ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NORBORNADİEN İSKELETİNE SAHİP YENİ MOLEKÜLER MANDALLARIN SENTEZİ

EVREN CÜCÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2020

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Evren CÜCÜ tarafından hazırlanan **"NORBORNADİEN İSKELETİNE SAHİP YENİ MOLEKÜLER MANDALLARIN SENTEZİ"** adlı tez çalışması 05/08/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Erdin DALKILIÇ

Jüri Üyeleri

Başkan: Doç. Dr. Oktay TALAZ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Erdin DALKILIÇ

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Enstitü Müdürü

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğine göre hazırlamış olduğum "NORBORNADİEN İSKELETİNE SAHİP YENİ MOLEKÜLER MANDALLARIN SENTEZİ" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programıyla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğine ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. (05/08/2020).

Evren CÜCÜ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

NORBORNADİEN İSKELETİNE SAHİP YENİ MOLEKÜLER MANDALLARIN SENTEZİ

Evren CÜCÜ

Çankırı Karatekin Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Erdin DALKILIÇ

Bu tezde, norbornadien iskeletine sahip yeni bir moleküler mandalın sentezi, rasemik α-Amino keton **56** bileşiğinin imin kondenzasyon reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, oluşması muhtemel iki izomerden (*anti* ve *syn*) yalnızca syn izomerin oluştuğu gözlemlenmiştir. C_{2v} simetrisine sahip moleküler mandalın kesin yapısı X-ray analizi ve NMR spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Moleküler mandal, alanin, treonin ve 4-amino benzoik asit gibi amino asitlerle ileri reaksiyon kademelerine tabi tutularak karboksilik asit fonksiyonel imid türevleri elde edilmiştir. Moleküler mandalların suda çözünürlüğünü sağlamak için imidlerin karboksilik asit grupları NaOH ile deprotonize edilmiştir. Yapılan NMR spektroskopisi çalışmalarında elde edilen karboksilat tuzlarının kendiliğinden bir araya gelerek dimerler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Seyreltme deneyleri ise karboksilat tuzlarının oluşturduğu dimerlerin konsantrasyondan bağımsız olduğunu ortaya çıkarmıştır.

2020, 87 sayfa

Anahtar Kelimeler: Supramoleküler Kimya, Ev sahibi-Misafir Kimyası, Moleküler Mandal, Norbornadien, Kapsülleme

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF NOVEL MOLECULAR CLİP BASED ON NORBORNADİENE FRAMEWORK

Evren CÜCÜ

Cankiri Karatekin University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisors: Assist. Prof. Dr. Erdin DALKILIÇ

In this thesis, a novel molecular clip, posses norbornadiene skeleton, was synthesized by the imine condensation reaction of racemic α-amino ketone **56**. Surprisingly, it was observed that only syn isomer was formed from two isomers (syn and anti) that were likely to occur. The exact structure of the C_{2v} symmetric molecular clip was proved by X-ray analysis and NMR spectroscopy. The molecular clip was subjected to further reaction steps with amino acids such as alanine, threonine and 4-amino benzoic acid, and carboxylic acid functional amide derivatives were obtained. The carboxylic acid groups of imides were deprotonated with NaOH to ensure the water solubility of the clip derivatives. In NMR studies, it was observed that the obtained carboxylate salts self-assembled to form dimers in water. The dilution experiments revealed that the dimerization of salts was concentration-independent.

2020, 87 pages

Keywords: Supramolecular Chemistry, Host-Guest Chemistry, Molecular Clip, Norbornadiene, Encapsulation.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 118Z395 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamı maddi açıdan destekledikleri için TÜBİTAK'a

Çalışmalarımı gerçekleştirdiğim Çankırı Karatekin Üniversitesi Kızılırmak Meslek Yüksekokulu'na

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdin DALKILIÇ'a

X-ray analizlerinin yapılmasında ve elde edilen verilerin yorumlanmasında titiz çalışmalarından dolayı sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e

Teorik hesaplamaların yapılmasında ve yorumlanmasında titiz çalışmalarından dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi Selçuk EŞSİZ'e

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ ve hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ALTUN'a

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve yanlarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Sayın Merve YILMAZ, Sayın Şakir KAMAÇ ve Sayın Yaşar İPEK'e

Ayrıca çalışmalarım ve eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli annem Türkan CÜCÜ, değerli babam Önal CÜCÜ ve değerli kardeşim Emre CÜCÜ' ye sonsuz teşekkür ederim.

Evren CÜCÜ

Ağustos 2020

İÇİNDEKİLER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
TEŞEKKÜR iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. KAYNAK ÖZETİ 2
2.1. Supramoleküler evsahibi – misafir kompleksler 2
2.2. Moleküler mandal ve pensler 5
3. MATERYAL YÖNTEM 15
3.1. Diamin ve diketon bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29'un sentezi 16
3.1.1. Diamin 40'ın sentezi 16
3.2. Kiral α-Amino keton bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29'un sentezi 17
3.3. Rasem α-Amino keton bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29'un Sentezi 19
4. BULGULAR 29
4.1. Genel Bilgiler 29
4.2. Deneyler 29
4.2.1. Anhidrit 32'nin sentezi 29
4.2.2. Diol 33'ün sentezi 30
4.2.3. Dimesitil 34'ün sentezi 30
4.2.4. Dibromdimesitil 35'in sentezi 31
4.2.5. Monobrom dien 36'nın sentezi 31
4.2.6. Monobrom diesterin sentezi 32
4.2.7. Monobrom aromatik diester 37'nin sentezi 32
4.2.8. Tribrom aromatik diester'in Sentezi 32
4.2.9. Dibrom aromatik diester 38'in sentezi 33
4.2.10. Dibromnorbornadien 42'nin sentezi 33
4.2.11. α-Bromo oksazolidon 43a'nın sentezi 34
4.2.12. Bromo keton 48'in sentezi 35
4.2.13. Bromo alkol 49'un sentezi 35
4.2.14. Dien 50'nin sentezi 36
4.2.15. Non-Aromatik diesterin sentezi 36
4.2.16. Aromatik diester 51'in sentezi 36
4.2.17. Epoksit 52'nin sentezi 37
4.2.18. α-Azido alkol 53'ün sentezi 37
4.2.19. α-Azido keton 55'in sentezi 38
4.2.20. Kondenzasyon ürünü *syn*-57'nin sentezi 39
4.2.21. Yükseltgenme ürünü *syn*-29'un sentezi 39
4.2.22. Tetra asit 58'in sentezi 40
4.2.23. Bisanhidrit 59'un sentezi 40
4.2.24. L-Alanin bisimid 60'ın sentezi 41
4.2.25. Threonin bisimid 61'in sentezi 41
4.2.26. Bisimid benzoikasit 62'nin sentezi 42
4.2.27. Suda çözünür türevlerin sentezi için genel prosedür 42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 43

6. KAYNAKLAR 45
7. EKLER 48
7.1. EK.1. : 600 MHz ^{1}H NMR ve 150 MHz ^{13}C NMR SPEKTRUMLARI 49
7.2. EK.2. : *syn*-57 VE *anti*-57'NİN RELATİF ENERJİ HESAPLAMALARI 72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
$CDCl_3$	Dötero kloroform
d	Dublet
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dubleti
DDQ	2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon
DMAD	Dimetilasetilen dikarboksilat
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sulfoksit
DMMP	Dimetil metil fosfonat
dt	Dubletin tripleti
EtOAc	Etil asetat
m	Multiplet
M-CPBA	m-kloro perbenzoik asit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
p	Pentet
ppm	Milyonda bir kısım (Part Per Million)
PTSA	p-toluen sulfonik asit
q	Quvarted
rt	Oda sıcaklığı
s	singlet
t	triplet
TFAA	Trifloro asetik anhidrit
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Porfirin 1'in çinko ile oluşturduğu kompleks (Wang et al. 2011). 2
Şekil 2.2. Hemikarkerand 2'nin yapısı (Cram et al. 1991). 3
Şekil 2.3. Rutenyum metal-ligand kompleksi 3'ün kapsüllenmesi (Fiedler et al. 2006). . 3
Şekil 2.4. Okzalil platin kompleksi ilaç 4'ün bir kükürbit[7]üril 5'in içerisinde kapsüllenmesi (Jeon et al. 2005). 3
Şekil 2.5. Hermann ve grubu tarafından sentezlenen moleküler sepet (Hermann et al. 2013). 4
Şekil 2.6. Ruan ve grubu tarafından sentezlenen asidik kıskaçlara sahip moleküler sepet (Ruan et al. 2014). 4
Şekil 2.7. Diazid bileşiğinin Moleküler sepet 8 tarafından kapsüllenmesi ve staudinger indirgemesi ile amin bileşiğinin elde edilmesi(Masseroni et al. 2016). 5
Şekil 2.8. A) Rijit ve esnek yapıdaki moleküler mandalların taslak resmi. B) Kapsülleme için taslak resim (Hardouin et al. 2011). 6
Şekil 2.9. Ulrich ve Lehn tarafından sentezlenen elektronca fakir kıskaçlara sahip esnek moleküler mandal 9'un metaller ile oluşturduğu kompleks sonucunda oluşan kıskaçların konumu ve kapsüllemesi (Ulrich and Lehn 2009). 7
Şekil 2.10. exTTF kıskaçlarına sahip esnek moleküler mandal 10'un C_{60} ile oluşturduğu kompleks(Perez et al. 2006). 8
Şekil 2.11. Moleküler mandal 11 ve TCNB@11 kompleksi(Klarner et al. 2005). 8
Şekil 2.12. TTF ünitesine sahip rijit moleküler mandal 12'in yapısı(Cheng et al. 2005). 9
Şekil 2.13. Triptisen iskeletine sahip moleküler mandal ve paraquat kompleksi(Han and Chen 2006). 9
Şekil 2.14. Kiral moleküler cımbız 14'ün TCNE ile gerçekleştirdiği yük-transfer kompleksi(Hardouin et al. 2011). 10
Şekil 2.15. Poliaromatik hidrokarbon ünitesine sahip moleküler mandal 15 ve fulleren kompleksi(Kawasa and Kuruta 2006). 10
Şekil 2.16. Kikot ve grubu tarafından kullanılan ev sahibi-misafir moleküller (16-16n ev sahibi, 17-20 misafir) (Kikot et al. 2017). 11
Şekil 2.17. Akiral ev sahibi ile kiral misafirin oluşturduğu kapsülleme için taslak resim (Prabodh et al. 2020). 11
Şekil 2.18. Fulleren C_{60}'ın 2:1 stokiyometride moleküler mandal 21 tarafından kapsüllenmesi, görsel moleküler mekanik (MM+) hesaplamaları ile elde edilmiştir (Cotelle et al. 2020). 12
Şekil 2.19. Shi ve grubu tarafından sentezlenen moleküller mandallar 22-23 ve elektronca fakir bipiridinyum tuzu paraquat türevinin G moleküler mandal 23 tarafından kapsüllenmesi (Shi et al. 2018). 12
Şekil 2.20. Lysin spesifik moleküler mandal 24 ve lysin@24 kompleksi(Bier et al. 2013). 13
Şekil 2.21. Zimmerman ve Wu tarafından sentezlenen moleküler mandal 26, 27, 28 ve adenin türevi 25'in kapsüllenmesi (Zimmerman and Wu 1989). 14
Şekil 3.1. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen moleküler mandal. 15
Şekil 3.2. *Syn*-29'un sentez planları ve oluşması muhtemel ürünler 15
Şekil 3.3. Diamin 40 ve diketon 41'in imin kondenzasyonu ile moleküler mandal *syn*-29'un sentezi 16
Şekil 3.4. Diamin 40'ın sentez planı 17
Şekil 3.5. Kiral α-aminoketon ile *syn*-29'un sentezi 17

Şekil 3.6. Kiral α-amino keton bileşiğinin sentez planı 18
Şekil 3.7. Kiral α-bromo aksazolidon 43a, kiral α-bromo keton 48, kiral α-bromo alkol 49'un NaN_3 ile tepkimeleri 19
Şekil 3.8. Rasem α-amino keton bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29 ve *anti*-29'un sentezi 19
Şekil 3.9. Epoksit 52'nin sentezi 20
Şekil 3.10. Rasem α-Azido alkol 53'ün sentezi 20
Şekil 3.11. Kondenzasyon ürünü muhtemel izomerler *syn*-57 ve *anti*-57'nin sentezi 21
Şekil 3.12. Kondenzasyon ürünlerinin yükseltgenmesi ile *syn*-29 veya *anti*-29'un sentezi 22
Şekil 3.13. Elde edilen *syn*-29 molekülünün X-ray görüntüsü 23
Şekil 3.14. Moleküler mandal bisimid 60, 61 ve 62'nin sentezi 24
Şekil 3.15. Suda çözünebilir moleküler mandallar 60^{-2}, 61^{-2} ve 62^{-2}'ün sentezi 25
Şekil 3.16. Suda çözünebilir moleküler mandalların oluşturabileceği dimer formları 26
Şekil 3.17. $[60^{-2}]_2$' nin D_2O içerisinde 7 mM-0.05 mM konsanstrasyonlarda alınan ^{1}H-NMR spektrumları 27
Şekil 3.18. $[61^{-2}]_2$' nin D_2O içerisinde 7 mM-0.05 mM konsanstrasyonlarda alınan ^{1}H-NMR spektrumları 27
Şekil 3.19. $[62^{-2}]_2$' nin D_2O içerisinde 7 mM-0.05 mM konsanstrasyonlarda alınan ^{1}H-NMR spektrumları 28
Şekil 5.1. α-amino keton 56'nın kondenzasyonu esnasında oluşması muhtemel ürünler ve relatif enerjileri 43
Şekil 5.2. 62^{-2}'nin su içerisinde oluşturduğu dimer formu 44
Şekil 7.1. Anhidrit 32'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 49
Şekil 7.2. Anhidrit 32'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 49
Şekil 7.3. Diol 33'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 50
Şekil 7.4. Diol 33'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 50
Şekil 7.5. Dimesitil 34'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 51
Şekil 7.6. Dimesitil 34'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 51
Şekil 7.7. Dibrom dimesitil 35'in 600MHz ^{1}H NMR Spektrumu 52
Şekil 7.8. Dibrom dimesitil 35'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 52
Şekil 7.9. Monobrom dien 36'nın 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 53
Şekil 7.10. Monobrom dien 36'nın 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 53
Şekil 7.11. Monobrom aromatik diester 37'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 54
Şekil 7.12. Monobrom aromatik diester 37'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 54
Şekil 7.13. Dibrom aromatik diester 38'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 55
Şekil 7.14. Dibrom aromatik diester 38'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 55
Şekil 7.15. Dibrom norbonadien 42'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 56
Şekil 7.16. Dibrom norbornadien 42'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 56
Şekil 7.17. α-bromo oksazolidon 43a'nın 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 57
Şekil 7.18. α-bromo oksazolidon 43a'nın 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 57
Şekil 7.19. α-bromo keton 48'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 58
Şekil 7.20. α-bromo keton 48'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 58
Şekil 7.21. α-bromo alkol 49'un 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 59
Şekil 7.22. α-bromo alkol 49'un 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 59
Şekil 7.23. Aromatik diester 51'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 60
Şekil 7.24. Aromatik diester 51'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 60

Şekil 7.25. Epoksit 52'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....61
Şekil 7.26. Epoksit 52'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu.....61
Şekil 7.27. α-azido alkol 53'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....62
Şekil 7.28. α-azido alkol 53'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 62
Şekil 7.29. Naftalin türevi 54'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....63
Şekil 7.30. Naftalin türevi 54'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 63
Şekil 7.31. α-azido keton 55'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....64
Şekil 7.32. α-azido keton 55'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 64
Şekil 7.33. *syn*-57'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 65
Şekil 7.34. *syn*-57'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 65
Şekil 7.35. *syn*-29'un 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 66
Şekil 7.36. *syn*-29'un 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 66
Şekil 7.37. Tetra asit *syn*-58'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 67
Şekil 7.38. Tetra asit *syn*-58'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 67
Şekil 7.39. Bisanhidrit *syn*-59'un 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....68
Şekil 7.40. Bisanhidrit *syn*-59'un 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 68
Şekil 7.41. Bisimid alanin *syn*-60'ın 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....69
Şekil 7.42. Bisimid alanin *syn*-60'ın 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu.....69
Şekil 7.43. Bisimid Threonin *syn*-61'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu.....70
Şekil 7.44. Bisimid Threonin *syn*-61'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu.....70
Şekil 7.45. Bisimid benzoikasit *syn*-62'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu 71
Şekil 7.46. Bisimid benzoikasit *syn*-62'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu 71

1. GİRİŞ

Supramoleküler kimya, moleküllerin ötesindeki kimya olarak tanımlanır ve bir araya gelmiş moleküllerin alt birimlerinden ve bileşenlerinden yapılmış kimyasal sistemler üzerine yoğunlaşır. Geleneksel kimya kovalent bağlar üzerine odaklanırken, supramoleküler kimya, moleküller arasındaki zayıf ve geri dönüşümlü nonkovalent etkileşimleri inceler. Bu kuvvetler hidrojen bağı, metal kordinasyonu, hidrofobik güçler, Van der Waals kuvvetleri, $\pi-\pi$ etkileşimleri ve elektrostatik etkileşimleri içerir. Nonkovalent etkileşimlerin nasıl çalıştığının anlaşılması, yapı ve fonksiyonlarını bu güçlere dayandıran hücre yapılarının ve birçok biyolojik prosesin mekanizmalarının anlaşılmasında oldukça önemlidir. Bu tür biyolojik sistemler, genellikle supramoleküler kimya araştırmaları için ilham kaynağıdır (Lehn 1993).

Nonkovalent etkileşimler, 1920 yılında hidrojen bağının tanımlanması ile birlikte daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bu prensibin kullanılması protein yapılarının ve biyolojik proseslerin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. Bununla birlikte kimyacılarda bu kavramları sentetik sistemler üzerine uygulamaya başlamışlardır. Pedersen 1967 yılında taç eterlerin sentezini gerçekleştirerek bu alanda ilk atılımı yapmıştır (Pedersen 1967). Bu çalışmanın ardından Cram, Lehn ve Vogtle gibi kimyacılarda iyon ve şekil seçici moleküllerin sentezini gerçekleştirerek dikkatleri bu sistemler üzerine toplamışlardır (Bacon et al. 1980, Peacock et al. 1980, Vogtle 1980). Supramoleküler kimyanın önemi 1987 yılında Nobel kimya ödülünün bu alanda çalışmalar yürüten Lehn, Cram ve Pedersen'e verilmesiyle açık bir şekilde ortaya çıkmıştır. Stoddart ve Willner gibi kimyacılar tarafından geliştirilen moleküler makineler, sensörler, elektronik ve biyolojik ara birimler bu alanın 1990'larda daha sofistike bir hal almasına katkıda bulunmuştur (Alston et al. 1985, Willner and Lapidot 1993).

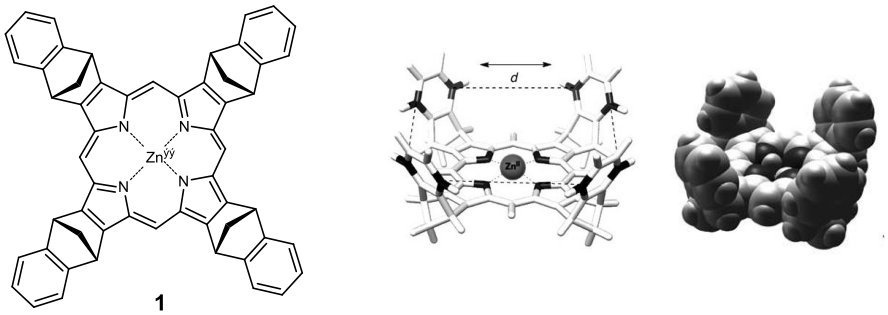
Supramoleküler kimya son yıllarda kimya, fizik, tıp ve elektronik gibi sahalarda da sıkça başvurulan bir alan olmuştur. Ev sahibi-misafir (Host-guest) tipi moleküller ise bu kimyanın temel sahalarından birini oluşturur. Ev sahibi-misafir tipi moleküllerin ev sahibi kısmı, bünyesinde bir boşluk bulundurur. Siklodekstrinler, porfirinler ve kaliksarenler bu tür moleküllere örnek olarak verilebilir.

2. KAYNAK ÖZETİ

Yapılan literatür taramalarında çok farklı yapıdaki sentetik ev sahibi molekülün varlığı görülmektedir. Nötral yada iyonik yapıdaki bir molekülün, yapısında boşluk bulunduran bir ev sahibi molekül içinde kapsüllenmesi, bu molekülün bulunduğu çevrenin kontrol edilebilmesini sağlar. Kapsülleme yöntemi ile kısa ömürlü geçiş komplekslerinin daha kararlı hale getirilmesi, bir kimyasal reaksiyonun katalizlenmesi ve kapsüllenmiş molekülün dinamik konformasyonunun değiştirilmesi sağlanabilir. Ayrıca bu tür kapsüllerin, pH, ışık veya ısı gibi bir dış uyarana karşı tepki (Stimuli responsive) gösterebilecek şekilde tasarlanması, bu komplekslerin moleküler taşıma ve kontrollü salınım için kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu da, yeni jenerasyon akıllı ilaçların tasarlanmasında ve uygulanmasında çokça başvurulan bir alan olan nanotıp merkezli çalışmalara ışık tutmaktadır.

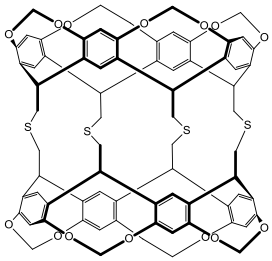
2.1. Supramoleküler evsahibi – misafir kompleksler

Badjic ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada norbornadien halkası içeren *syn* yapıdaki porfirin **1** sentezlemiş ve bu molekülün içerisine misafir (guest) olarak Zn^{2+} iyonu hapsedilmiştir (Wang et al. 2011) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Porfirin 1'in çinko ile oluşturduğu kompleks (Wang et al. 2011).

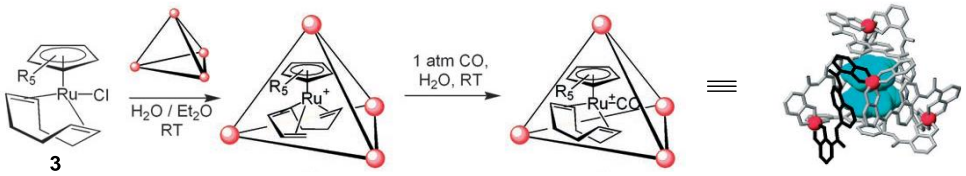
Cram ve grubu yapmış oldukları çalışmada reaktif bütadien molekülünün karakterizasyonunu ve kararlılığını sağlamak amacı ile bu molekülün sentezini bir hemikarkerand **2** içerisinde gerçekleştirmiş ve hedefe uygun sentezde başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (Cram et al. 1991) (Şekil 2.2).



2

Şekil 2.2. Hemikarkerand **2**'nin yapısı (Cram et al. 1991).

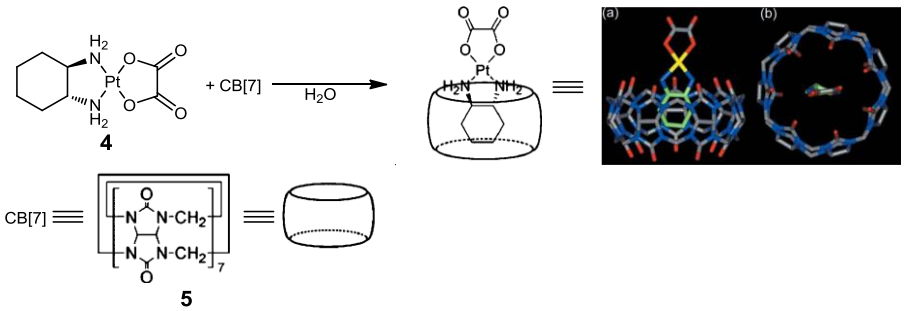
Fiedler ve grubu ise yaptıkları çalışmada organik çözücü içerisinde birkaç saat ve su içerisinde ise bir kaç dakika içerisinde bozunabilen bir metal-ligand kompleks **3**'ü bir ev sahibi molekül (host) içerisine hapsederek bu molekülün haftalarca kararlı kalmasını sağlamışlardır. Ayrıca bu çalışma ile guest molekülün host içerisinde kararlı olmasına rağmen molekülün reaktivitesinde bir değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir (Fiedler et al. 2006) (Şekil 2.3).



3

Şekil 2.3. Rutenyum metal-ligand kompleksi 3'ün kapsüllenmesi (Fiedler et al. 2006).

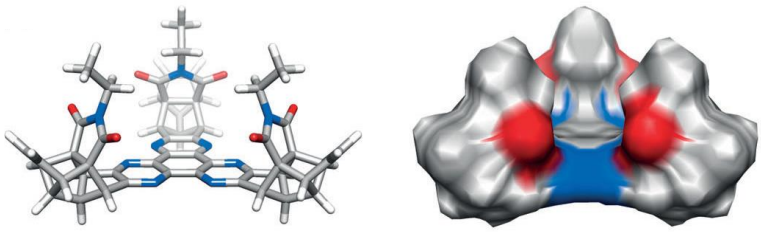
Jeon ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada, okzalil platin kompleks ilaç olan **4**, kükürbit[7]üril **5** molekülünün içerisine hapsedilmiştir. Bu çalışma ile hem ilaç molekülünün daha kararlı olduğunu hemde platinin diğer proteinlerle etkileşmesinden doğan ilaç yan etkilerinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir (Jeon et al. 2005)(Şekil 2.4).



4 5

Şekil 2.4. Okzalil platin kompleksi ilaç 4'ün bir kükürbit[7]üril 5'in içerisinde kapsüllenmesi (Jeon et al. 2005).

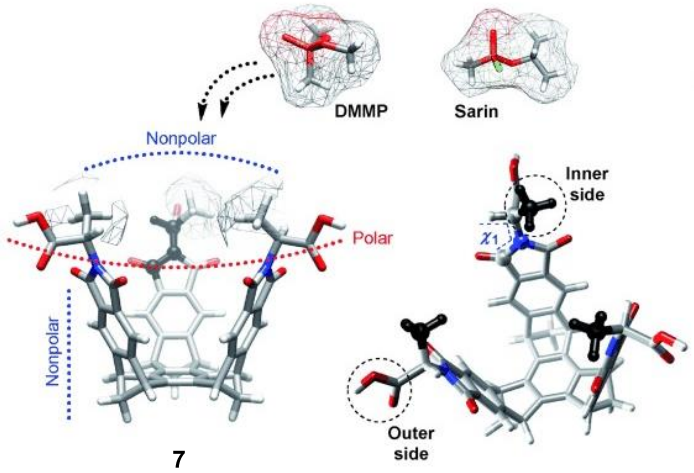
Hermann ve grubu tarafından sentezlenen esnek kıskaçlara sahip moleküler sepet **6** ilgi çekici elektronik özellikler, benzersiz topoloji ve etki alanına sahip bir modül içerir bu tür moleküller, küçük kimyasal analizlerde seçici olarak "kapmak" için veya kimyasalların varlıklarını bildirmek için kullanılabilir (Hermann et al. 2013) (Şekil 2.5).



6

Şekil 2.5. Hermann ve grubu tarafından sentezlenen moleküler sepet (Hermann et al. 2013).

Ruan ve grubu tarafından sentezlenen moleküler sepet **7** bir tür kimyasal silah olan sarin ve soman sinir ajanlarının üretiminde kullanılan dimetil metilfosfonat (DMMP)'ın kapsüllemesini gerçekleştirmiştir. Sentezledikleri moleküler sepeti DMMP'nin boyutlarına göre tasarlamışlardır(Ruan et al. 2014) (Şekil 2.6).

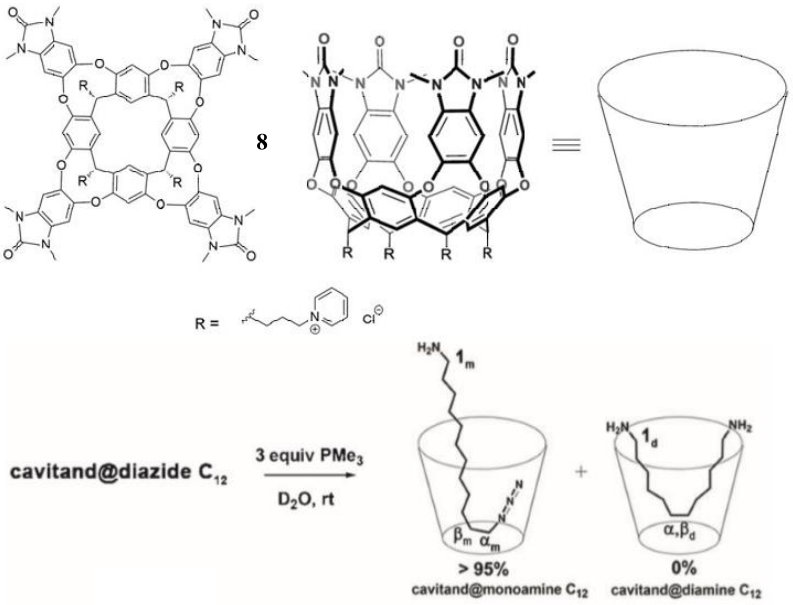


7

Şekil 2.6. Ruan ve grubu tarafından sentezlenen asidik kıskaçlara sahip moleküler sepet (Ruan et al. 2014).

Masseroni ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada sentezledikleri moleküler sepet **8**'in diazid bişeğini simetrik olmayan bir şekilde kapsüllediği ve moleküler sepet içerisinde kalan kısmın reaksiyon vermeyerek korunduğu, dışarıda kalan kısmın ise sulu ortamda staudinger indirgemesi ile amin bileşiğine dönüştüğü saptanmıştır.

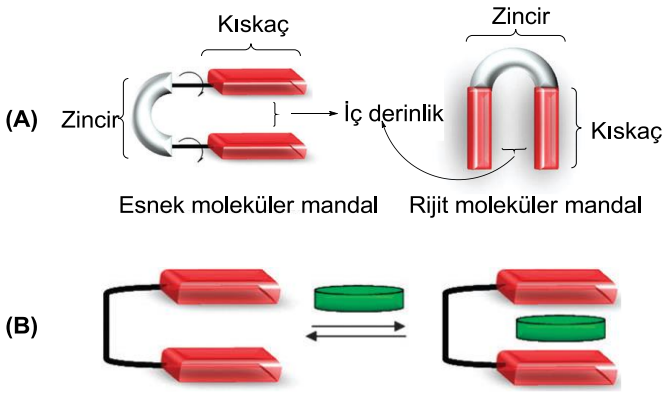
Günümüzdeki reaksiyonların neredeyse tamamının petrokimya türevi olan organik çözücülerde gerçekleştirildiğinden yapılan bu çalışma alternatif olarak gösterilmiştir(Masseroni et al. 2016) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Diazid bileşiğinin Moleküler sepet 8 tarafından kapsüllenmesi ve staudinger indirgemesi ile amin bileşiğinin elde edilmesi(Masseroni et al. 2016).

2.2. Moleküler mandal ve pensler

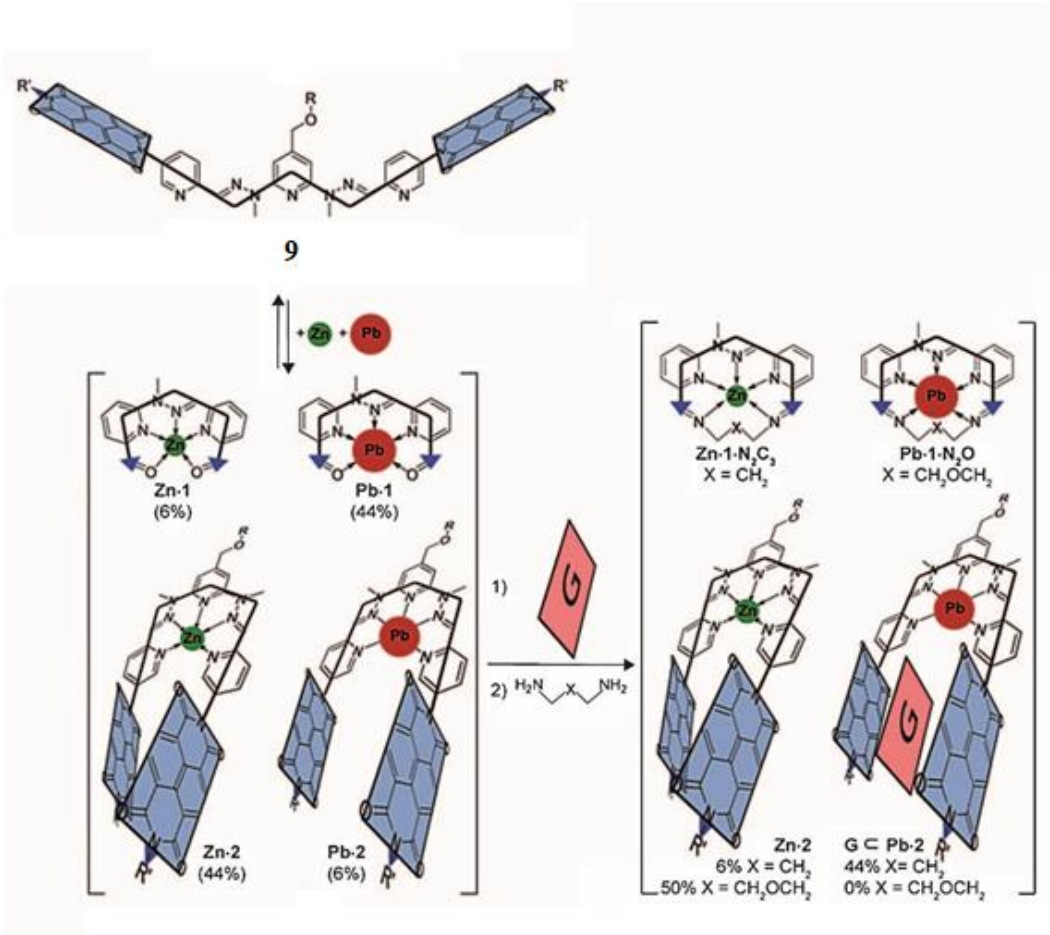
Son dönemlerde yapılan çalışmalarla birlikte, genellikle özdeş ve düzlemsel aromatik kıskaçları (Pincers) bir arada tutan bir zincirden oluşan özgün yapılardaki moleküler mandalların (Tweezer) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu tip moleküller rijit, yarı esnek veya esnek yapıda bulunabilirler ve bünyelerinde bulunan iç derinlikle (Inner cavity) çok farklı molekül karakterlerine sahip nötral ve iyonik bileşiklere ev sahipliği yapabilmektedirler (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. A) Rijit ve esnek yapıdaki moleküler mandalların taslak resmi. **B)** Kapsülleme için taslak resim (Hardouin et al. 2011).

Esnek moleküler mandallar bir misafir molekülü kapsüllerken konformasyonunda değişiklikler yaparak en uygun hali alır. Bu durumdaki konformasyon değişimi genellikle entropik olarak masraflı bir prosesdir. Bu yüzden esnek moleküler mandallarla gerçekleştirilen kapsüllemeler genellikle zayıftır.

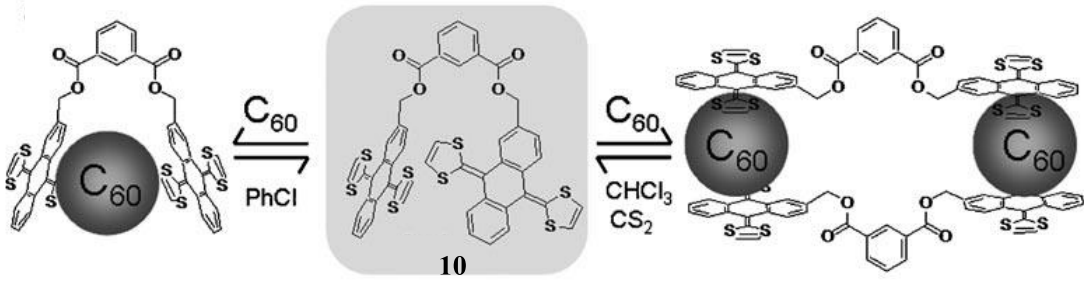
Ulrich ve Lehn tarafından sentezlenen esnek moleküler mandal **9**'un metallerle kompleksleşmesi elektronca fakir kıskaçları kapsülleme için uygun konuma getirmiştir. Bu kompleksin elektronca zengin misafir moleküllerle kapsülleme özellikleri incelendiğinde, kullanılan metalin atom boyutunun kıskaçların konumunu etkilediğini ve atom boyutu küçüldükçe kıskaçlar arasındaki mesafenin kapsülleme için yeterli olamayacağını gözlemlemişlerdir (Ulrich and Lehn 2009) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Ulrich ve Lehn tarafından sentezlenen elektronca fakir kıskaçlara sahip esnek moleküler mandal 9'un metaller ile oluşturduğu kompleks sonucunda oluşan kıskaçların konumu ve kapsüllemesi (Ulrich and Lehn 2009).

Yarı esnek moleküler mandalların kıskaçları tam dönme serbestliğine sahiptir ve bir misafir molekülü bağlarken yine konformasyonel değişim gerektirir. Bu durum yarı esnek moleküler mandalın konformasyonel seçimi için gerekli olan entropik maliyetinden dolayı bağlanma afinitesini sınırlar. Bu entropik maliyet yarı esnek molekülün sentezi esnasında belli konformasyonlara izin verecek şekilde tasarlanmasıyla ödenebilir. Bu tür konformasyonel kısıtlamalar sayesinde yarı esnek ev sahibi molekülde birkaç serbestlik derecesi kalmasına rağmen tamamen rijit ev sahibi moleküller gibi yüksek bağlanma gerçekleştirebilir(Leblond and Petitjean 2011).

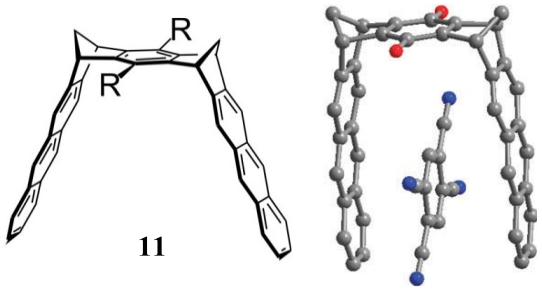
Perez ve grubu genişletilmiş Tetrathiafulvalen (exTTF) kıskaçlara sahip yarı esnek moleküler mandal **10**'u sentezleyerek bu molekülün C_{60} ile kapsülleme çalışmalarını hem $CHCl_3/CS_2$ hemde Klorobenzen içerisinde gerçekleştirmişlerdir (Perez et al. 2006) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. exTTF kıskaçlarına sahip esnek moleküler mandal 10'un C_{60} ile oluşturduğu kompleks(Perez et al. 2006).

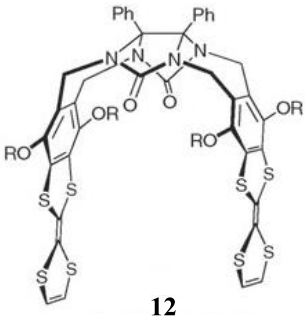
Rijit moleküler mandallar misafir moleküllere karşı esnek ev sahibi moleküllerden farklı olarak Fischer'in belirttiği gibi "anahtar ve kilit" modeli gibi davranır. Bu modelde rijit molekül kapsüllemede gerekli olan konformasyonel seçim için entropik maliyetini en aza indirir ve kompleksleşmeyi kolaylaştırarak bağlanmayı daha güçlü gerçekleştirir.

Klarner ve grubu tarafından sentezi gerçekleştirilen moleküler mandal **11**, geniş van der Waals temas yüzeyi sayesinde, elektronca fakir aromatik bileşikler ve kinoid moleküller ile oldukça kararlı ev sahibi-misafir kompleksler oluşturmuştur (Klarner et al. 2005). Bu mandalın tetrasiyanobenzen (TCNB) ile oluşturduğu **TCNB@11** kompleksin bağlanma sabitinin (Ka=12800 M^{-1} in $CDCl_3$) oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Moleküler mandal **11** ve **TCNB@11** kompleksi(Klarner et al. 2005).

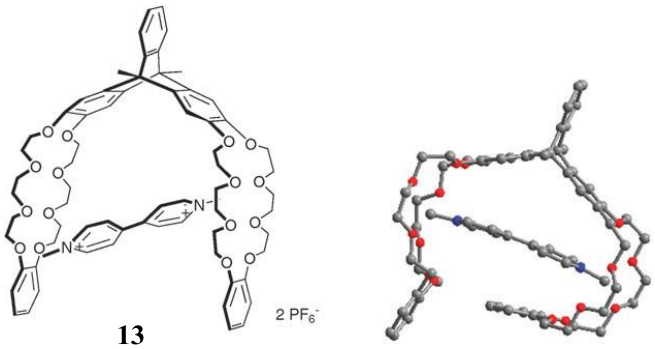
Chiu ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada güçlü elektron donor tetrathiafulvalen (TTF) ünitesine sahip kıskaçlarıyla, glikoluril temelli bir moleküler mandal **12**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir (Cheng et al. 2005)(Şekil 2.12). TTF kıskaçların yüz yüze konumlanması sonucunda elektronca fakir piridinyum gibi misafir moleküllerin π-π etkileşimleri ile kapsüllemesi gerçekleştirilmiştir.



12

Şekil 2.12. TTF ünitesine sahip rijit moleküler mandal 12'in yapısı(Cheng et al. 2005).

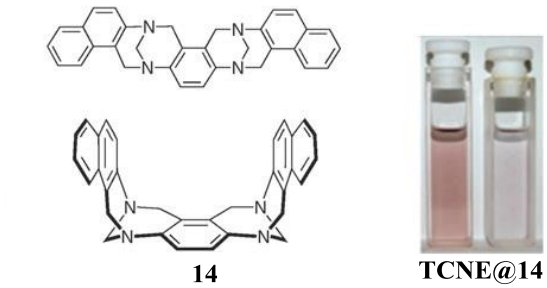
Han ve Chen, dibenzo-24-crown-8 kıskaçlarına sahip triptisen temelli rijit yapıdaki poliaren reseptörü olan moleküler mandal **13**'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir(Han and Chen 2006). Bu moleküler mandal ile paraquat arasında etkili bir kompleksleşme sağlanmıştır(Ka=2650 M^{-1} in CD_3CN) (Şekil 2.13).



13

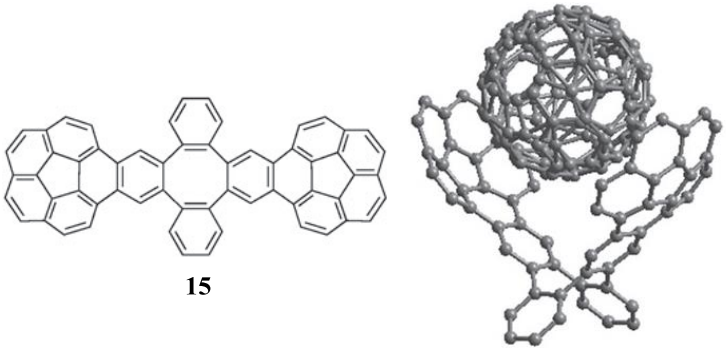
Şekil 2.13. Triptisen iskeletine sahip moleküler mandal ve paraquat kompleksi(Han and Chen 2006).

Kiral moleküler pens ve mandalların sentezi üzerine yapılan çalışmalar, kiral supramoleküler kimyanın ve ilgili alanların gelişmesinde oldukça önemlidir (Hardouin et al. 2011). Tröger bazı, kiral rijit moleküler penslerin inşası için önemli bir iskelettir. Havlik ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada Tröger bazı temelli geniş kıskaçlara sahip moleküler pens **14**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir (Havlik et al. 2008). Bu molekül tetrasiyanoetilen (TCNE) ile **TCNE@14** yük-transfer kompleksini oluşturmuştur ve renksizden eflatuna kayan bir renk değişimi ile karakterize edilmiştir (Şekil 2.14).



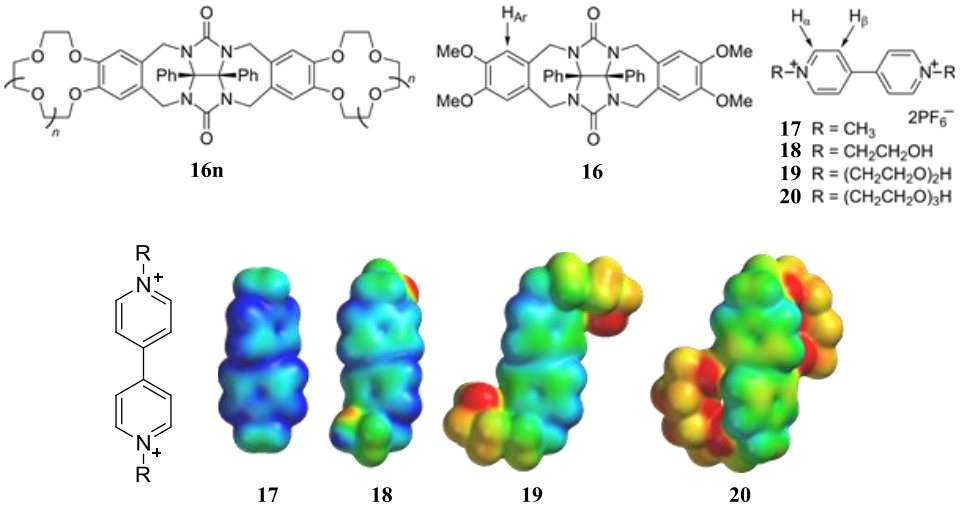
Şekil 2.14. Kiral moleküler cımbız **14**'ün TCNE ile gerçekleştirdiği yük-transfer kompleksi(Hardouin et al. 2011).

Düzlemsel misafir moleküllerin kapsüllenmesi için dizayn edilen ev sahibi moleküllerin yanı sıra, kavisli kâse şeklindeki yapısıyla konjuge karbon ağına sahip yeni tür poliaromatik hidrokarbonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.15). Bu molekülün (**15**) konkav yüzeyi ile konveks yüzeye sahip fullerenleri konkav-konveks π-π etkileşimi ile kapsülleyebildiği rapor edilmiştir (Ka=8600 M^{-1} in toluen) (Kawase and Kuruta 2006).



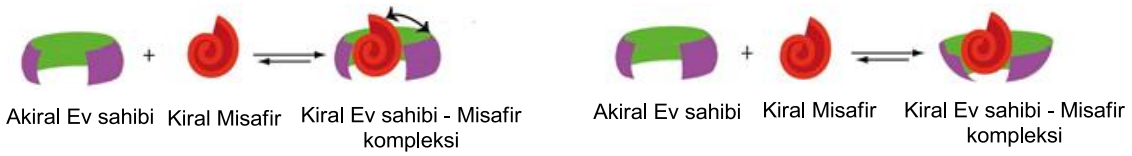
Şekil 2.15. Poliaromatik hidrokarbon ünitesine sahip moleküler mandal **15** ve fulleren kompleksi(Kawasa and Kuruta 2006).

Kikot ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada hidroksil gruplarına sahip parakuat türevlerinin (**17-20**) azot atomlarına sahip ev sahibi (**16-16n**) ile oluşturduğu komplekslerin daha stabil ve hidrojen bağlarından dolayı daha güçlü bağlandığı gözlemlenmiştir (Kikot et al. 2017) (Şekil 2.16).



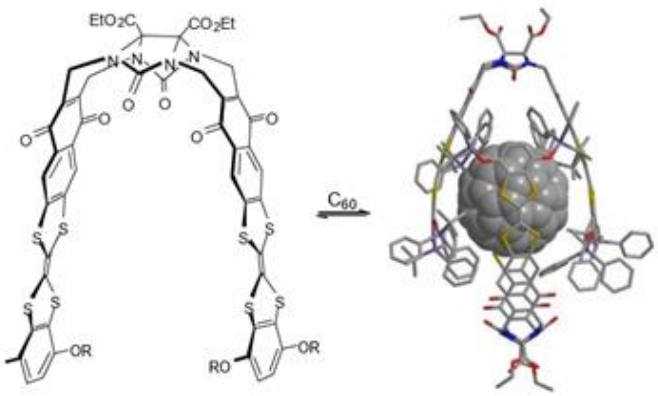
Şekil 2.16. Kikot ve grubu tarafından kullanılan ev sahibi-misafir moleküller (**16-16n** ev sahibi, **17-20** misafir) (Kikot et al. 2017).

Prabodh ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada kiral olmayan asiklik ev sahiplerinin (Kükürbit[n]üril, moleküler mandal vb.) kiral misafirlerle (Terpen, Steroid, Amino asit, Peptit, ilaç etken madde) yaptığı kompleksleşmelerin kiral olduğunu gözlemlemiş ve analitlerin tanımlanmasına izin verdiği saptanmıştır. (Prabodh et al. 2020) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Akiral ev sahibi ile kiral misafirin oluşturduğu kapsülleme için taslak resim (Prabodh et al. 2020).

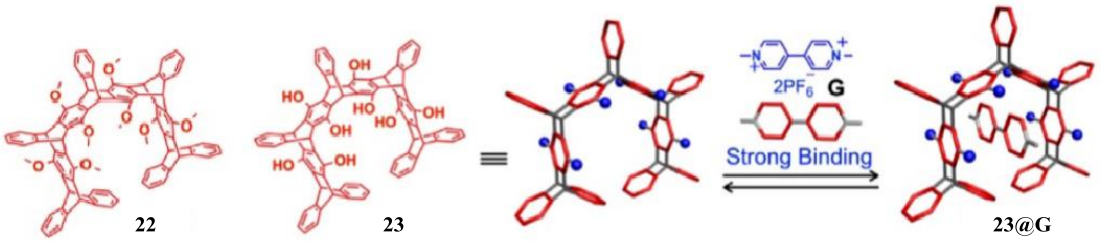
Cotelle ve grubu yaptıkları bir çalışmada iki tetrathiafulvalen (TTF) yan duvarı içeren bir glikoluril bazlı moleküler mandal **21**, basit bir Diels-Alder tepkimesi kullanılarak sentezlenmiş ve çözeltide 2:1 stokiyometrik oranda C_{60} ile kendi kendine bir araya gelebilme kabiliyeti gösterilmiştir (Cotelle et al. 2020) (Şekil 2.18).



21

Şekil 2.18. Fulleren C_{60}'ın 2:1 stokiyometride moleküler mandal **21** tarafından kapsüllenmesi, görsel moleküler mekanik (MM+) hesaplamaları ile elde edilmiştir (Cotelle et al. 2020).

Shi ve grubu C formunda triptisen temelli rijit ve asiklik iki yeni tür ev sahibi molekül **22** ve **23**'ün sentezini gerçekleştirmiştir. Elde ettikleri bu moleküllerden elektronca zengin iç derinliğe sahip **23**'ün Elektronca fakir olan bipiridinyum tuzu paraquat türevini çok güçlü bağladığını bildirmişlerdir (Ka=1,09±0,36 x $10^5 M^{-1}$)(Shi et al. 2018)(Şekil 2.19).

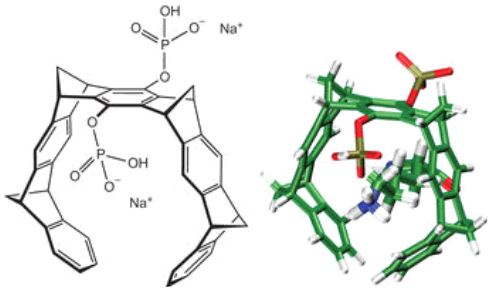


Şekil 2.19. Shi ve grubu tarafından sentezlenen moleküller mandallar **22-23** ve elektronca fakir bipiridinyum tuzu paraquat türevinin **G** moleküler mandal **23** tarafından kapsüllenmesi (Shi et al. 2018).

Ev sahibi-misafir tipi komplekslerde, kompleksin ev sahibi kısmını oluşturan bileşiğin su içerisinde çözünmesi, bu sistemin su fazında uygulanabilirliğine imkan sağlamaktadır. Su içerisinde bir araya gelmiş sistemlerin aydınlatılması birçok doğal prosesin daha iyi anlaşılması için oldukça önemlidir. Bu nedenle suda çözünen supramoleküler sistemler üzerine son yıllarda artan bir ilgi vardır (Oshovsky et al. 2007).

Supramoleküler kimya son dönemlerde protein fonksiyonlarının değiştirilmesinde umut verici bir alan olarak belirmiştir. Ancak tasarlanan molekülün protein ile etkileşimi

biyolojik çevredeki yarışmalı etkileşimlerin çokluğu nedeniyle oldukça zordur. Son yıllarda yapılan bir çalışma ile suda çözünebilir lysin spesifik moleküler pens **24**'ün sentezi gerçekleştirilmiş ve 14-3-3 adaptör proteinine bağlanarak bu proteinin partner proteinler ile etkileşimi değiştirilmiştir (Bier et al. 2013) (Şekil 2.20). Ayrıca, Zheng ve grubu yaptıkları bir çalışmada hidrofobik kıskaçlara sahip moleküler mandal **24**'ün Alzheimer hastalığına neden olan amiloid β-proteinini hedef alarak kapsüllediği ve hastalığa sebep olan oligomerlerin oluşmasını engellediği saptanmıştır (Zheng et al. 2015).

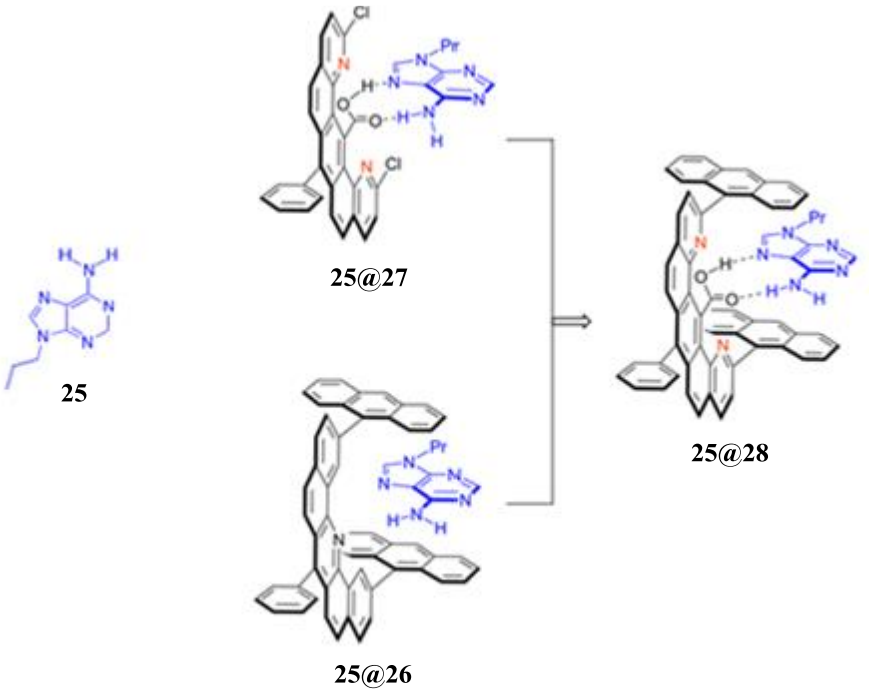


24 **lysin@24**

Şekil 2.20. Lysin spesifik moleküler mandal **24** ve **lysin@24** kompleksi(Bier et al. 2013).

Ev sahibi-misafir komplekslerin oluşumu nonkovalent etkileşimlere dayanmaktadır. Bu bağlamda sentezlenen ev sahibi molekülün birden fazla türdeki nonkovalent etkileşime imkan tanıyacak şekilde dizayn edilmesi, bu molekülleri ayrıca değerli kılmaktadır.

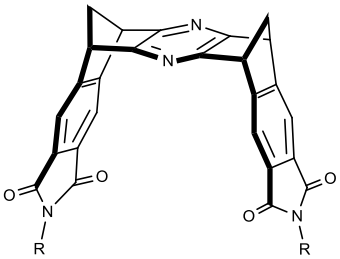
Zimmerman ve Wu tarafından yapılan bir çalışmada, birden fazla kovalent olmayan etkileşime imkan sağlayabilecek moleküler mandalın sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sadece aromatik kıskaçlara sahip moleküler mandal **26**'nın adenin türevi **25**'i kapsüllemede başarısız olduğunu ve aynı zamanda sadece karboksilik asit grubu içeren moleküler mandal **27**'nin Adenin türevi **25**'i zayıf kapsüllediğini, fakat hem aromatik kıskaçlara hemde karboksilik asit grubu içeren moleküler mandal **28**'in adenin türevi **25**'i çok güçlü kapsüllediği gözlemlenmiştir. (K_a = 120000 M^{-1}) (Zimmerman and Wu 1989) (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Zimmerman ve Wu tarafından sentezlenen moleküler mandal **26**, **27**, **28** ve adenin türevi **25**'in kapsüllenmesi (Zimmerman and Wu 1989).

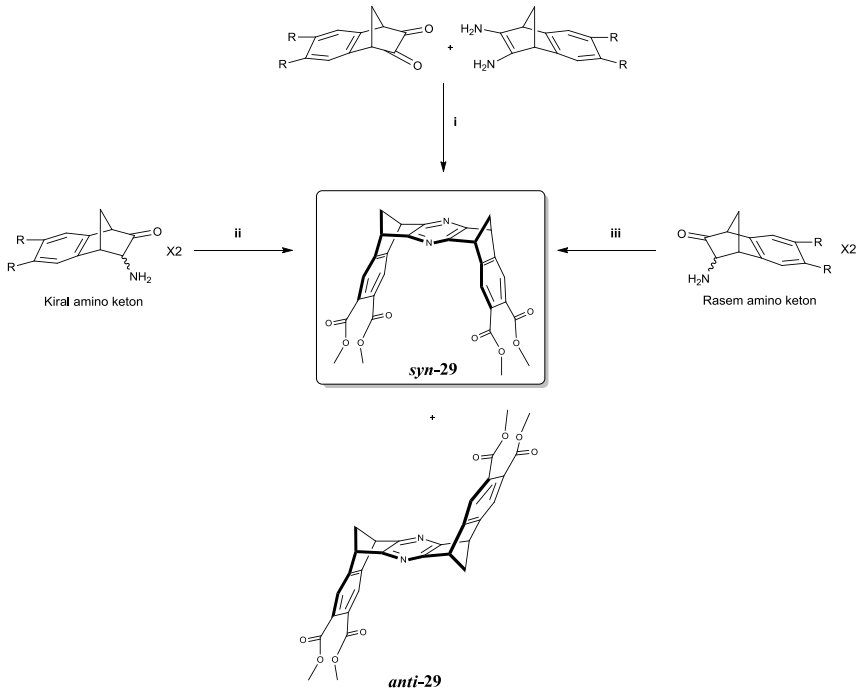
3. MATERYAL YÖNTEM

Bu çalışmada elektronca fakir iç derinliğe sahip rijit, suda çözünebilir, çoklu nonkovalent etkileşimlere imkan tanıyabilen ve fonksiyonelleştirilebilen bir moleküler mandalın sentezi hedeflenmiştir. Bunun için hidrojen bağı akseptörü olarak pirazin halkası içeren norbornadien iskeletine sahip elektronca fakir aromatik kıskaçları bulunan bir moleküler mandalın sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen moleküler mandal.

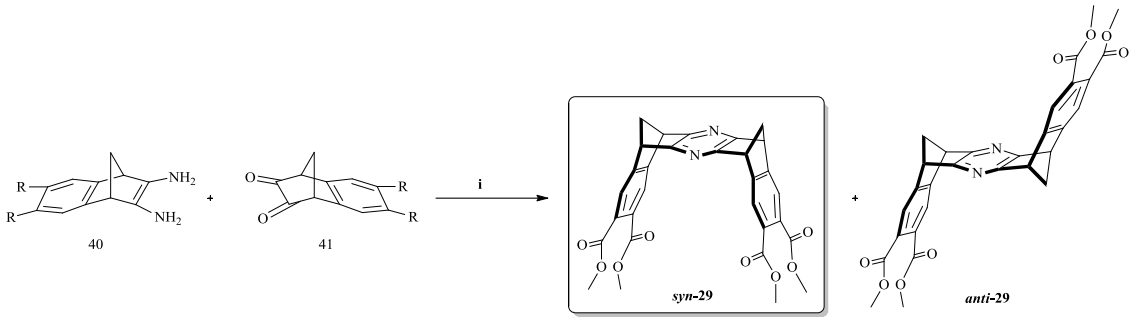
Tez kapsamında sentezi hedeflenen moleküler mandal ***syn*-29** için 3 farklı sentez yöntemi belirlenmiştir: **i)** Diamin ve diketon bileşiğinin imin kondenzasyonu ile sentezlenmesi **ii)** Kiral α-aminoketon bileşiğinin imin kondenzasyon ile sentezlenmesi **iii)** Rasem α-aminoketon bileşiğinin imin kondenzasyonu ile sentezlenmesi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. ***Syn*-29**'un sentez planları ve oluşması muhtemel ürünler

3.1. Diamin ve diketon bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29'un sentezi

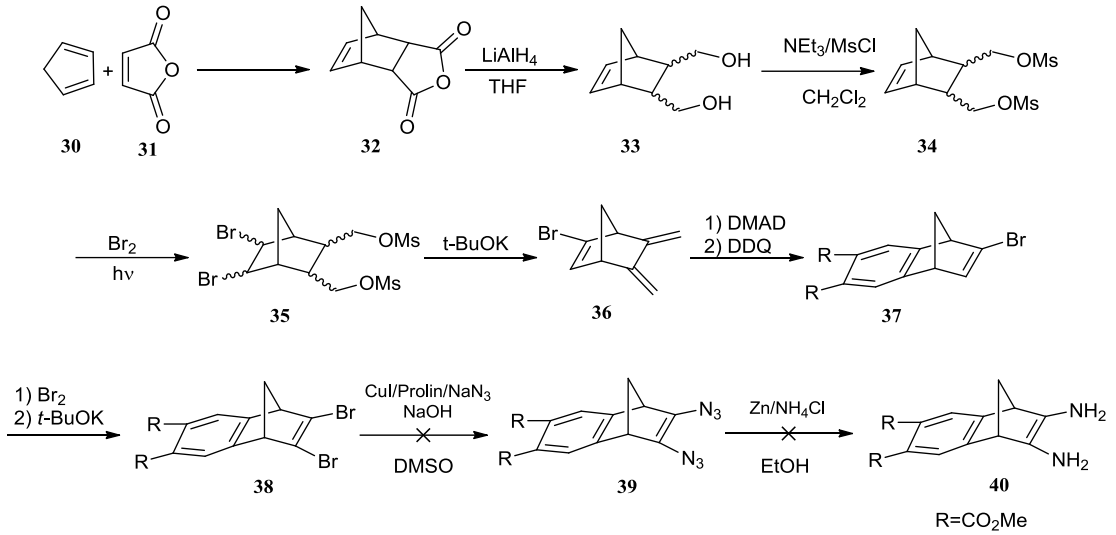
Moleküler mandalların iskeletini oluşturan ***syn*-29**'un sentezi için norbornadien yapısına sahip bir diamin (**40**) ve aynı yapıya sahip bir diketon'un (**41**) kondenzasyon tepkimesinin gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir (Hermann et al. 2013). Bu tepkime sonucunda meydana gelecek olan *anti* ve *syn* izomerlerden *syn* izomerin ayrımı kromotografik yöntemlerle gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir (Havlik et al. 2008) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Diamin **40** ve diketon **41**'in imin kondenzasyonu ile moleküler mandal ***syn*-29**'un sentezi

3.1.1. Diamin 40'ın sentezi

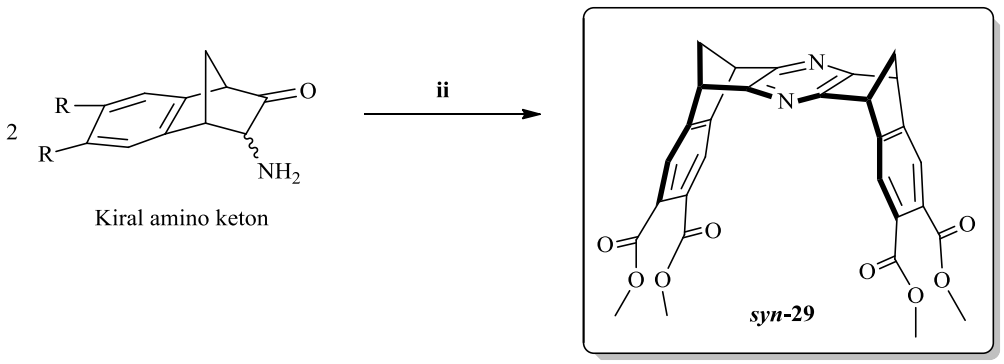
Diamin bileşiğinin sentezi için öncelikle siklopentadien'in (**30**) maleik anhidrit (**31**) ile siklokatılma tepkimesi gerçekleştirilmiştir (Brown and Sheares 2007). Ardından katılma ürünü **32**'nin lityum alüminyum hidrür ($LiAlH_4$) ile indirgenme tepkimesi ile diol **33** elde edilmiştir (Kotha and Gunta 2015). Diol **33**'ün öncelikle mesitillenmesi, takiben foto brominasyonu ile dibromür **35** sentezlenmiş ve literatürde belirtilen reaksiyon kademeleri takip edilerek dibromür **38** elde edilmiştir (Rieth et al. 2008, Lu et al. 2014). Dibromür **38** Ullman tipi bakır(I)iyodür (CuI) katalize kenetlenme tepkimesi ile diazit **39**'a dönüştürülmesi hedeflenmiş fakat istenilen ürün elde edilememiştir. Bu yüzden diazit **39**'un çinko ve amonyumklorür (NH_4Cl) ile indirgenmesi gercekleştirilememiştir (Şekil 3.4). Diamin **40** bileşiği elde edilemediğinden diketon **41**'in sentezi gerçekleştirilmemiştir.



Şekil 3.4. Diamin **40**'ın sentez planı

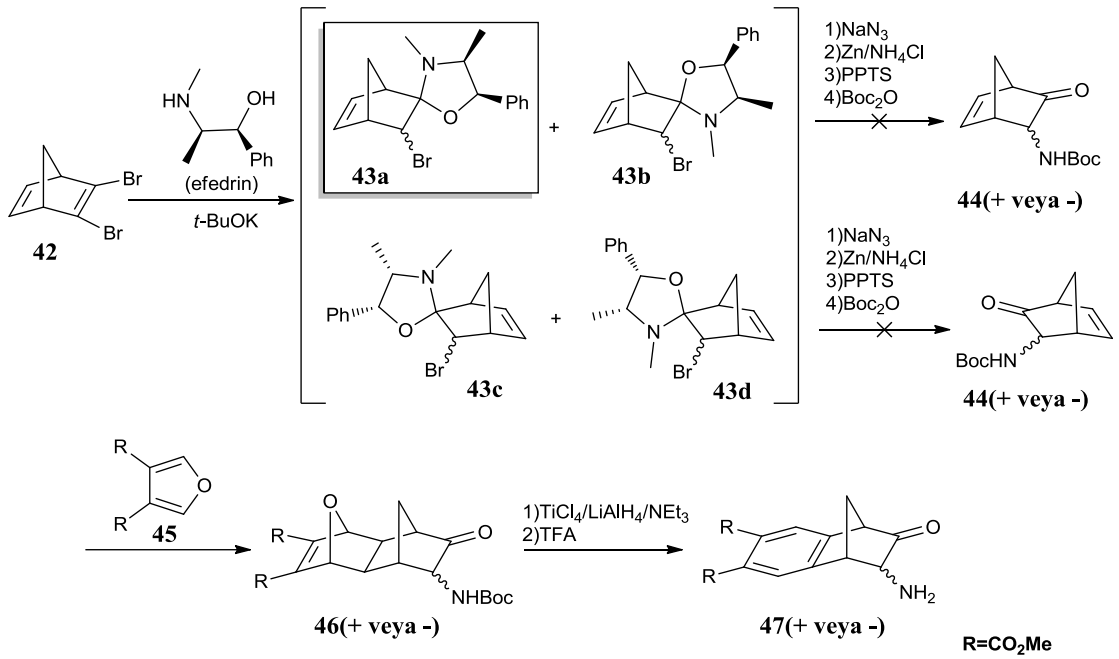
3.2. Kiral α-Amino keton bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29'un sentezi

Sentezi hedeflenen ***syn*-29** molekülü diamin **40** ve diketon **41**'in imin kondenzasyonu yöntemi ile elde edilemediğinden stratejimiz α-aminoketon bileşiğinin kondenzasyon tepkimesi olarak değiştirilmiştir. Burada kullanılan α-aminoketon bileşiğinin kiral olması oluşması muhtemel ürünlerden sadece *syn* izomerin oluşumuna sebep olacağı için öncelikle kiral α-aminoketon bileşiğinin sentezi hedeflenmiştir (Şekil 3.5).



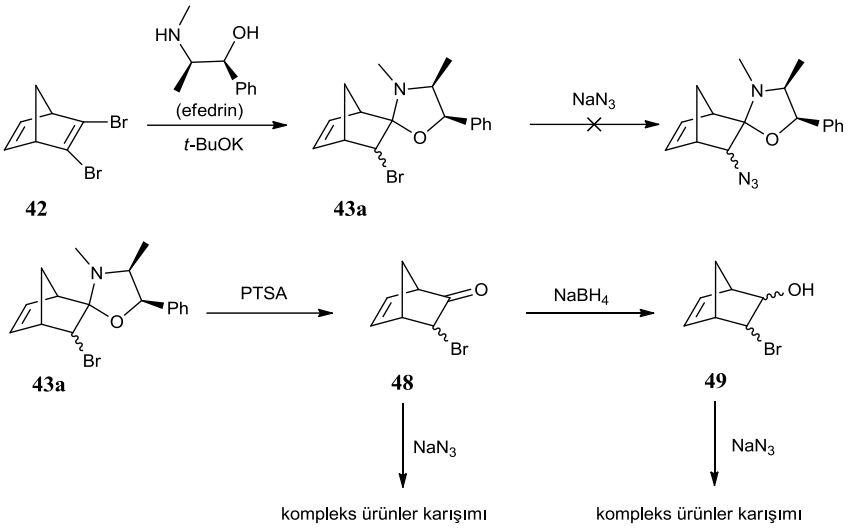
Şekil 3.5. Kiral α-aminoketon ile ***syn*-29**'un sentezi

Bunun için dibromür **42**'nin sentezi literatürde belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir (Tranmer et al. 2000). Dibromür **42**, *t*-BuOK bazı varlığında efedrin ile tepkimeye sokularak arzu edilen α-bromo oksazolidon türevi **43** elde edilmiştir. Elde edilen **43a**, **43b**, **43c**, **43d** karışımı kristallendirilerek **43a** izomeri saflaştırılmıştır (Koçak vd 2014) (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Kiral α-amino keton bileşiğinin sentez planı

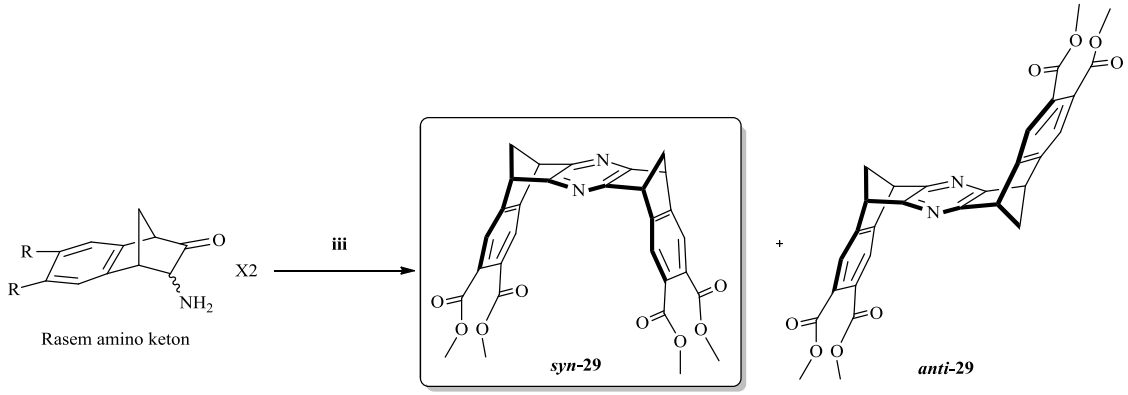
Fakat α-bromo oksazolidon **43a**'nın NaN_3 ile yer değiştirme tepkimesi DMF, DMSO, asetonitril, MeOH ve bu çözücülerin sulu çözeltileri içerisinde hem geri kaynatma (reflüks) hem de termoliz şartlarında incelenmiş bu tepkimeler sonucunda çıkış bileşiğinde bir değişim olmadığı NMR spektroskopisi ile belirlenmiştir. Tepkimenin oluşumu üzerine sterik engelin etkisi düşünülerek α-bromo oksazolidon **43a** *p*-toluensülfonik asit (PTSA) kullanılarak α-bromo keton **48**'e ardından $NaBH_4$ ile α-bromo alkol **49**'a dönüştürülmüştür (Koçak vd 2014). Hem α-bromo keton **48** hem de α-bromo alkol **49**'un NaN_3 ile yer değiştirme tepkimesi yukarıda belirtilen çözücü ve şartlarda gerçekleştirilmiştir. Bu tepkimeler sonucunda ise kompleks ürün karışımları gözlemlenmiştir. Tepkimeler ayrıca mikrodalga şartlarında da denemiş fakat benzer sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 3.7). İstenilen ürün elde edilemediğinden Şekil 3.6'da belirtilen ileri reaksiyon kademeleri gerçekleştirilememiştir.



Şekil 3.7. Kiral α-bromo aksazolidon **43a**, kiral α-bromo keton **48**, kiral α-bromo alkol **49**'un NaN_3 ile tepkimeleri

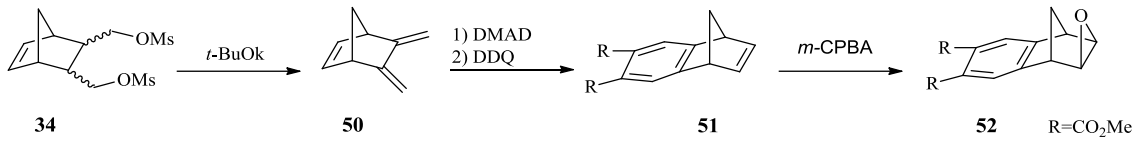
3.3. Rasem α-Amino keton bileşiğinin imin kondenzasyonu ile *syn*-29'un Sentezi

Kiral α-amino keton bileşiğinin sentezi gerçekleştirilemediğinden farklı bir yöntem olarak rasem α-amino ketonun sentezi hedeflenmiştir.



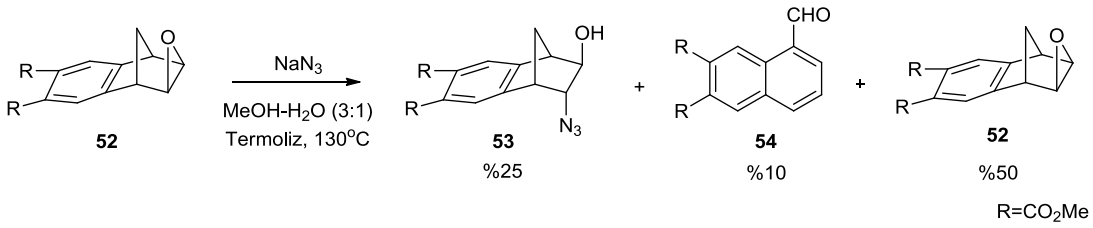
Şekil 3.8. Rasem α-amino keton bileşiğinin imin kondenzasyonu ile ***syn*-29** ve ***anti*-29**'un sentezi

Bunun için öncelikle dimesitil bileşiği **34**'ün *t*-BuOK ile eliminasyon tepkimesi sonucunda dien **50** sentezlenmiştir. Dien **50**'nin dimetilasetilen dikarboksilat (DMAD) ile [4+2] Diels-Alder siklokatılma tepkimesi gerçekleştirilmiş ve ardından DDQ ile aromatizasyonu sonucunda diester **51** sentezlenmiştir. Bu bileşiğin *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) ile tepkimesinden epoksit **52** elde edilmiştir (Wang et al. 2012) (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Epoksit **52**'nin sentezi

Elde edilen epoksit **52'**nin farklı çözücü ve reaksiyon şartlarında NaN_3 ile tepkimesi incelenmiş, sadece metanol-su (3:2) karışımında 130°C'de termoliz şartlarında istenen ürün azido alkol **53** gözlenmiştir. Tepkime sonucunda elde edilen ürün karışımı etilasetat-hekzan çözücü karışımı ile silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda %25 verimle rasem α-azido alkol **53**, %10 verimle naftalin türevi **54** ve %50 oranında çıkış bileşiği **52** elde edilmiştir (Şekil 3.10).



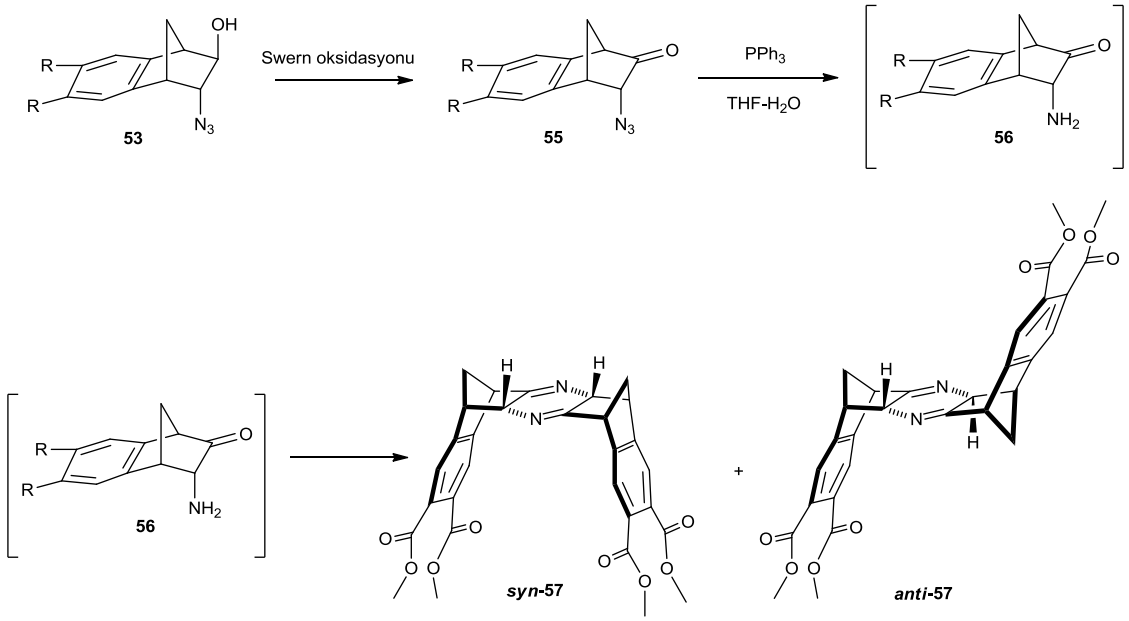
Şekil 3.10. Rasem α-Azido alkol **53**'ün sentezi

Reaksiyon veriminin düşük olması sebebi ile tepkimenin Lewis asitleri katalize gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Ancak, norbornadien iskeletine sahip bisiklik epoksitlerin Lewis asitleri ile olan tepkimesinin Wagner Meerwein düzenlenmesi ile sonuçlandığı literatürde belirtilmiştir (Çavdar ve Saraçoğlu 2008, Çavdar ve Saraçoğlu 2009, Bayrak vd 2018). Bu yüzden epoksitlerin Lewis asit katalize açılma tepkimeleri incelenmemiştir.

α-Amino keton bileşiği **56**'nın sentezi için öncelikle α-azido alkol **53**'ün Swern oksidasyonu gerçekleştirilerek %95 verimle α-azido keton **55** sentezlenmiştir. Ardından azid grubunun amine indirgenmesi için trifenil fosfin (PPh_3) ile Staudinger tepkimesi gerçekleştirilmiş ve α-amino keton **56** elde edilmek istenmiştir. Ancak tepkime sonucunda elde edilen ürünün ^1H ve ^{13}C NMR'ı incelendiğinde moleküldeki keton gurubunun kaybolduğu bunun yerine imin oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu durum tepkime ortamında oluşan amino ketonun hızlı bir şekilde kondenzasyona uğradığını ortaya koymaktadır. Hem reaksiyon veriminin yüksek olması hem de bir sonraki reaksiyon

kademesinde kondenzasyon ürünü **57**'nin sentezlenmesi hedeflendiği için amino keton bileşiği ayrıca izole edilmeye çalışılmamıştır.

Kondenzasyon tepkimesi sonucunda teorik olarak ***syn*-57** ve ***anti*-57** izomerlerin oluşumu beklenmektedir (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Kondenzasyon ürünü muhtemel izomerler ***syn*-57** ve ***anti*-57**'nin sentezi

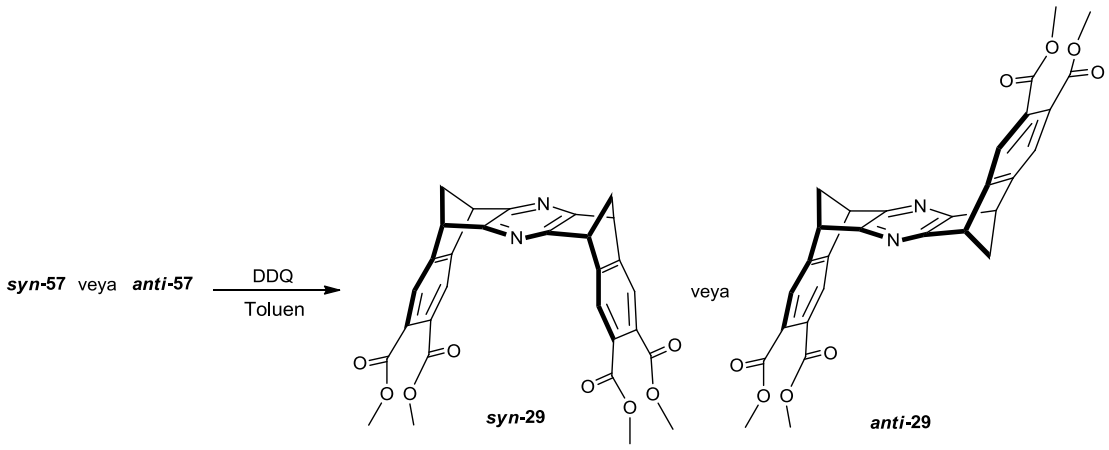
Ancak yapılan analizler sonucunda beklenmedik bir şekilde izomerlerden yalnızca birinin oluştuğu gözlenmiştir. Bu durumun açıklanabilmesi için oluşması muhtemel her iki izomerin geometri optimizasyonları ve harmonik titreşim frekansı hesaplamaları, B3LYP fonksiyonelliği olan yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan teorik hesaplama sonucunda relatif olarak ***anti*** izomerin enerjisinin ***syn*** izomere göre 37,3 Kcal/mol daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Teorik hesaplama verileri oluşan yapının ***syn*** izomer olma ihtimalini göstermektedir (**Çizelge 3.1**).

Çizelge 3.1. Kondenzasyon sonucunda oluşması muhtemel izomerlerin teorik enerjileri.

B3LYP-6311G(d,p)	HF (au)	ZPVE	H_0 (au)	Relatif Enerji (Kcal/mol) (ZPVE düzeltilmiş)
syn-57	-1870,6011231	0,5143948	-1870,0867283	0
anti-57	-1870.5409412	0.5136874	-1870,0272538	37,3

Elde edilen ürünün NMR analizi oluşması muhtemel her iki izomerin yapısını da desteklemektedir. Çünkü hem ***syn*-57** hem de ***anti*-57** C_2 simetriye sahiptir ve NMR analizlerinde özdeş molekül gibi davranırlar. Bu yüzden kondenzasyon tepkimesi sonucunda hangi izomerin oluştuğunun belirlenmesi NMR spektroskopisi ile mümkün değildir. Bu yüzden yapının aydınlatılması için tek kristal X ışınları kırınımı spektroskopisi (X-ray) uygulanmalıdır. Ancak elde edilen kondenzasyon ürününün amorf yapıda olmasından dolayı X ışınları analizi bu kademede yapılamadan yükseltgenme kademesine geçilmiştir.

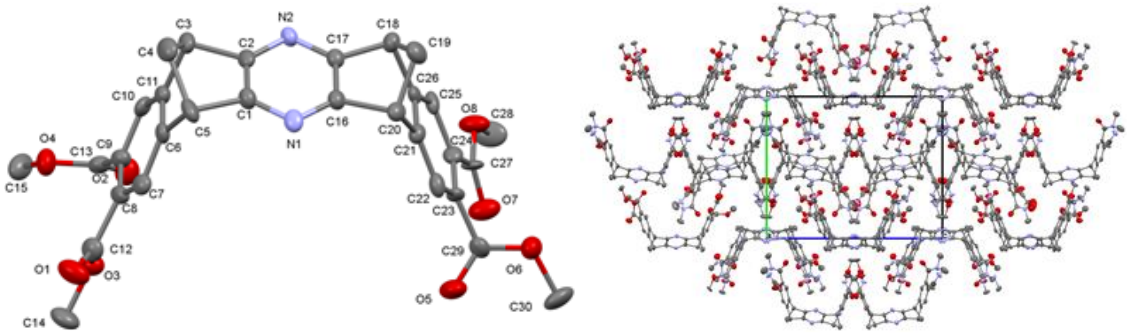
Kondenzasyon ürününün (***syn*-57** veya ***anti*-57**) toluen içerisinde 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon (DDQ) ile yükseltgenme tepkimesi sonucunda moleküler mandal ***syn*-29** veya ***anti*-29** %50 verimle sentezlenmiştir (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Kondenzasyon ürünlerinin yükseltgenmesi ile ***syn*-29** veya ***anti*-29**'un sentezi

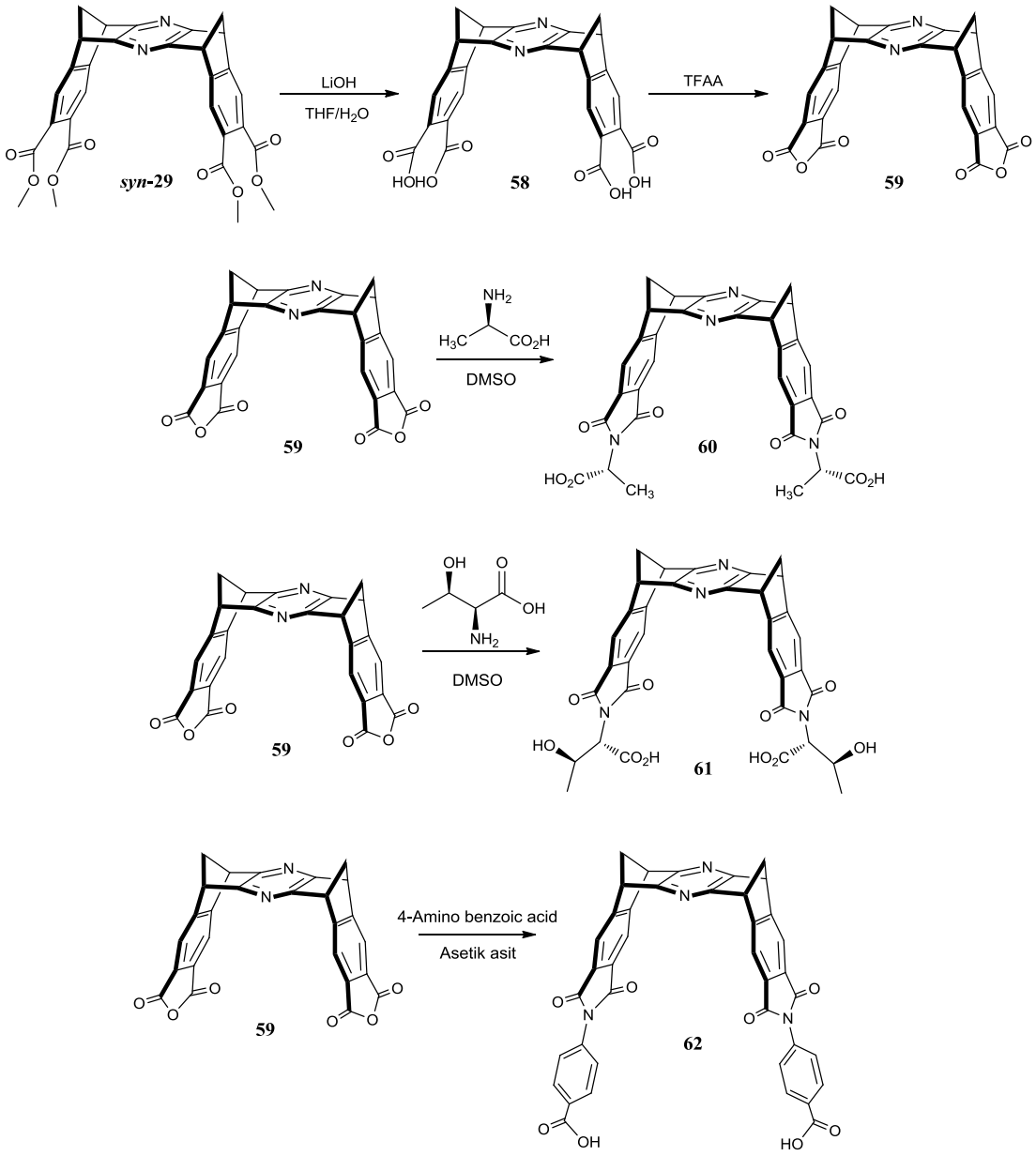
Sentez planının bu kademesinde elde edilen izomerin yapısı yükseltgenme kademesinde bir izomerizasyon söz konusu olmadığı için kondenzasyon kademesinde oluşan izomerin yapısı ile aynı olacaktır. Yükseltgenme kademesinde elde edilmesi muhtemel her iki ürünün (***syn*-29** veya ***anti*-29**) yapısı da C_{2v} simetriye sahiptir ve bu durum hem proton hem de karbon NMR'da gözlemlenmiştir. Bu simetri sebebi ile yükseltgenme ürününün ***anti*** yapıda mı yoksa ***syn*** yapıda mı olduğu NMR spektroskopisi kullanılarak belirlenememiştir. Elde edilen ürünün yapı analizi için tek kristal X ışınları kırınımı spektroskopisinin yapılması amaçlanmıştır. Bunun için elde edilen ürün metanol

diklormetan çözücü karışımından diklor metanın yavaşça uçurulması ile kristallendirilmiştir. Alınan X-ray görüntüleri sonucunda yapının *syn* izomer olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.13).



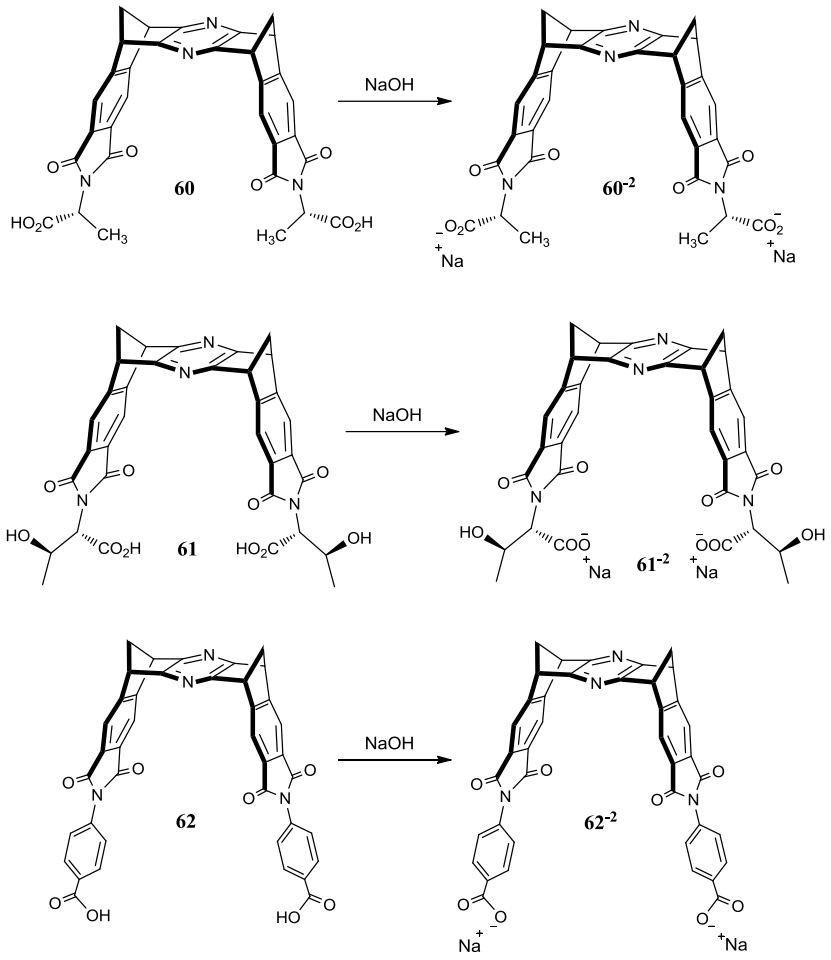
Şekil 3.13. Elde edilen ***syn*-29** molekülünün X-ray görüntüsü

Sentezi hedeflenen imid türevi için öncelikle ester grupları lityum hidroksit kullanılarak tetraasit **58**'e dönüştürülmüş, ardından elde edilen tetraasit **58**'in trifloroasetik anhidrit (TFAA) ile tepkimesinden de bisanhidrit **59** sentezlenmiştir. Daha sonra bisanhidrit **59**'un, alanin, threonin ve 4-amino benzoik asit ile kondenzasyon tepkimesi gerçekleştirilererek imid türevleri **60**, **61** ve **62** elde edilmiştir (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Moleküler mandal bisimid **60**, **61** ve **62**'nin sentezi

Elde edilen bisimidler **60**, **61** ve **62**'nin suda çözünebilir türevlerine dönüştürülebilmesi için karboksilik asit grupları NaOH ile tepkimeye sokularak karboksilat tuzları oluşturulmuştur. (Şekil 3.15).

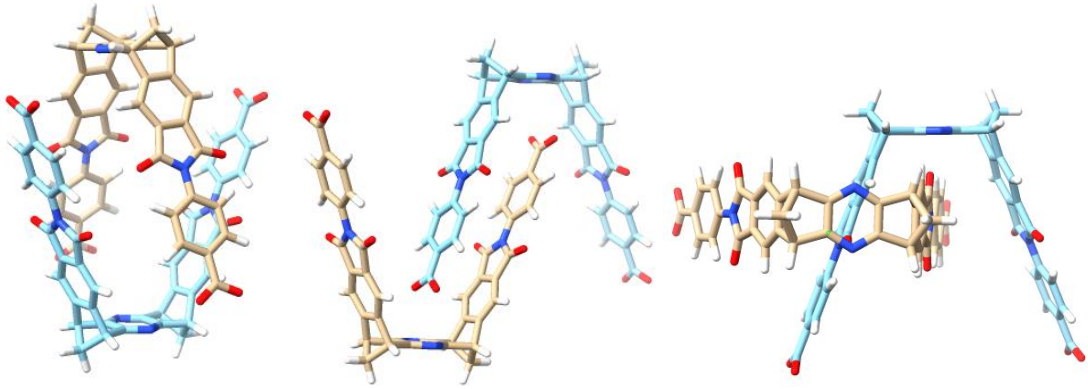


Şekil 3.15. Suda çözünebilir moleküler mandallar **60**$^{-2}$, **61**$^{-2}$ ve **62**$^{-2}$'ün sentezi

Karboksilat tuzlarının D_2O içerisinde ^1H NMR spektrumları alınmıştır. Elde edilen spektrumlarda özellikle aromatik gruplara ait sinyallerin moleküldeki simetriye uymadığı ve farklı bölgelerde rezonans olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum ancak molekülde bulunan aromatik grupların farklı çevrelerle etkileşmesi ile mümkün olabilir. Bu da molekülün iç içe geçerek dimerleştiği fikrini akıllara getirmektedir. Yapılan literatür taramasında Klarner ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada elde edilen benzer moleküllerin düşünüldüğü gibi dimerleştiği teorik kuantum NMR ve deneysel NMR çalışmaları ile gösterilmiştir (Klarner et al. 2006). Molekülde bulunan hidrofilik grupların dışarı doğru yönlenerek suda çözünürlüğü sağladığı, aromatik grupların ise p-p etkileşimi ile bir araya gelerek sudan uzaklaştığı ve böylece daha kararlı kılınmış olabileceği düşünülmektedir. Suda çözünmüş halde bulunan dimerik moleküler mandalların agregat oluşturup oluşturmadığının anlaşılabilmesi için farklı konsantrasyonlardaki ^1H NMR spektrumları alınmıştır. Seyreltme deneyleri sonucunda

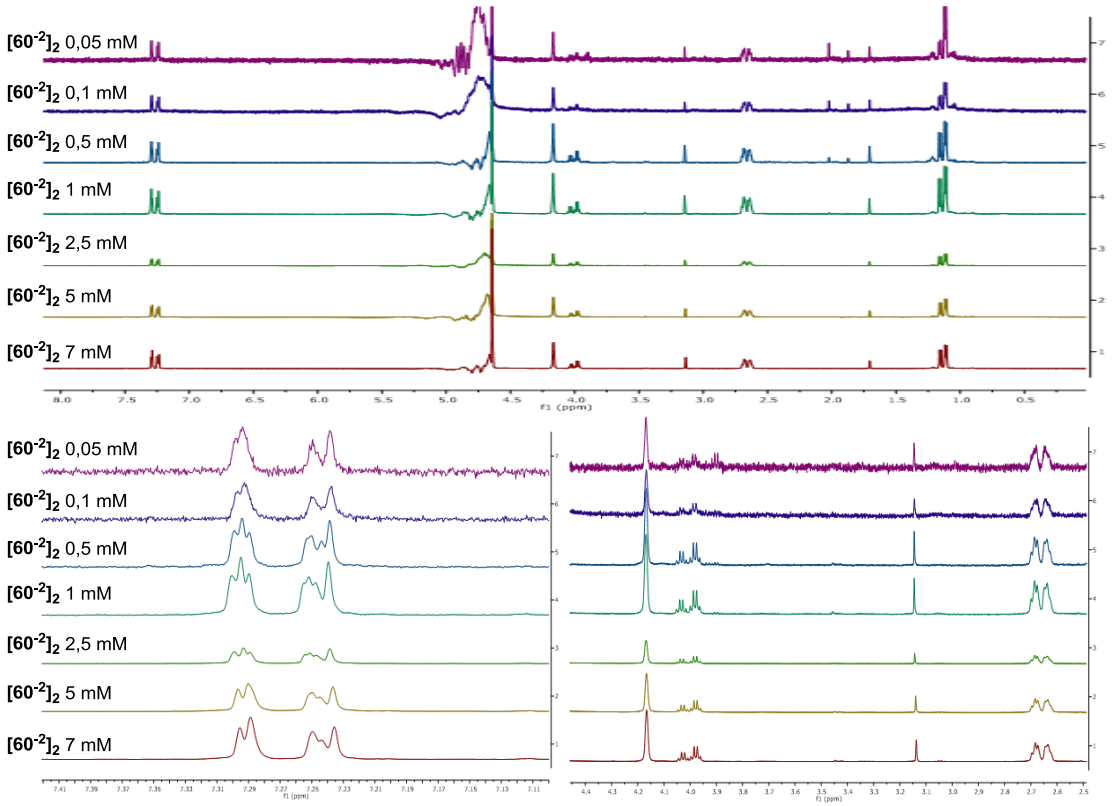
elde edilen NMR spektrumları incelendiğinde yüksek konsantrasyonlardaki NMR spektrumlarının daha düşük konsantrasyonlardaki NMR spektrumlarına oranla hem daha yukarı alanda rezonans olduğu hemde daha yayvan sinyaller verdiği gözlemlenmiştir. Bu gözlemler moleküldeki agregat oluşumunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Suda çözünür moleküler mandallar **60**$^{-2}$, **61**$^{-2}$ ve **62**$^{-2}$ ün teorik olarak üç farklı dimer oluşturabilmesi mümkündür. Şekil 3.16'da **62**$^{-2}$'nin oluşturabileceği dimerik formlar gösterilmiştir. Bu dimerlerden dim-1 ve dim-2 formundaki simetri, alınan NMR spektrumları ile uyumlu olmadığı için bu dimerlerin oluşmadığı belirlenmiştir. Ancak iç içe geçerek meydana gelen dim-3 formundaki dimer simetrik yapıda olmadığından elde edilen NMR spektrumları ile uyumludur. Bu da elde edilen dimerik formun dim-3 olduğunu göstermektedir (Şekil 3.16.).

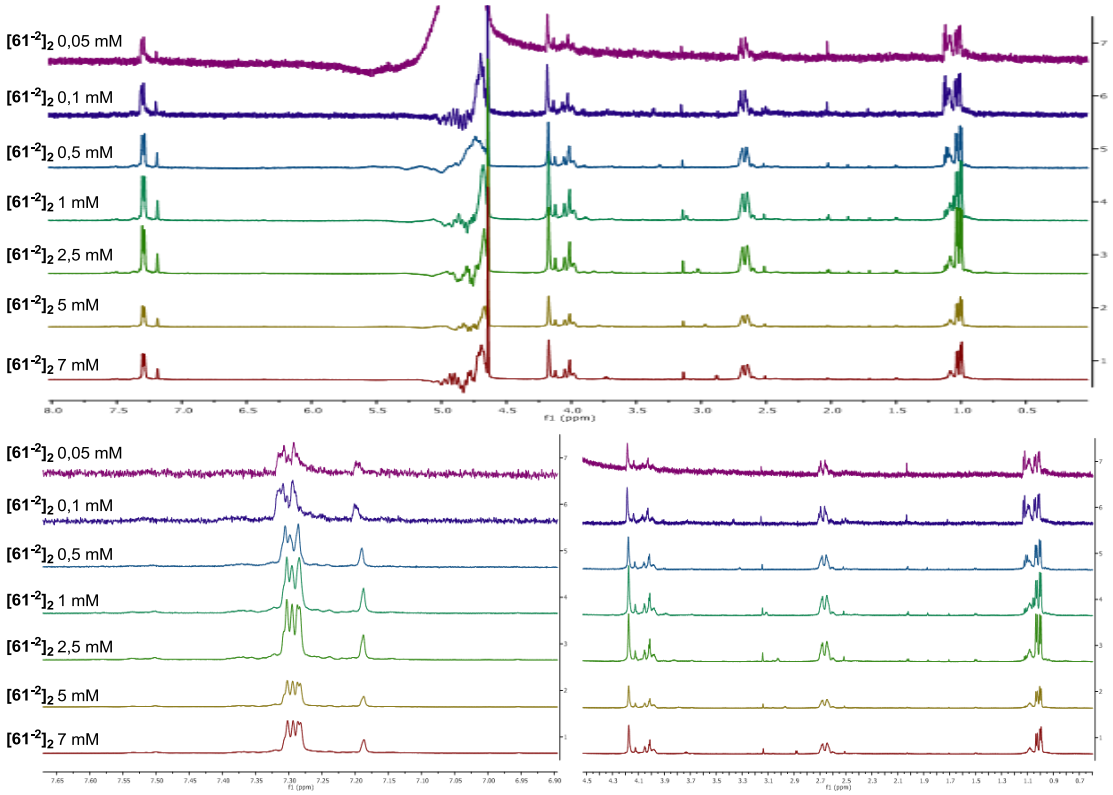


Şekil 3.16. Suda çözünebilir moleküler mandalların oluşturabileceği dimer formları

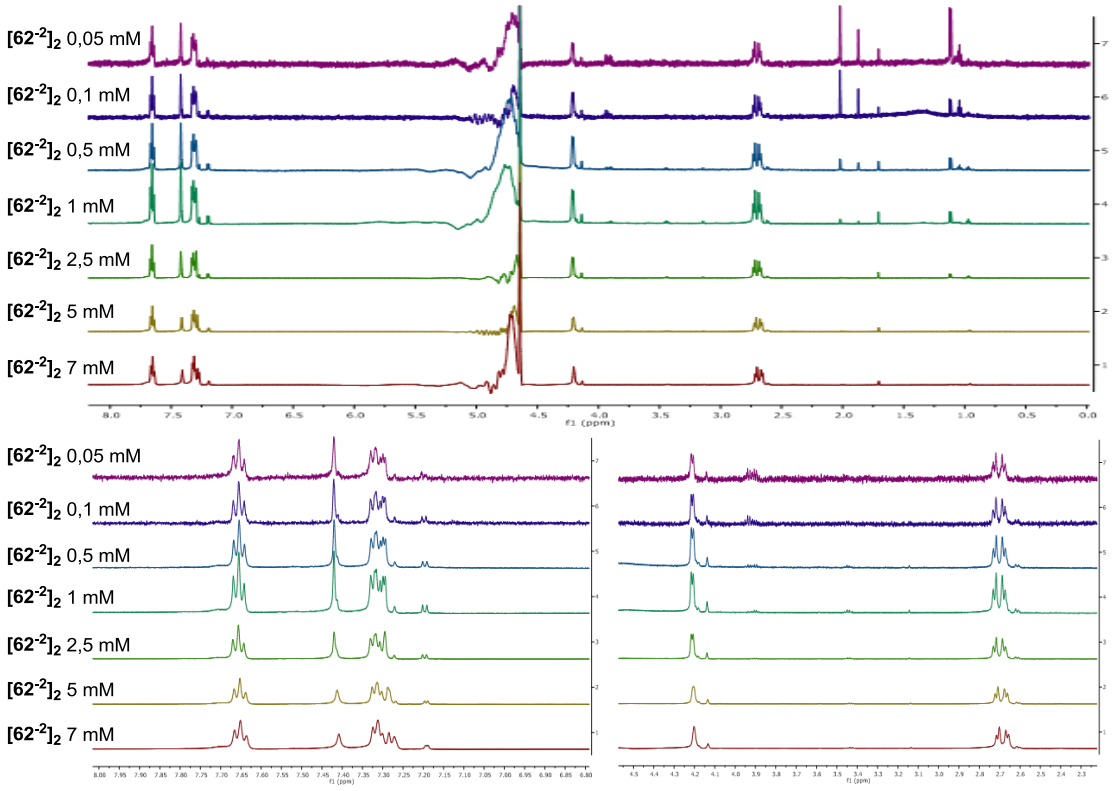
Elde edilen dimerlerin **[60**$^{-2}$**]**$_2$, **[61**$^{-2}$**]**$_2$ ve **[62**$^{-2}$**]**$_2$ su içerisinde seyreltme deneyleri yapılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda (7 mM-0.05 mM) alınan ^{1}H-NMR spektrumları dimerlerde bozulma olmadığını göstermektedir. Bu da oluşan dimerlerin su içerisinde güçlü bir şekilde bir arada tutunduğunu göstermektedir. Oluşan dimerlerin dimerleşme sabitleri (K_{dim}) hesaplanmak istenmiş ancak su içerisinde monomer birimleri gözlenemediğinden hesaplama gerçekleştirilememiştir (Şekil 3.17, Şekil 3.18, Şekil 3.19).



Şekil 3.17. [60^{-2}]$_2$' nin D_2O içerisinde 7 mM-0.05 mM konsanstrasyonlarda alınan ^{1}H-NMR spektrumları



Şekil 3.18. [61^{-2}]$_2$' nin D_2O içerisinde 7 mM-0.05 mM konsanstrasyonlarda alınan ^{1}H-NMR spektrumları



Şekil 3.19. [62^{-2}]$_2$' nin D_2O içerisinde 7 mM-0.05 mM konsanstrasyonlarda alınan ^{1}H-NMR spektrumları

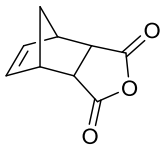
4. BULGULAR

4.1. Genel Bilgiler

Deneylerde kullanılan bütün kimyasal ve solventler ticari olarak farklı sağlayıcı firmalardan temin edilmiştir (Sigma-Aldrich, VWR, Merck, vb.) ve ilave bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. Kolon kromotografisi için Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck) ve analitik ince tabaka kromotografisi için Silikajel 60 $HF_{254+366}$(preperatif)(Merck) kullanılmıştır. ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları için Agilent 600 MHz NMR spektroskopisi kullanılmıştır. Kimyasal kayma değerleri milyonda bir kısım (parts per million) ppm olarak verilmiştir. Tek kristal yapı tayini (X-ray) için iki boyutlu alan dedektörü (IP) ile donatılmış Rigaku R-AXIS RAPID-S difraktometresi kullanılmıştır.

4.2. Deneyler

4.2.1. Anhidrit 32'nin sentezi

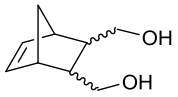


12,3 mL (145,8 mmol) siklopentadien (**30**), 200mL diklorometan (DCM) içerisinde çözündükten sonra reaksiyon sıcaklığı 0^{o}C'ye ayarlandı. Çözelti üzerine 14,3 g (145,8 mmol) maleik anhidritin (**31**) 100 mL DCM içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımı ile çözeltiye 1 saat içerisinde yavaşça ilave edildi. Ardından tepkime 15 saat boyunca oda sıcaklığında devam ettirildi. Tepkime sonunda reaksiyonun çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ürün kantitatif verimle beyaz katı olarak elde edildi. İlave saflaştırma işlemi uygulanmadan bir sonraki kademeye geçildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.31 (bs, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 171.27, 135.52, 52.75, 47.06, 46.10.

4.2.2. Diol 33'ün sentezi

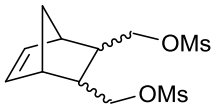


4,7 g (123,45 mmol) lityumaluminyumhidrür ($LiAlH_4$) argon atmosferinde 150 mL tetrahidrofuran (THF) ile karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı 0°C'ye ayarlandı. Süspansiyona 50 mL THF içerisinde çözünmüş 10 g (61,72 mmol) anhidrit **32** çözeltisi damla damla ilave edildi ve 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı 0°C'ye getirilerek %15'lik NaOH çözeltisi dikkatlice ilave edildi. Süspansiyon por.2 filtreli nuche hunisinden süzüldü. Nuche hunisinde kalan katılar 2x100 mL etilasetat (EtOAc) ile yıkandı. Organik fazlar birleştirildi ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc ile kristallendirildi ve %97 verimle (9,2 g) diol **33** beyaz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.02 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.39 (m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 134.78, 63.53, 49.92, 46.56, 45.11.

4.2.3. Dimesitil 34'ün sentezi

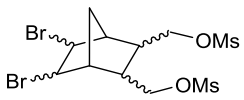


8,5 g (55,11 mmol) diol **33**, 100mL DCM içerisinde çözündü ve reaksiyon sıcaklığı 0°C'ye ayarlandı. Çözelti üzerine 15,3mL (110 mmol) trietilamin (NEt_3) ilave edildi. 8,5mL (110 mmol) mesitil klorür damlatma hunisi ile çözeltiye yavaşça ilave edildi. Reaksiyona 2 saat boyunca 0°C'de devam edildi. Sürenin sonunda reaksiyon karışımına doygun sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) çözeltisi ilave edilerek ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat (Na_2SO_4) üzerinden kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM ile kristallendirilerek %75 verimle (12,8 g) dimesitil **34** renksiz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.24 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.97–3.89 (m, 2H), 3.04–3.02 (m, 2H), 3.02 (s, 5H), 2.72–2.65 (m, 2H), 1.61 (dt, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 135.55, 69.64, 49.11, 45.54, 41.28, 37.42.

4.2.4. Dibromdimesitil 35'in sentezi

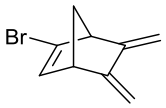


10 g (32,25 mmol) dimesitil **34**, 200 mL DCM içerisinde çözündü. Çözelti 300W güneş lambası altında kaynama sıcaklığına getirildi. Bu şartlar altında 10 mL DCM içerisinde çözünmüş 2 mL (38,68 mmol) brom damlatma hunisi yardımı ile karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra tepkimeye 5 dk boyunca devam edildi. Sürenin sonunda 0,5 M sodyum disülfit çözeltisi reaksiyon karışımına ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı 2x100 mL DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz (Na_2SO_4) üzerinden kurultuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM ile kristallendirilerek %82 verimle (12.4 g) dibrom dimesitil **35** renksiz kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 4.50-4.49 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.82 (dd, *J* = 2.3, 1.8 Hz, 2H), 2.61–2.54 (m, 2H), 2.44 (dt, *J* = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 65.74, 51.78, 50.83, 39.69, 37.69, 35.23.

4.2.5. Monobrom dien 36'nın sentezi



20g (178,23 mmol) potasyum tersiyer bütoksit (*t*-BuOK) argon atmosferinde 200 mL THF ile karıştırıldı. Çözelti 0^{o}C'ye soğutularak 150 mL THF içerisinde çözünmüş 12.8 g (27.2 mmol) dibrom dimesitil **35** çözeltisi karışıma yavaşça ilave edildi. İlave işleminin ardından karışım oda sıcaklığına alındı ve bu sıcaklıkta reaksiyona 18 saat boyunca devam edildi. Sürenin sonunda karışıma amonyun klorür çözeltisi verilerek tepkime sonlandırıldı. Ürün 3x150 mL hekzan ile ekstrakte edildi ve organik fazlar doygun tuz çözeltisiyle yıkandı. Ardından organik faz sodyum sülfat (Na_2SO_4) üzerinden kurutulup çözücü döner buharlaştırıcıda düşük sıcaklıkta uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra %95 verimle (5.1 g) monobrom dien bileşiği **36** açık sarı sıvı olarak elde edildi. Tepkime sonucunda elde edilen ürün ilave saflaştırma işlemine tabi tutulmadan sonraki reaksiyon kademesine geçildi.

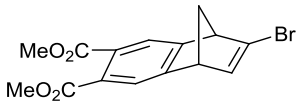
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.20(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.31(bs, 1H), 5.24(bs, 1H), 5.13(bs, 1H), 5.00(bs, 1H), 3.36(bs, 1H), 3.30(bs, 1H), 2.04(dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 1.63(dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 146.84, 146.50, 135.42, 127.62, 103.42, 102.40, 58.67, 52.15, 50.90.

4.2.6. Monobrom diesterin sentezi

5,37 g (27,25 mmol) monobrom dien **36** 60mL toluen içerisinde çözündü ve karışıma 3,3 mL (27,25 mmol) dimetilasetilen dikarboksilat (DMAD) ilave edildi. Reaksiyon karışımı kaynama sıcaklığına getirilip 18 saat boyunca geri kaynatma yapıldı. Sürenin sonunda toluen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle oluşan ürün ilave saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki reaksiyon için kullanıldı.

4.2.7. Monobrom aromatik diester 37'nin sentezi



9,24 g (27,24 mmol) monobrom diester, 150 mL DCM içerisinde çözündükten sonra karışıma 7,11 g (31,32 mmol) 2,3-dikloro-5,6-disiyano-*p*-benzokinon (DDQ) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda karışıma doygun sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) ilave edilerek 3x100 mL DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözüzü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 EtOAc/hekzan ile silikajel kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda %67 verimle (6,2 g) monobrom aromatik diester **37** açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.71 (bs, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.89 – 3.88 (m, 7H), 2.58 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

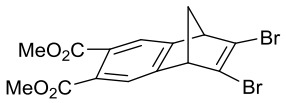
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 168.45, 168.13, 153.88, 153.30, 139.80, 135.73, 130.05, 128.88, 122.13, 121.58, 68.81, 58.14, 52.64, 52.61, 51.61.

4.2.8. Tribrom aromatik diester'in Sentezi

6,2 g (18,39 mmol) monobrom aromatik diester **37**, 70 mL karbontetraklorür (CCl_4) içerisinde çözündü. Çözelti 300W güneş lambası altında kaynama sıcaklığına getirildi. Bu şartlar altında 1,1 mL (20,23 mmol) moleküler brom 5 mL CCl_4 içerisinde

çözünerek damlatma hunisi ile reaksiyon karışımına damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika daha karıştırıldı. Sürenin sonunda çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. İlave saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki reaksiyon kuruldu.

4.2.9. Dibrom aromatik diester 38'in sentezi

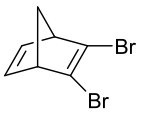


4,1 g (36,53 mmol) potasyum tersiyer bütoksit, argon atmosferinde 100 mL THF ile karıştırıldı ve karışımının sıcaklığı 0°C'ye getirildi. Karışıma 50mL THF içerisinde çözünmüş 9.1 g (18.3 mmol) tribrom aromatik diester çözeltisi yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 0°C'de karıştırıldı. Sürenin sonunda karışıma doygun amonyum klorür çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım 3x100 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 EtOAc/hekzan ile kolon kromatogafisi yapılarak saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda %80 verimle (6.1 g) dibrom aromatik diester **38** beyaz amorf katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.65 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 2.79 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 168.05, 151.65, 133.27, 130.10, 122.11, 66.97, 58.50, 52.71.

4.2.10. Dibromnorbornadien 42'nin sentezi



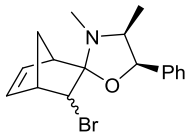
20 mL (196,44 mmol) norbornadien argon atmosferinde 200 mL THF içerisinde çözündü. Çözeltinin sıcaklığı -78°C'ye getirilerek üzerine 22,1 g (196,44 mmol) *t*-BuOK argon atmosferinde 3 kerede ilave edildi. Karışıma -78°C'de 79 mL (196.44 mmol) 2.5 M *n*-butil lityum 1 saat içerisinde yavaşça ilave edildi. -78°C'de 30 dakika, -65°C'de 30 dakika ve -40°C'de 30 dakika karışırıldı. Sürenin sonunda ortam sıcaklığı tekrar -78°C'ye soğutularak reaksiyon karışımına 8,46mL (98,22 mmol) 1,2-dibrometan yavaşça ilave edildi ve reaksiyon karışımı -40°C'de 2 saat boyunca karıştırıldı sürenin

sonunda reaksiyon karışımı tekrar -78^{o}C'ye soğutularak 8,46mL (98,22 mmol) 1,2-dibrometan tekrar yavaşça ilave edildi. Elde edilen son reaksiyon karışımı -40^{o}C'de 2 saat ve 25^{o}C'de gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon doygun amonyum klorür çözeltisi ile sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı ve 3x200 mL petrol eteri ile ekstrakte edildi ve elde edilen organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda kurutuldu. Ham ürün vakum destilasyonu ile saflaştırılarak %55 verimle (6.5 g) dibromnorbornadien **42** açık sarı sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.89–6.88 (m, 2H), 3.63–3.60 (m, 2H), 2.45 (dt, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J* = 6.3, 1.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 141.26, 133.06, 71.97, 58.58.

4.2.11. α-Bromo oksazolidon 43a'nın sentezi

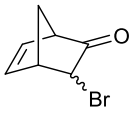


3,36 g (29,94 mmol) *t*-BuOK ve 2,47 g (14,96 mmol) efedrin argon atmosferinde 80 mL kuru N-metil-2-prolidon (NMP) içerisinde çözündükten sonra oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı (kırmızı renk alıncaya kadar). Daha sonra karışıma 2,5 g (10 mmol) dibromnorbornadien **42** ilave edildi ve 80^{o}C'de 2 gün boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon su ilave edilerek sonlandırıldı ve 5x50 mL dietileter ve 5x50 mL su ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Tepkime sonucunda elde edilen ham ürün EtOAc/hekzan ile kristallendirilerek saflaştırıldı. α-Bromo oksazolidon **43a** %80 verimle (2,7 g) beyaz katı kristal olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.40–6.34 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.24–3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.85 (bs, 2H), 0.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 141.26, 133.06, 71.97, 58.58.

4.2.12. Bromo keton 48'in sentezi

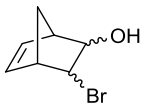


2,0 g (5,98 mmol) α-bromo oksazolidon **43a,** 10 mL THF–H_2O (1:1) içerisinde çözünerek üzerine 1,03 g (5,98 mmol) PTSA ilave edildi. Reaksiyona oda sıcaklığında (ince tabaka kromatogafisi ile kontrol edilerek) tamamlanıncaya kadar devam edildi. Çıkış ürünü ortamda tükendiğinde reaksiyon sonlandırıldı ve 2x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırma işlemi uygulanmadan %95 verimle (1,1 g) bromo keton **48** elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.56-6.52 (m, 1H), 6.25-6.22 (m, 1H),4.24–4.22 (m, 1H), 3.38 (bs, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 207.36, 142.08, 131.59, 54.29, 47.47, 46.56, 45.94.

4.2.13. Bromo alkol 49'un sentezi

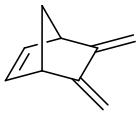


300 mg (1,60 mmol) bromo keton **48**, 10 mL THF içerisinde çözünerek 0^{o}C'ye soğutuldu. Üzerine 67 mg (1,76 mmol) sodyum borhidrür ($NaBH_4$) ilave edildikten sonra karışıma çok küçük miktarda buz parçası ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 üzerinen kurutuldu ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Bromo alkol **49** kantitatif verimle beyaz katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 6.31–6.23 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.14 (td, *J* = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.20 (bs, 1H), 3.11 (bs, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.42–1.38 (m, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 137.80, 134.00, 69.48, 58.35, 49.29, 47.38, 44.59.

4.2.14. Dien 50'nin sentezi

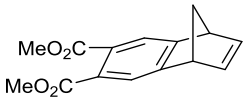


3,5 g (31,19 mmol) (*t*-BuOK) argon atmosferinde 200 mL THF ile karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı 0^{o}C'ye getirildi ve karışıma 100mL THF içerisinde çözünmüş 3,9 g (12,49 mmol) dimesitil **34** çözeltisi yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı 18 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Sürenin sonunda karışıma doygun amonyum klorür çözeltisi ilave edilerek 3x100 mL hekzan ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu ve çözücüsü 15^{o}C'lik su banyosunda döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Oluşan ürün uçucu olduğu için çözücünün tamamı uzaklaştırılmadan verim kantitatif kabul edilerek sonraki reaksiyon kademesine geçilmiştir.

4.2.15. Non-Aromatik diesterin sentezi

1,13 g (9,56 mmol) dien **50**, 50 mL toluen içerisinde çözündü ve karışıma 1,2 mL (9,56 mmol) DMAD ilave edildi. Reaksiyon karışımı kaynama sıcaklığına kadar ısıtıldı ve bu sıcaklıkta 18 saat boyunca geri kaynatma yapılarak tepkime tamamlandı. Sürenin sonunda toluen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki reaksiyon kademesine geçildi.

4.2.16. Aromatik diester 51'in sentezi

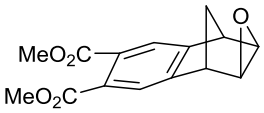


2,5 g (9,56 mmol) diester, 100mL DCM içerisinde çözündükten sonra karışıma 2,2 g (9,56 mmol) DDQ ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda doygun sodyum bikarbonat $NaHCO_3$ ilave edilerek 3x100 mL DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak, çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 EtOAc/hekzan ile silikajel kolonda saflaştırıldı. Aromatik diester **51** %65 verimle (1,6 g) açık sarı sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.53 (s, 2H), 6.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.96–3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.36 (dt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 168.59, 155.85, 142.66, 128.74, 121.49, 70.08, 52.53, 50.26.

4.2.17. Epoksit 52'nin sentezi

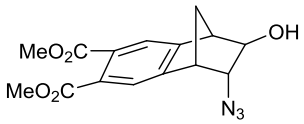


1,5 g (5,81 mmol) aromatik diester **51**, 50 mL DCM içerisinde çözündükten çözeltinin sıcaklığı 0ºC'ye getirildi. Bu çözeltinin üzerine 25 mL DCM içerisinde hazırlanmış 1,9 g (8,71 mmol) %77'lik *m*-kloroperbenzoik asit çözeltisi yavaşça ilave edildi ve reaksiyon karışımı 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonu sonlandırmak için doygun sodyum disülfit çözeltisi ilave edilerek 2x 100 mL DCM ile ekstrakte edildi. Ardından organik faz doygun sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün %20 EtOAc/hekzan ile silikajel kolonda saflaştırıldı. Epoksit **52** %90 verimle (1,4 g) beyaz katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.56 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.50 (bs, 1H), 3.39 (bs, 1H), 2.02–1.99 (m, 1H), 1.57-.1.56 (m, 1H)

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 168.16, 152.01, 130.12, 122.76, 55.61, 52.68, 44.56, 39.28.

4.2.18. α-Azido alkol 53'ün sentezi



300 mg (1,09 mmol) epoksit **52** ve 213 mg (5,47 mmol) sodyum azid (NaN_3) termoliz tüpüne alınarak üzerine 5 mL metanol/su (3:2) ilave edildi. Reaksiyona 130ºC'de 18 saat devam edildi. Reaksiyona daha uzun süre devam edildiğinde ester gruplarına azid katılarak suda iyi çözünebilen bişeliklerin oluştuğu saptandı. Sürenin sonunda çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve 50x2 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Ham ürün %20 EtOAc/hekzan ile silikajel kolonda elüe edildi. İlk fraksiyonlarda çıkış bileşiği epoksit **52** %50 oranında geri alınarak reaksiyon tekrarlandı. İkinci fraksiyonlarda %10 verimle (30 mg) parçalanma ürünü aldehit **54** kahverenkli katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 10.40 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

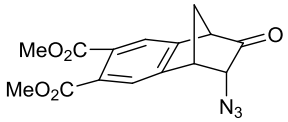
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 192.74, 168.07, 167.48, 138.61, 135.46, 133.65, 131.71, 131.63, 130.67, 130.33, 129.24, 127.52, 126.68, 52.93, 52.89.

Sonraki fraksiyonlarda ise %25 verimle (86 mg) α-azido alkol **53** viskoz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 168.62, 168.23, 147.72, 147.64, 131.03, 130.26, 124.04, 122.22, 78.05, 70.14, 52.71, 52.67, 51.81, 47.53, 45.25.

4.2.19. α-Azido keton 55'in sentezi

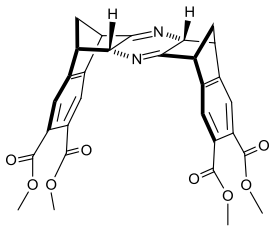


0,1 mL (1,26 mmol) DMSO argon atmosferinde 25mL DCM içerisinde çözündükten sonra reaksiyon sıcaklığı -78^{o}C'ye ayarlandı. üzerine 0,2 mL (1,26 mmol) trifloro asetik anhidrit (TFAA) yavaşça ilave edilerek 45 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımına 5mL DCM içerisinde çözünmüş 200mg (0,630 mmol) α-azido alkol **53** çözeltisi ilave edildi. Karışım -78^{o}C'de 2,5 saat karıştırıldıktan sonra üzerine 0,53 mL (3,78 mmol) trietilamin (NEt_3) ilave edildi. Reaksiyon karışımı -78^{o}C'de 2 saat daha karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda karışım 2x50 mL DCM ile ekstrakte edildi ve organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün %10 EtOAc/hekzan ile silikajel kolonda saflaştırıldı. α-Azido keton **55** %95 verimle (190 mg) renksiz viskoz sıvı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.14–4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (bs, 1H), 3.70 (bs, 1H), 2.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 205.51, 167.65, 167.64, 147.08, 141.71, 132.11, 131.81, 124.71, 123.63, 62.03, 56.30, 52.80, 52.79, 45.74, 45.17.

4.2.20. Kondenzasyon ürünü *syn*-57'nin sentezi

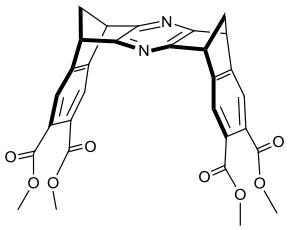


200 mg (0,63 mmol) α-azido keton **55** ve 200 mg (0,76 mmol) trifenilfosfin (PPh_3) bir balona alınarak üzerine 5 mL THF/H_2O (4:1) ilave edildi ve 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime sonunda çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak silikajel kolonda DCM/EtOAc/MeOH (95:2,5:2,5) ile saflaştırıldı. Kondenzasyon ürünü ***syn*-57** %87 verimle (150 mg) amorf katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.40 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 3.88 (bs, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 3.79 (bs, 4H), 2.27-2.22 (m, 4H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 178.16, 168.96, 166.35, 147.17, 143.97, 132.14, 128.83, 123.13, 121.49, 65.48, 52.45, 52.26, 49.62, 47.25, 46.58.

4.2.21. Yükseltgenme ürünü *syn*-29'un sentezi

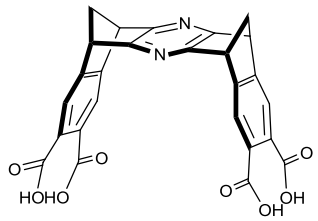


90 mg (0,165 mmol) kondenzasyon ürünü ***syn*-57**, 10 mL Toluen içerisinde çözündükten sonra 42 mg (0,182 mmol) DDQ çözeltiye ilave edildi. Reaksiyon karışımına 4 saat boyunca geri kaynatma yapılarak karıştırıldı. Sürenin sonunda doygun sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) çözeltisi ilave edilerek 2x50 mL etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün %80 EtOAc/hekzan ile silikajel kolonda saflaştırıldı. Oksidasyon ürünü ***syn*-29** %50 verimle (45 mg) katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7.61 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.81 (s, 12H), 2.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 167.87, 160.96, 152.11, 130.19, 122.94, 66.75, 52.61, 50.97.

4.2.22. Tetra asit 58'in sentezi

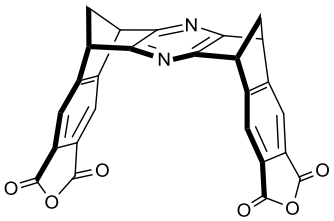


85 mg (0,16 mmol) oksidasyon ürünü ***syn*-29**, 4 mL THF içerisinde çözündü ve bu karışıma, 2 mL su içerisinde çözünmüş 53 mg (1,26 mmol) lityumhidroksit monohidrat çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı 80ºC'de 2 saat boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve karışıma 2 mL 1M Hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ilave edilerek tetraasit çöktürüldü. Çöken kısım santrifüj yöntemi ile sıvı kısımdan ayrıldı. Tetra asit **58** %89 verimle (68 mg) beyaz katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ(ppm)= 13.14 (bs, 4H, CO_2H)7.65 (s, 4H), 4.36 (s, 4H), 2.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ(ppm)= 168.56, 161.39, 152.09, 131.66, 123.31, 67.04, 50.47.

4.2.23. Bisanhidrit 59'un sentezi

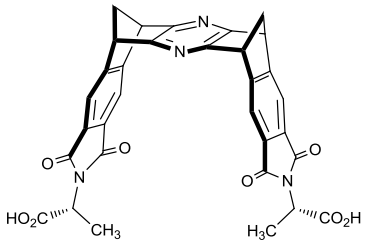


65 mg (0,13 mmol) tetraasit **58** üzerine argon atmosferinde 5 mL kuru toluen ilave edildi. Oluşan süspansiyonun sıcaklığı 0ºC'ye ayarlanarak, üzerine 0,5 mL (3,570 mmol) trifloroasetikanhidrit (TFAA) yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca karıştırıldı. Sürenin sonunda çözücü ve TFAA'in fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Bisanhidrit **59** %92 verimle (55 mg) beyaz katı olarak elde edildi. Ham ürüne ilave bir saflaştırma işlemi yapılmadan sonraki reaksiyon kademesine geçildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ(ppm)= 7.99 (s, 4H), 4.55 (s, 4H), 2.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ(ppm)= 163.25, 161.16, 159.03, 130.61, 119.51, 67.45, 50.82.

4.2.24. L-Alanin bisimid 60'ın sentezi

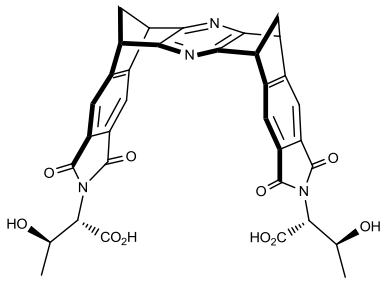


25 mg (0,06 mmol) bisanhidrit **59**, 1 mL DMSO içerisinde çözündükten sonra karışıma 20 mg (0,24 mmol) L-alanin ilave edildi. Reaksiyon 120ºC'de 3 saat boyunca devam ettirildi. Sürenin sonunda DMSO'dan kurtulmak için karışımdan kuru hava geçirildi ve %20 metanol/DCM ile silikajel kolonda saflaştırıldı. Alanin bisimid **60** %65 verimle (21 mg) beyaz katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ(ppm)= 7.71 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 4.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.46 (bs, 2H), 4.45 (bs, 2H), 2.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ(ppm)= 168.61, 168.18, 161.72, 161.66, 156.59, 156.29, 131.41, 131.06, 116.82 (2C), 65.34, 50.88, 50.81, 49.92, 14.19.

4.2.25. Threonin bisimid 61'in sentezi

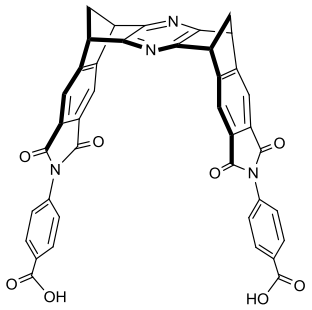


25 mg (0,06 mmol) bisanhidrit **59**, 1 mL DMSO içerisinde çözündükten sonra karışıma 26,5 mg (0,22 mmol) Threonin ilave edildi. Reaksiyon 120ºC'de 3 saat boyunca devam ettirildi. Sürenin sonunda DMSO'dan kurtulmak için karışımdan kuru hava geçirildi. Elde edilen ürün karışımı su ile suspanse edildikten sonra üzerine 1 M HCI çözeltisi verilerek çöktürüldü. Elde edilen süspansiyon santrifüj edildi ve katı kısım alındı. Katılar saf su ile yıkandıktan sonra vakum altında döner buharlaştırıcıda kurutuldu. Threonin bisimid **61** %35 verimle (10 mg) açık sarı katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ(ppm)= 7.74 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 2.97 –2.92 (m, 2H), 2.92 – 2.86 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD): δ(ppm)= 169.42, 167.94, 167.77, 161.37, 156.74, 156.70, 130.73, 130.67, 117.05, 66.44, 64.79, 57.99, 50.99, 20.12.

4.2.26. Bisimid benzoikasit 62'nin sentezi



10 mg (0,022 mmol) bisanhidrit **59**, 1 mL asetik asit içerisinde çözündükten sonra karışıma 6,7 mg (0,049 mmol) 4-amino benzoik asit ilave edildi. Reaksiyon 120ºC'de 3 saat boyunca devam ettirildi. Sürenin sonunda reaksiyon karışımına su ilave edilerek ürün çöktürüldü ve santrifüj yapılarak katı kısım sıvı kısımdan ayrıldı. İlave saflaştırma işlemi olarak elde edilen katılar metanol ile yıkandı. Bisimid benzoik asit **62** %60 verimle (9 mg) beyaz katı olarak elde edildi.

^{1}H NMR (600 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ(ppm)= 13.10 (bs, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.90 (s, 4H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 4.54 (s, 4H), 2.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

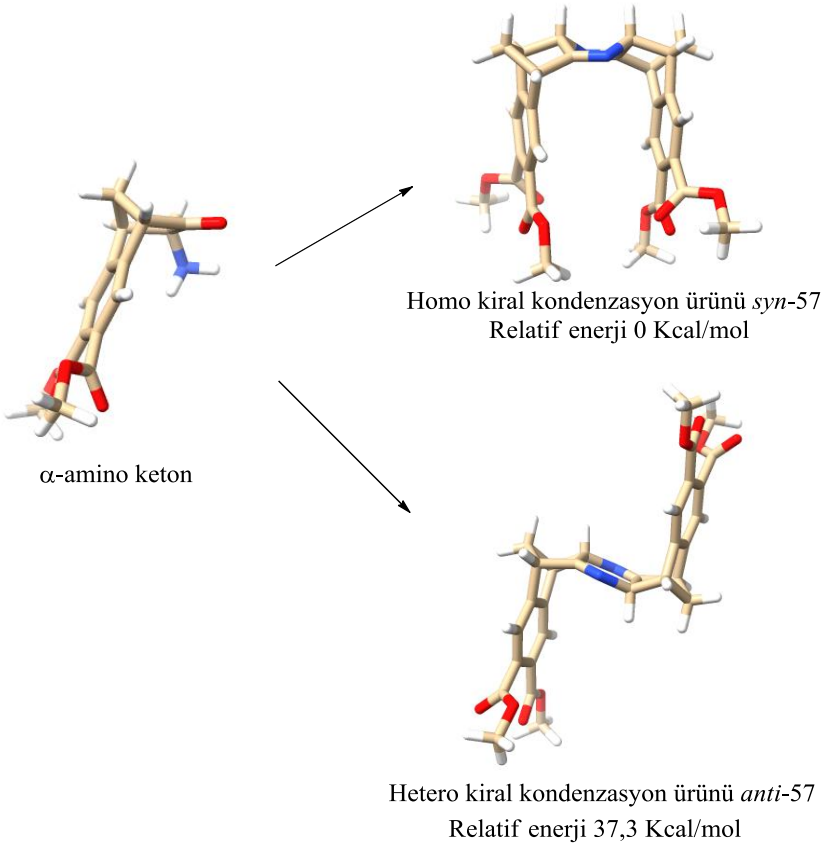
^{13}C NMR (150 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ(ppm)= 167.13, 166.68, 161.44, 157.67, 136.12, 130.64, 130.25, 127.21, 118.16, 50.83.

4.2.27. Suda çözünür türevlerin sentezi için genel prosedür

Karboksilik asit türevleri **60**, **61** ve **62** öncelikle D_2O içerisinde süspanse edildi. Ardından 5 eşdeğer 0.1 M NaOH çözeltisi kullanılarak suda çözünür türevleri olan karboksilat tuzlarına dönüştürülmüştür. Kullanılan D_2O ve NaOH miktarı moleküler mandalın toplam konsantrasyonu 7 mM olacak şekilde hesaplanmıştır. Seyreltmeler 7 mM'lık stok çözelti üzerinden gerçekleştirilmiştir. NMR spektrumları alınırken ortamdaki su baskılanmıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

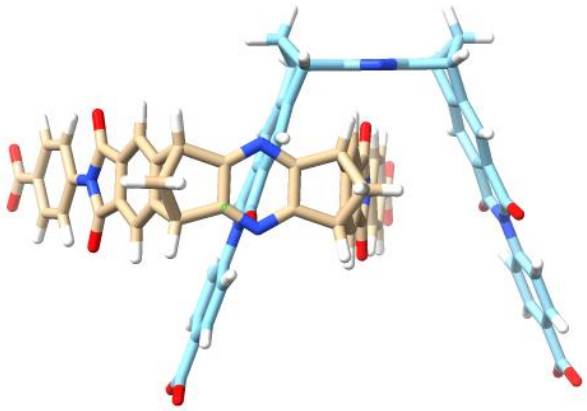
Bu tez çalışmasında bünyesinde hidrojen bağı akseptörü olarak pirazin halkası bulunduran, rijit, elektronca fakir iç derinliğe sahip moleküler mandal ***syn*-29**'un sentezi rasemik α-amino keton'un imin kondenzasyonu tepkimesi ile gerçekleştirilmiştir. Çıkış bileşiği rasem olmasına rağmen yalnızca homo kiral kondenzasyon ürünü (***syn*-57**) elde edilmiştir. Rasemik α-amino keton bileşiğinin kondenzasyonu sonucunda oluşması muhtemel *anti* ve *syn* izomerlerin relatif enerjileri teorik olarak hesaplanmış ve *syn* izomerin *anti* izomere göre 37.3 kcal/mol daha az enerjiye sahip olduğu belirlenmiştir. Elde edilen teorik bulgular neden sadece *syn* izomerin oluştuğunu desteklemektedir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. α-amino keton **56**'nın kondenzasyonu esnasında oluşması muhtemel ürünler ve relatif enerjileri

Elde edilen ***syn*-57** ileri reaksiyon kademelerine tabii tutularak imid türevleri **60, 61** ve **62**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu türevlerin suda çözünürlüğünü sağlamak için kıskaçların uç kısımlarında bulunan karboksilik asit fonksiyonel grupları NaOH

kullanılarak karboksilat anyonuna dönüştürülmüştür. Elde edilen **60^{-2}, 61^{-2} ve 62^{-2}** 'nin D_2O içerisinde ^{1}H-NMR spektrumu molekülün güçlü bir şekilde dimerleştiğini, oluşan dimer formunun 7,0 - 0,05 mM aralığındaki konsantrasyonlarda sabit kaldığı yapılan seyreltme deneyleri ile belirlenmiştir. Burada hidrofilik karboksilat anyonu gruplarının dışarı doğru yönlenerek su içerisinde çözündüğü hidrofobik aromatik kıskaçların ise π-π etkileşimlerini kullanarak molekülün iç kısmını çözdüğü düşünülmektedir (Klarner et al. 2006) (Şekil 5.2).



Dim-3
$[62^{-2}]_2$

Şekil 5.2. 62^{-2}'nin su içerisinde oluşturduğu dimer formu

6. KAYNAKLAR

Alston, D. R., Lilley, T. H., & Stoddart, J. F. (1985). The Binding of Cyclobutane-1,1-Dicarboxylatodiammineplatinum(Ii) by Alpha-Cyclodextrin in Aqueous-Solution. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*(22), 1600-1602.

Bacon, E., Jung, L., & Lehn, J. M. (1980). Hemolytic Effect of a Macrocyclic Ligand in the Presence of Phenethylamines. *European Journal of Medicinal Chemistry, 15*(1), 89-95.

Bayrak, C., Senol, H., Sirtbasi, S., Sahin, E., & Menzek, A. (2018). Synthesis and rearrangement reactions of 1,4-dihydrospiro[1,4-methanonaphthalene-9,1'-cyclopropane] derivatives. *Tetrahedron*, *74*(40), 5839-5849

Bier, D., Rose, R., Bravo-Rodriguez, K., Bartel, M., Ramirez-Anguita, J. M., Dutt, S., ... & Ottmann, C. (2013). Molecular tweezers modulate 14-3-3 protein–protein interactions. *Nature chemistry*, *5*(3), 234-239.

Brown, A. H., & Sheares, V. V. (2007). Amorphous unsaturated aliphatic polyesters derived from dicarboxylic monomers synthesized by diels− Alder chemistry. *Macromolecules*, *40*(14), 4848-4853.

Cavdar, H., & Saracoglu, N. (2008). Synthesis of New β- Hydroxy Nitrate Esters as Potential Glycomimetics or Vasodilators. *European Journal of Organic Chemistry*, *2008*(27), 4615-4621.

Cavdar, H., & Saracoglu, N. (2009). Ring opening of epoxides with NaHSO4: Isolation of β-hydroxy sulfate esters and an effective synthesis for trans-diols. *Tetrahedron*, *65*(5), 985-989.

Cheng, P. N., Chiang, P. T., & Chiu, S. H. (2005). A switchable macrocycle–clip complex that functions as a NOR logic gate. *Chemical communications*, (10), 1285-1287.

Cotelle, Y., Hardouin-Lerouge, M., Lemasson, E., Morille, Y., Canevet, D., Legoupy, S., & Hudhomme, P. (2020). An original self-assembly using a tetrathiafulvalene-based molecular clip for the recognition of fullerene C 60. *Chemical Communications*, *56*(20), 3077-3080.

Cram, D. J., Tanner, M. E., & Thomas, R. (1991). The Taming of Cyclobutadiene. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, *30*(8), 1024-1027.

Fiedler, D., Bergman, R. G., & Raymond, K. N. (2006). Stabilization of reactive organometallic intermediates inside a self-assembled nanoscale host. *Angewandte Chemie-International Edition*, *45*(5), 745-748.

Fokkens, M., Schrader, T., & Klärner, F. G. (2005). A molecular tweezer for lysine and arginine. *Journal of the American Chemical Society*, *127*(41), 14415-14421.

Han, T., & Chen, C. F. (2006). A triptycene-based bis (crown ether) host: complexation with both paraquat derivatives and dibenzylammonium salts. *Organic letters*, *8*(6), 1069-1072.

Hardouin–Lerouge, M., Hudhomme, P., & Sallé, M. (2011). Molecular clips and tweezers hosting neutral guests. *Chemical Society Reviews*, *40*(1), 30-43.

Havlík, M., Král, V., Kaplánek, R., & Dolenský, B. (2008). One-pot reaction as an efficient method for rigid molecular tweezers. *Organic letters*, *10*(21), 4767-4769.

Hermann, K., Nakhla, M., Gallucci, J., Dalkilic, E., Dastan, A., & Badjić, J. D. (2013). A molecular claw: a dynamic cavitand host. *Angewandte Chemie International Edition*, *52*(43), 11313-11316.

Jeon, Y. J., Kim, S. Y., Ko, Y. H., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., & Kim, K. (2005). Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *3*(11), 2122-2125.

Kawase, T., & Kurata, H. (2006). Ball-, Bowl-, and Belt-Shaped Conjugated Systems and Their Complexing Abilities: Exploration of the Concave− Convex π− π Interaction. *Chemical reviews*, *106*(12), 5250-5273.

Kikot, L. S., Kulygina, C. Y., Lyapunov, A. Y., Shishkina, S. V., Zubatyuk, R. I., Bogaschenko, T. Y., & Kirichenko, T. I. (2017). Complexation of molecular clips containing fragments of diphenylglycoluril and benzocrown ethers with paraquat and its derivatives. *Beilstein journal of organic chemistry*, *13*(1), 2056-2067.

Klärner, F. G., Kahlert, B., Boese, R., Bläser, D., Juris, A., & Marchioni, F. (2005). Synthesis and supramolecular properties of molecular clips with anthracene sidewalls. *Chemistry-A European Journal*, *11*(11), 3363-3374.

Klärner, F. G., Kahlert, B., Nellesen, A., Zienau, J., Ochsenfeld, C., & Schrader, T. (2006). Molecular Tweezer and Clip in Aqueous Solution: Unexpected Self-Assembly, Powerful Host− Guest Complex Formation, Quantum Chemical 1H NMR Shift Calculation. *Journal of the American Chemical Society*, *128*(14), 4831-4841.

Koçak, R., Borsato, G., De Lucchi, O., & Daştan, A. (2014). Norbornanoid chiral ketones by desymmetrization of dibromoalkenes. *Helvetica Chimica Acta*, *97*(4), 537-545.

Kotha, S., & Gunta, R. (2015). Design and synthesis of propellane derivatives and oxa-bowls via ring-rearrangement metathesis as a key step. *Beilstein journal of organic chemistry*, *11*, 1727.

Leblond, J., & Petitjean, A. (2011). Molecular tweezers: concepts and applications. *ChemPhysChem*, *12*(6), 1043-1051.

Lehn, J. M. (1993). Supramolecular Chemistry. *Science*, *260*(5115), 1762-1763.

Lu, X., Wang, B. Y., Chen, S., & Badjić, J. D. (2014). On the nature of the transition state characterizing gated molecular encapsulations. *Molecules*, *19*(9), 14292-14303.

Masseroni, D., Mosca, S., Mower, M. P., Blackmond, D. G., & Rebek Jr, J. (2016). Cavitands as reaction vessels and blocking groups for selective reactions in water. *Angewandte Chemie International Edition*, *55*(29), 8290-8293.

Oshovsky, G. V., Reinhoudt, D. N., & Verboom, W. (2007). Supramolecular chemistry in water. *Angewandte Chemie-International Edition*, *46*(14), 2366-2393.

Peacock, S. S., Walba, D. M., Gaeta, F. C. A., Helgeson, R. C., & Cram, D. J. (1980). Host-Guest Complexation .22. Reciprocal Chiral Recognition between Amino-Acids and Dilocular Systems. *Journal of the American Chemical Society*, *102*(6), 2043-2052.

Pedersen, C. J. (1967). Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society*, *89*(10), 2495-2496.

Pérez, E. M., Sánchez, L., Fernández, G., & Martín, N. (2006). exTTF as a building block for fullerene receptors. Unexpected solvent-dependent positive homotropic cooperativity. *Journal of the American Chemical Society*, *128*(22), 7172-7173.

Prabodh, A., Bauer, D., Kubik, S., Rebmann, P., Klärner, F. G., Schrader, T., ... & Biedermann, F. (2020). Chirality sensing of terpenes, steroids, amino acids,

peptides and drugs with acyclic cucurbit [n] urils and molecular tweezers. *Chemical Communications*, *56*(34), 4652-4655.

Rieth, S., Yan, Z., Xia, S., Gardlik, M., Chow, A., Fraenkel, G., ... & Badjic, J. D. (2008). Molecular encapsulation via metal-to-ligand coordination in a Cu (I)-folded molecular basket. *The Journal of organic chemistry*, *73*(13), 5100-5109.

Ruan, Y., Dalkiliç, E., Peterson, P. W., Pandit, A., Dastan, A., Brown, J. D., ... & Badjić, J. D. (2014). Trapping of organophosphorus chemical nerve agents in water with amino acid functionalized baskets. *Chemistry-A European Journal*, *20*(15), 4251-4256.

Shi, B., Li, Z., Liu, Y., Shangguan, L., Zhu, H., Ju, H., & Huang, F. (2018). Clip [5] arenes: A new family of molecular clips. *Tetrahedron Letters*, *59*(38), 3477-3480.

Tranmer, G. K., Yip, C., Handerson, S., Jordan, R. W., & Tam, W. (2000). Synthesis of 2, 3-disubstituted norbornadienes. *Canadian Journal of Chemistry*, *78*(5), 527-535.

Ulrich, S., & Lehn, J. M. (2009). Adaptation and optical signal generation in a constitutional dynamic network. *Chemistry–A European Journal*, *15*(23), 5640-5645.

Vogtle, F. (1980). New Ligand Systems for Ions and Molecules - and Electronic Effects Upon Complexation. *Pure and Applied Chemistry, 52*(11), 2405-2416.

Wang, B. Y., Turner, D. A., Zujovic, T., Hadad, C. M., & Badjic, J. D. (2011). The Role of Chirality in Directing the Formation of Cup-Shaped Porphyrins and the Coordination Characteristics of such Hosts. *Chemistry-A European Journal, 17*(32), 8870-8881.

Wang, B. Y., Žujović, T., Turner, D. A., Hadad, C. M., & Badjić, J. D. (2012). Design, preparation, and study of catalytic gated baskets. *The Journal of organic chemistry*, *77*(6), 2675-2688.

Willner, I., & Lapidot, N. (1993). Photoinduced Electron-Transfer Reactions between Excited Transition-Metal Complexes and Redox Sites in Enzymes. *Advances in Chemistry Series*(238), 185-209.

Zheng, X., Liu, D., Klärner, F. G., Schrader, T., Bitan, G., & Bowers, M. T. (2015). Amyloid β-protein assembly: the effect of molecular tweezers CLR01 and CLR03. *The Journal of Physical Chemistry B*, *119*(14), 4831-4841.

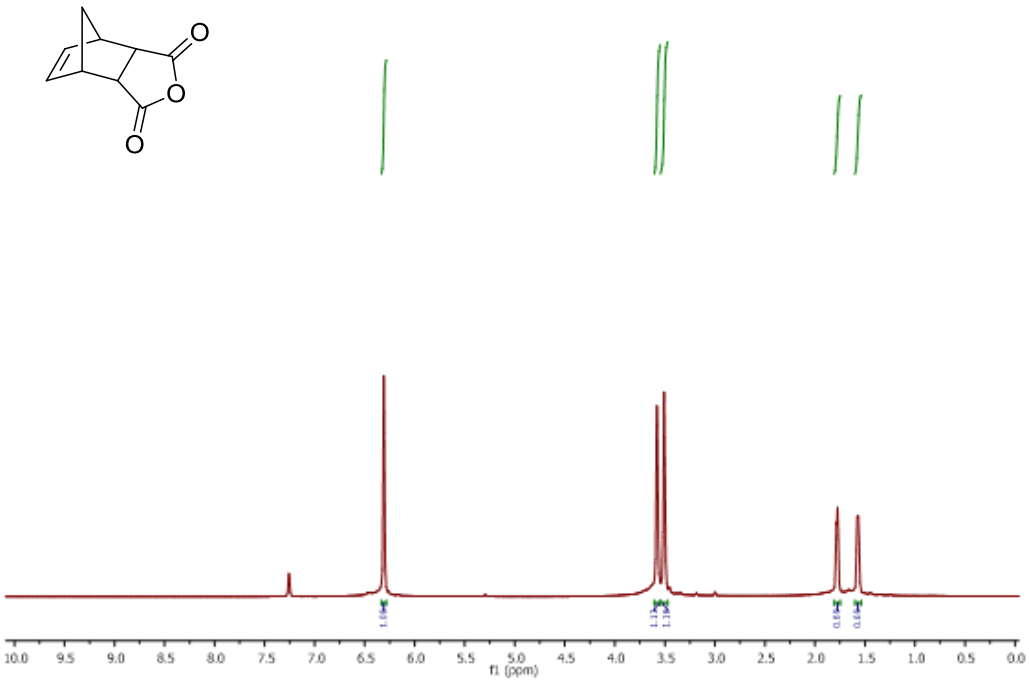
Zimmerman, S. C., & Wu, W. (1989). A rigid molecular tweezers with an active site carboxylic acid: exceptionally efficient receptor for adenine in an organic solvent. *Journal of the American Chemical Society*, *111*(20), 8054-8055.

7. EKLER

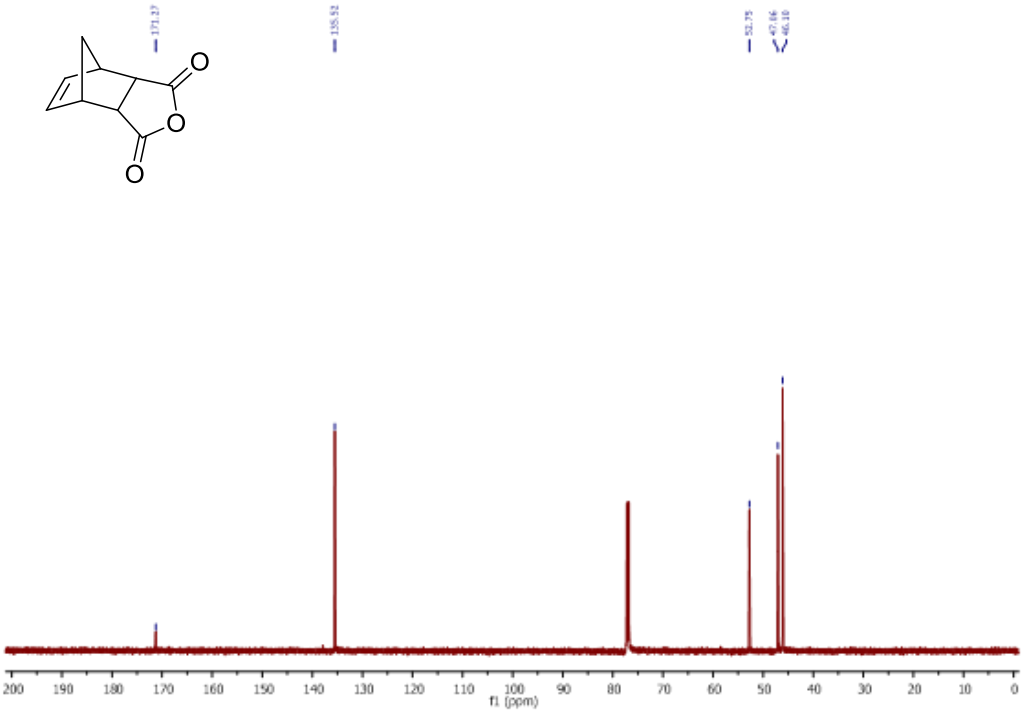
EK.1. : 600 MHz ^{1}H NMR ve 150 MHz ^{13}C NMR SPEKTRUMLARI

EK.2. : *syn*-57 VE *anti*-57'NİN RELATİF ENERJİ HESAPLAMALARI

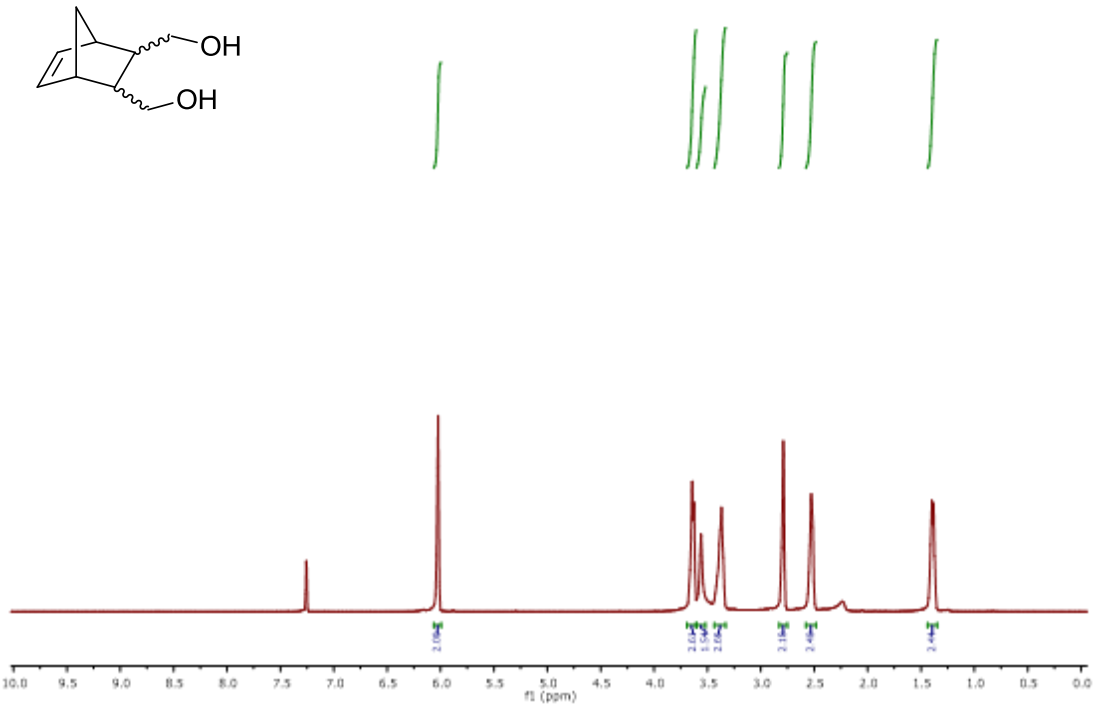
7.1. EK.1. : 600 MHz ^{1}H NMR ve 150 MHz ^{13}C NMR SPEKTRUMLARI



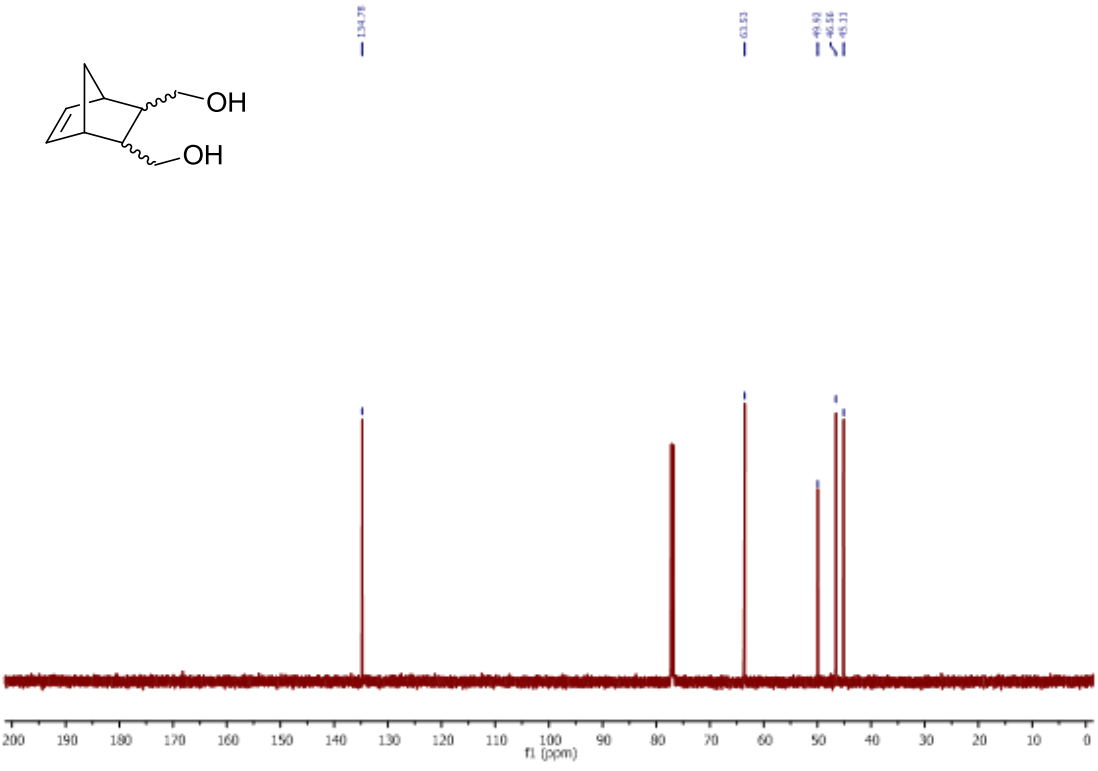
Şekil 7.1. Anhidrit **32**'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



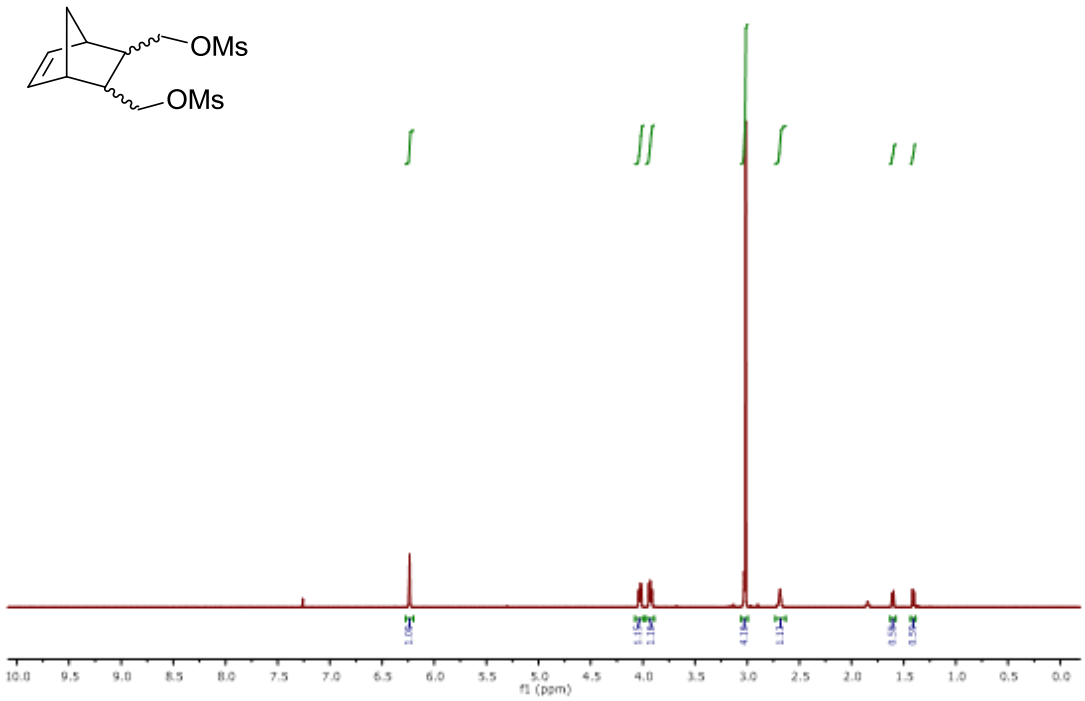
Şekil 7.2. Anhidrit **32**'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



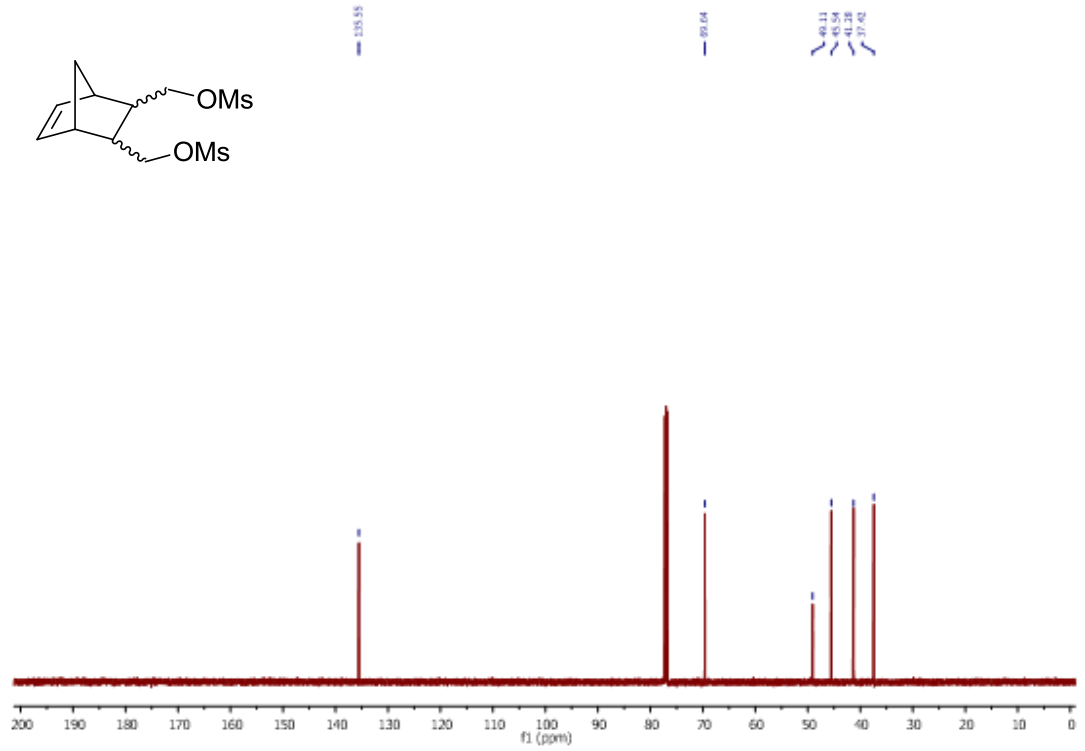
Şekil 7.3. Diol **33**'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



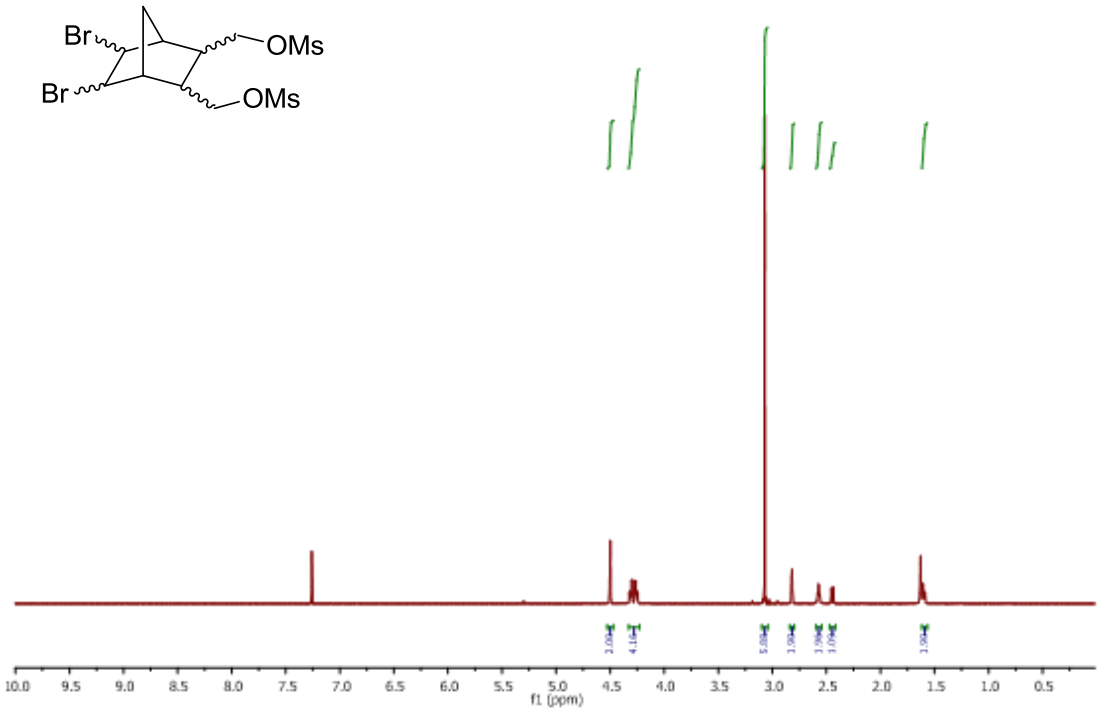
Şekil 7.4. Diol **33**'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



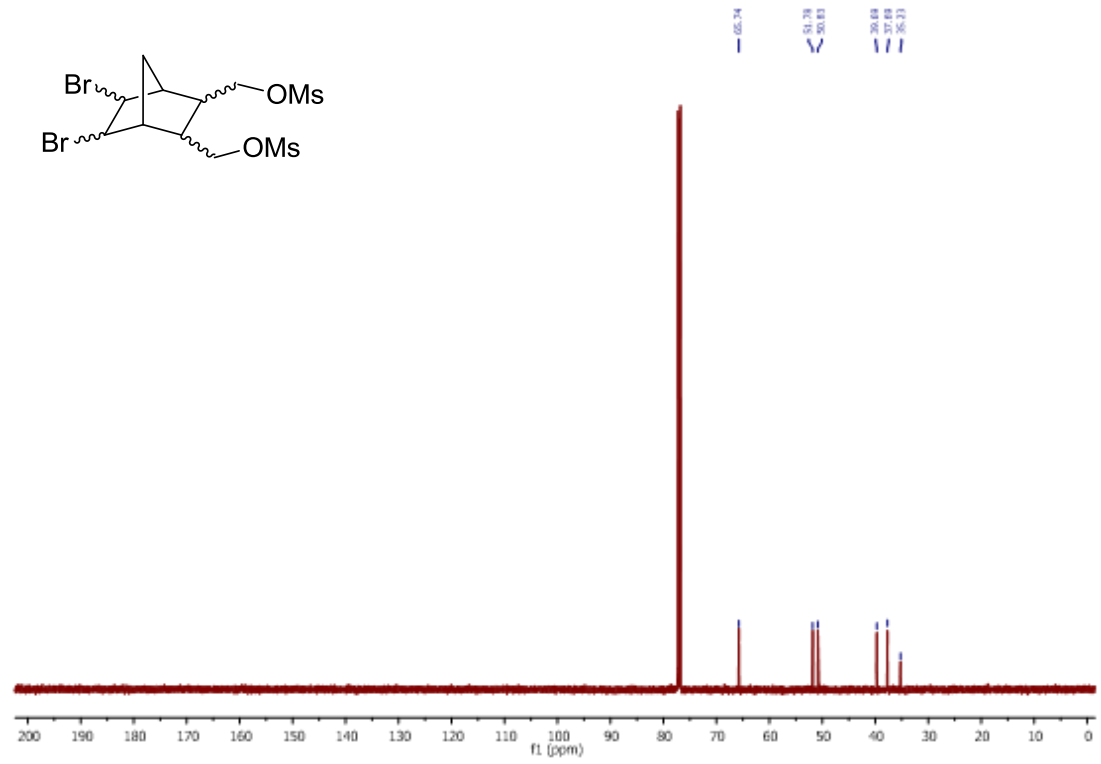
Şekil 7.5. Dimesitil **34**'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



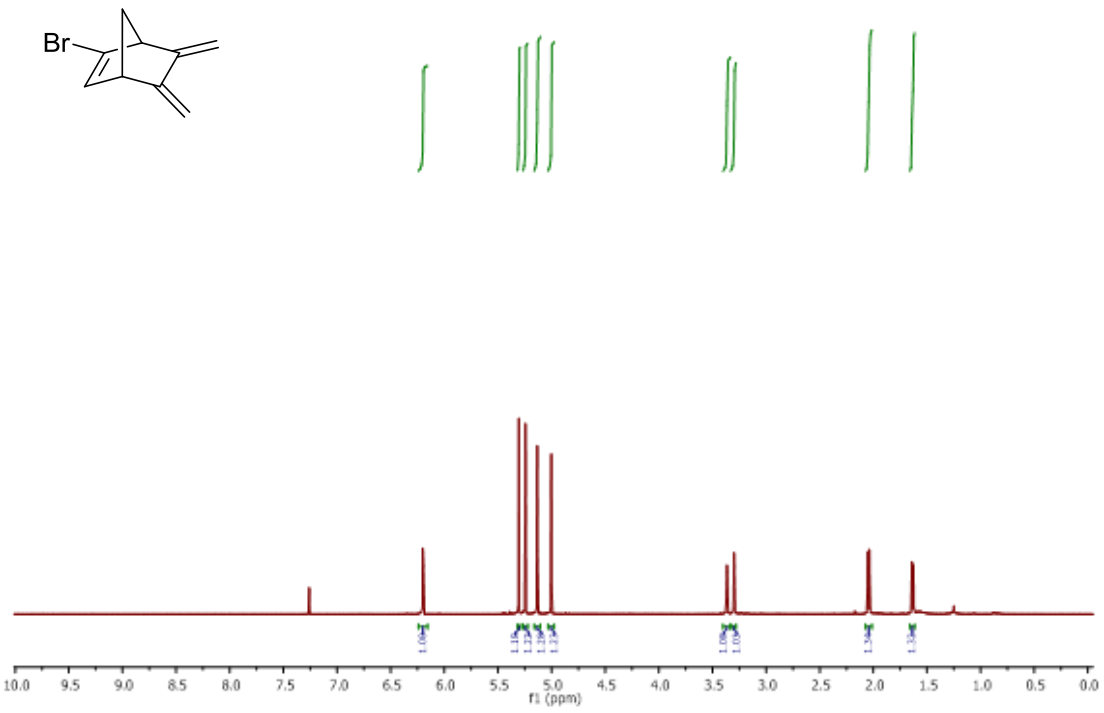
Şekil 7.6. Dimesitil **34**'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



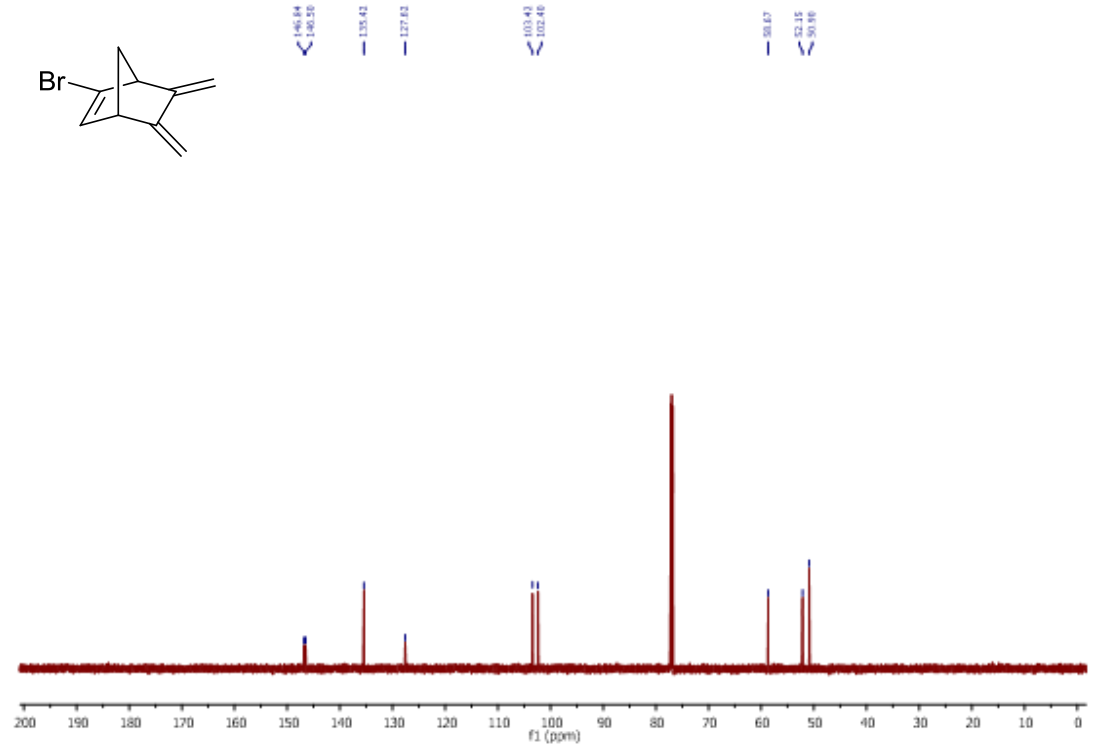
Şekil 7.7. Dibrom dimesitil **35**'in 600MHz ^{1}H NMR Spektrumu



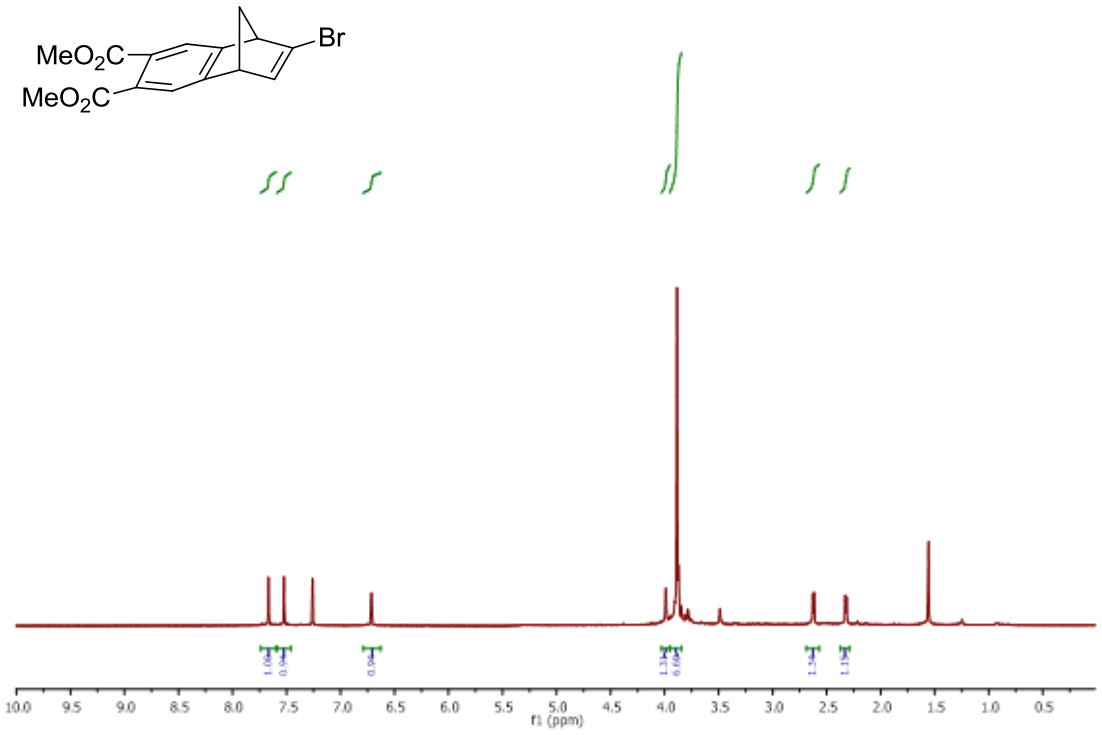
Şekil 7.8. Dibrom dimesitil **35**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



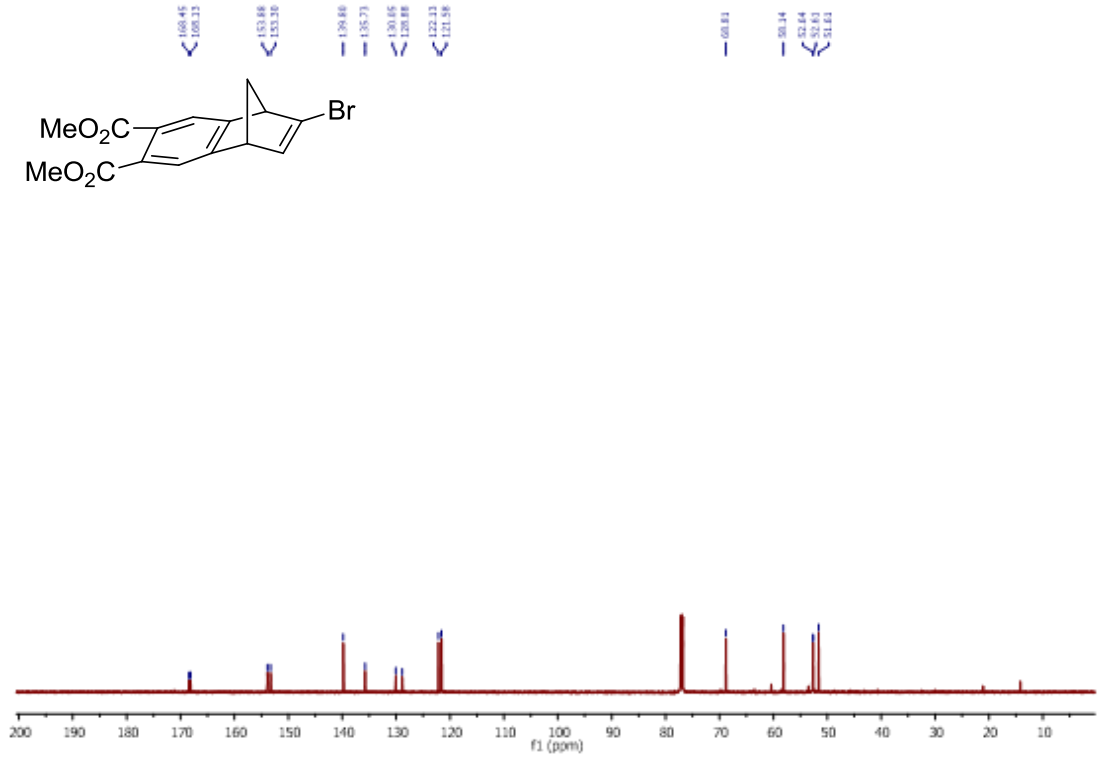
Şekil 7.9. Monobrom dien **36**'nın 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



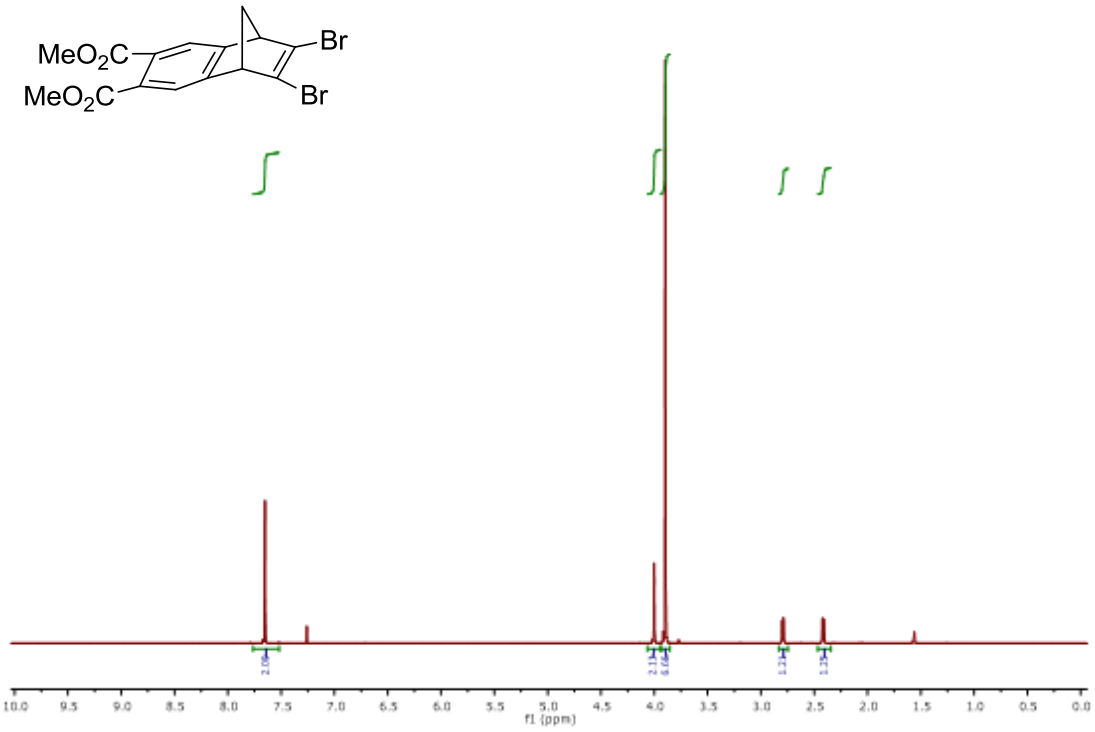
Şekil 7.10. Monobrom dien **36**'nın 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



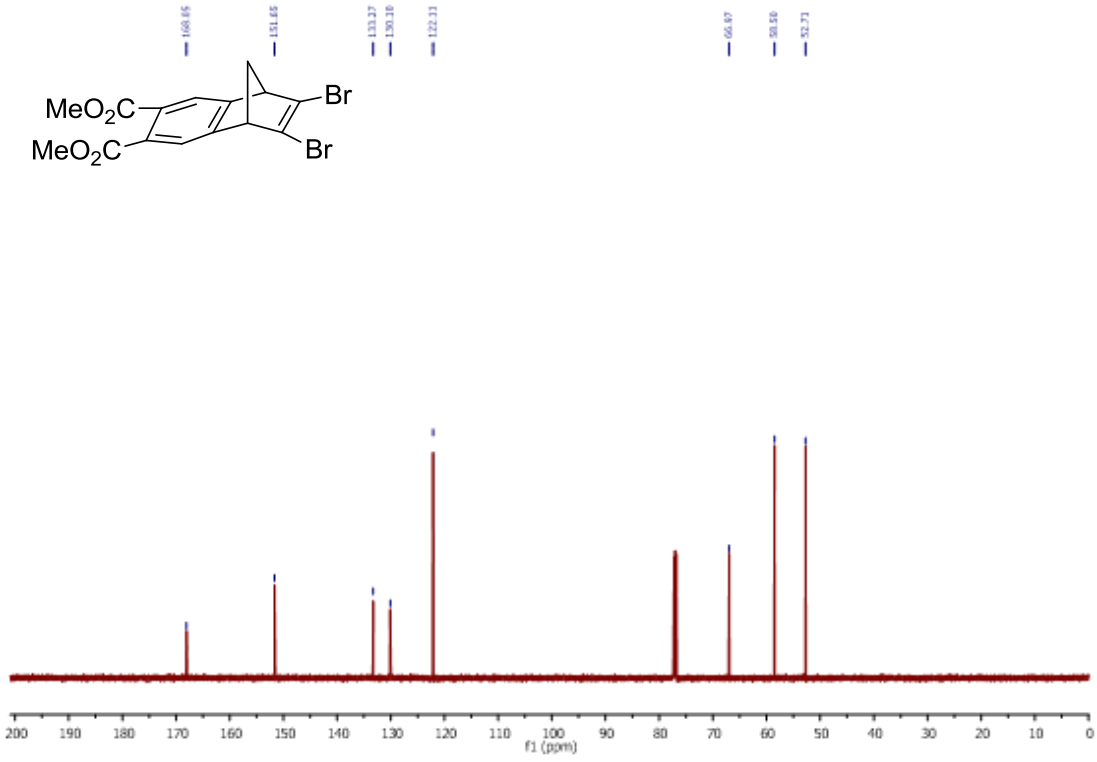
Şekil 7.11. Monobrom aromatik diester **37**'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



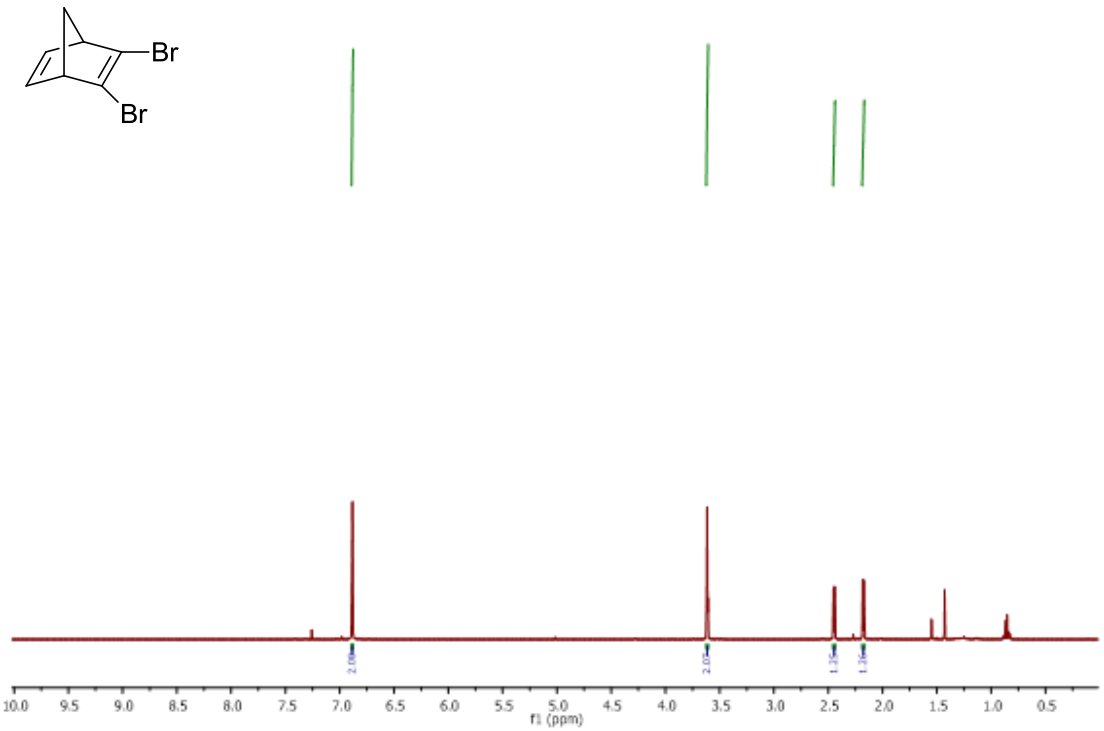
Şekil 7.12. Monobrom aromatik diester **37**'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



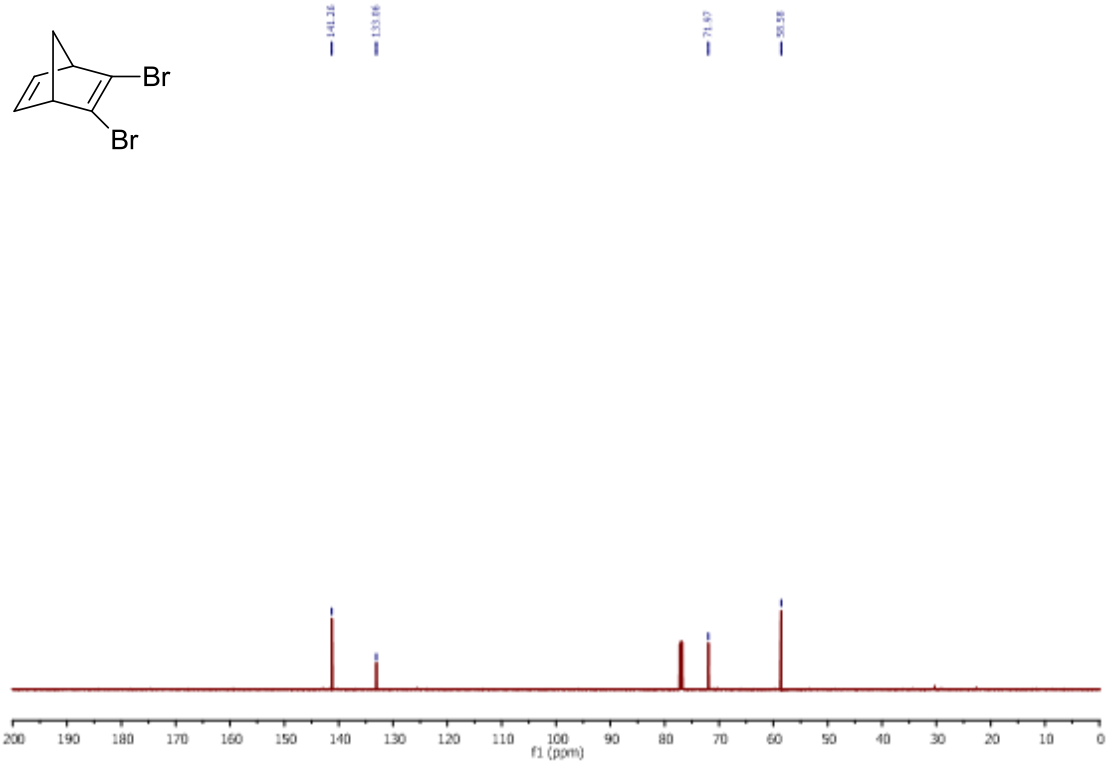
Şekil 7.13. Dibrom aromatik diester **38**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



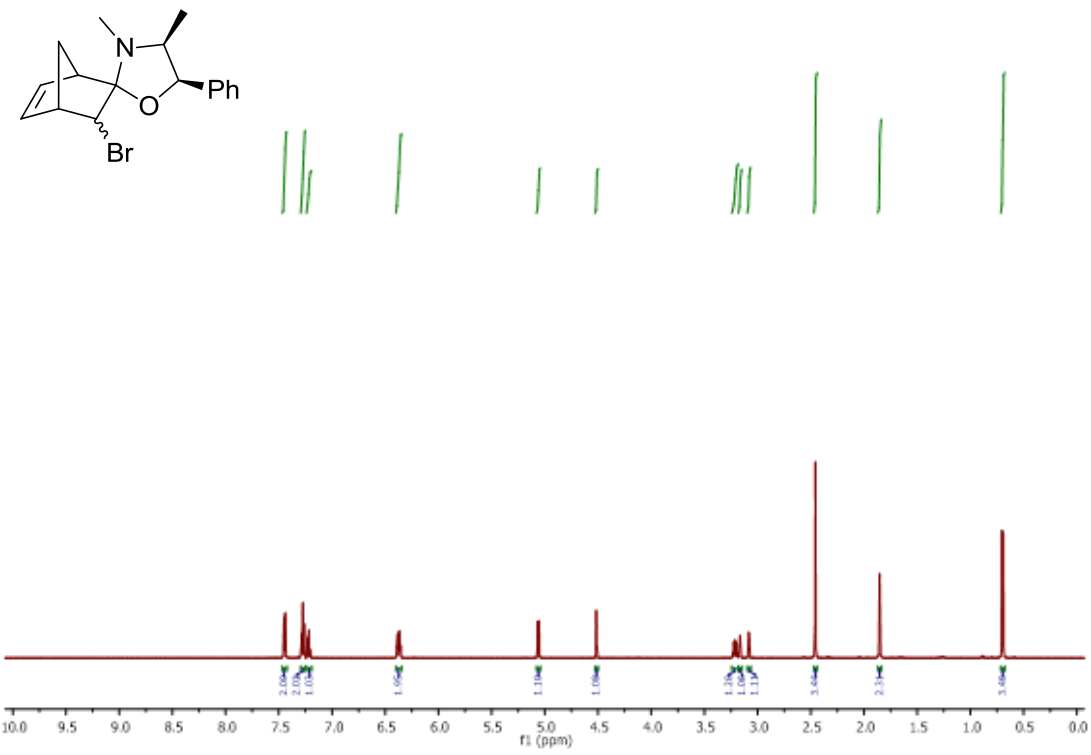
Şekil 7.14. Dibrom aromatik diester **38**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



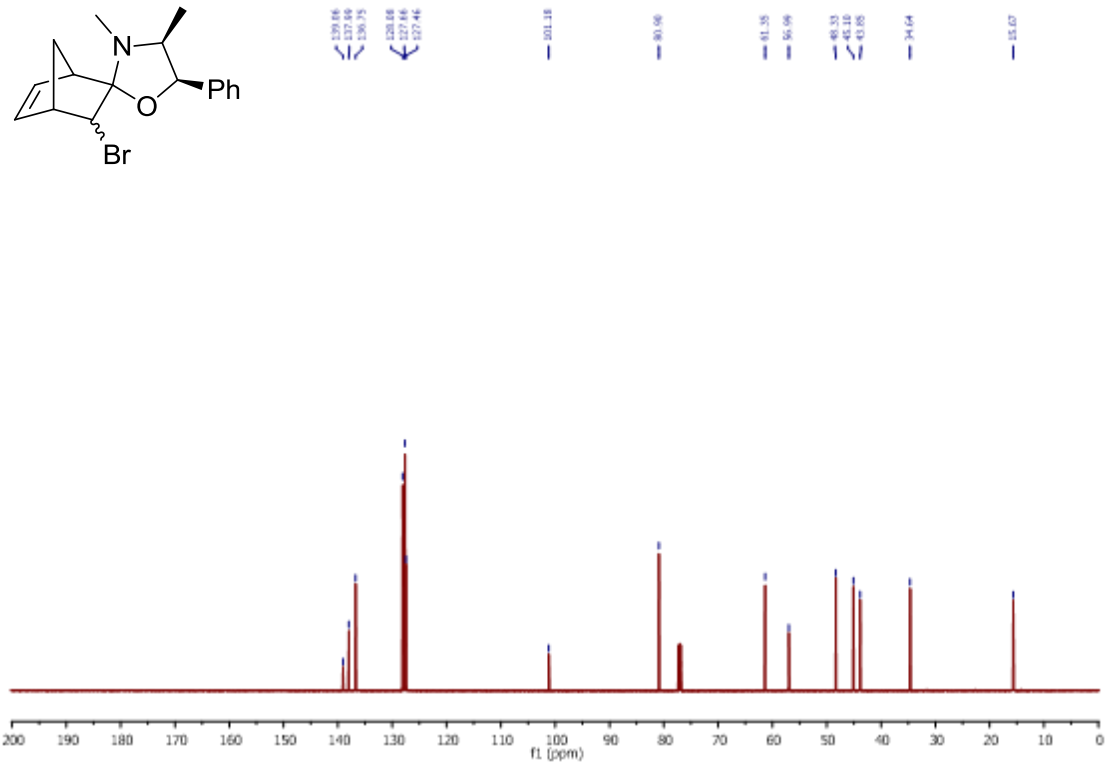
Şekil 7.15. Dibrom norbonadien **42**'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



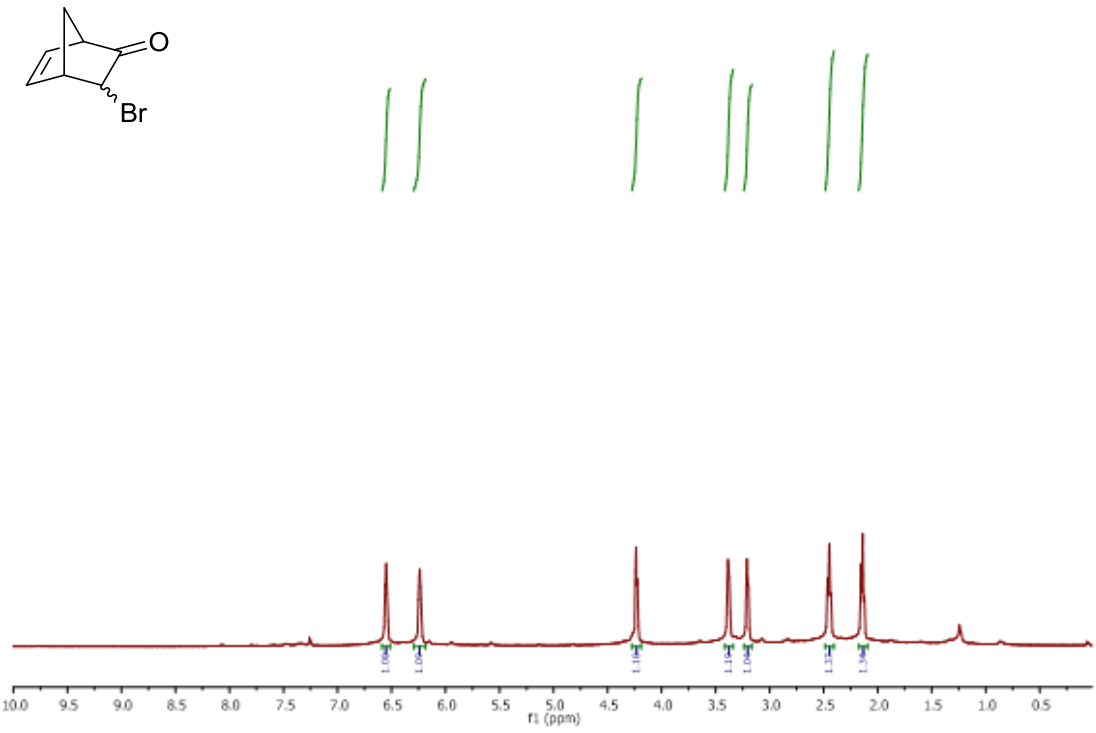
Şekil 7.16. Dibrom norbornadien **42**'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



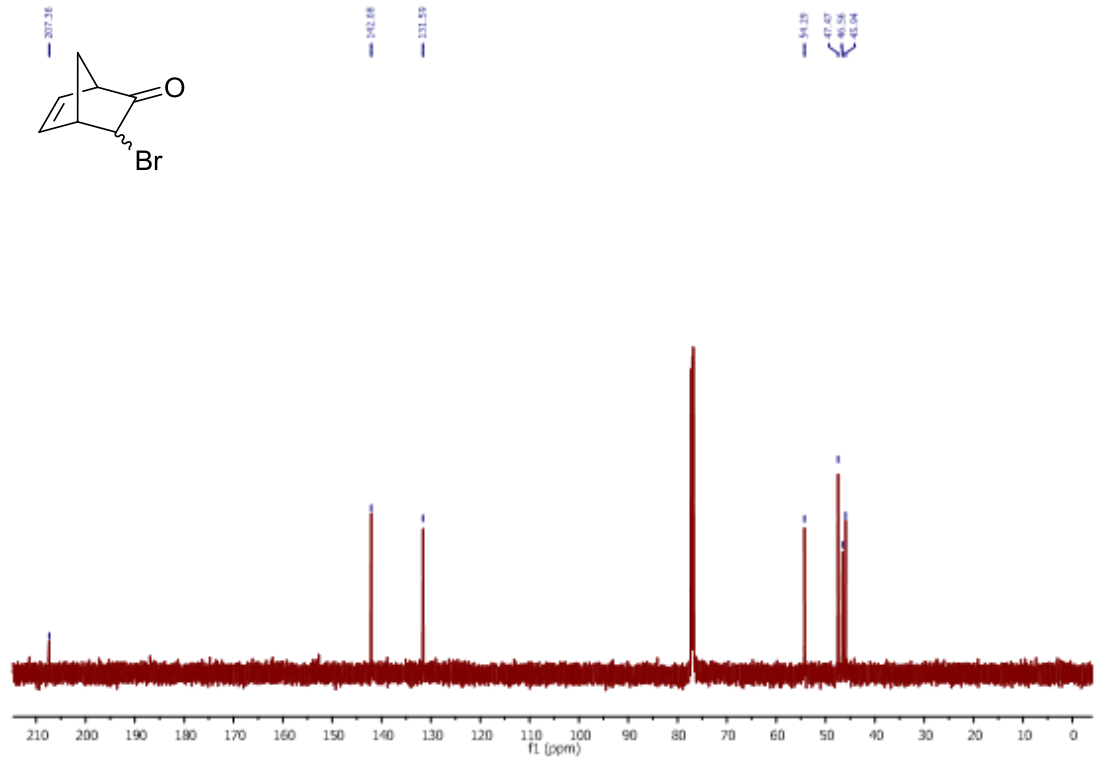
Şekil 7.17. α-bromo oksazolidon **43a**'nın 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



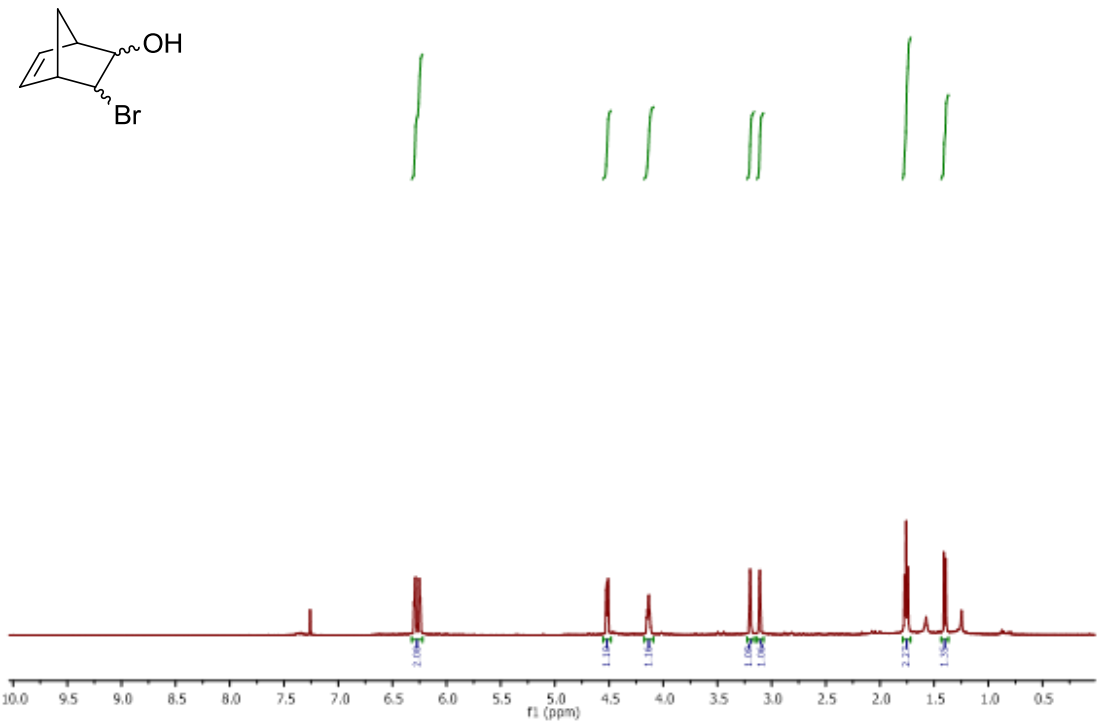
Şekil 7.18. α-bromo oksazolidon **43a**'nın 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



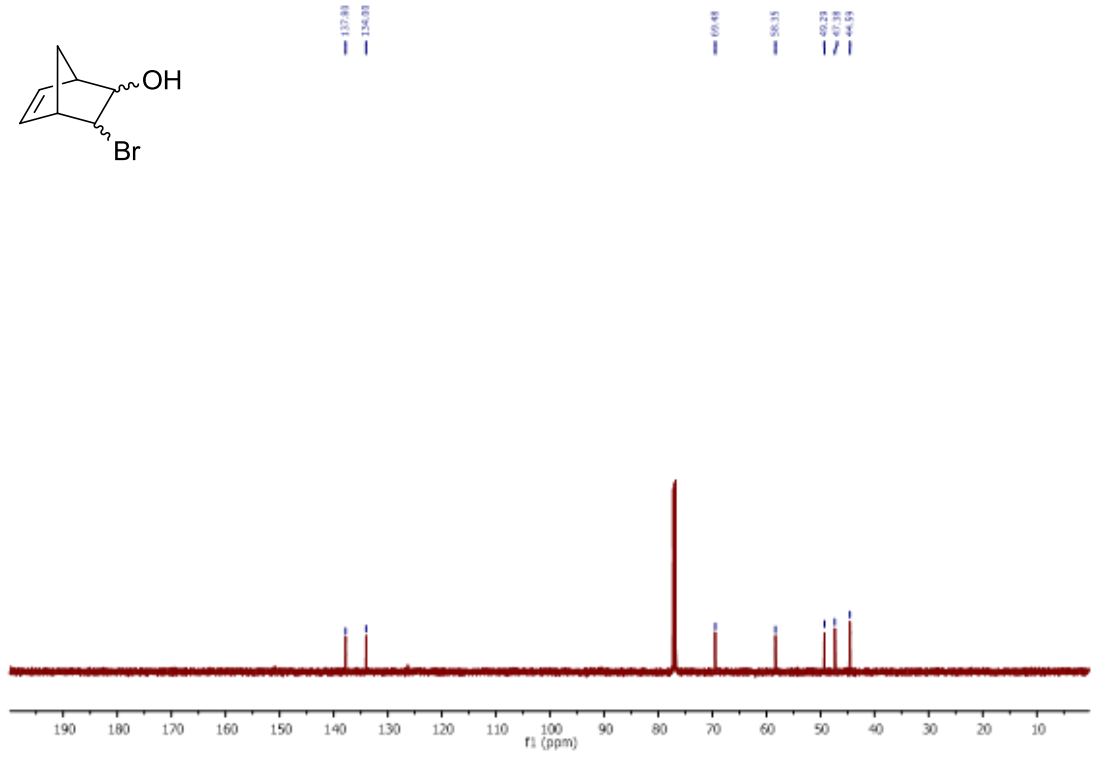
Şekil 7.19. α-bromo keton **48**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



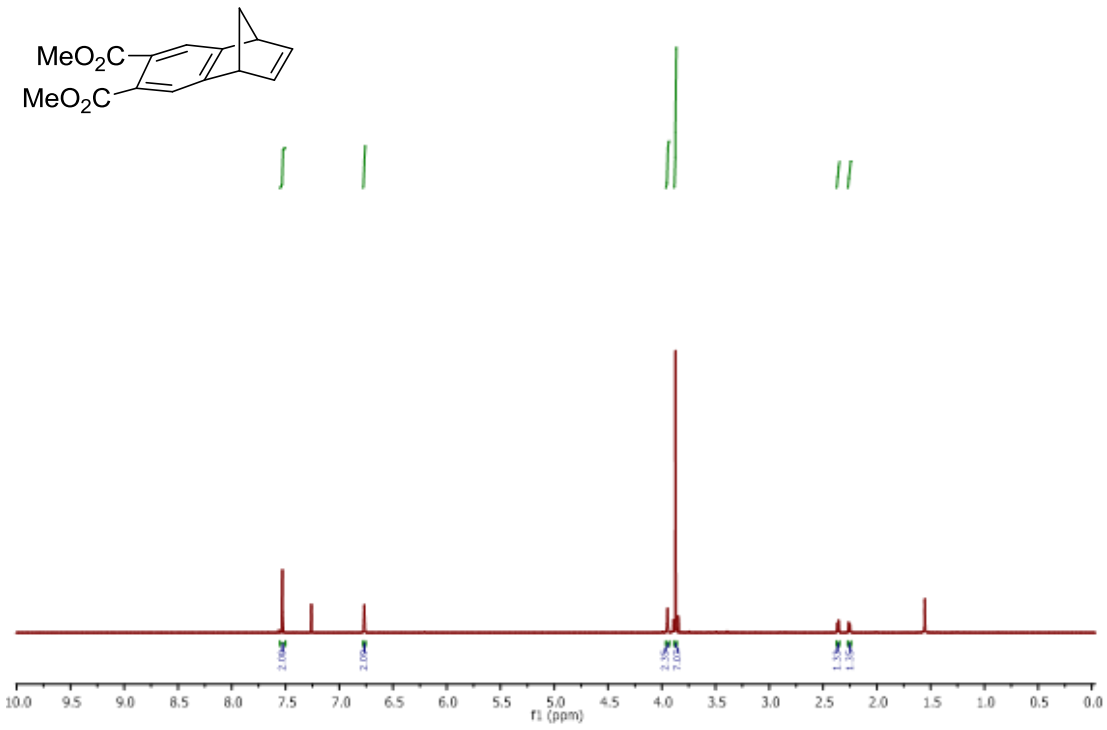
Şekil 7.20. α-bromo keton **48**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



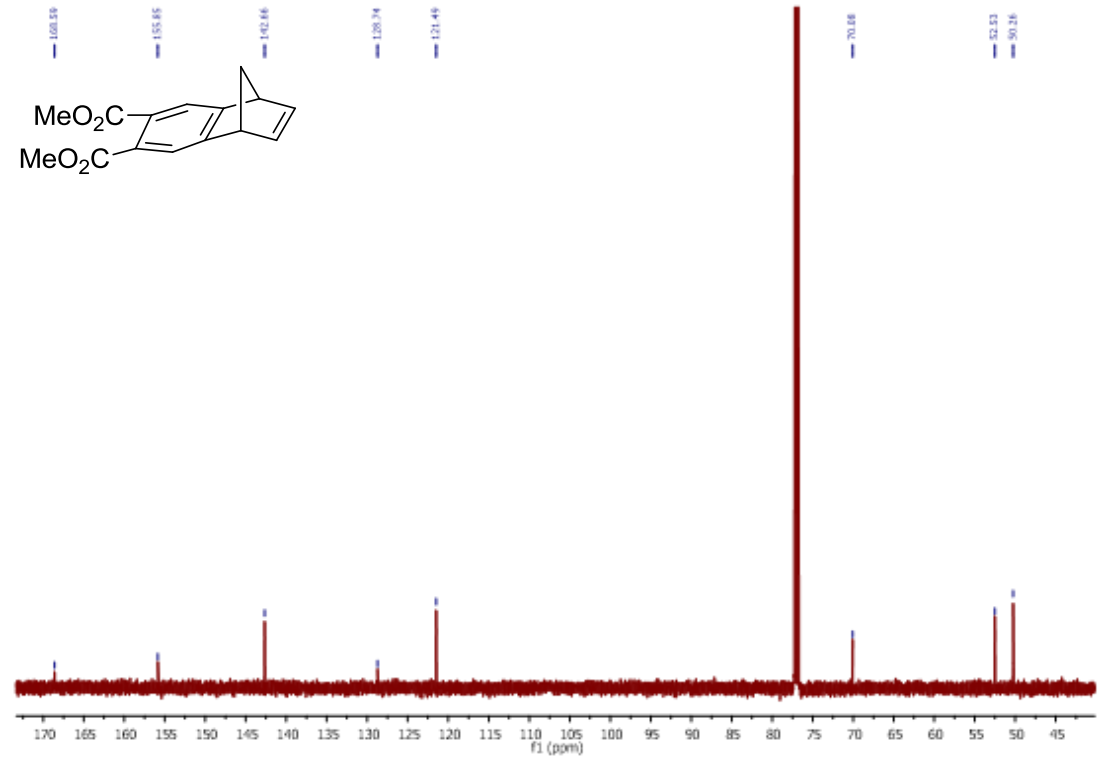
Şekil 7.21. α-bromo alkol **49**'un 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



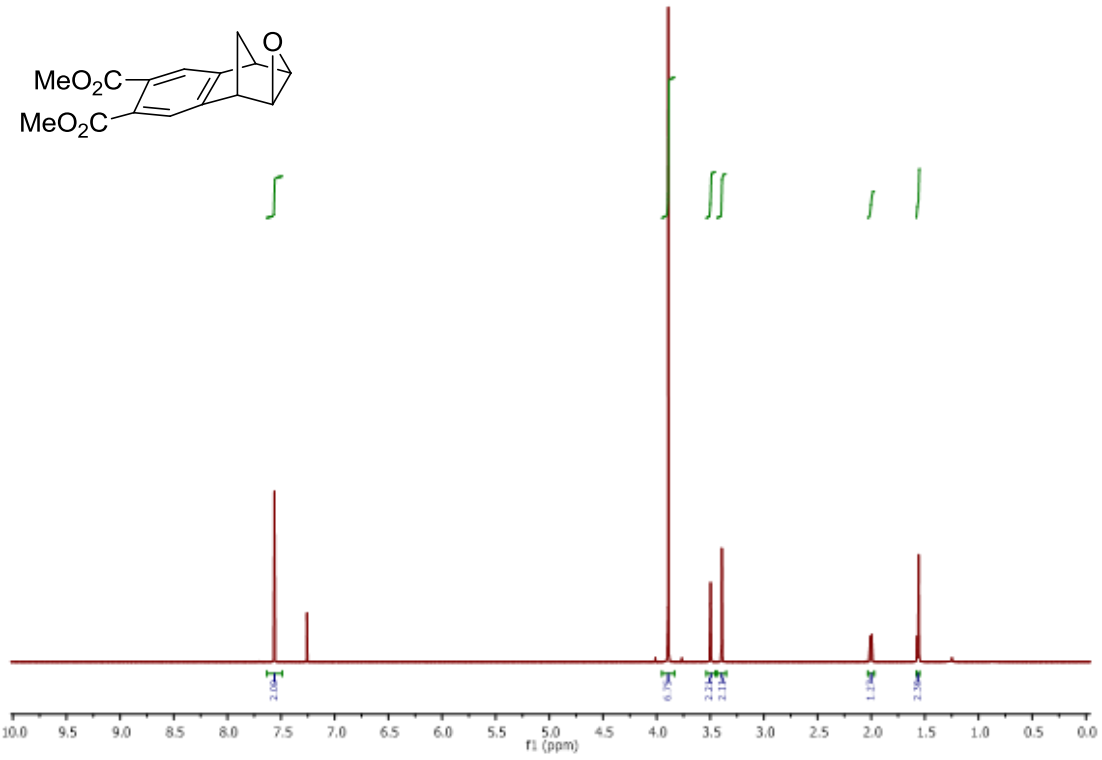
Şekil 7.22. α-bromo alkol **49**'un 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



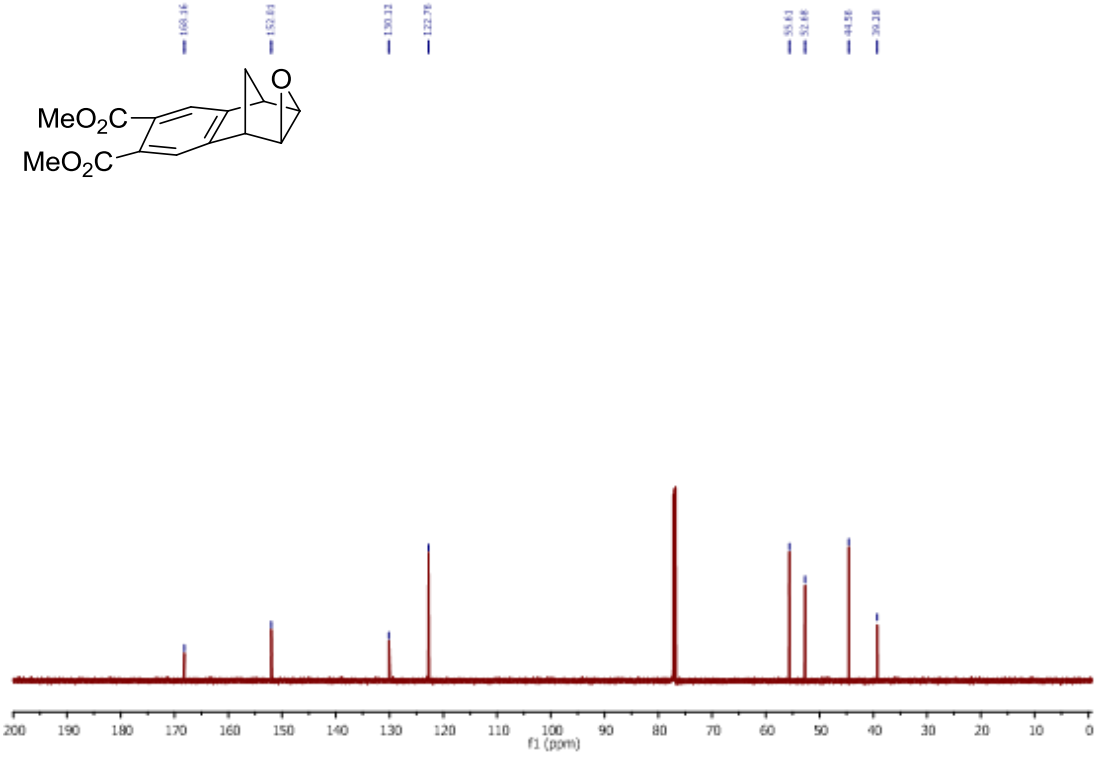
Şekil 7.23. Aromatik diester **51**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



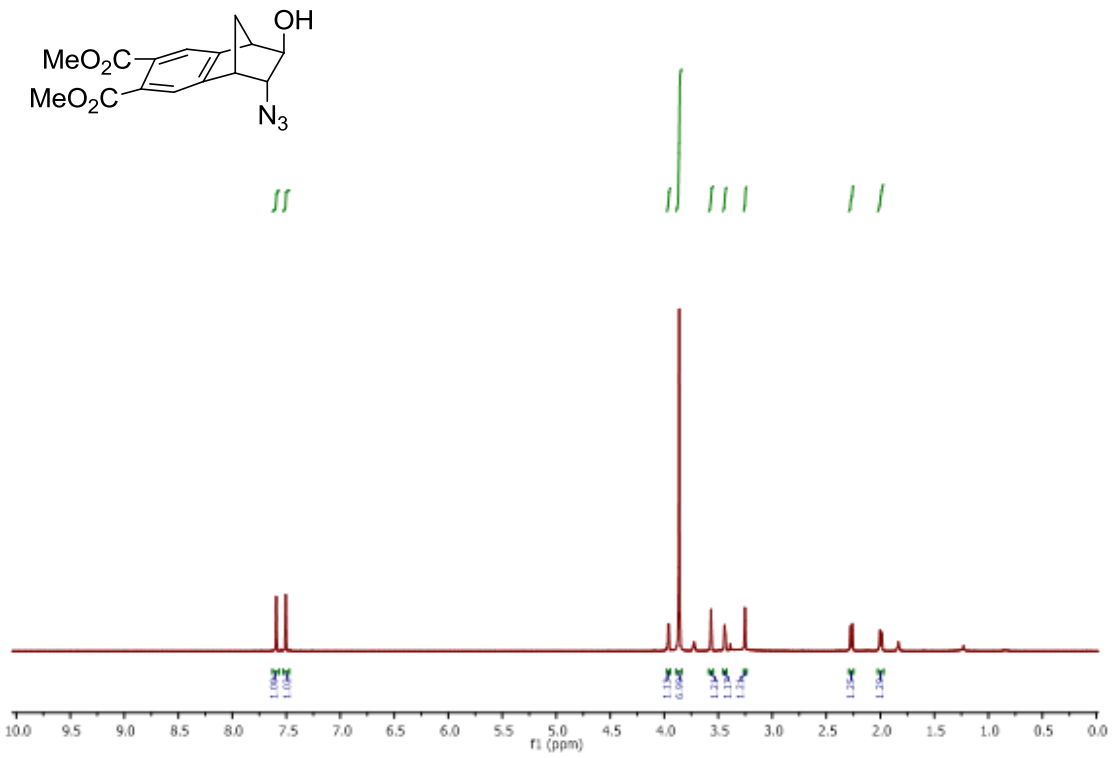
Şekil 7.24. Aromatik diester **51**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



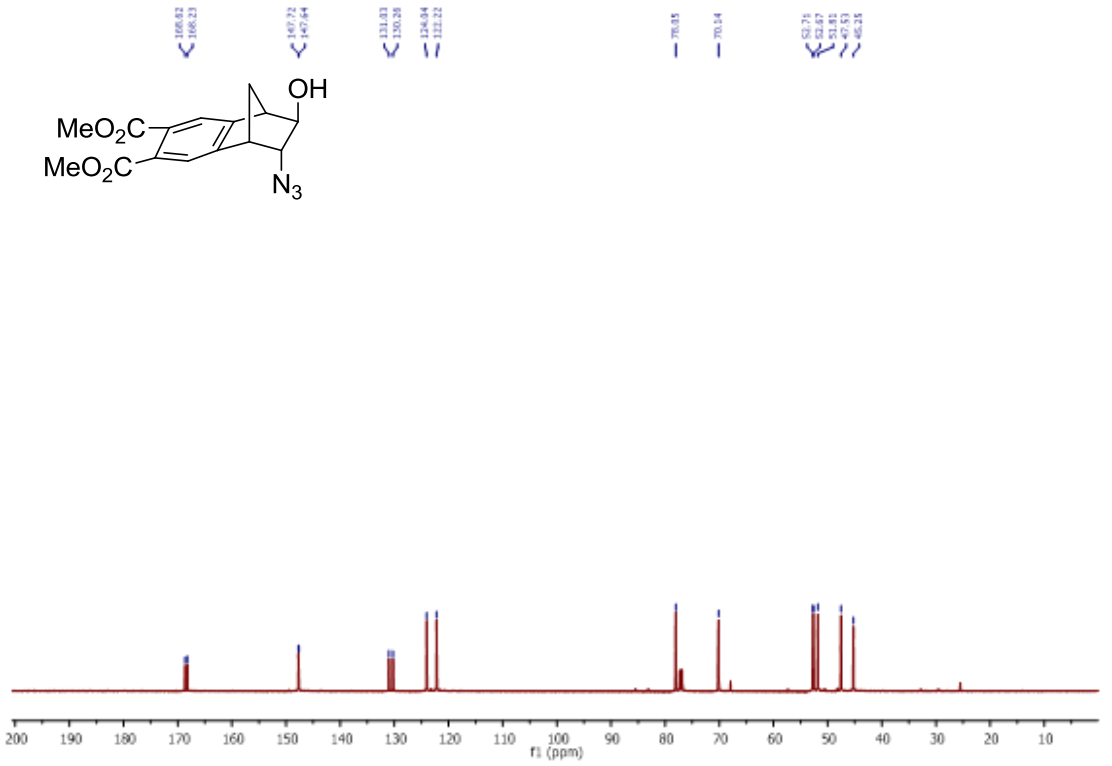
Şekil 7.25. Epoksit **52**'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



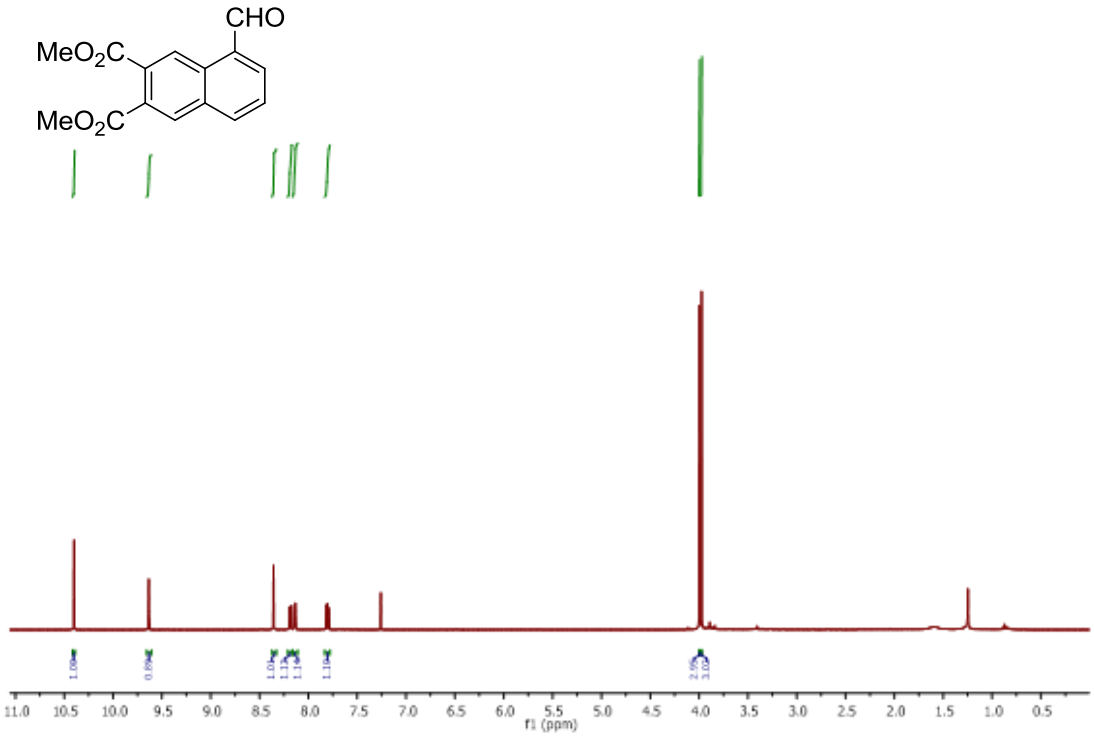
Şekil 7.26. Epoksit **52**'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



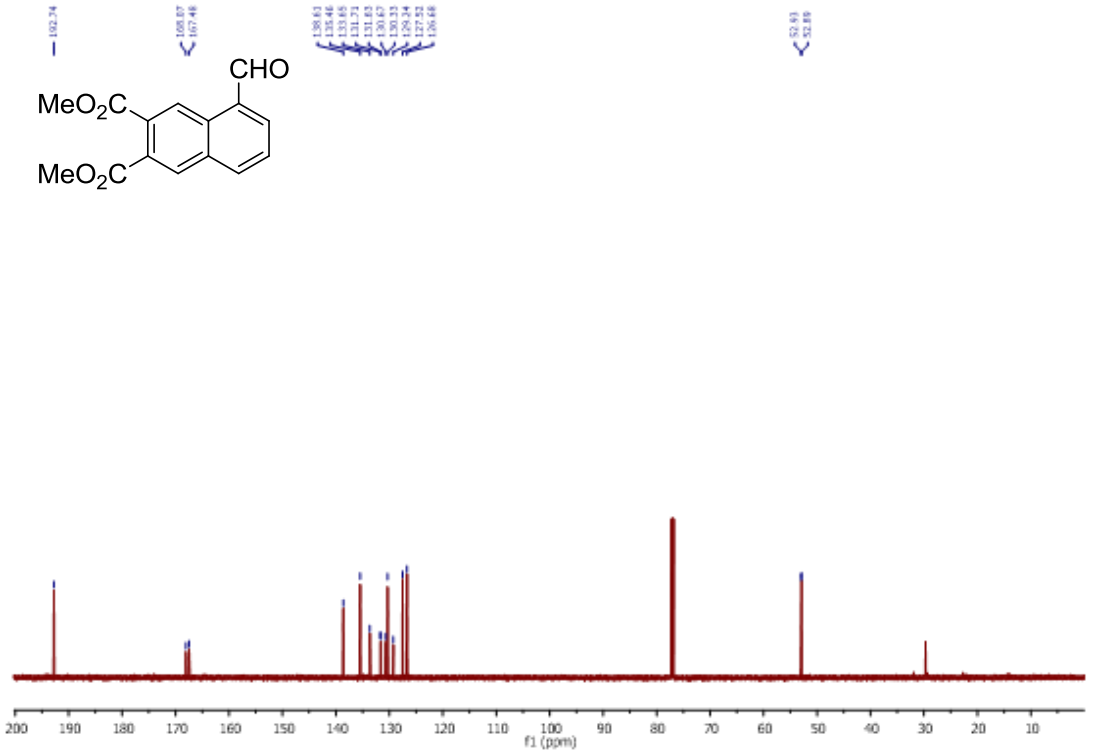
Şekil 7.27. α-azido alkol **53**'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



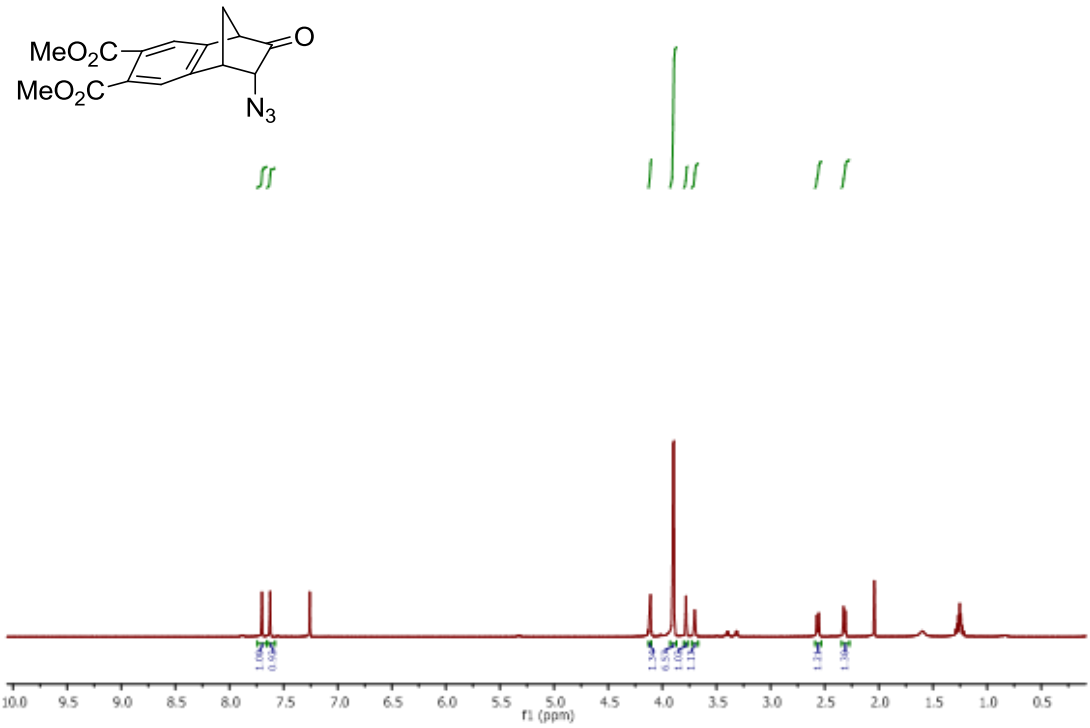
Şekil 7.28. α-azido alkol **53**'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



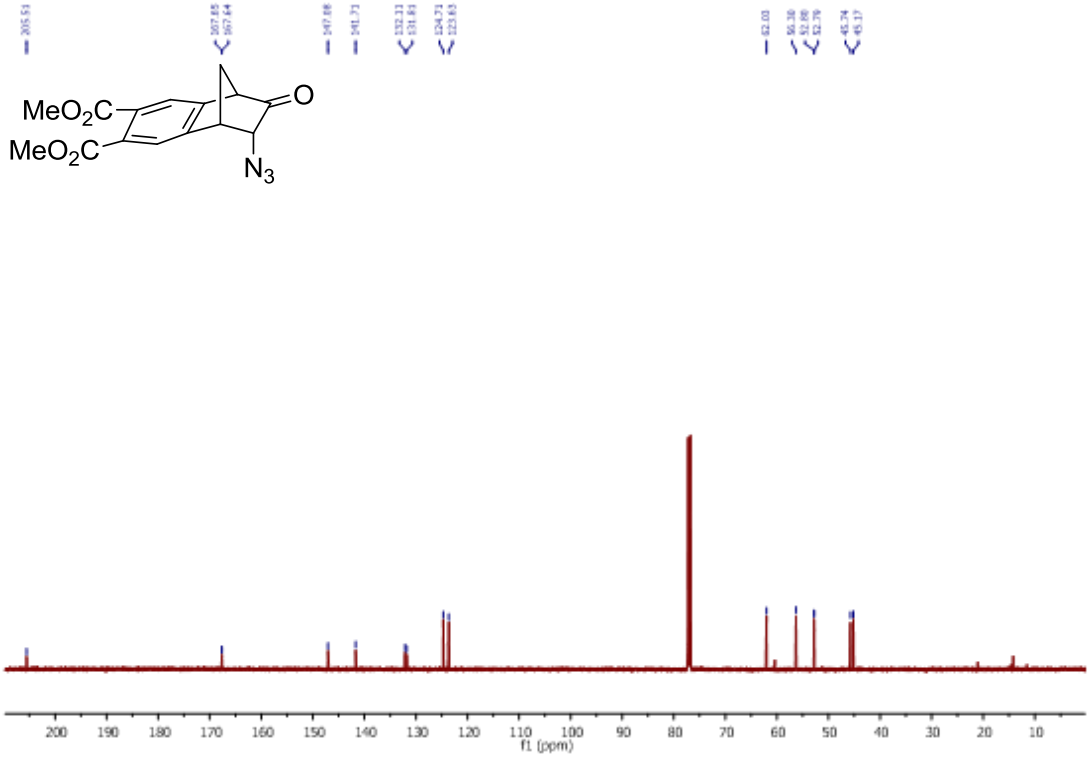
Şekil 7.29. Naftalin türevi **54**'ün 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



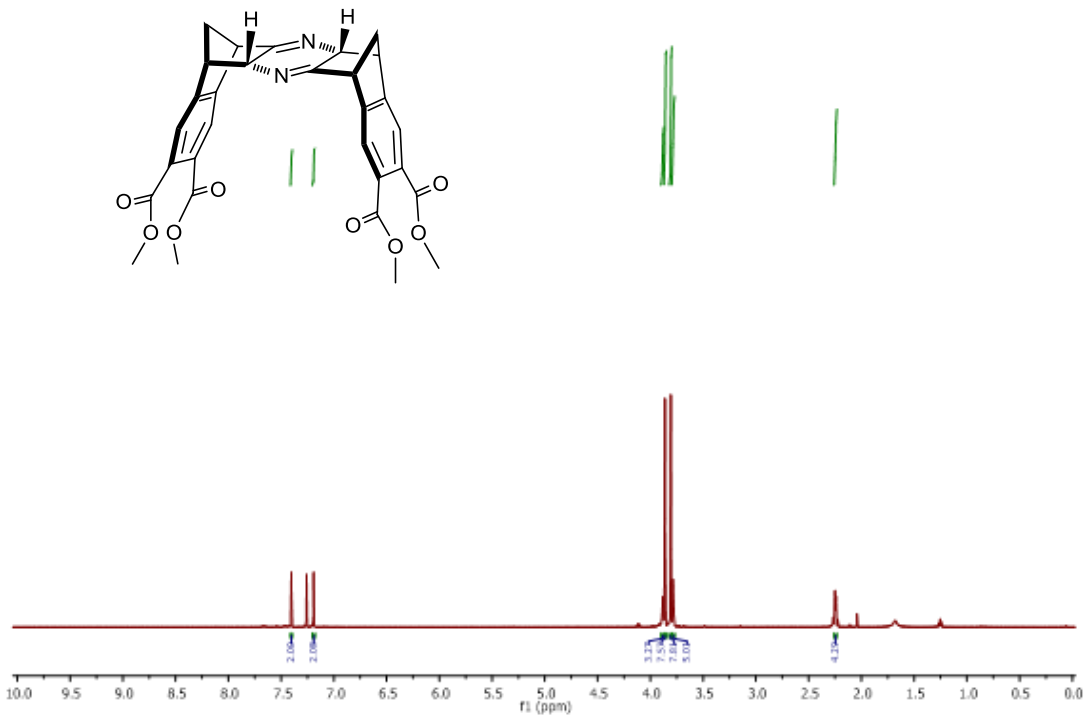
Şekil 7.30. Naftalin türevi **54**'ün 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



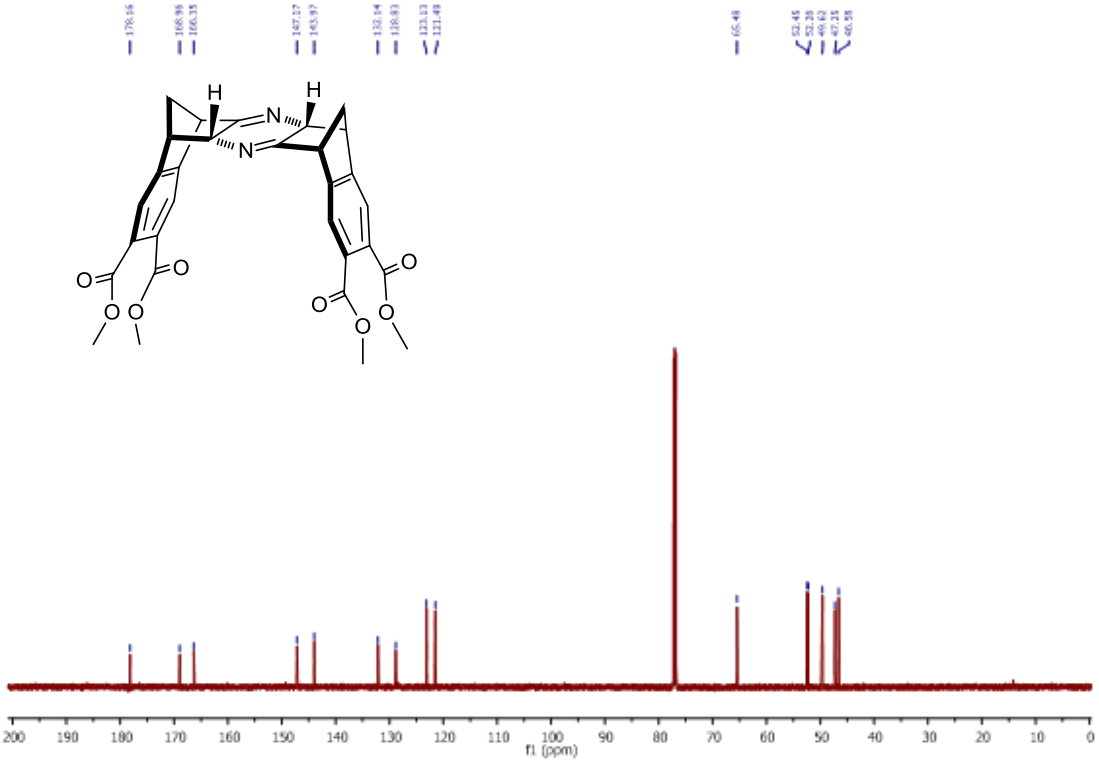
Şekil 7.31. α-azido keton **55**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



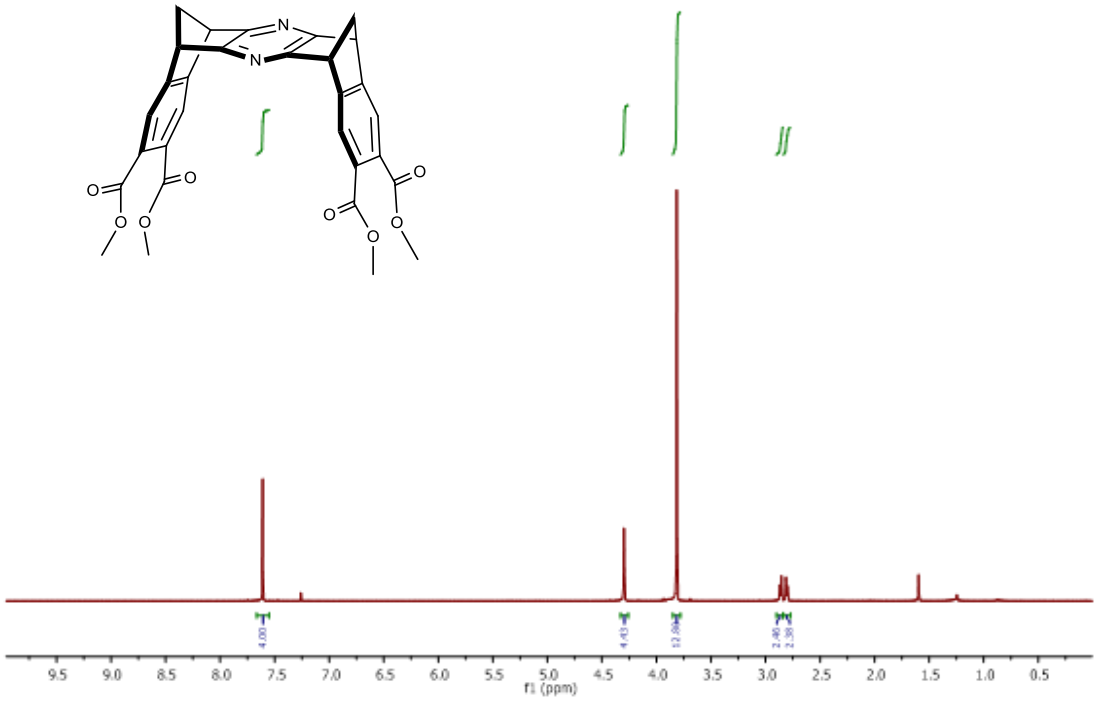
Şekil 7.32. α-azido keton **55**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



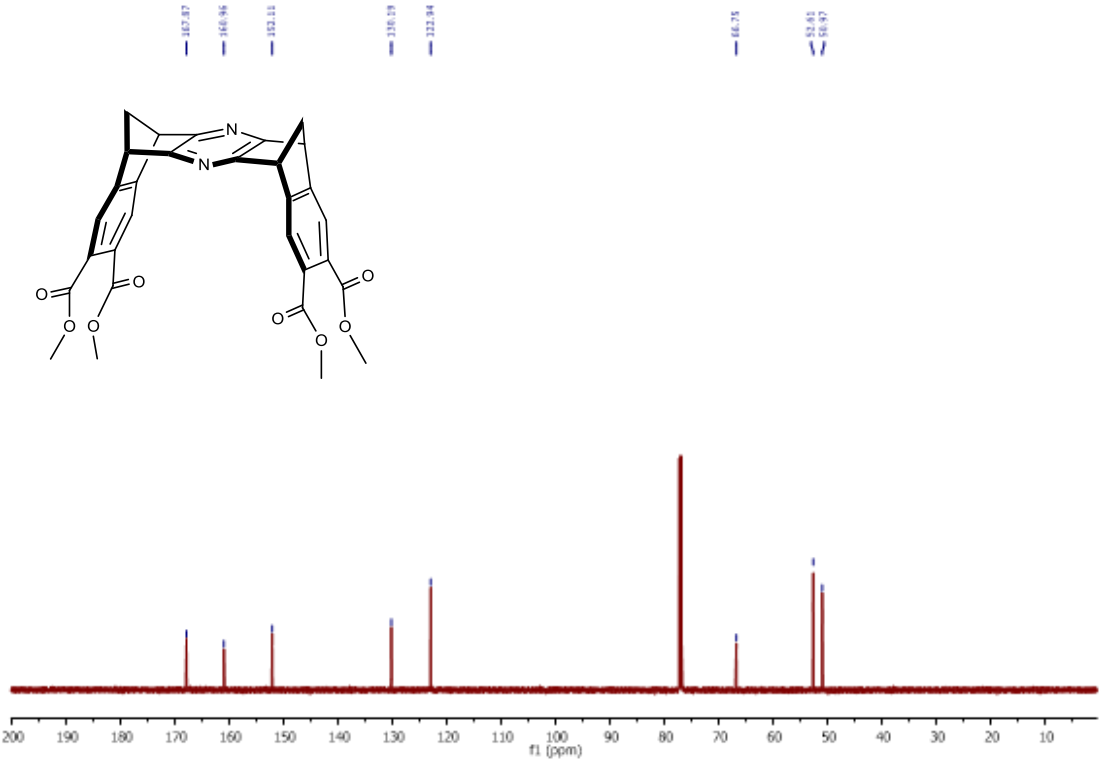
Şekil 7.33. ***syn*-57**'nin 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



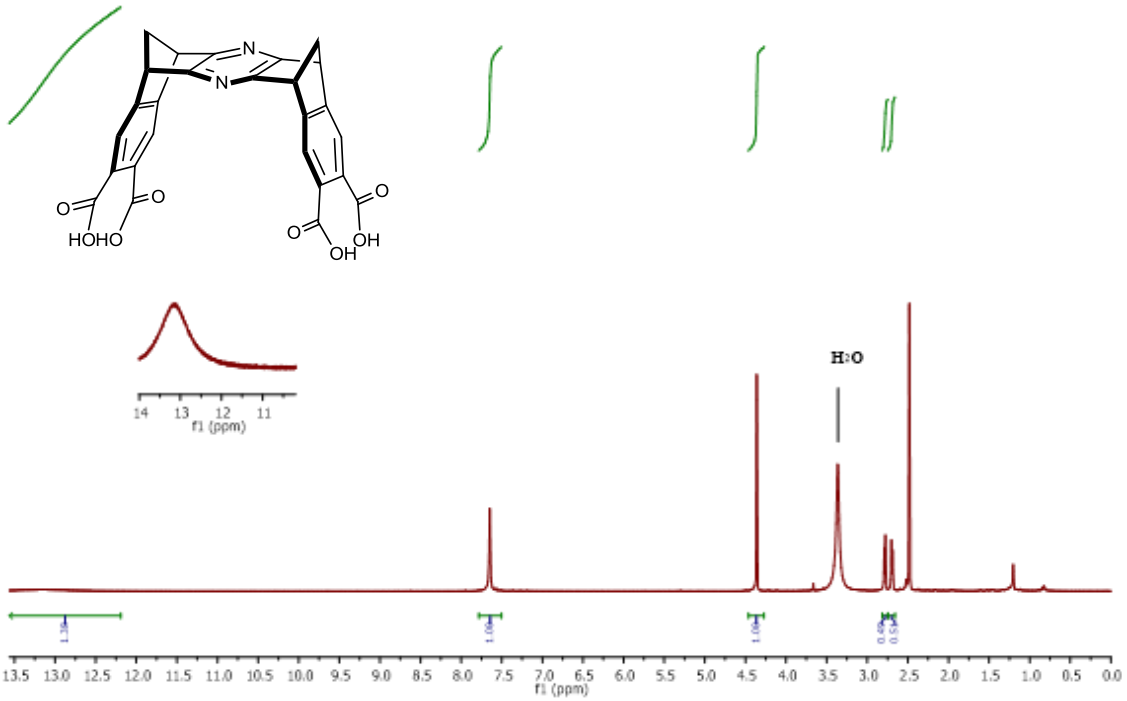
Şekil 7.34. ***syn*-57**'nin 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



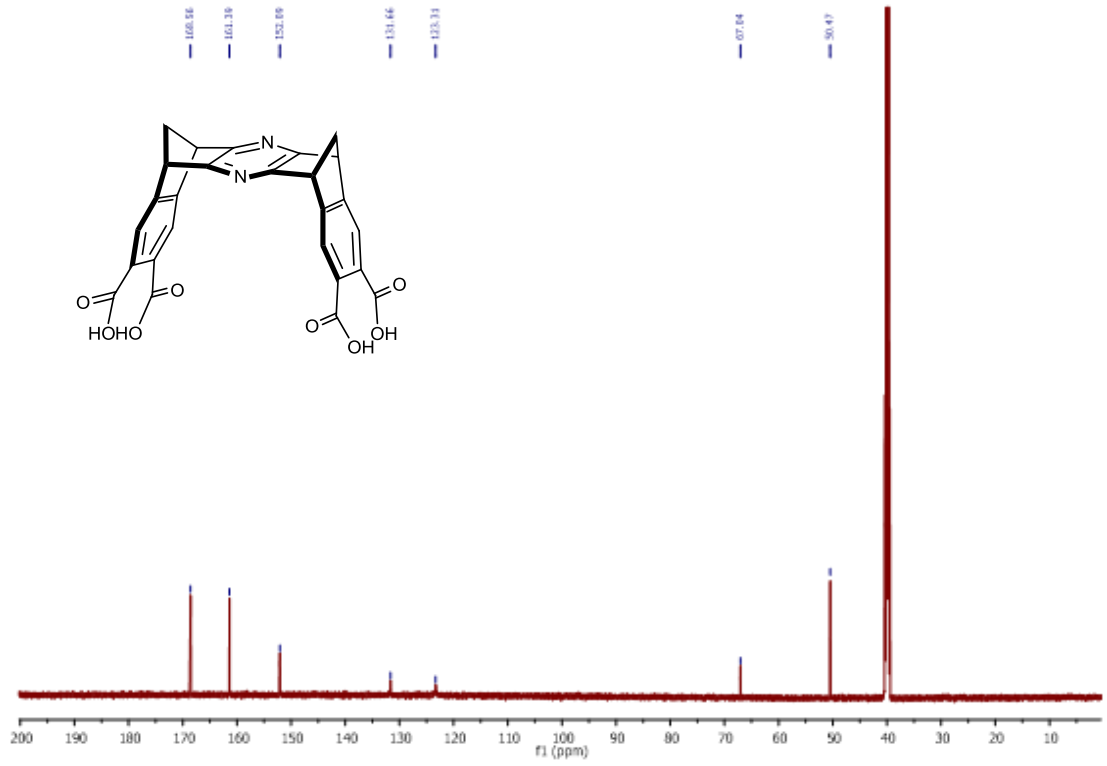
Şekil 7.35. ***syn*-29**'un 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



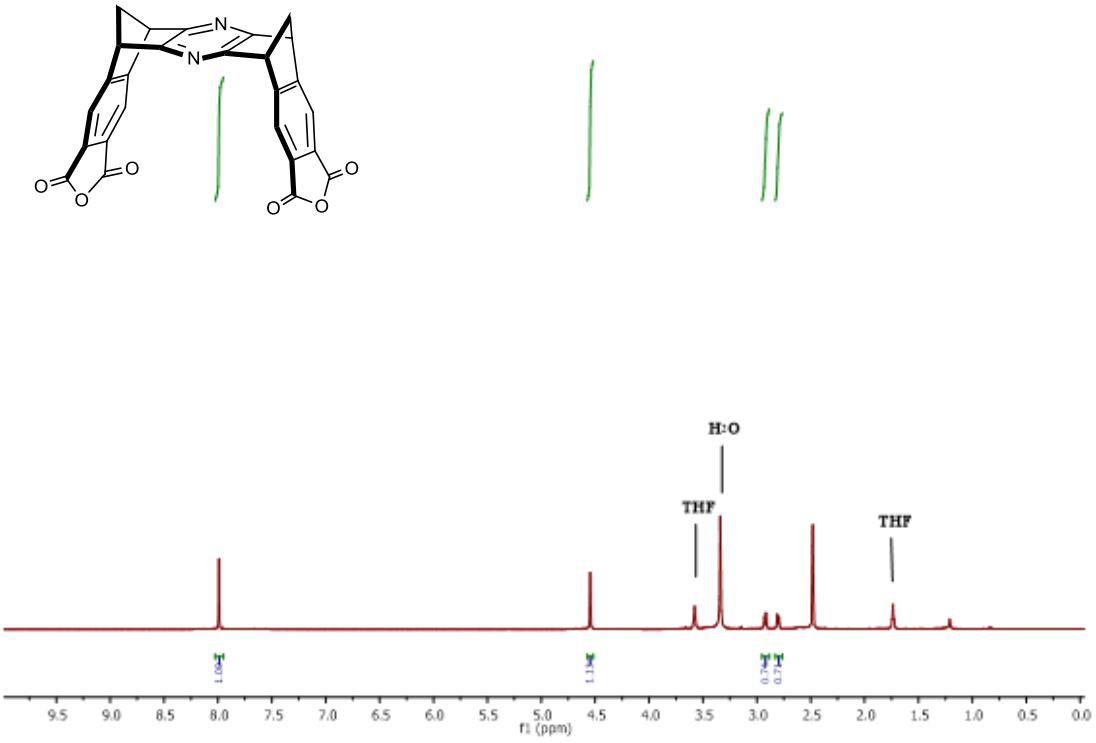
Şekil 7.36. ***syn*-29**'un 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



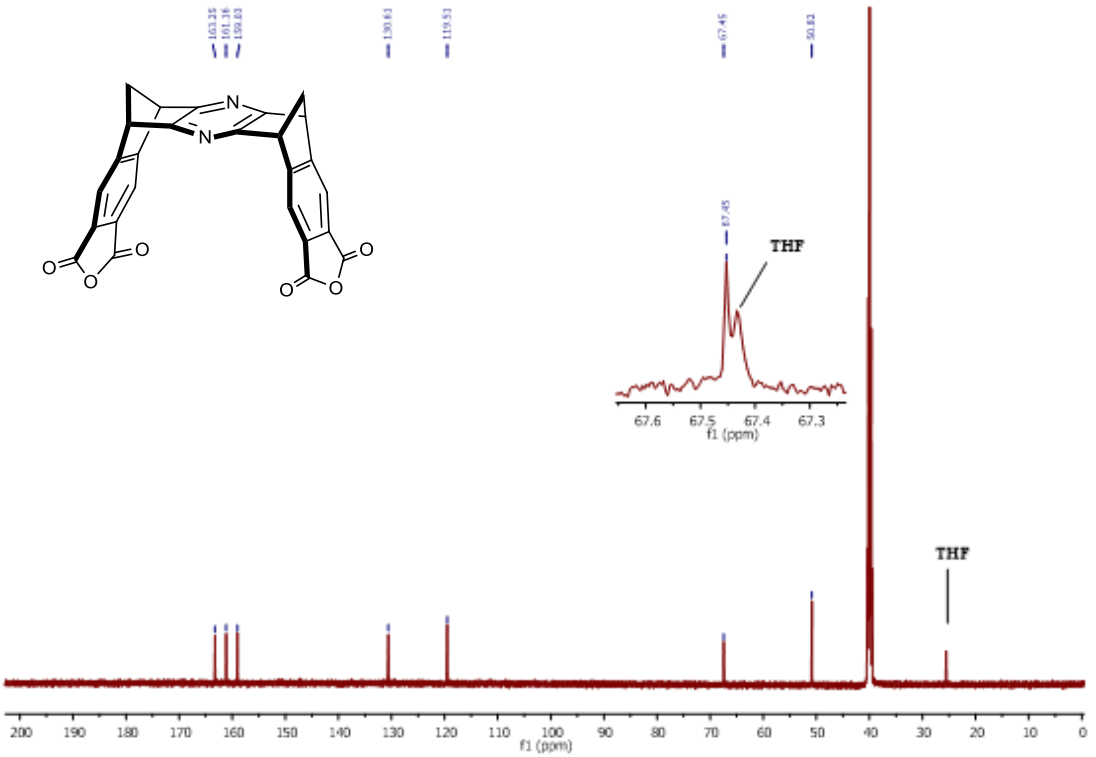
Şekil 7.37. Tetra asit ***syn*-58**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



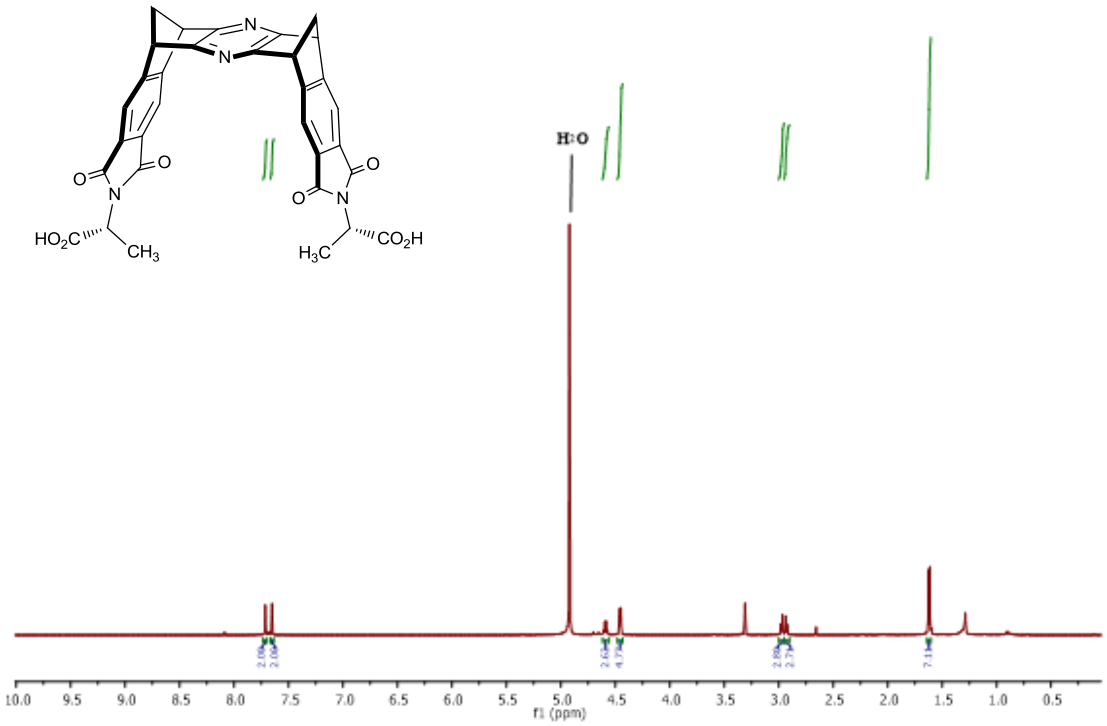
Şekil 7.38. Tetra asit ***syn*-58**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



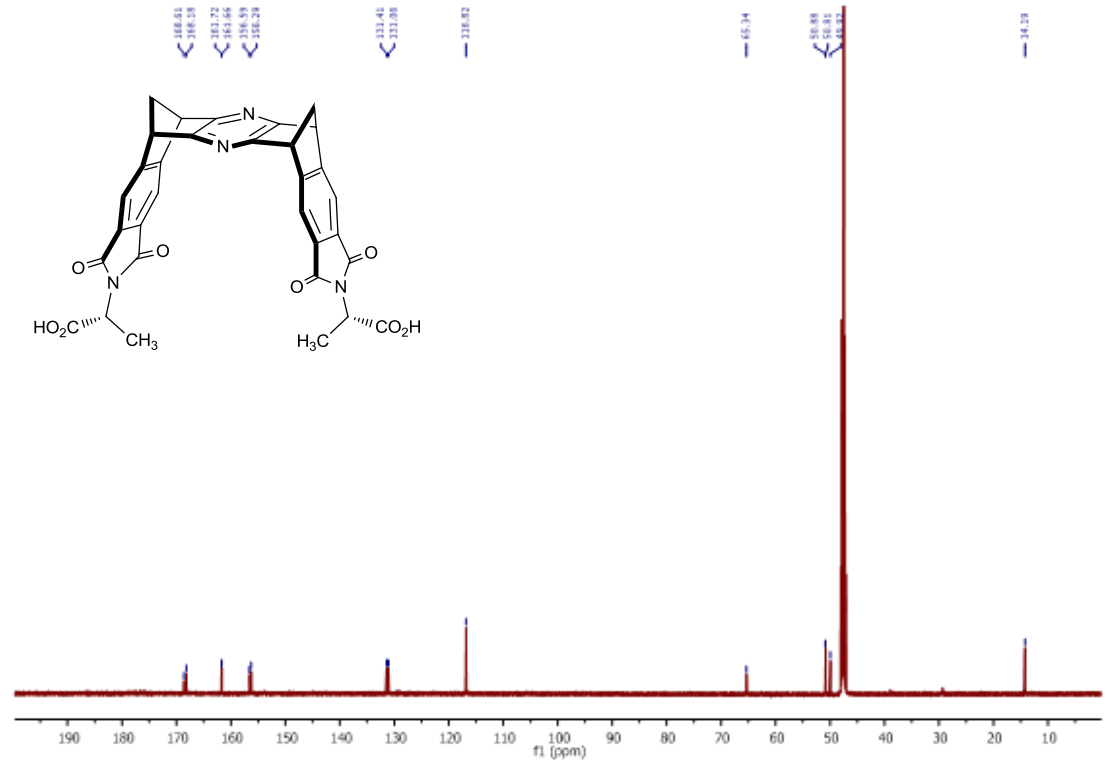
Şekil 7.39. Bisanhidrit ***syn*-59**'un 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



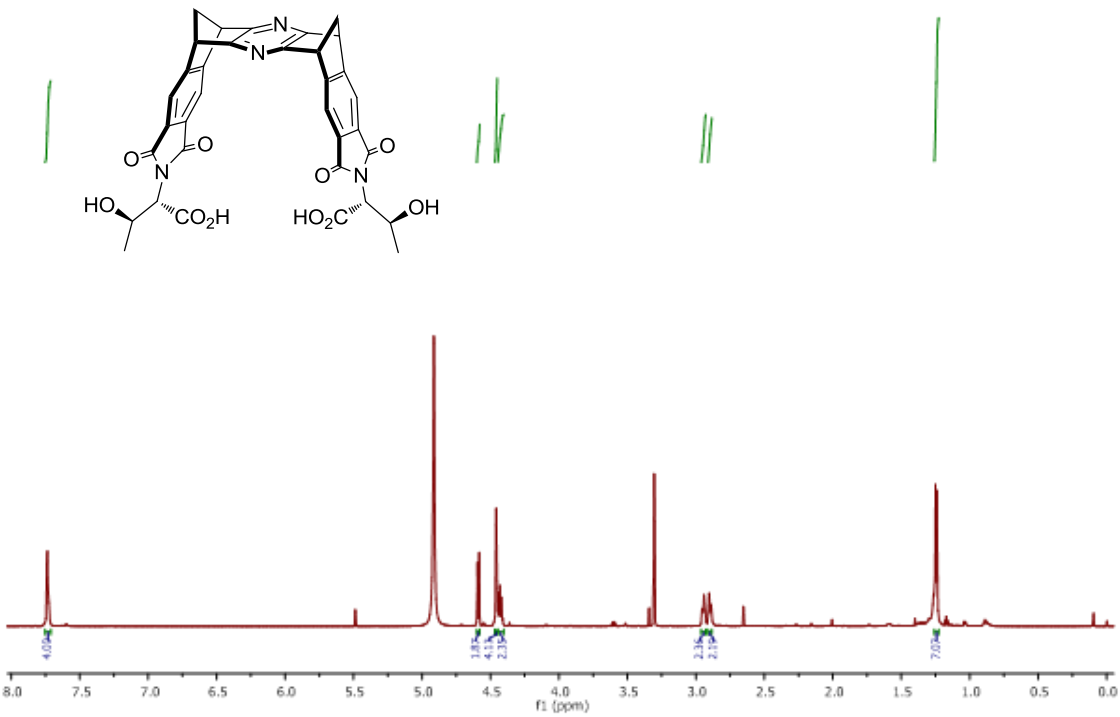
Şekil 7.40. Bisanhidrit ***syn*-59**'un 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



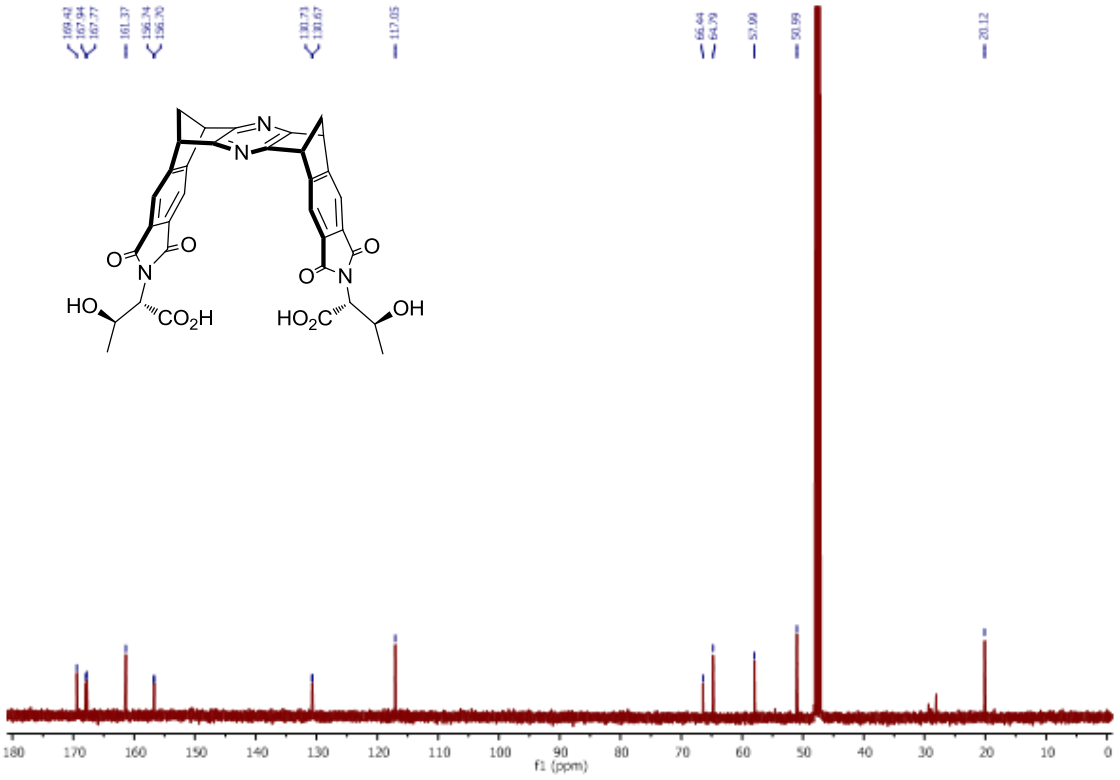
Şekil 7.41. Bisimid alanin ***syn*-60**'ın 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



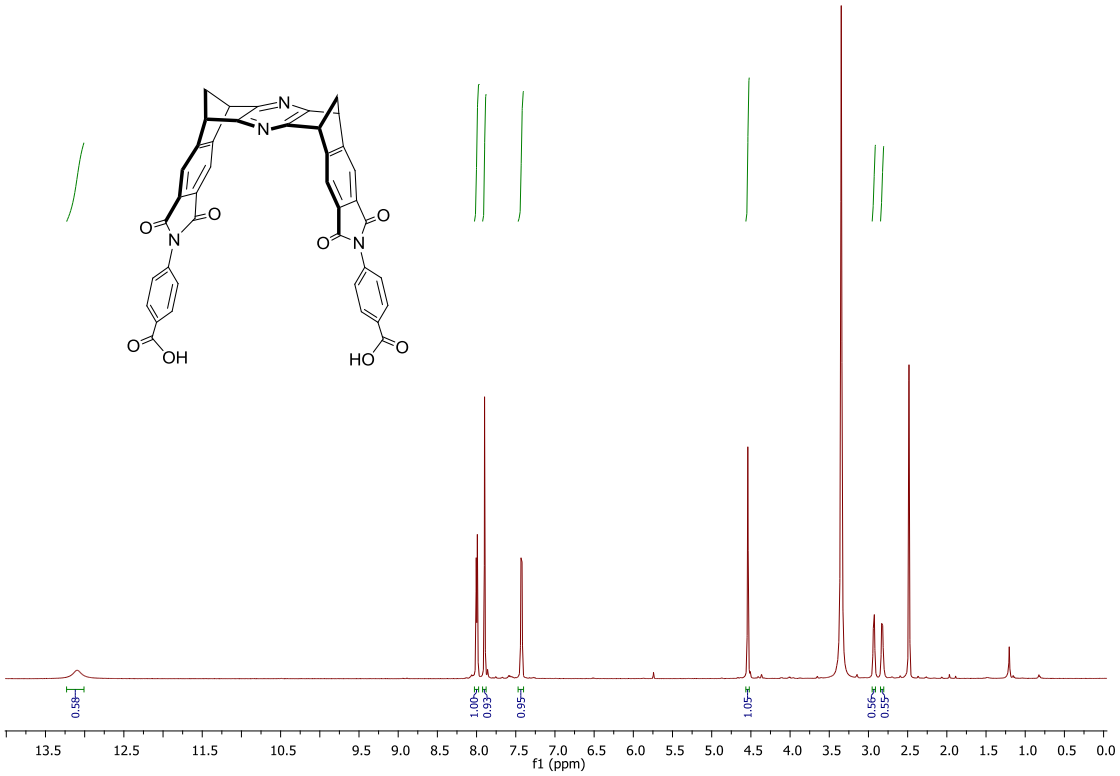
Şekil 7.42. Bisimid alanin ***syn*-60**'ın 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



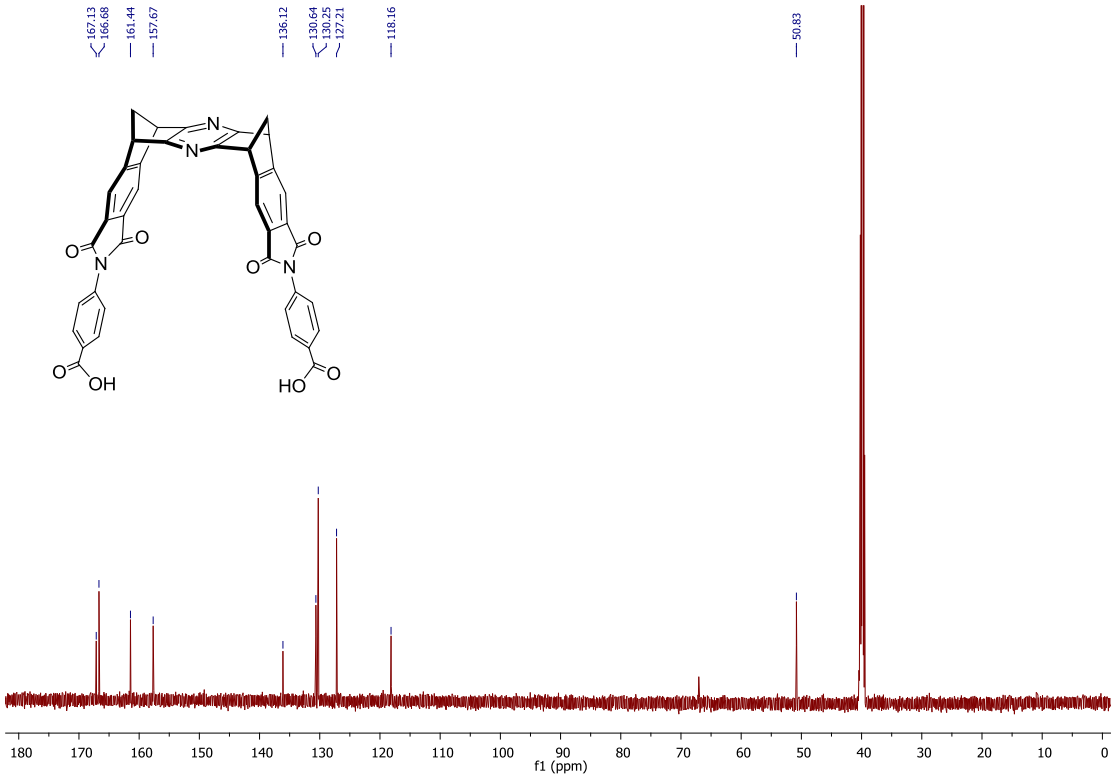
Şekil 7.43. Bisimid Threonin ***syn*-61**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 7.44. Bisimid Threonin ***syn*-61**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 7.45. Bisimid benzoikasit ***syn*-62**'in 600 MHz ^{1}H NMR Spektrumu



Şekil 7.46. Bisimid benzoikasit ***syn*-62**'in 150 MHz ^{13}C NMR Spektrumu

7.2. EK.2. : *syn*-57 VE *anti*-57'NİN RELATİF ENERJİ HESAPLAMALARI

Computations at the B3LYP/6-311G(d,p) level:

***syn*-57**

E= -1870,6011231 a.u., number of negative frequencies = 0

0 1

C	2.43270200	1.01962300	-1.53764600
C	2.94128800	1.54422100	-0.34017100
C	4.30516800	0.91335200	-0.12118600
C	4.06830200	-0.58476300	0.22697200
C	3.39187600	-1.09509000	-1.05347100
C	3.47312700	0.04065500	-2.07039800
N	3.25387800	-0.87133700	1.41169200
C	2.67767200	-1.99605300	1.33356700
C	2.74104100	-2.92661600	0.11491200
N	2.72640300	-2.16980600	-1.13834200
C	1.62895900	-2.58410700	2.27787900
C	0.31498900	-2.25621100	1.57829000
C	0.27424400	-3.03015200	0.40805600
C	1.53835200	-3.87342400	0.38490700
C	4.77233600	0.75405400	-1.59799400
C	1.73957100	-4.09414100	1.91416800
C	2.19241700	2.42974300	0.41162700
C	0.91649600	2.80332400	-0.04147300
C	0.39439900	2.24141500	-1.22095300
C	1.16444600	1.34919100	-1.97763300
C	-0.77741100	-2.90252400	-0.47947000
C	-1.83887700	-2.03701100	-0.16303200
C	-1.82030400	-1.30995600	1.04176900
C	-0.71201600	-1.38501400	1.89477300
O	-2.88242400	0.63331100	1.96846800
C	-1.00716900	2.47170800	-1.70911100
C	-2.91736700	-1.79596900	-1.16746000
O	-4.12152300	-1.19415400	1.50538000
C	-5.30815600	-0.47639100	1.88211200
O	-3.58460000	-0.79021100	-1.24046200
O	-3.04009100	-2.82175200	-2.03564100
C	-3.99985800	-2.63021000	-3.09014300
C	0.18427500	3.89175500	0.67839300
O	-0.51946800	4.71853000	0.15297300
O	0.45436700	3.88089500	2.00202200
C	-0.17673300	4.92106800	2.76754800
C	-2.97712000	-0.48367100	1.52496400
O	-1.29868500	2.61324200	-2.87283800
O	-1.88832400	2.39778800	-0.70643700
C	-3.26659100	2.62466400	-1.05032300
H	4.97362700	1.43199800	0.56354500

H	5.04294600	-1.07769600	0.34642300
H	3.37665700	-0.26071400	-3.11049600
H	3.66626400	-3.51794700	0.15605900
H	1.72032900	-2.27729900	3.31685000
H	1.51230400	-4.75718300	-0.24989300
H	4.92869700	1.71066500	-2.09814400
H	5.66789500	0.13506600	-1.70281900
H	0.94666500	-4.69198500	2.36539300
H	2.71202300	-4.52822000	2.16222500
H	2.57161600	2.85004100	1.33361500
H	0.74418200	0.93163100	-2.88425600
H	-0.79862600	-3.44925800	-1.41241200
H	-0.69550900	-0.78376600	2.79565500
H	-5.54500000	0.27189600	1.12366100
H	-5.17291000	0.01373700	2.84677800
H	-6.09675000	-1.22388800	1.93432900
H	-4.99823900	-2.48727600	-2.67450500
H	-3.95928600	-3.53836100	-3.68729300
H	-3.73659800	-1.75978700	-3.69290300
H	0.11811600	5.90425600	2.39708700
H	0.16360600	4.77611700	3.79054900
H	-1.26198600	4.82830300	2.70795900
H	-3.38020500	3.60918600	-1.50630300
H	-3.80183000	2.56667800	-0.10621200
H	-3.61433000	1.84979700	-1.73290700

***anti*-57**

E= -1870.5409412 a.u., number of negative frequencies = 0

0 1

C	2.81470400	-0.09469800	1.55268100
C	2.80850300	1.12236400	0.84830100
C	1.52901800	1.84789600	1.22030900
C	0.31398500	1.07829300	0.61566000
C	0.52934900	-0.32217400	1.18688700
C	1.51260600	-0.14749200	2.35419500
N	-0.05661200	1.17081000	-0.79161200
C	-0.37932400	0.05878200	-1.31122300
C	-0.17365500	-1.34145500	-0.73644700
N	0.20940100	-1.43318900	0.66750500
C	-1.35090200	-0.11679000	-2.48617100
C	-2.66253500	-0.15697900	-1.69886100
C	-2.66983800	-1.36655600	-0.98149800
C	-1.39317700	-2.10514200	-1.33932000
C	1.37053200	1.36123700	2.69537100
C	-1.21946600	-1.62950900	-2.81680700
C	3.83114900	1.42450100	-0.02944900
C	4.89046100	0.51356800	-0.19854000
C	4.87412200	-0.71817900	0.48155600

C	3.81460800	-1.02705500	1.34949000
C	-3.71893700	-1.67077800	-0.13473100
C	-4.78498900	-0.76500800	-0.00917400
C	-4.74983200	0.46530700	-0.68971100
C	-3.67812600	0.76655500	-1.54518500
H	1.50608000	2.92121900	1.04068300
H	-0.55886200	1.50222800	1.13507600
H	1.45439900	-0.89027700	3.14565800
H	0.69523000	-1.77160800	-1.25716600
H	-1.28177600	0.62000500	-3.28243000
H	-1.37988300	-3.17697800	-1.15241600
H	2.17188400	1.71461800	3.34564200
H	0.40450100	1.62382800	3.13181300
H	-2.02125200	-1.97796500	-3.46861100
H	-0.25375700	-1.90542200	-3.24580300
H	3.80485600	2.33761600	-0.61165900
O	-6.11447500	2.29965000	-1.39732500
C	5.86686500	-1.83846000	0.24923400
H	3.78900800	-1.99714100	1.83069900
H	-3.75485900	-2.59964500	0.42137800
C	-5.94179900	-1.23661800	0.81676800
O	-6.16883500	1.67020000	0.76448900
H	-3.67012300	1.71892000	-2.06051900
C	-7.14260000	2.69893200	1.01264100
O	-5.83257600	-1.89519400	1.82222500
O	-7.12639300	-0.92089700	0.25687200
C	-8.28933400	-1.34249600	0.99048600
C	5.94118600	0.77349000	-1.23819200
O	6.33239500	-0.08596900	-1.98132000
O	6.43178500	2.03556300	-1.38009200
C	6.42959100	3.00680100	-0.32360500
C	-5.76283900	1.55384300	-0.51600300
O	5.49112300	-2.91033400	-0.13757700
O	7.17067800	-1.66944100	0.56640600
C	7.66585700	-0.48886000	1.20400900
H	-8.05017900	2.51214100	0.43634100
H	-6.74336600	3.67648900	0.73862600
H	-7.34760000	2.65324500	2.07984100
H	-8.30856800	-0.87438800	1.97608300
H	-9.14046900	-1.02089200	0.39461500
H	-8.29184400	-2.42649600	1.11221400
H	7.40046800	3.50086600	-0.36459700
H	5.64555500	3.74799900	-0.49168300
H	6.29216100	2.54864100	0.65638700
H	8.55223100	-0.80039600	1.75499400
H	7.95666800	0.25499100	0.45884600
H	6.93924800	-0.06347700	1.89928600

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Evren CÜCÜ

Doğum yeri : Tuzluca / IĞDIR

Doğum tarihi : 1989

Medeni hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Adres :Buğday pazarı mah. Beşkavaklar cad. No:22/Daire:4 Merkez / ÇANKIRI

Tel : 0537 735 88 36

E-posta : evrencucu@gmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve yıl)

Lise : Orhan Cemal Fersoy Lisesi 2007 Küçükçekmece / İSTANBUL

Lisans :Atatürk Üniversitesi 2014 Merkez / ERZURUM

Uluslararası Kongreler:

E.Cucu, E.Dalkilic. Synthesis of Novel Molecular Clip Based on Norbornadiene Framework, 8. International Drug Chemistry Conference, Kemer/Antalya February 27-March 01 2020 (Short Oral Presentation)