diaasetat **57**'inn hidroliz reaksiyonu

Hidroliz sonucu elde edilen bileşik **56**'nın yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ ve IR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

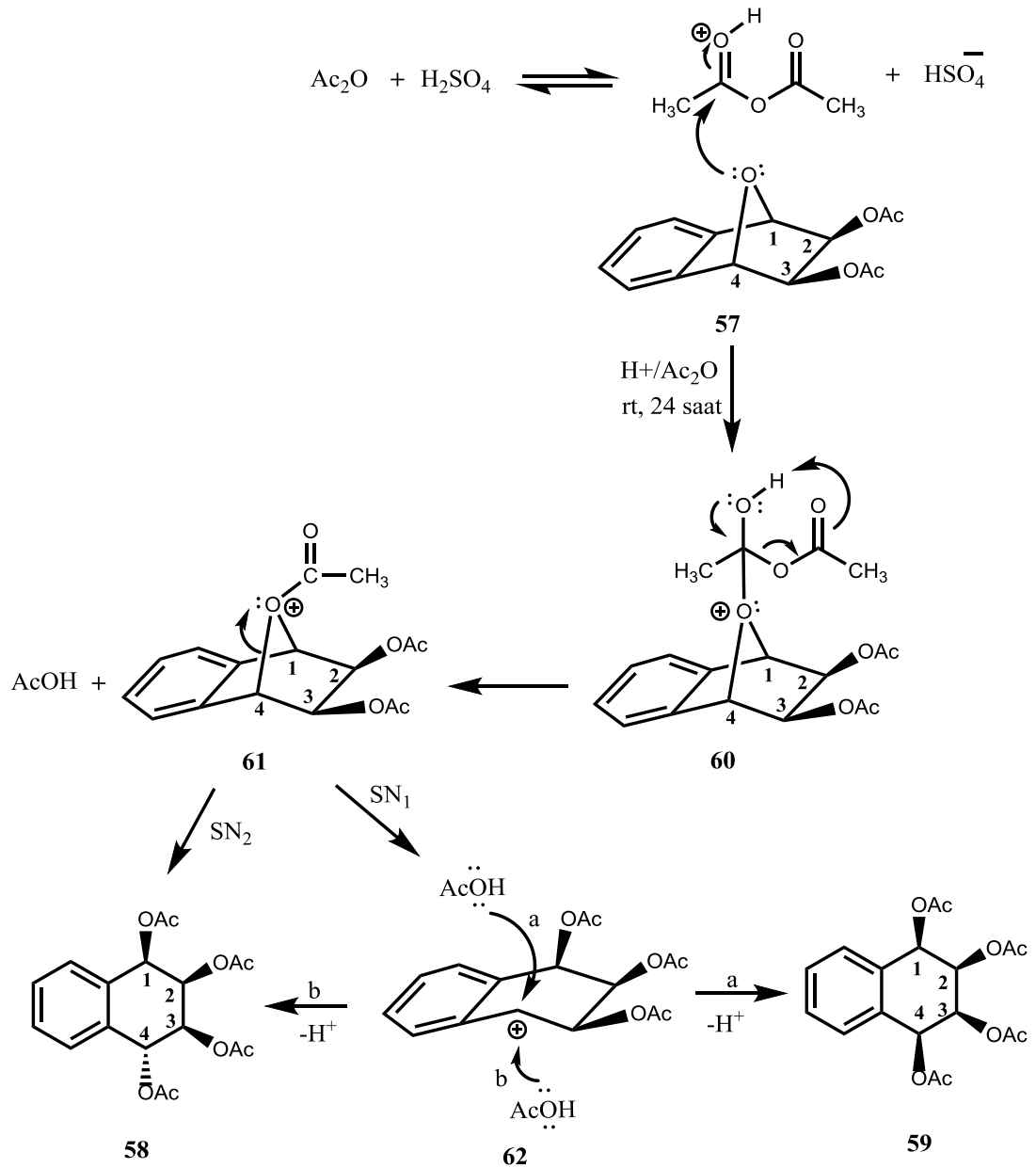
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta=7.31$ (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, $J=5.2, 3.2$ Hz, aromatik), $\delta=7.19$ (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, $J=5.2, 3.2$ Hz, aromatik), 5.10 (bs, 2H, $-\text{CH-O}$), 3.85 (bs, 2H, $-\text{CH-OH}$), 3.70 (bs, 2H, $-\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta=142.54$ ($\times 2$, aromatik quaterner karbon), 127.27 ($\times 2$, aromatik), 120.08 ($\times 2$, aromatik), 85.04 ($\times 2$, $-\text{C-O}$) 70.19 ($\times 2$, $-\text{C-O}$).

Hidroliz ürünü **56** bileşiği simetrik yapıya sahip olduğundan, yapısı NMR verilerinden kolayca anlaşıldı. Özellikle ^{13}C NMR spektrumu daha belirleyici oldu. Bileşik ^{13}C NMR spektrumunda 5 pik vermektedir. Bu piklerden 3'ü aromatik halkaya aittir. Diğer kalan iki pik ise epoksitin bağlı olduğu karbonlar ve hidroksilin bağlı olduğu karbonlar olarak resonans olduğu açıktır.

3.8. Benzokonduritol C tetraasetat **58** bileşiği ve benzokonduritol D tetraasetat **59** bileşiğinin oluşum mekanizması

Sonuç olarak bu hidroliz reaksiyonu benzokonduritol C tetraasetat **58** bileşiği ve benzokonduritol D tetraasetat **59** bileşiğinin mekanizmasının aydınlatılmasında yardımcı oldu. Önce asit ile asetik anhidritteki karbonil gruplarından biri protonlanır.



Şekil 3.8 Tetraasetat **58** ve tetraasetat **59**'un oluşum mekanizması

Diasetat **57** bileşiğindeki epoksit halkasının oksijeni üzerindeki elektron çifti ile karbonil grubuna saldırır. **60** ara ürünündeki bir düzenlenme ile epoksit oksijeni üzerinde asetatlanmış bir karbokatyon ara ürünü **61**'i oluşturur. Ara ürün **61** bileşiği iki farklı açılma gösterebilir. Diğer taraftan asetik anhidritten oluşan asetik asit bir nükleofil olarak davranabilir. Böylece, asetatik asit **61** ara ürününü saldırarak bir Nükleofilik Sübtitüsyon Reaksiyonu-2 (SN_2) tarzı bir reaksiyon sonucu benzokonduritol tetraasetat **58** bileşiği oluşur. **59** Bileşiğindeki 4 asetat gruplarının olması ilginç bir durumdur. Bu yüzden bu bileşiğin oluşumu farklı bir mekanizma üzerinden yürüş olmalıdır. Böylece **61** ara ürünü üzerindeki epoksit halkası açılarak bir karbokatyon oluşturabilir. Oluşan karbokatyona nükleofil (asetik asit) iki farklı yoldan saldırabilir. Nükleofilin (CH_3COOH) a yolu üzerinden bir saldırısı ile benzokonduritol tetraasetat **59** oluşurken, b yolu üzerinden bir saldırıyla da benzokonduritol tetraasetat **58** oluşabilir.

Böylece oluşan ürünler bir Nükleofilik Sübtitüsyon Reaksiyonu-1 (SN_1) tarzı bir reaksiyon üzerinden gittiğini net bir şekilde ifade edebiliriz. Sonuç olarak diasetat **57** bileşiği asit katalize asetik anhidrit ile SN_1 ve SN_2 mekanizması üzerinden benzokonduritol tetraasetat (**58** ve **59**) bileşiklerini oluşturur.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Merck 2007).

4.2. Kromatografik ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (0.063-0.100 mm) (Merck)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika Jel (Preparatif) (60 GF₂₅₄) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR spektrumları

¹H-NMR Bruker AVANCE III 400 MHz spektrometre

4.3.2. ¹³C-NMR spektrumları

¹³C-NMR Bruker AVANCE III 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR Spektrumu shimadzu 1000 FTIR spektrometre

4.4. Kristallendirme

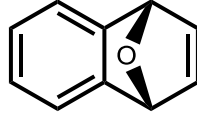
4.5. Deneyler

4.5.1. Antranilik asitten okzabenzonorbordienin 23 elde edilişi

2.74 g (0.0200 mol) antranilik asit 30 mL alkol içinde çözüldü ve 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 2 ml HCl ilave edildi. (5.0 mL, 0.038 mol) izoamil nitrit karıştırılan çözeltiye yaklaşık 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Solüsyonun rengi, nitrit ilave edildikten sonra turuncuya dönüşürken, reaksiyonun bitimine yakın koyu turuncu renk aldı. Yaklaşık 30 ml eter ilavesi sonrası diazonyum tuzu çökelmeye başladı, daha fazla eterle çökelek miktarı arttı. Çökelek bir huni vasıtasıyla soğukta süzüldü. Sulu çözelti daha sonra 0 °C'de 3 g toz gümüş oksit ile 2 saat karıştırıldı. Katımın süzülerek çıkarılmasından sonra, çözelti 100 ml lik alkol içine döküldü. Üzerine soğukta 50 mL eter katıldı. Diazonyum karboksilat

kristalleşmeye başlayana kadar da ilave eter eklendi. 10-20 dakika bekletildikten sonra ürün toplandı, soğuk eter ile yıkandı. Buzdolabında havası boşaltılmış ve P₂O₅ içeren bir kurutucu üzerinde saklandı. 1.5-2.0 g (50-68%) verimle diazonyum karboksilat reknsiz olarak elde edildi.

Diazonyum karboksilat (0.407 g, 0.00275 mol), 35 ml kuru furan içerisinde süspansiyon haline getirildi ve karışım geri soğutucu ile 64 saat reflüks edilerek karıştırıldı. Reaksiyonda kullanılan fazla furan damıtıldı. Kalıntının süblime edilmesi sonucu 0.217 g (% 55) verimle okzanorbornadien **23** elde edildi (Stiles ve ark., 1963; Buxton ve ark., 1995).



Okzabenzonorbornadien 23

Erime Noktası: 55-57 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.28 (m, 2H, aromatik), 7.06 (bs, 2H, CH=CH), 7.10 (m, 2H, aromatik), 5.75 (bs, 2H, -CH-O).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=149.02 (×2, aromatik kuaterner karbon), 143.06 (×2, aromatik), 125.04 (×2, aromatik), 120.31 (C=C), 82.34 (×2, -C-O).

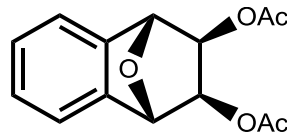
4.5.2. (1R,2R,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57'nin Eldesi (1. Metotla)

1.688 gr (0.0144 mol) NMO 100 mL'lik balona alındı ve üzerine 3 mL su ilave edildi. Karışıma 25 mL aseton ilave ederek NMO'nun tamamen çözülmesi sağlandı. Oda sıcaklığında karışan reaksiyon balonunun ağzı bir septa ile kapatıldı. Reaksiyona bir balon vasıtasıyla azot gazı bağlandı. Reaksiyon 15 dakika bu şekilde karıştırıldı. Daha sonra 1.603 g (0.0111 mol) OBD **23** yavaş yavaş spatül yardımı ile ilave edildi. Karışmaya devam ederken üzerine enjektörle 10 mL katalizör OsO₄ ile (katalizör; aseton içerisinde hazırlandı ve depolandı) ilave edildi. Reaksiyon azot

gazı altında 3 gün karıştırıldı. Daha sonra azot gazı çıkarıldı ve üzerine 1.5 g florosil ve 25 damla sodyum bisülfid (NaHSO_3) ilave edildi. Reaksiyon ortamına 0.5 mL su ilave edilerek 1 saat ekstra karışmaya bırakıldı. Karışım krozeeye alınarak selit konuldu ve 100 mL aseton ilave edilerek, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.939 g % 97.88 verimle ham diol **56** elde edildi.

Ardından 100 mL'lik balona 1.939 g ham diol **56** alındı. Üzerine 15 mL Ac_2O ve 10 mL piridin ilave edilerek azot atmosferinde karışmaya bırakıldı. Reaksiyon 3 gün devam etti. Nötralize etmek için 500 mL lik bir beher içerisine bir miktar buz koyuldu. Üzerine 40 mL HCl ilave edildi ve karışıma yavaş yavaş ilave edildi. Bu şekilde çeker ocakta 15-20 dk karışmaya bırakıldı.

Reaksiyon karışımı etil asetat (3 x 150 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve ardından sırasıyla 80 mL doygun NaHCO_3 çözeltisiyle ve 80 mL saf su ile yıkandı. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde silikajelde metilen klorürle süzülerek saflaştırıldı. Elde edilen 2.59 g ham diasetat bileşiği etil asetat/hekzan karışımında uzun süre bırakıldığı halde kristallenmedi. 2.436 g (% 85.01) (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat **57** bileşiği elde edildi.



57

Erime Noktası: 130-132 °C

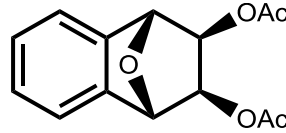
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =7.35 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, J =5.2, 3.2 Hz, aromatik), 7.24 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, J =5.2, 3.2 Hz, aromatik), 5.35 (bs, 2H, -CH-OAc), 4.96 (bs, 2H, -CH-O), 2.15 (s, 6H, -COCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =170.36 ($\times 2$, C=O), 141.55 ($\times 2$, aromatik kuarterner karbon), 128.22 ($\times 2$, aromatik), 120.86 ($\times 2$, aromatik), 82.78 ($\times 2$, -C-OAc), 72.71 ($\times 2$, -C-O), 20.73 ($\times 2$, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2334, 1740, 1651, 1466, 1431, 1370, 1300, 1219, 1192, 1161, 1061, 1015, 995, 945, 899, 849, 818, 764, 633, 602.

4.5.3. (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57'nin eldesi (2. Metotla)

100 ml'lik yuvarlak bir balona azot atmosferinde, OBD **23** bileşiginden 1 g (6.94 mmol) alındı ve 1.3 ekivalent (1.056 g) N-metil morfolinoksit (NMO) alınarak suda çözüldü ve karışımın üzerine 0 °C'de azot atmosferinde katalitik miktarda 9 mL OsO₄ ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma sodyum bisülfid (NaHSO₃) ve florosil ilave edildikten sonra selitten süzöldü. Çözeltinin pH'sı 2'ye derişik HCl ile ayarlandı ve etil asetat/hekzan ile ekstrakte edildi, çözücü vakumla uzaklaştırıldı. 1.456 g ham diol elde edildi. Elde edilen ham diol 20 mL CH₂Cl₂'de çözüldü ve üzerine 20 mL CH₃COCl eklendi. Oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Karışımın çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı. 0.78 g ham diasetat elde edildi. Karışım olduğu için kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve % 77.00 verimle 0.614 g (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat **57** elde edildi. Kloroform/hekzan karışımından kristallendirildi.



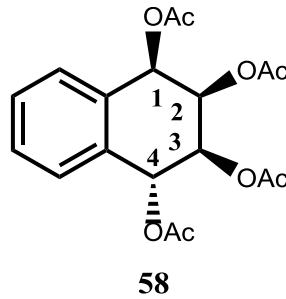
57

Spektroskopik veriler 1. Metottakilerle uyum içerisinde olduğu tespit edildi.

4.5.4. (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrail tetraasetat 58 ve (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrail tetraasetat 59'un eldesi

1.00 g (3.82 mmol) Diasetat **57** bileşiginden 100 mL'lik balona alındı ve üzerine 12 mL asedik anhidrit (Ac₂O) ilave edildi. Karışan çözeltiye 6 damla sülfürik asit (H₂SO₄) ilave edilerek çeker ocakta manyetik karıştırıcı ile karışmaya bırakıldı. Oda sıcaklığında karışan reaksiyon TLC ile takip edilerek 2 gün tamamlandı.

Reaksiyon karışımı metilen klorür (3 x 100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve ardından Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.281 g % 92.22 verimle ham tetraasetatlar olarak elde edildi. Elde edilen ürüne TLC ile bakıldığında, iki madde olduğu tespit edildi. Ayrıca ¹H-NMR sepektrumu ile de iki madde olduğu gözlemlendi. Ham karışım kolon kromatografisi (%60 eter/hekzan) ile saflaştırarak 1.155g (% 83.15) (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrail tetraasetat **58** ve 0.124 g (% 8.93) (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrail tetraasetat **59** bileşikleri elde edildi.

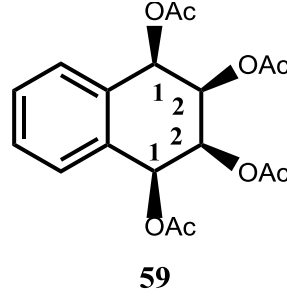


Erime Noktası: 112-114 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.38 (bs, 2H, aromatik), 7.27 (bs, 2H, aromatik), 6.41 (d, 1H, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.0 Hz, H4), 6.30 (bs, 1H, H1), 5.81 (bs, 1H, H2), 5.42 (d, 1H, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.0 Hz, H3), 2.17 (s, 6H, -COCH₃), 2.09 (s, 6H, -COCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.80 (C=O), 170.36 (C=O), 170.29 (C=O), 169.89 (C=O), 132.40 (aromatik quaterner karbon), 132.02 (aromatik quaterner karbon), 128.88 (aromatik), 128.80 (aromatik), 127.62 (aromatik), 127.06 (aromatik), 70.44 (-C-O), 70.36 (-C-O), 69.70 (-C-O), 68.38 (-C-O), 21.04 (-CH₃), 20.80 ((×3, -CH₃)).

IR (KBr, cm⁻¹): 1744, 1435, 1366, 1219, 1111, 1042, 918, 887, 733, 640.



Erime Noktası: 151-153 °C

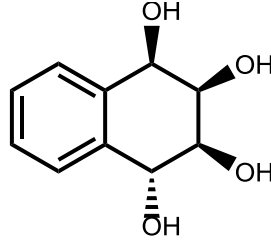
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.41 (bs, 2H, aromatik), 7.33 (bs, 2H, aromatik), 6.26 (bs, 2H, H1 ler), 5.59 (bs, 2H, H2 ler), 2.16 (s, 6H, -COCH₃), 2.08 (s, 6H, -COCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.42 (×2, C=O), 170.02 (×2, C=O), 131.93 (×2, aromatik quaterner karbon), 129.21 (×2, aromatik), 128.32 (×2, aromatik), 67.83 (×2, -C-O), 67.50 (×2, -C-O), 20.85 (×2, -CH₃), 20.72 (×2, -CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 1736, 1435, 1366, 1219, 1142, 1042, 926, 764, 718.

4.5.5. Benzokonduritol C; (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5'in eldesi

0.150 g (0.41 mmol) (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraol tetraasetat **58** 100 mL lik balona alındı ve üzerine 20 mL metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile çeker ocakta maddenin içerisinden cam pipet yardımı ile sürekli NH₃(g) gazı geçirildi. Reaksiyon yarım saat arayla TLC ile takip edildi ve 4 saat sonunda IR spektrumuyla da incelenerek, asetatların kaybolduğu gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.077 g (%95) verimle benzokonduritol C; ((1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **5** elde edildi. Daha sonra ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile yapısı belirlendi.



Benzokunduritol C 5

Erime Noktası: 196-198 °C

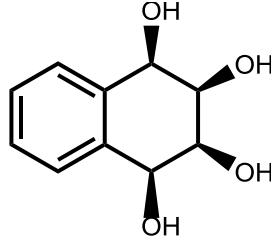
¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ=7.53 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.8, 4.4 Hz, aromatik), δ=7.28 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.8, 4.4 Hz, aromatik), 4.84 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, -CH-O), 4.71 (d, 1H, *J*= 3.2 Hz, -CH-O). 4.25 (bs, 1H, -CH-O), 4.18 (bs, 1H, -OH), 3.82 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, -CH-O), 2.84 (bs, 3H, -OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃-D₂O): δ=137.51 (aromatik kuaterner karbon), 137.16 (aromatik kuaterner karbon), 128.11 (aromatik), 127.60 (aromatik), 127.21 (aromatik), 127.04 (aromatik), 75.03 (-C-O), 71.57 (-C-O), 71.40 (-C-O), 69.89 (-C-O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3526, 3464, 3333, 3233, 2909, 1451, 1358, 1304, 1188, 1034, 972, 826, 725, 640, 602.

4.5.6. Benzokunduritol D; (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 12'in eldesi

0.1092 g (0.30 mmol) (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraol tetraasetat **59** 100 mL'lik balona alındı ve üzerine 20 mL metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile çeker ocakta maddenin içerisinden cam pipet yardımı ile sürekli NH₃(g) gazı geçirildi. Reaksiyon yarım saat aralıklarla TLC ile takip edildi ve 3 saat sonunda IR spektrumuyla da incelenerek, asetatların kaybolduğu gözlemlendi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.055 g (% 95.0) verimle benzokunduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 12 elde edildi. Daha sonra ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile yapısı belirlendi.



Benzokonduritol D 12

Erime Noktası: 142-144 °C

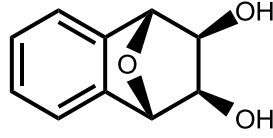
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ =7.53 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, J =5.6, 3.6 Hz, aromatik), δ =7.35 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, J =5.6, 3.6 Hz, aromatik), 4.68 (d, 2H, J = 3.6 Hz, -CH-O), 4.06 (d, 2H, J = 3.6 Hz, -CH-O).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ =135.10 (\times 2, aromatik kuaterner karbon), 128.40 (\times 2, aromatik), 127.80 (\times 2, aromatik), 71.35 (\times 2, -C-O) 70.66 (\times 2, -C-O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3310, 2901, 2454, 2369, 2322, 1458, 1373, 1304, 1188, 1042, 957, 856, 710, 633.

4.5.7. (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57'nin metanol içerisinde asit katalize hidrolizi

0.20 g, (0.76 mmol) (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat **57** bileşiği 100 mL'lik balona alındı ve 4 mL metanol (CH₃OH) içerisinde çözüldü. Karışan reaksiyon içerisine 4 damla sülfürik asit ialve edildi. Oda sıcaklığında karışan reaksiyon TLC ile izlendi ve 72 saat reaksiyon durduruldu. Karışım 5 g bazık alimümyum oksitten kısa bir kolon vasıtasıyla süzöldü. Çözöcü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.13 g, % 96.0 verimle 1RS,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol **56** bileşiği elde edildi. Hidroliz sonucu elde edilen bileşik **56**'nın yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ve IR spektroskopisi ile belirlendi.



56

Erime Noktası: 149-151 °C,

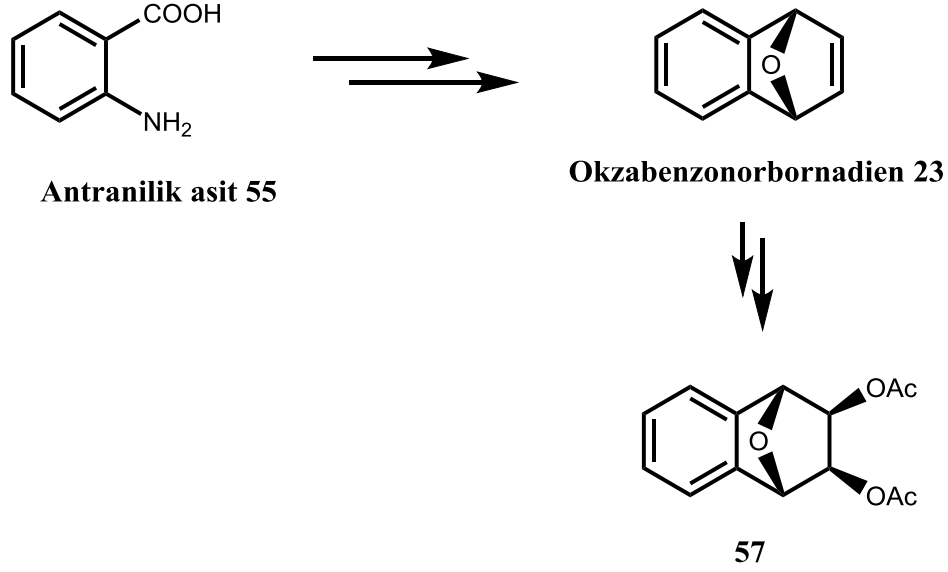
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=7.31 (dd, 2H, AB sisteminin A kısmı, *J*=5.2, 3.2 Hz, aromatik), δ=7.19 (dd, 2H, AB sisteminin B kısmı, *J*=5.2, 3.2 Hz, aromatik), 5.10 (bs, 2H, -CH-O), 3.85 (bs, 2H, -CH-OH), 3.70 (bs, 2H, -OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=142.54 (×2, aromatik quaterner karbon), 127.27 (×2, aromatik), 120.08 (×2, aromatik), 85.04 (×2, -C-O) 70.19 (×2, -C-O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3364, 1627, 1512, 1451, 1196, 1103, 1042, 1003, 934, 864, 741, 664.

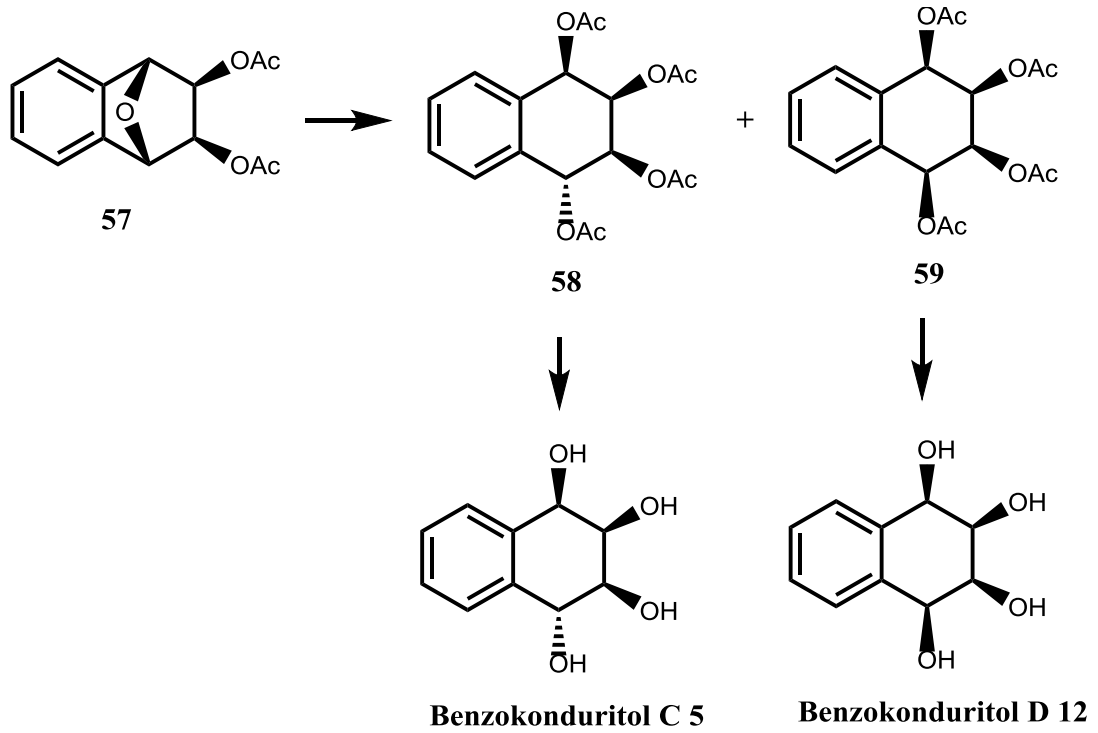
5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez kapsamında antranilik asit **55**'den çıkarak anahtar bileşik okzobenzonorbornadien **23** bileşiği üzerinden benzokonduritollerin ilk sentezleri gerçekleştirildi.



Şekil 5.1 Diasetat **57**'un oluşum reaksiyonu

Antranilik asit **55**'ten bir dizi reaksiyon sonucu okzobenzonorbornadien **23** elde edildi. Literatürde bilinen metot takip edilerek çalışıldı. Önce antranilik asit soğutuldu, asitli ortamda izoamil nitrit ile diazonyum karboksilat ara ürünü elde edildi (Stiles ve ark., 1963; Buxton ve ark., 1995). Eldeki diazonyum karboksilatın THF içerisinde reflüksü sonucu oluşan benzin ara ürünü furanla yakalanarak trisiklik yapıdaki okzanorbornadien **23** bileşiği elde edildi (Stiles ve ark., 1963; Buxton ve ark., 1995). **23** Bileşiğinin bir polar çözücüde OsO₄ katalizörlüğünde NMO (N-metil morfolin oksit) ile reaksiyonu sonucu oluşan diol, piridin varlığında Ac₂O ile reaksiyona girerek, diasetat **57** bileşiği stereokontrollü olarak elde edildi (Şekil 5.1). **57** Bileşiğinin yapısı spektroskopik yöntemlerle (NMR, IR ve kütle) aydınlatıldı.



Şekil 5.2 Benzokonduritol C ve benzokonduritol D'nin sentezi

Hedef bileşimimiz benzokonduritolere geçmek için **57** bileşimindeki epoksit halkasının açılması gerekmektedir. Bunun için, bileşik **57**'nin asit katalizörlüğünde Ac_2O ile reaksiyonu sonucu benzokonduritollerin öncüsü tetraasetatlar elde edildi (Şekil 5.2). Tetraasetat **58** ve **59** bileşiklerinin yapıları spektroskopik yöntemlerle (NMR, IR ve kütle) aydınlatıldı. Tetraasetatların olumu için muhtemel bir mekanizma önerildi. Eldeki tetraasetatlar bazik şartlarda metanol içerisinde NH_3 ile reaksiyonu sonucu **benzokonduritol C 5** ve **benzokonduritol D 12** yüksek verimle sentezlendi.

6. KAYNAKLAR

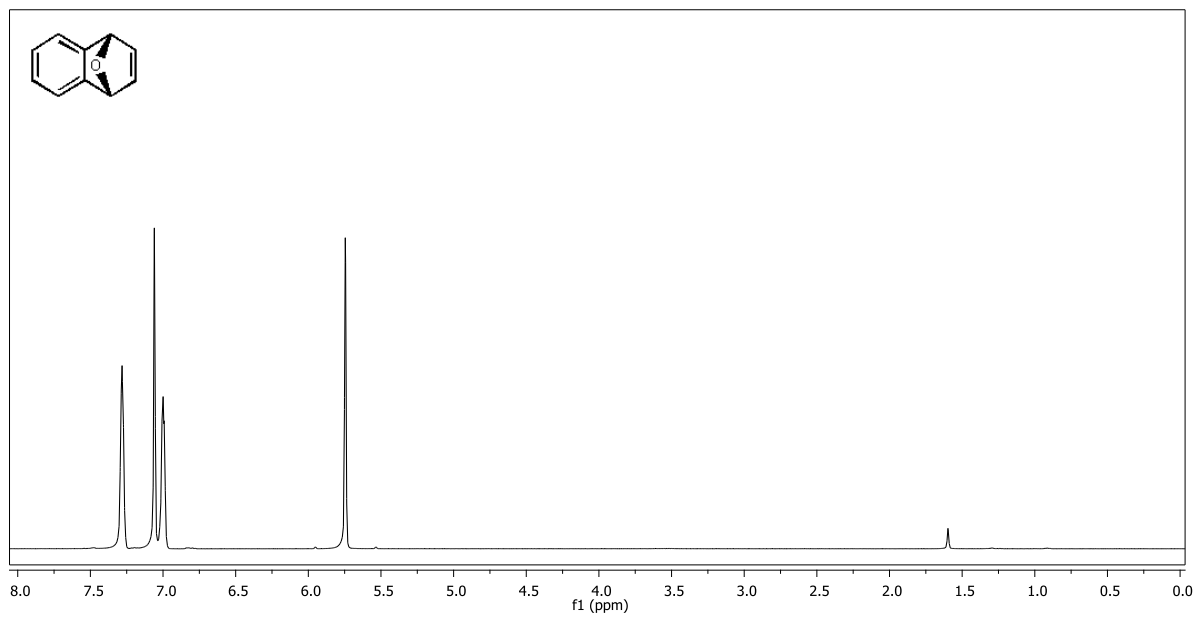
- Allen, A., Le Marquand, P., Burton, R., Villeneuve, K., Tam, W., (2007). Rhodiumcatalyzed asymmetric cyclodimerization of oxabenzonorbornadienes and azabenzonorbornadienes: Scope and limitations. *J. Org. Chem.*, 72, 7849-7857.
- Balcı, M., Cantekin, S., Çalışkan, & R., Şahin, E., (2007). Synthesis of Phenyl-Substituted B and Its Mechanism of Formation. *Helvetica Chimica Acta*, 90: 2227-2235.
- Billington, D. C., Perron-Sierra, I., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, J., & Challal, S., (1994). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4, 2307.
- Billington, D. C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras S., Duhault, J., Espinal, J., & Challal, S., (1988). Carbohydrate mimimcs-Concepts and methods. Ed.; Y. Chapleur, *Wiley-VCH: Weinheim*, p 433.
- Boutin, R., Koh, S., William Tam, W., (2019). Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Reactions of Oxabenzonorbornadiene, *Current Organic Synthesis*, 16, 460-484.
- Buxton, P.C., Fensome, M., Heaney, H., Mason, K.G., (1995), Benzyne Formation and the Stepwise Decomposition of Benzenediazonium-2-carboxylate: A Re-Investigation, *Tetrahedron*, 51, 2959-2968.
- Caple, R., Chen, G., Nelson, J., (1971). Electrophilic approach on norborene systems preferential endo attack of halogens on hindered 2-phenylnorbornenes. *J. Org. Chem.*, 36, 2870-2873.
- Cavanagh, K. T., Fisher, R. A., Legler, G., Herchen, M., Jones, M. Z., Julich, E., Sewell-alger, R. P., Sinnoth, M. L., & Wilkinson, F. E., (1985). *F. E. Enzyme*, 34, 75-82.
- Chuang, S.C., Sander, M., Jarrosson, T., James, S., Rozumov, E., Khan, S.L., Rubin, Y., (2007). Approaches to Open Fullerenes: Synthesis and Kinetic Stability of Diels-Alder Adducts of Substituted Isobenzofurans and C60. *J. Org. Chem.*, 72, 2716-2723
- Chen, N., Carrie`re, M.B., Laufer, R.S., Taylor, N.J., Gary I. Dmitrienko, G.I. (2008). A Biogenetically-Inspired Synthesis of a Ring-D Model of Kinamycin F: Insights into the Conformation of Ring D, *Org. Lett.*, 10, 381-384.
- Desjardins, M., Lallemand, M. C., Freeman, S., & Hudlcy, T., Abboud, K.A., (1997). Polyhydroxlated Tetrahydronaphthalene ethers: Synthesis and Molecular Properties. *Synlett* 6, 728-730.
- Desjardins, M., Lallemand, M. C., Freeman, S., & Hudlcy, T., (1999). Synthesis and Biological Evaluation of Conduritol and Conduramine Analogs. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 1, 621-628.
- Horning, M. G., Stillwell W. G., Griffin G. W., & Tsang W. S., (1980). Epoxide Intermediates in the Metabolism of Naphthalene by the Rat. *Drug Metab. Dispos*, 8, 404-414.

- Howell, J., Goddard, J.D., Tam, W., (2009). A relative approach for determining ring strain energies of heterobicyclic alkenes. *Tetrahedron*, 65, 4562-4568.
- Jerina, D. M., J. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg, and S. Udenfriend, J. Am. Chem. Soc. 90, 6525 (1968).
- Jerina, D. M., J. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg, and S. Udenfriend, *Biochemistry* 9, 147 (1970).
- Jerina, D., M., Daly, J. W., Witkop, B., Zaltzman-Nirenberg, P., & Udenfriend, J., (1968). *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6525.
- Jerina, D., M., Daly, J. W., Witkop, B., Zaltzman-Nirenberg, P., & Udenfriend, J., (1970). *Biochemistry* 9, 147.
- Jordan, R.W., Khoury, P.R., Goddard, J.D., (2004). Tam, W. 7-Substituted norbornadienes and alkynes : An experimental and theoretical study. *J. Org. Chem.*, 69, 8467-8474.
- Kary, C. D., & Horning, M. G., (1976). *Pharmacologist*, 18, 267.
- Kelebekli, L. (2008). Regio-and Stereospecific Synthesis of a New Benzoconduritolic Derivative. *Journal of Chemical Research*, 104-106.
- Kelebekli, L., Çelik, M., Şahin, E., Kara, Y., & Balcı, M., (2006). *Tetrahedron Lett.*, 47, 7031.
- Kılbaş, B., & Balcı, M. (2011). Recent Advances In Inositol Chemistry: Synthesis and Applications. *Tetrahedron*, 67 (934): 2355-2389.
- Kübler, K., (1908). *Arch. Pharm.*, 246, 620.
- Lallemand, M. C., Desjardins M., Freeman, S., & Hudlily T., (1997). Synthesis of Conduritol, Conduramine, and Validoxylamine Analogs from Tetrahydronaphthalene-cis-diol. *Tetrahedron Letters*, 38, 7693-7696.
- Lautens, M., Fagnou, K., & Rovis, T., (2000). *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 5650.
- Lautens, M., & Fang, Y. Q., (2003). *Org. Lett.*, 5, 3679.
- Lee, Y. T. & Fisher, J. F., (1997). Product Studies by HPLC on The Hydrolysis of The Anti- and Syn- Tetrahydrodiol Epoxides and The 1,2-tetrahydro Epoxide of Naphthalene. *Bull. Korean Chem., Soc.* 18, 8.
- Lautens, M., Rovis, T., (1999). Selective functionalization of 1,2 dihydronaphthalenols leads to a concise, stereoselective synthesis of sertraline. *Tetrahedron*, 55, 8967-8976.
- Madan, S., Cheng, C., (2006). Nickel-catalyzed synthesis of benzocoumarins, Application to the total synthesis of arnottin I. *J. Org. Chem.*, 71, 8312-8315.
- Mahapatra, T., Samik Nanda, S. (2011), Asymmetric synthesis of aryl cyclitols based on 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene scaffolds, *Tetrahedron: Asymmetry* 22, 406–412.
- Orsini, F., Sello, G., Bernasconi, S., & Fallacara, G., (2004). Chemoenzymatic Synthesis of Conduritol Analogues. *Tetrahedron Letters*, 45, 9253-9255.

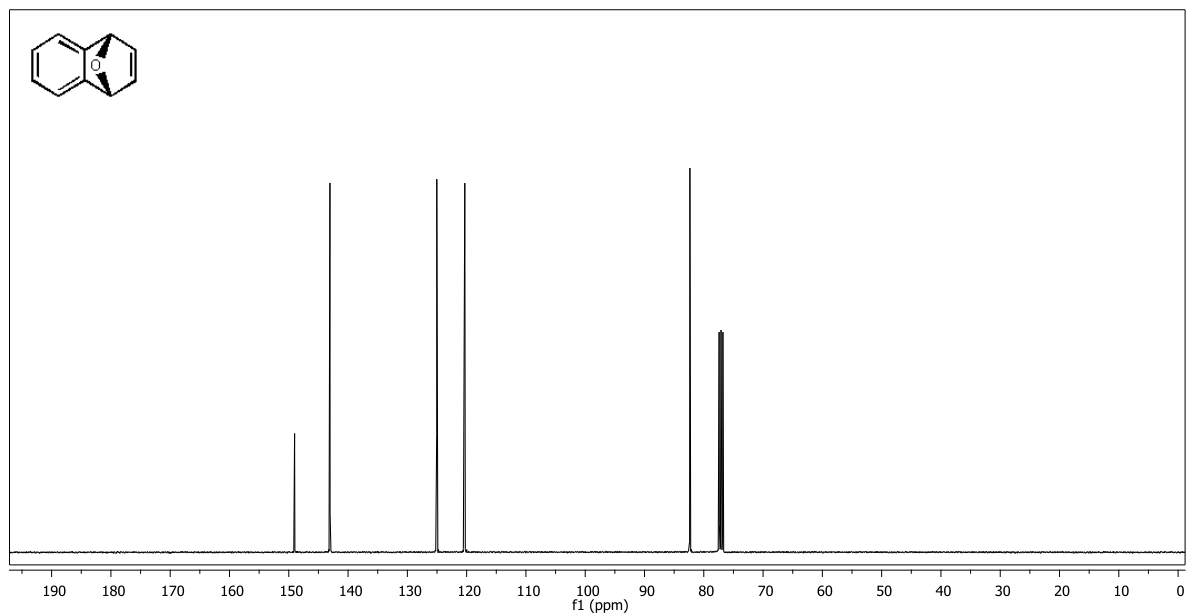
- Plouvier, V., C. R. (1962). *Seances Acad. Sci.*, 255, 360.
- Smith, C. A., Harper A. E., & Coombs M. M., (1988). Synthesis of An Aromatic Hydrocarbon Diol epoxide–cytosine adduct, 5'-O-(9-phenylxanthen-9-yl)-N4-[(\pm) -1 β ,2 α ,3 α -triacetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-4 β -naphthyl]-2'-deoxycytidine, suitable for incorporation into synthetic oligodeoxyribonucleotides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*
- Stillwell, W. G., Bouwsma, O. J., Thenot, J-P., Horning, G. W., Griffin, G. W., Ishikawa, K., & Takaku, M., (1978). *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 20, 509.
- Stillwell, W. G., Horning, M. G., Hill, R. M., & Griffin, G. W., (1979). *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 38, 585.
- Stillwell W. G., Horning M. G., Griffin, G. W., & Tsang, W. S., (1982). Identification and Synthesis of The Isomeric Tetrahydrodronaphthalene excreted In Rat Urine. *Drug Metab Dispos* , 10:11–14.
- Stiles, M., Miller, R.G., Burckhardt, U. (1963), Reactions of Benzyne Intermediates in Non-basic Media, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1792-1794.
- Tam, W. Cockburn, N. Thieme chemistry journal awardees - Where are they now? Bicyclic alkenes: From cycloadditions to the discovery of new reactions. *Synlett*, 2010, 7, 1170-1189.
- Tsui, G. C., Ninnemann, N. M., Hosotani, A.; Lautens, M., (2013). Expedient synthesis of chiral oxazolidinone scaffolds via rhodium-catalyzed asymmetric ring-opening with sodium cyanate. *Org. Lett.*, 15, 1064-1067.
- Tsang, W.S., Griffin, G.W., Horning, M.G., Stillwell, W.G. (1982), Chemistry of anti- and syn -1,2:3,4-Naphthalene Dioxides and Their Potential Relevance as Metabolic Intermediates, *J. Org. Chem.*, 47, 5339-5353.
- Villeneuve, K., Tam, W., (2006). Ruthenium-catalyzed processes: Dual [2+2] cycloaddition versus cyclopropanation of bicyclic alkenes with propargylic alcohols. *Organometallics*, 25, 843-848.
- Villeneuve, K., Tam, W., (2006). Ruthenium(II)-catalyzed cyclization of oxabenzonorbornenes with propargylic alcohols: Formation of isochromenes. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 5449-5453.
- Worawalai, W., Rattanangkool E., Vanitcha A., et al. (2012). Concise Synthesis of (+)Conduritol F and Inositol Analogues from Naturally Available (+)-protoquercitol and Their Glucosidase Inhibitory Activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 22: 1538-1540.
- Young, L, (1947), *Biochem. J.*, 41,417.
- Ziegler, G.R.,(1969). Mechanisms of Photochemical Reactions in Solution. LVII The Photorearrangement of 1,4-Epoxy- 1,4-dihydronaphthalene to Benz [f] oxepin, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 446-449.

Zylstra, G. J., & Gibson, D. T., (1989). Toluene degradation by *Pseudomonasputida*
Fl. J. Biol. Chem., 264, 14940.

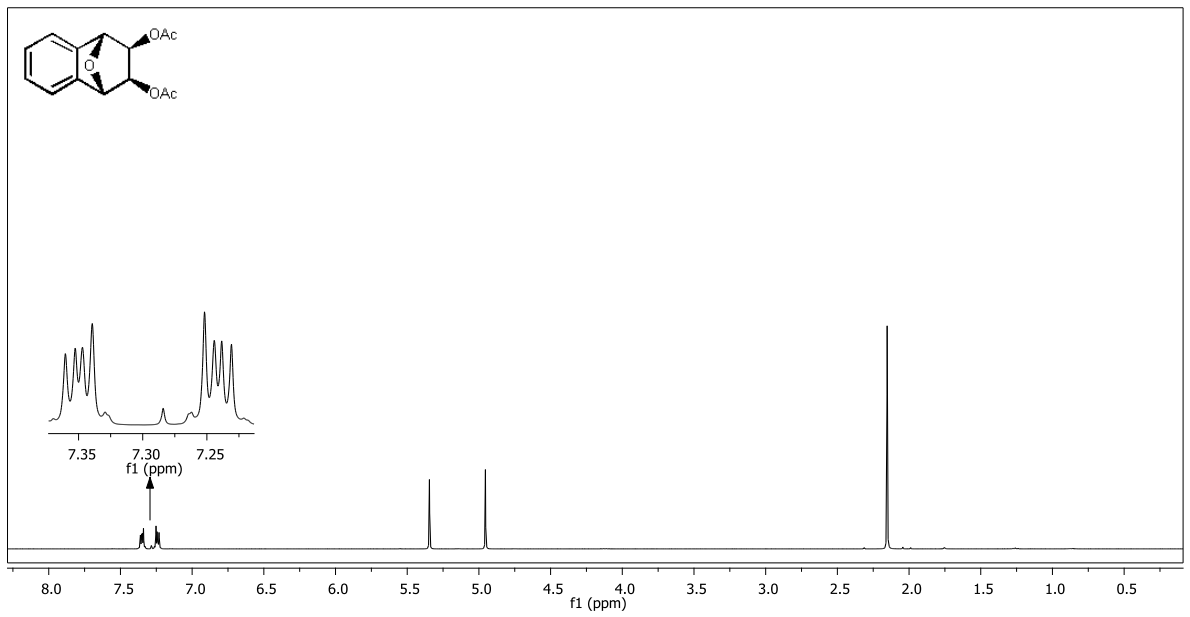
EKLER



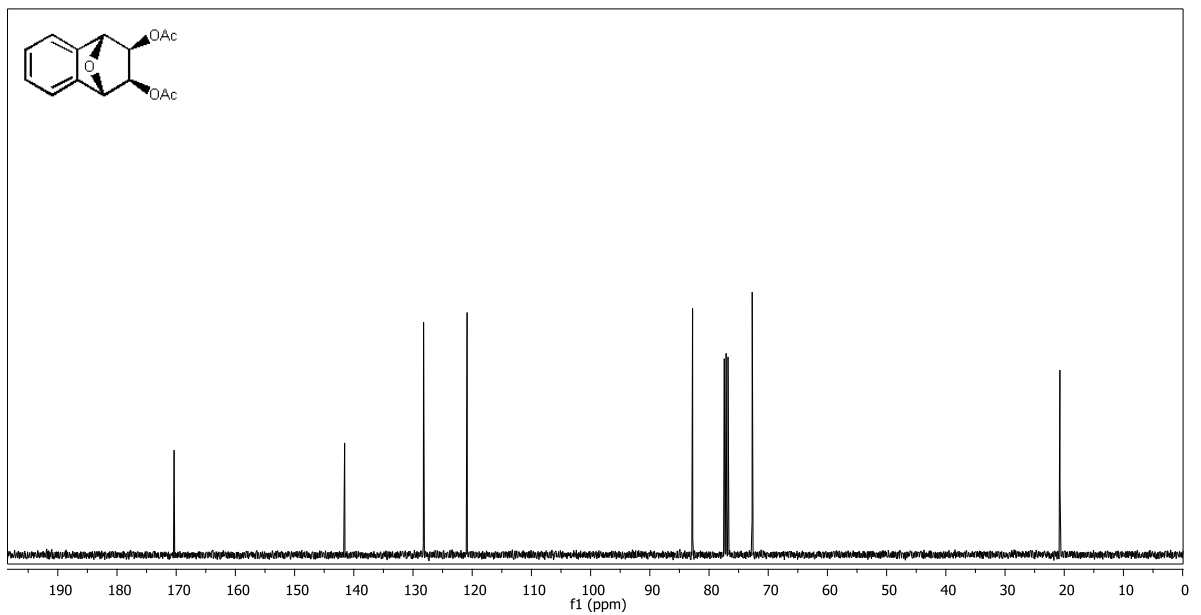
EK 1 Okzabenzonorbornadienin **23** 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃).



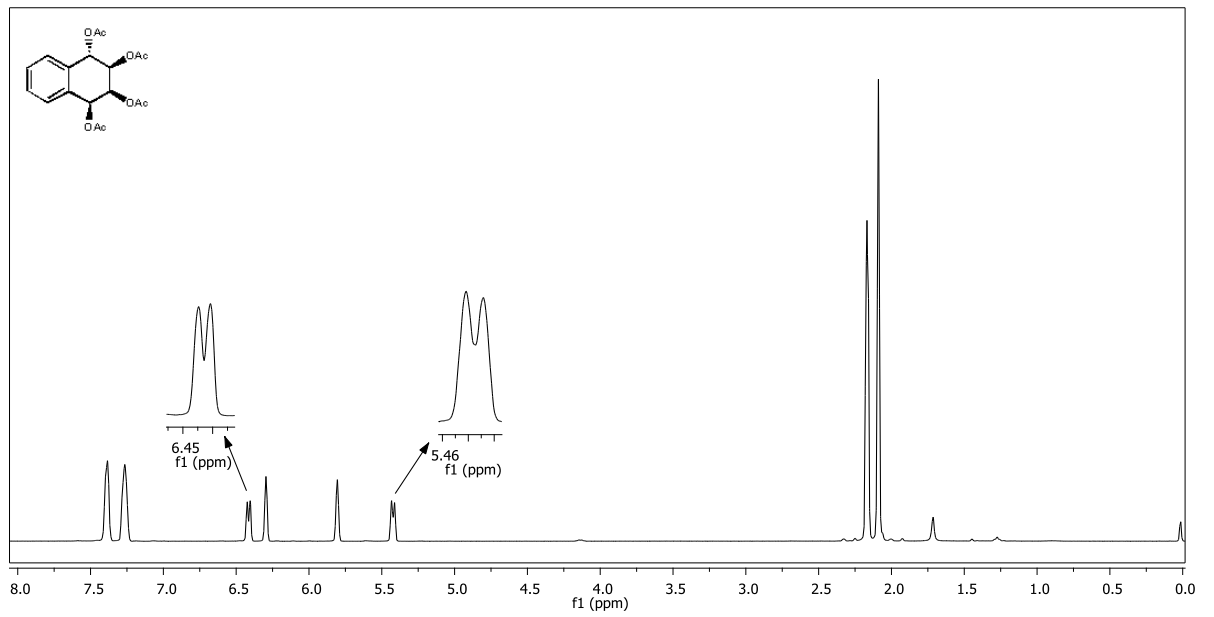
EK 2 Okzabenzonorbornadienin **23** 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃).



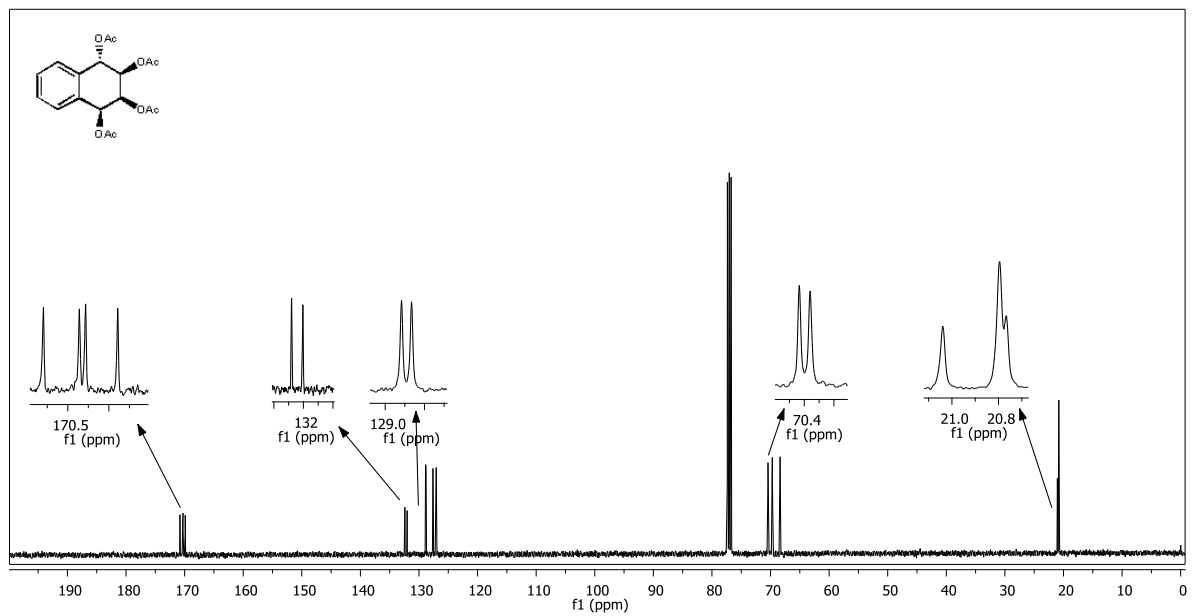
EK 3 (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diildiaset **57'** nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu



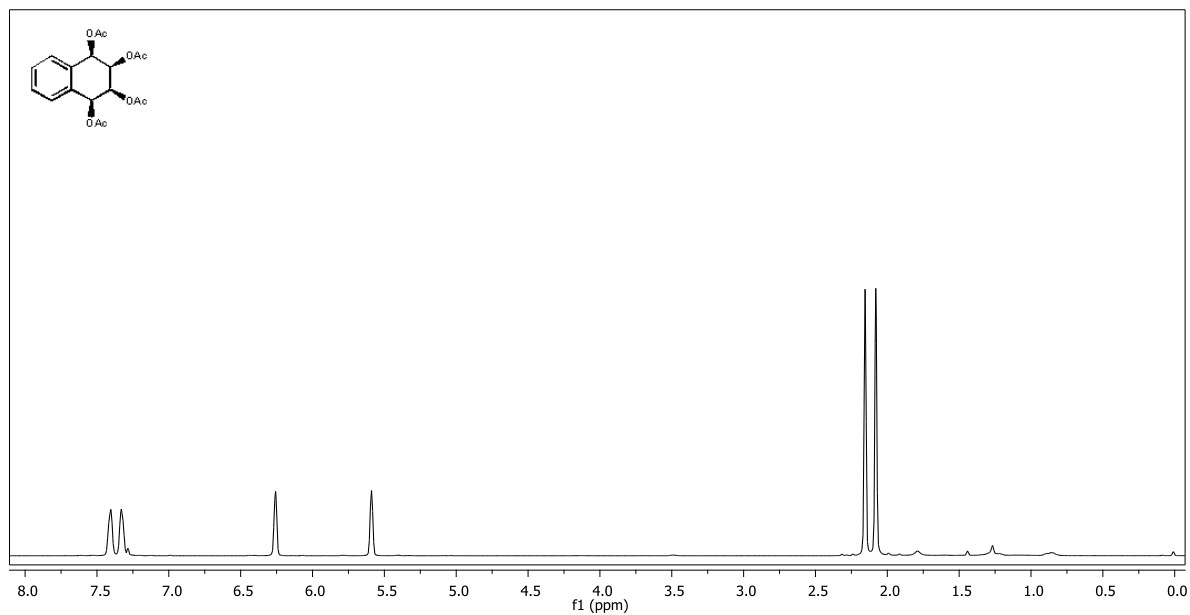
EK 4 (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat **57'** nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃).



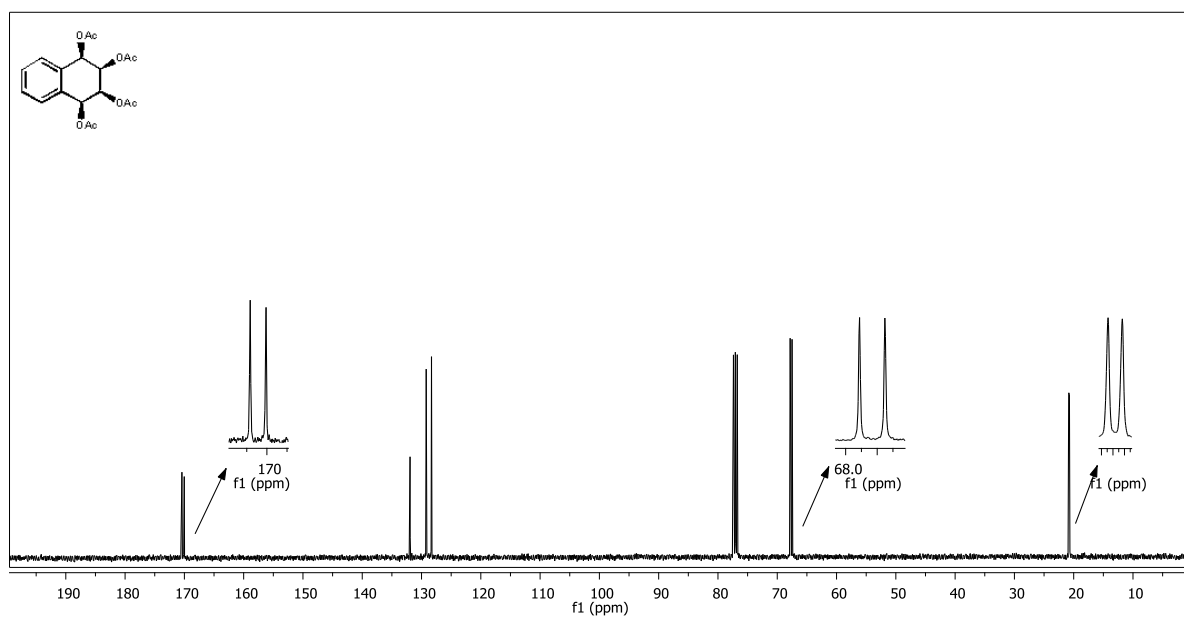
EK 5 (1R,2R,3S,4R)-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1,2,3,4-tetraasetat **58'**in 400 MHz ^1H -NMR spektrumu



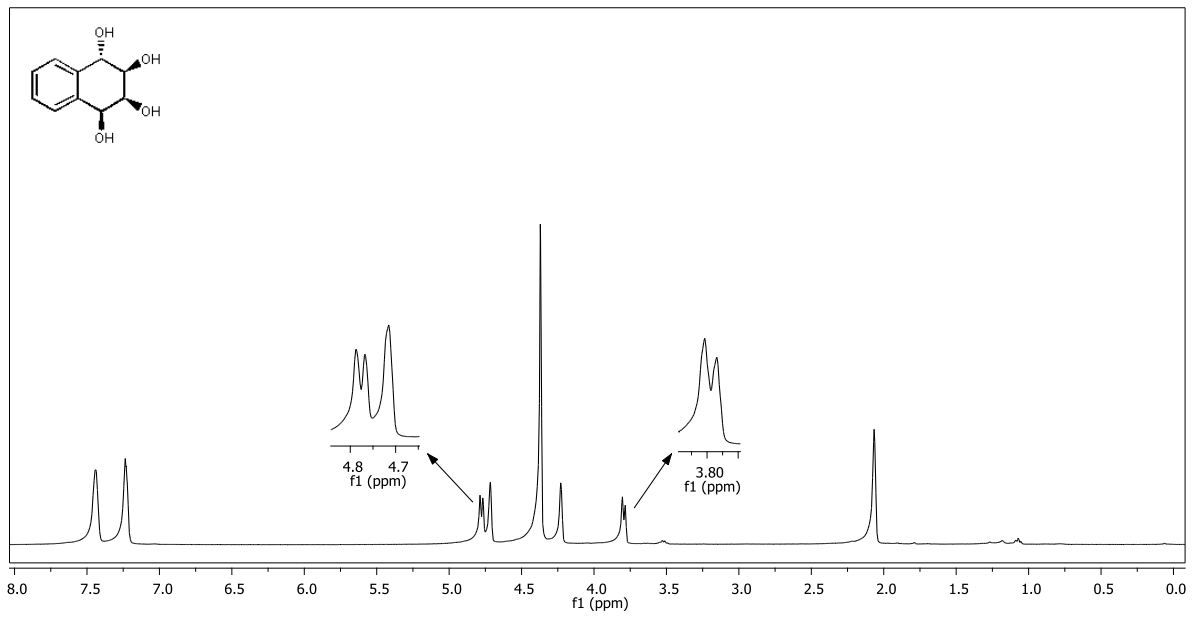
EK 6 (1R,2R,3S,4R)-1,2,3,4-tetrahydronaftalin-1,2,3,4-tetraasetat **58'**in 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



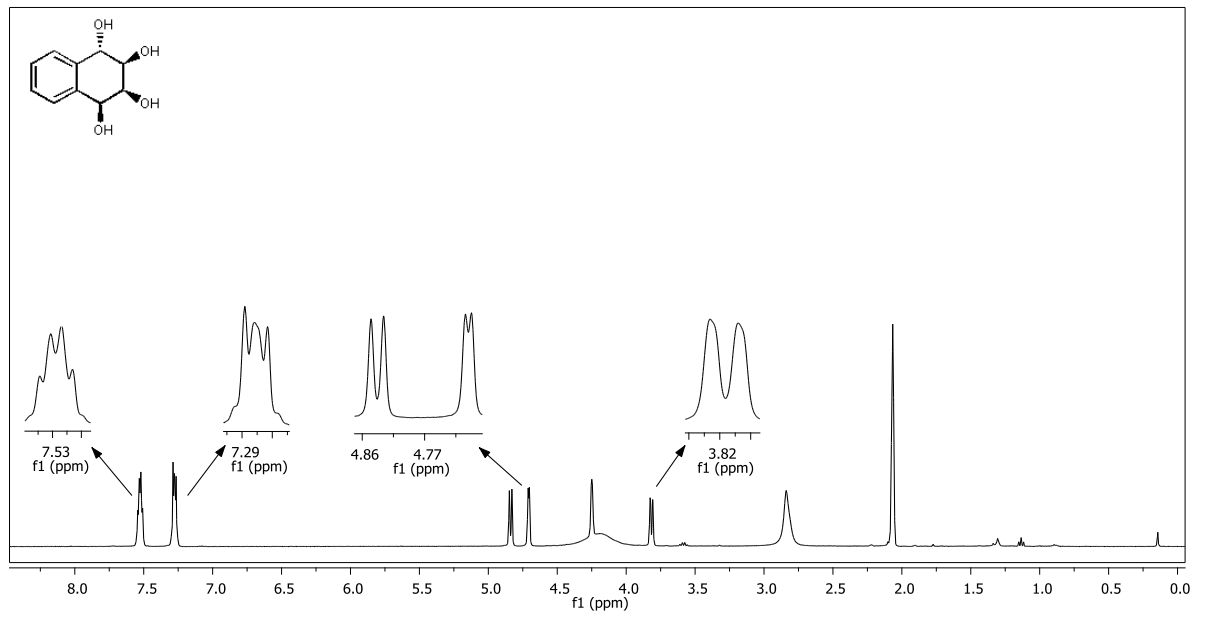
EK 7 (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **59'**un
400 MHz ^1H -NMR spektrumu



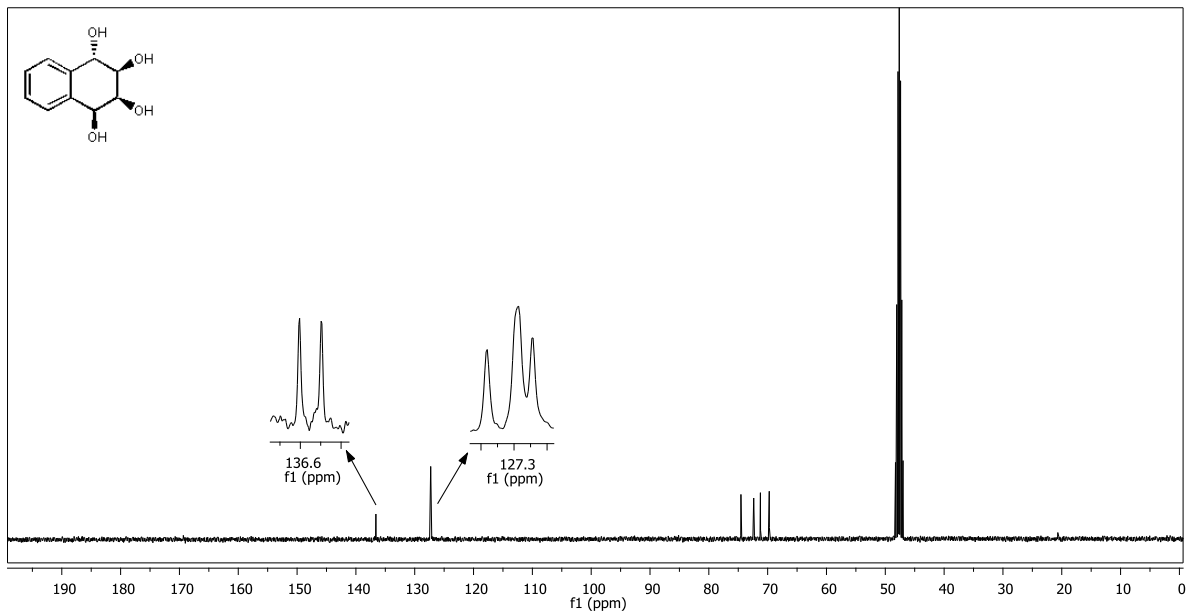
EK 8 (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraail tetraasetat **59'**un
100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



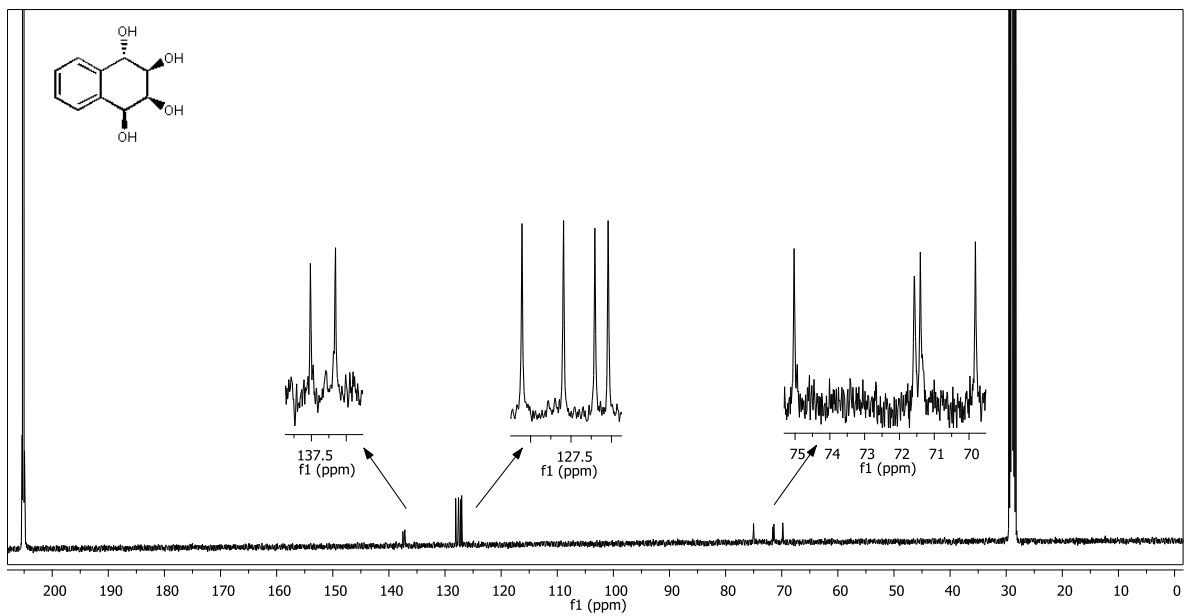
EK 9 Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **5'** in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (D_2O)



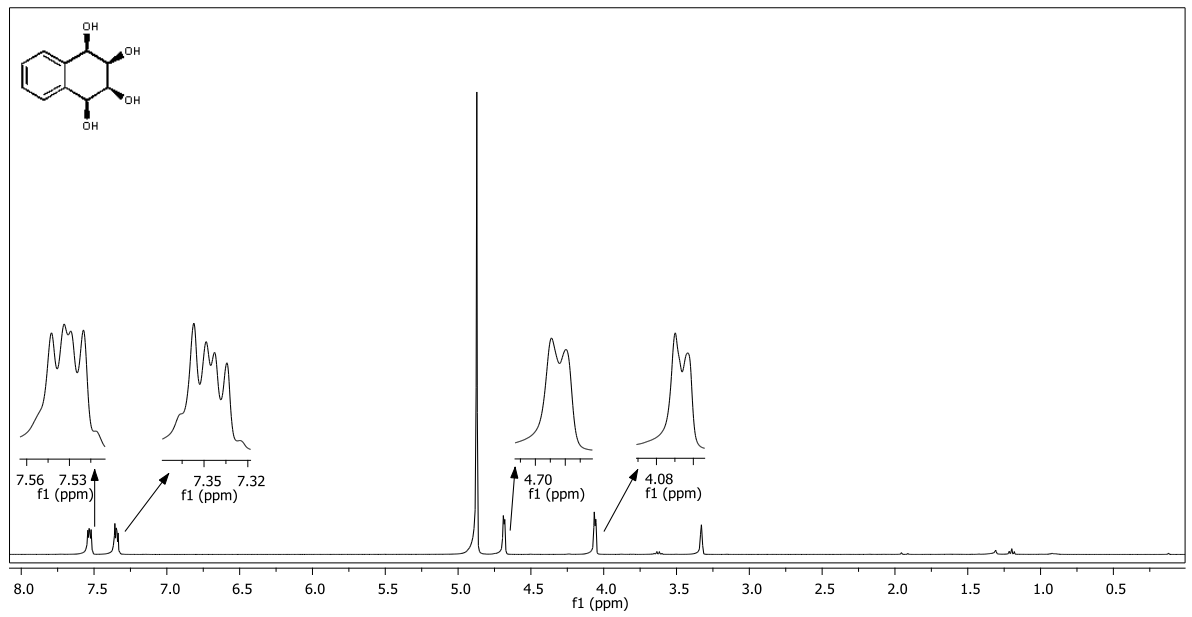
EK 10 Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **5'** in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CD_3COCD_3)



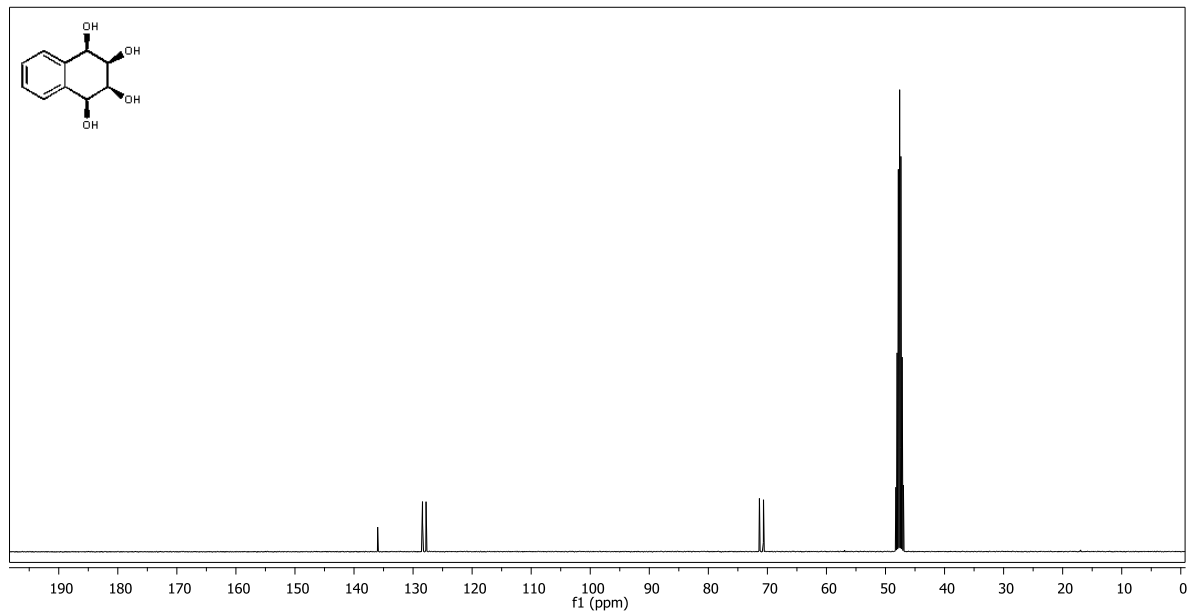
EK 11 Benzokunduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5' in 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CD_3COD)



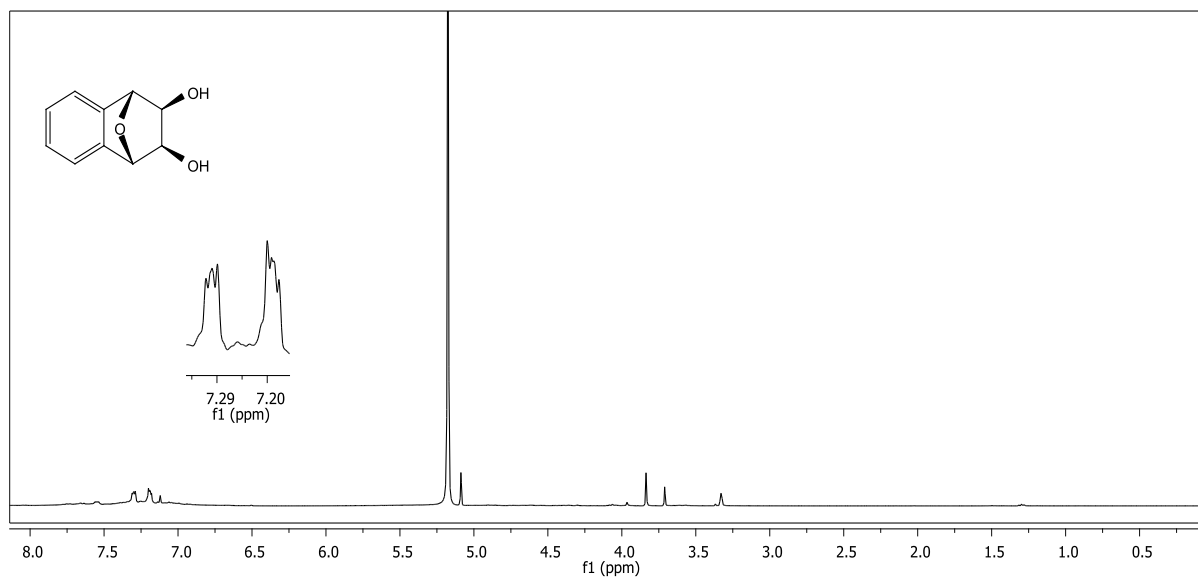
EK 12 Benzokunduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5' in 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu ($\text{CD}_3\text{COCD}_3\text{-D}_2\text{O}$)



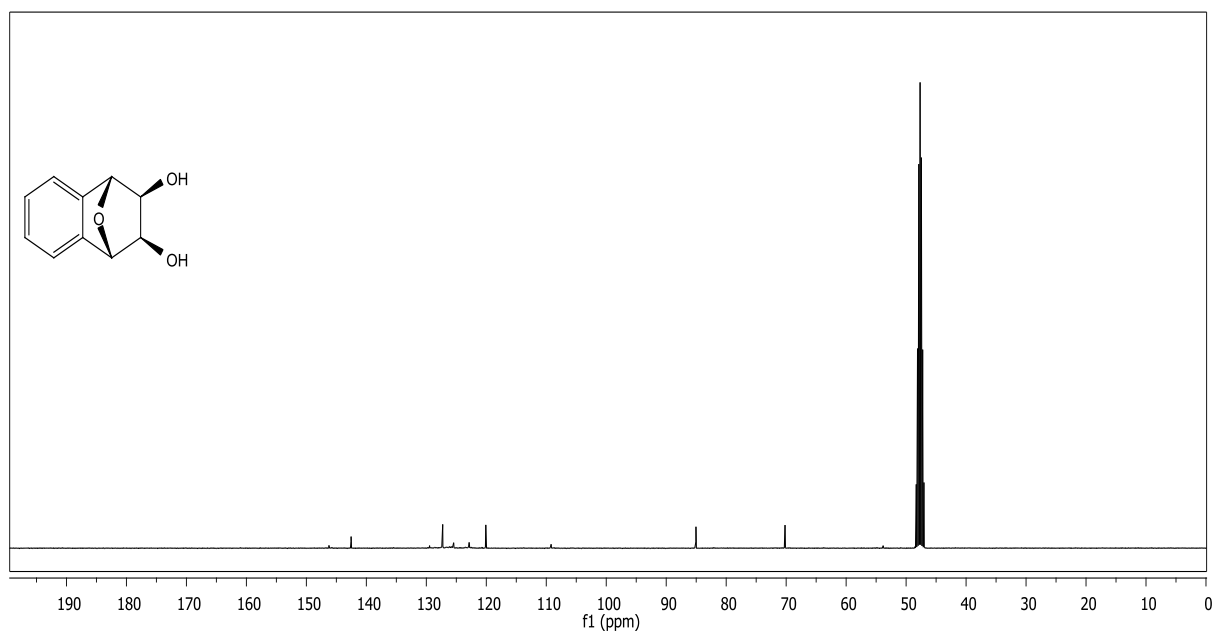
EK 13 Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **12'** in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CD_3COD)



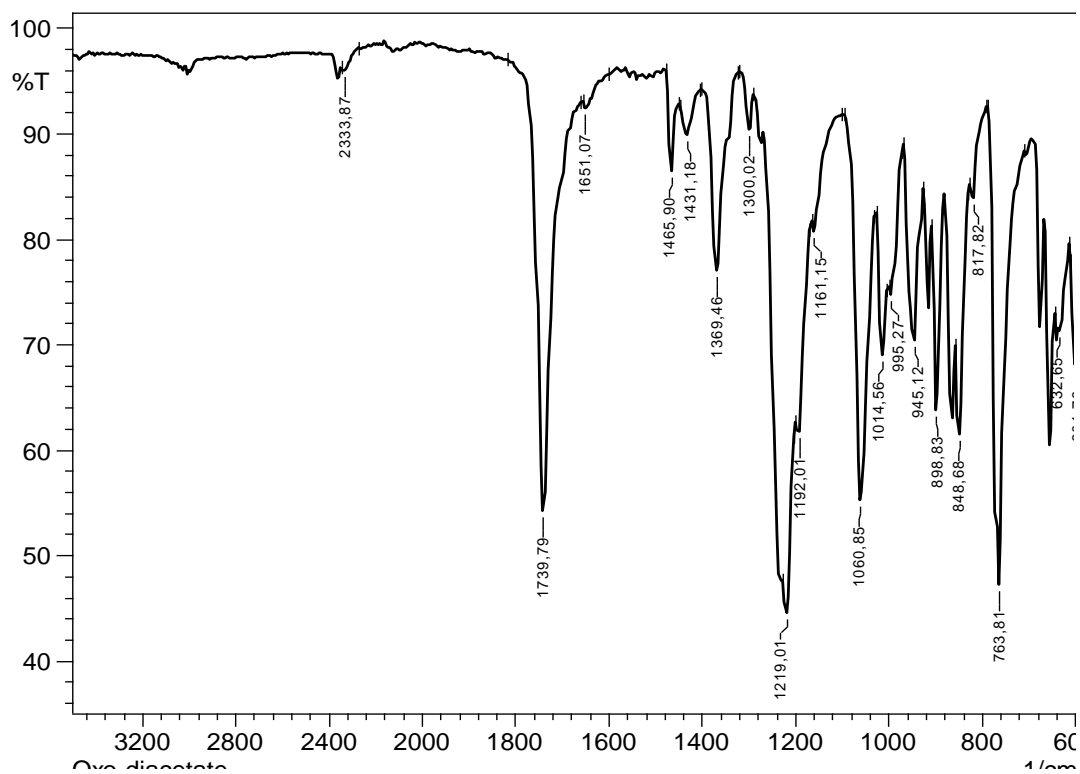
EK 14 Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **12'** in 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CD_3COD)



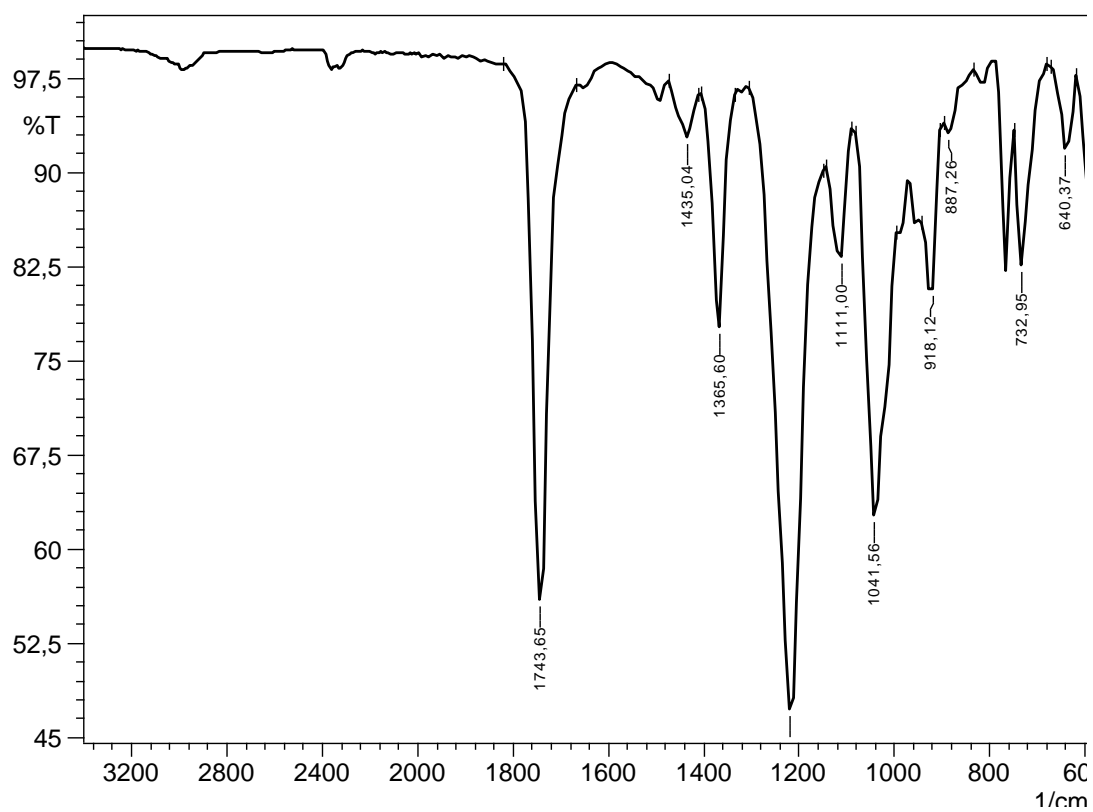
EK 15 (1R,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol **56'** nin 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃CO₂D)



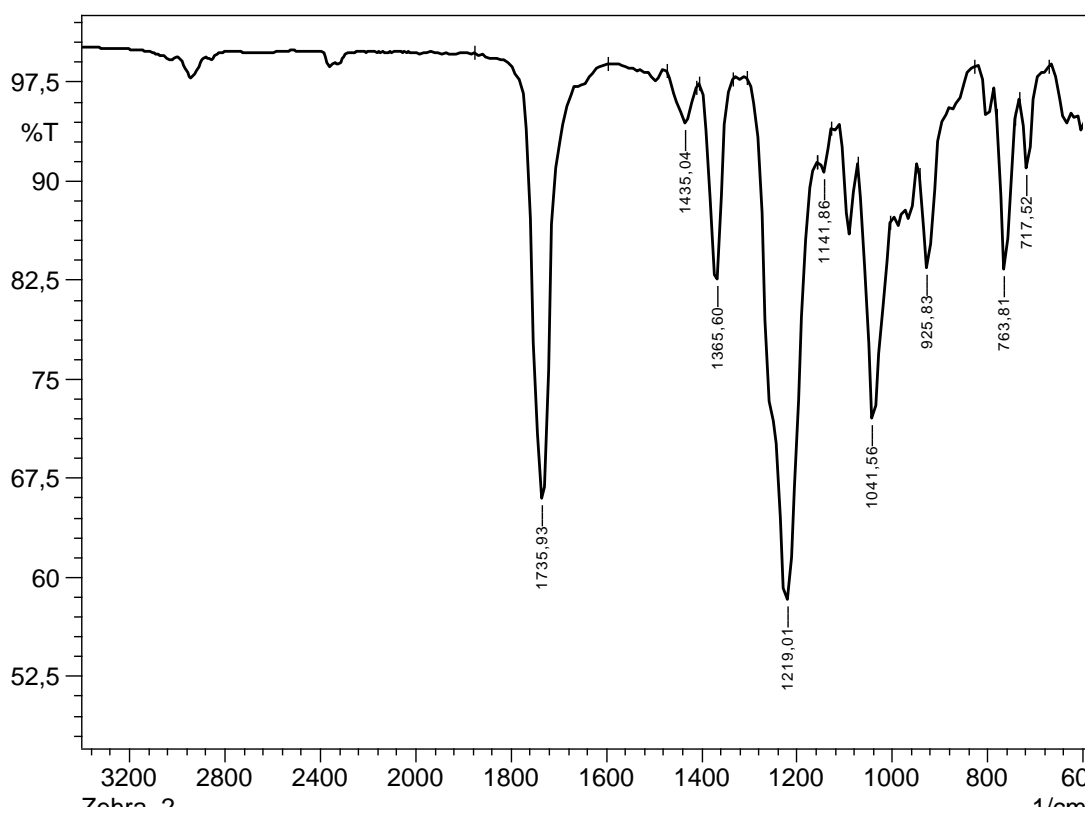
EK 16 (1R,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol **56'** nin 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃CO₂D)



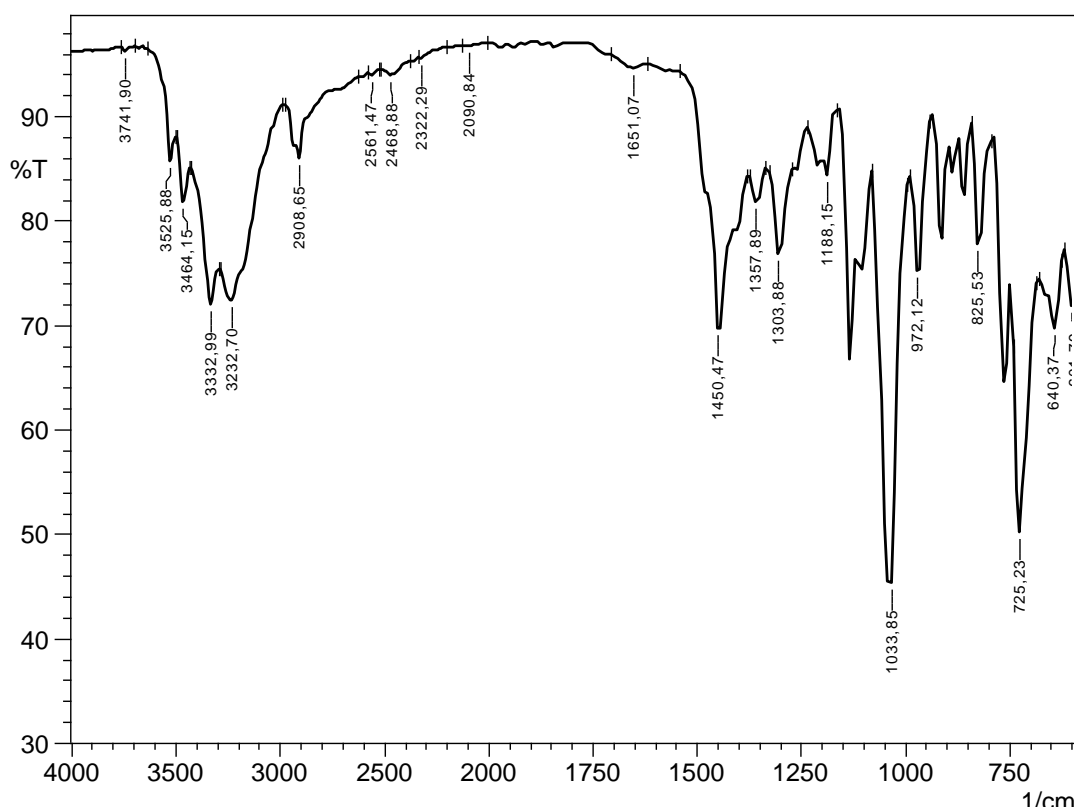
EK 17 (1R,2R,3R,4R)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diil diasetat 57'nin IR spektrumu



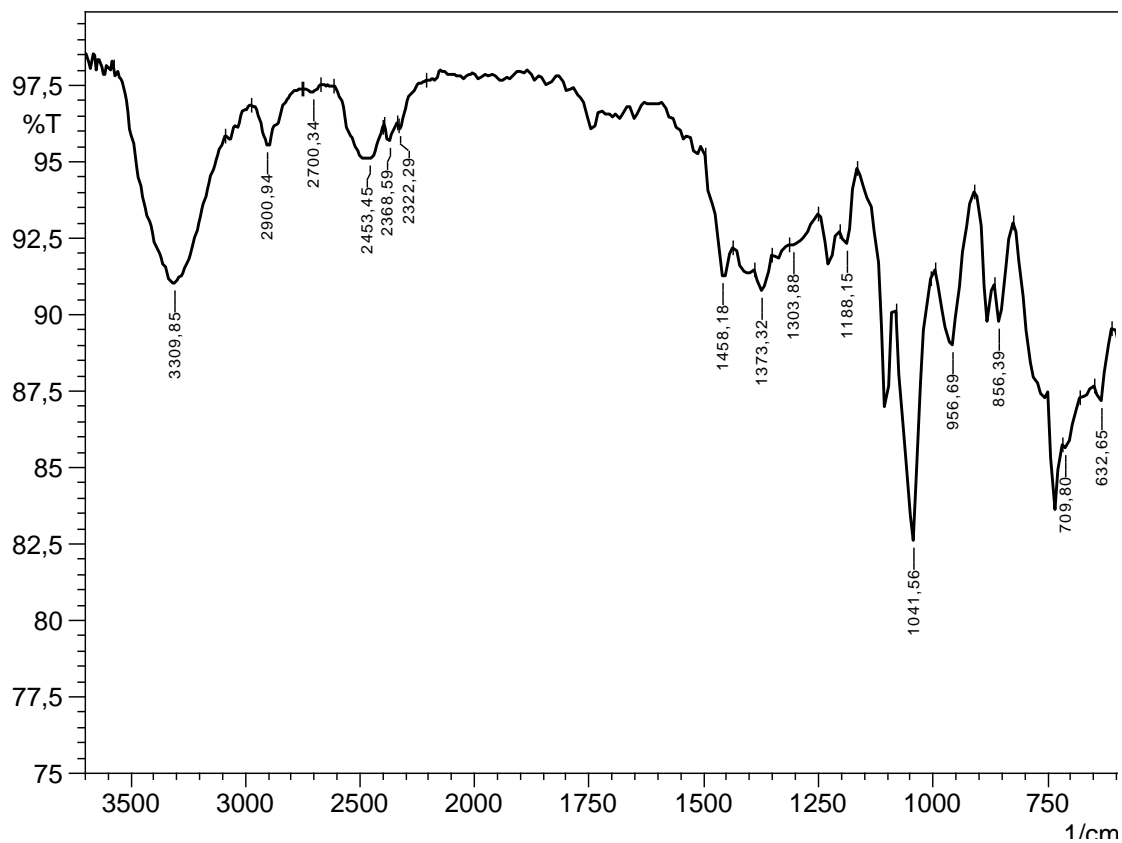
EK 18 (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrail tetraasetat **58**'in IR spektrumu



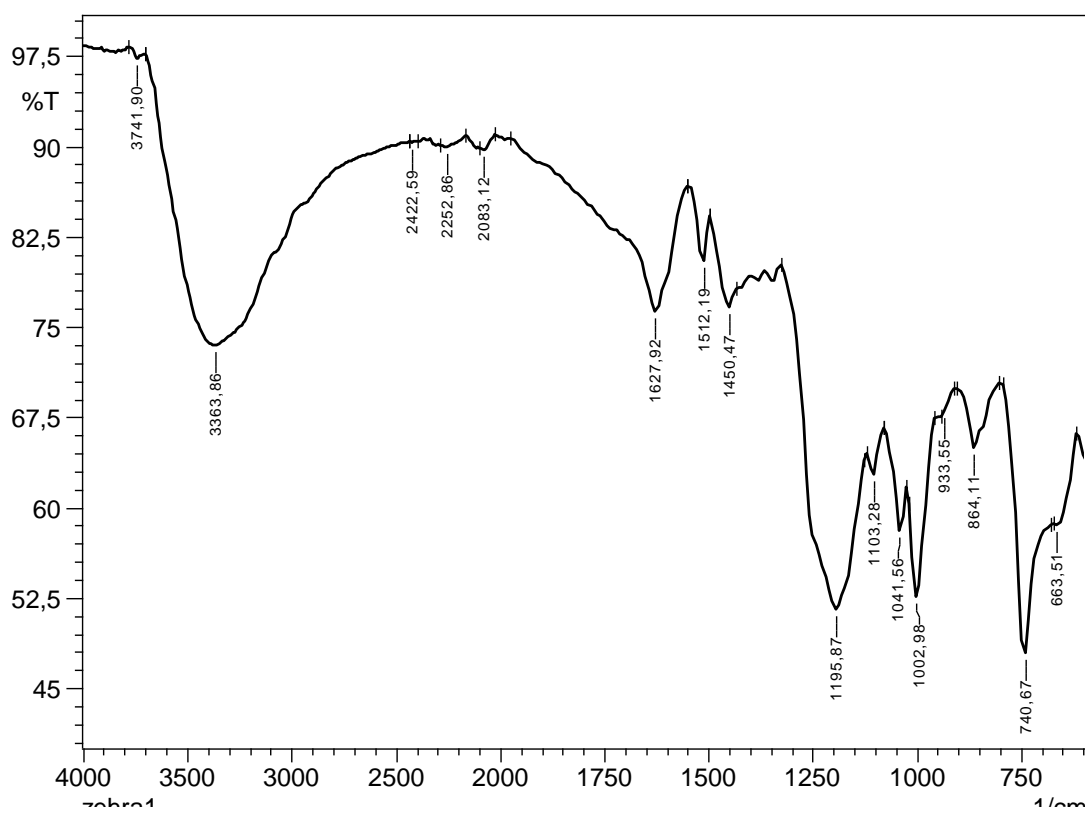
EK 19 (1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetraasetat **59**'un IR spektrumu



EK 20 Benzokonduritol C; (1RS,2RS,3SR,4RS)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol 5'in IR spektrumu



EK 21 Benzokonduritol D; ((1RS,2RS,3SR,4SR)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2,3,4-tetrol **12'**in IR spektrumu



EK 22 (1R,2SR,3RS,4SR)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epoksinaftalin-2,3-diol **56'**nn IR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Fatma Zehra Yılmaz
Doğum Yeri	Yenimahalle
Doğum Tarihi	17.11.1990
Uyruğu	<input type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0545 256 52 06
E-Posta Adresi	ftmzehrailyilmaz@gmail.com

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Fatih Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	22.06.2012