

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ \* FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BENZEN KAYNAŞMIŞ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN  
REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS**

**Kimyager Arzu DEMİŞ**

**Anabilim Dalı: Kimya**

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Selahaddin GÜNER**

**KOCAELİ, 2011**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ\*FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BENZEN KAYNAŞMIŞ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN  
REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Arzu DEMİŞ**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 30 Haziran 2011**

**Tezin Savunulduğu Tarih: 16 Eylül 2011**

**Tez Danışmanı  
Yrd.Doç.Dr.Selahaddin GÜNER**

(.....*Selâhaddin Güner*.....)

**Üye  
Doç.Dr.Asgar KAYAN**

(.....*A. Kayan*.....)

**Üye  
Yrd.Doç.Dr.Yusuf ATALAY**

(.....*Yusuf Atalay*.....)

**KOCAELİ, 2011**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin yöneticiliğini yapan ve hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Selahaddin GÜNER'e (Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi), hayatım boyunca benden hiçbir şeyi esirgemeyen, büyük bir fedakarlık ve anlayış göstererek attığım her adımda yanımda olan canım annem Fener DEMİŞ ve babam Ekrem DEMİŞ'e, bana her zaman destek olan ağabeyim Murat DEMİŞ'e, dünyanın en tatlı kardeşi Diğdem DEMİŞ'e, başta Merve İLTER, Fatma KOÇAK İLGEN olmak üzere çalışmalarım sırasında yardımcı olan arkadaşlarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmada elde edilen bileşiklerin analizlerinin kısıtlı bir süre içinde yetişmesinde yardımcı olan uzman İlker ÜN'e ( Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü) ve analizlerin yapıldığı Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne yardımları için teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	viii
BÖLÜM 1.GİRİŞ .....	1
1.1. Benzen Kaynaşmış Heterohalkalı Bileşikler .....	1
1.1.1. Benzen kaynaşmış heterohalkalı bileşiklerin sentezi .....	3
1.1.2. Palladyum katalizörlüğünde molekül içi aril eterleşmesi ile.....	3
1.1.3. Halka kapanması metodu ile .....	5
1.1.4. Fenollerin kuaterner amonyum tuzları katalizörlüğünde alkillendirilmesi ile7	
1.2. Siklokatılma Reaksiyonları .....	9
1.2.1. 1,3- Dipolar siklokatılma reaksiyonları .....	10
1.2.2. Nitronların 1,3- dipolar siklokatılma reaksiyonları .....	12
1.3. Alkollerin Mesilatlarla ve Tosilatlarla Dönüştürülmesi .....	14
1.3.1. $S_N^2$ Tepkimesi.....	16
1.3.2. $S_N^2$ Tepkimelerinde mesilatlar ve tosilatlar.....	17
1.3.3. Alkollerin p-toluensülfonik asit ile Kobalt (II) katalizörlüğünde tosillendirilmesi .....	18
1.4. Alkollerin Alkil Halojenürlere Dönüştürülmesi.....	20
1.4.1. Alkollerin HX ile tepkimelerinin mekanizmaları.....	20
1.4.2. Alkollerin $PBr_3$ veya $SOCl_2$ ile tepkimelerinden alkil halojenürlerin elde edilmesi .....	22
BÖLÜM 2. DENEYSEL ÇALIŞMA .....	25
2.1. Fenilhidroksilamin'in Sentezi .....	25
2.2. N-(substituefenil)-C-(substituefenil)Nitronların Sentezi.....	25
2.2.1. N-fenil-C-fenilnitron, [1a].....	25
2.2.2. N-fenil-C-(p-metilfenil)nitron, [1b] .....	26
2.2.3. N-fenil-C-(p-metoksifenil)nitron, [1c] .....	26
2.2.4. N-fenil-C-(p-klorofenil)nitron, [1d] .....	26
2.2.5. N-fenil-C-(p-nitrofenil)nitron, [1e] .....	27
2.2.6. N-fenil-C-(p-metiltiyofenil)nitron, [1f].....	27
2.2.7. N-metil-C-(p-dimetilaminofenil)nitron, [1g] .....	27
2.3. Cis-2-büten-1,4-diol ile Katılma Reaksiyonları .....	28
2.3.1. (2,3-difenilizoksazolidin-4,5-di-il)dimetanol, [2a] .....	28
2.3.2. [3-(4-metilfenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2b] .....	29
2.3.3. [3-(4-metoksifenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2c].....	29
2.3.4. [3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2d] .....	30
2.3.5. [3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2e].....	31
2.3.6. {3-[4-(metiltiyofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]}dimetanol, [2f].....	32
2.3.7. {3-[4-(dimetilamino)fenil]-2-metilizoksazolidin-4,5-di-il}dimetanol, [2g] 33	

2.4. Tosillendirme Reaksiyonları .....	34
2.4.1. 4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2,3-difenilizoksazolidin, [3a].....	34
2.4.2. 3-(4-metilfenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin, [3b] .....	35
2.4.3. 3-(4-klorofenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin, [3c],[3d].....	35
2.4.4. 3-(4-nitrofenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin, [3e], [3f].....	37
2.5. Halojenlendirme Reaksiyonları .....	38
2.5.1. 4,5-bis(klorometil)-2,3-difenilizoksazolidin, [4a].....	38
2.5.2. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin(1), [4b].....	38
2.5.3. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin(2), [4c].....	39
2.5.4. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin(1), [4d].....	40
2.5.5. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin(2), [4e].....	40
2.6. Halkalaşma Reaksiyonları .....	41
2.6.1. 2,3-difenil-2,3,3a,4,11,11a-heksahidro[1,6]benzodioksosino[3,4-d]izoksazol, [5a].....	41
2.6.2. 3-(4-klorofenil)-2-fenil-2,3,3a,4,11,11a-heksahidro[1,6]benzodioksosino [3,4-d]izoksazol, [5b] .....	42
2.6.3. 3-(4-metilfenil)-2-fenil-2,3,3a,4,11,11a-heksahidro[1,6]benzodioksosino [3,4-d]izoksazol, [5c] .....	43
BÖLÜM 3. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	44
KAYNAKLAR.....	50
EKLER .....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	83

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: 2,5-dihidro-1,6-benzodioksosin .....	1
Şekil 1.2: Dibenzo[1,4]dioksosinlerin yapısı .....	1
Şekil 1.3: <i>Penicillium sp</i> bileşiğinin yapısı .....	2
Şekil 1.4: Muskarinik M3 reseptörü olarak etkinlik gösteren benzodioksepin türevi .	2
Şekil 1.5: 3,3,4,4-tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioksosin-8-karbaldehit....	3
Şekil 1.6: Molekül içi aril eterleşmesinin mekanizması; Template: Aromatik/ Şeker; L: Ligand.....	4
Şekil 1.7: Dibenzo[1,4]dioksosin bileşiğinin palladyum katalizörlüğünde sentezi, R: H, Me; X: Br, I.....	5
Şekil 1.8: Palladyum katalizli C-O bağ oluşumunda kullanılan ligandlar; L1: BINAP, L2: DPPF .....	5
Şekil 1.9: 1,4-benzodioksepin türevlerinin rutenyum katalizörlüğünde sentezi; (i) BuOK, DMSO, oda sıcaklığı, 6 saat; (ii) alil bromür, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , aseton, reflaks,10 saat; (iii) katalizör, C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , benzen, 55 °C.....	6
Şekil 1.10: 2,5-dihidro-1,6-benzodioksosin sentezi; (i) alil bromür, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , aseton, reflaks, 18-24 saat; (ii) katalizör, C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 55 °C .....	6
Şekil 1.11: Halka kapanma reaksiyonlarında kullanılan katalizörlerin yapıları .....	7
Şekil 1.12: Kuaterner amonyum tuzları katalizörlüğünde alkilendirme reaksiyonları; a: H, b:CHO .....	8
Şekil 1.13: Siklokatılma reaksiyonlarının gösterimi.....	9
Şekil 1.14: Siklokatılma reaksiyon mekanizması .....	9
Şekil 1.15: Alil tip 1,3-dipol gösterimi; b=N, O, S.....	11
Şekil 1.16: Propargil-allenil tip 1,3 dipol gösterimi; b= N .....	11
Şekil 1.17: Siklokatılma reaksiyonlarında kullanılan bazı dipoller .....	11
Şekil 1.18: Aldo/keto nitron, halkalı nitron yapıları .....	12
Şekil 1.19: Halkalı olmayan nitronlarda E- ve Z- gösterimi.....	12
Şekil 1.20: Nitronun kanonik yapıları.....	13
Şekil 1.21: 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile izoksazolidin halkası oluşumu..	13
Şekil 1.22: Nitronların monosubstitue alkenler ile reaksiyonundan oluşabilecek ürünler.....	14
Şekil 1.23: Etanolün metansülfonil klorür ve p-toluensülfonil klorür ile reaksiyonu	14
Şekil 1.24: Alkolün alkil metansülfonata dönüşümünün mekanizması.....	15
Şekil 1.25: Mesil ve tosil grupları ile alkil mesilat ve alkil tosilat yapılarının gösterimi .....	15
Şekil 1.26: S <sub>N</sub> <sup>2</sup> tepkimesi mekanizması .....	16
Şekil 1.27: S <sub>N</sub> <sup>2</sup> tepkimesi geçiş hali .....	17
Şekil 1.28: Alkil sülfonatların nükleofilik yer değiştirme tepkimesi.....	17
Şekil 1.29: Alkil sülfonatların, alkollerle nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinin uygulanmasında kullanımı .....	18
Şekil 1.30: Alkollerin Kobalt(II) katalizörlüğünde p-toluensülfonik asit ile tosillendirilmesi; R=alkil, aril; R' = alkil, H.....	19
Şekil 1.31: 4-metoksibenzil alkolün tosillendirilmesi.....	19
Şekil 1.32: Alkollerin alkil halojenürler ile reaksiyonları.....	20

Şekil 1.33: Alkollerin HX ile tepkimelerinde S <sub>N</sub> <sup>1</sup> reaksiyon mekanizması.....	21
Şekil 1.34: Alkollerin S <sub>N</sub> <sup>2</sup> reaksiyonu .....	21
Şekil 1.35: Alkollerin fosfor tribromürle tepkimesi.....	22
Şekil 1.36: Alkil dibromofosfit oluşumu .....	22
Şekil 1.37: Bromür iyonunun HOPBr <sub>2</sub> ile yer deęiřtirmesi.....	23
Şekil 1.38: Tiyonil klorür ile alkil halojenür oluşumu .....	23
Şekil 1.39: Amin ile tuz oluşum tepkimesi .....	23
Şekil 1.40: Alkollerden tiyonil klorür ile alkil halojenür elde edilmesi mekanizması .....	24
Şekil 3.1: Nitronlarda E- ve Z- izomer gösterimi .....	44
Şekil 3.2: Nitronun kanonik yapıları .....	44
Şekil 3.3: Halkalı olmayan nitronların alkenlerle etkileşmesiyle diastereomerik izomer oluşumu.....	45
Şekil 3.4: Fenilhidroksilamin'in elde edilmesi .....	45
Şekil 3.5: N-Fenil-C-Aril nitron sentezi .....	46
Şekil 3.6: Nitronların Cis-2-büten-1,4-diol ile 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu	47
Şekil 3.7: İzoksazolidin ditosilat bileşiklerinin elde edilmesi.....	48
Şekil 3.8: İzoksazolidin diklorür bileşiklerinin elde edilmesi.....	48
Şekil 3.9: Benzodioksosin türevlerinin elde edilmesi .....	49

## SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR

1,3-DC	:	1,3-Dipolar siklokatılma
Mesil	:	Metansülfonil
Mesilat	:	Metansülfonat
Tosil	:	p-Toluensülfonil
Tosilat	:	p-Toluensülfonat



# BENZEN KAYNAŞMIŞ HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ

Arzu DEMİŞ

**Anahtar Kelimeler:** N-fenil-C-substituefenilnitronlar, 2-büten-1,4-diol, 1,3-dipolar siklokatılma, izoksazolidin, ditosilat, N-fenilhidroksilamin, benzen kaynaşmış heterohalkalı bileşikler, 1,2-dihidroksibenzen, benzodioksosin, benzodioksosino oksazol, infrared spektroskopisi(IR), nükleer magnetik rezonans spektroskopisi(NMR)

**Özet:** N-fenil-C-substitue-fenilnitronların 2-Büten-1,4-diol ile reaksiyonundan (3-substitüe fenil-2-fenilisoksazolidin-4,5-diil)dimethanol bileşikleri elde edildi. Bu bileşiklerin tosillendirilmesiyle karşılık gelen ditosilat bileşikleri elde edildi. Ditosilat bileşiklerinin halojenlendirilmesinden karşılık gelen dihalojenür bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerin 1,2-dihidroksibenzen ile reaksiyona sokulmasından benzodioksosino oksazol türevleri elde edildi. Ürünlerin yapıları IR, <sup>13</sup>C NMR ve <sup>1</sup>H NMR spektrumları ile belirlendi.

# OBSERVATION OF THE REACTIONS OF BENZO-FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Arzu DEMİŞ

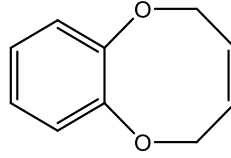
**Keywords:** N-Phenyl-C-substituted-phenylnitrones, 2-butene-1,4-diol, 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazolidine, ditosylate, N-phenyl hydroxylamine, Benzo-fused heterocyclic compounds, 1,2-dihydroxybenzene, benzodioxocine, benzodioxocino oxazole, infrared spectroscopy(IR), nuclear magnetic resonance spectroscopy(NMR).

**Abstract:** The 1,3-dipolar cycloaddition reactions of N-Phenyl-C-substituted phenylnitrones with 2-butene-1,4-diol yield (3-substituted-phenyl-2-phenylisoxazolidine-4,5-diyl)dimethanol. Tosylation of these compounds gave related ditosylate derivatives. Worked on the halogenations reactions of ditosylate compounds dihalogenated derivatives were obtained. In conclusion the dihalogenated compounds reacted to 1,2-dihydroxybenzene to form benzodioxocino oxazole derivatives. The structures of the products were determined by using IR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>1</sup>H NMR spectrums.

## BÖLÜM 1.GİRİŞ

### 1.1. Benzen Kaynaşmış Heterohalkalı Bileşikler

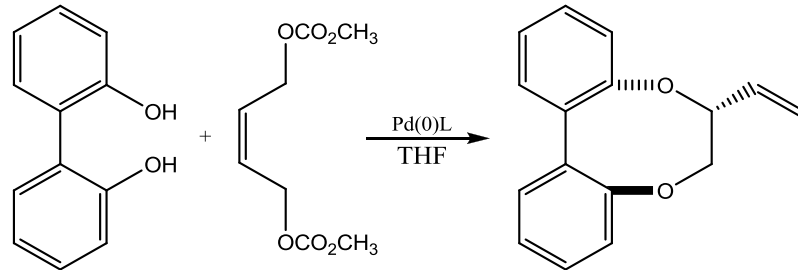
Benzen kaynaşmış dioksosin türevleri bazı doğal ürünlerde bulunan yapı birimleridir. Bununla birlikte biyolojik etkinlik göstermesi nedeniyle sağlık alanında ve biyolojik açıdan oldukça önemlidir. İlaç olarak kullanım alanına sahiptir.



Şekil 1.1: 2,5-dihidro-1,6-benzodioksosin

Benzen halkasına kaynaşmış heterohalkalı sistemler, yan zincir amino grubu içerdiğinde  $\beta$ -adrenerjik blokla özelliğine sahiptirler. Bu özellik, halkalı yapı benzodioksosin olduğunda yüksek etkinliğe sahiptir [1].

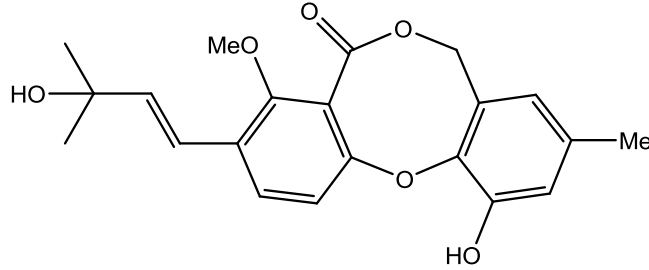
Brunow ve grubu (1995) dibenzodioksosin biriminin (Şekil 1.2) konsantre lignin yapılarından biri olduğunu göstermiş ve ligninlerin ana dallanma noktası olduğunu göz önünde bulundurmuşlardır. Daha sonra bu dibenzodioksosin lignin yapılarının ayrıca Norveç ladininin sekonder hücre duvarının iç kısmında da yer aldığını ortaya koymuşlardır.



Şekil 1.2: Dibenzo[1,4]dioksosinlerin yapısı

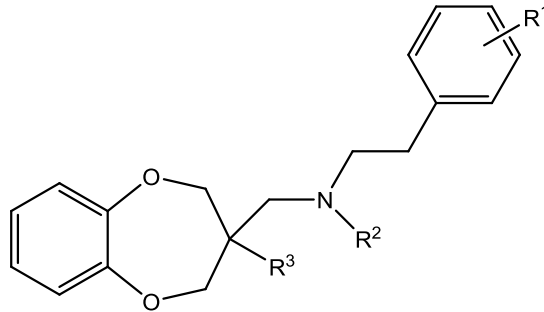
Fenolik dibenzodioksinlerin lignin modellerinin fotokimyasal davranışları üzerinde çalışmalar yapılmıştır [2].

Kök gelişim uyarıcısı olan *Penicillium sp* bileşiğinin (Şekil 1.3) yapısal incelenmesi benzodioksin halkasının olduğunu göstermiştir [3,4] .



Şekil 1.3: *Penicillium sp* bileşiğinin yapısı

Benzen kaynaşmış bir heterohalkalı yapı olan benzodioksepin türevleri (Şekil 1.4) muskarinik M3 reseptörü olarak yüksek etkinlik gösteren maddelerdir [5].

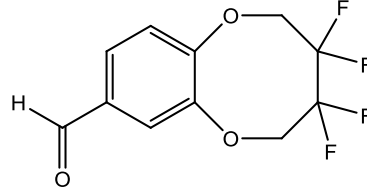


Şekil 1.4: Muskarinik M3 reseptörü olarak etkinlik gösteren benzodioksepin türevi

Muskarinik reseptörler merkezi sinir sisteminde ve periferel dokularda ifade edilmektedirler. M1-M5 olmak üzere alt sınıflara ayrılırlar. Muskarinik M3 reseptör de bu reseptörlerin alt sınıflarından biridir.

Muskarinik M3 türevlerinden yapı olarak farklı yeni bir bileşik sınıfının ortaya çıkarılması amacıyla araştırmalar yapılmıştır. Bu yeni bileşiklerin anti-muskarinik ilaçlar olarak yararlı olacağı düşünülmüştür. Bunun sonucunda muskarinik M3 reseptörü için yüksek etkinlik gösteren 1,5-benzodioksepin türevleri elde edilmiştir [5].

Florlu makrosiklikler ilaç ve endüstri kimyasında önemli rol oynamaktadır. (Babudri, 2007) Buna bağlı olarak 3,3,4,4-tetrafloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxosin-8-karbaldehit bileşiğinin sentezi ile ilgili yapılan çalışmalardan sonra tek kristal yapısı X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır [6] , (Şekil 1.5).



Şekil 1.5: 3,3,4,4-tetrafloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,6-benzodioxosin-8-karbaldehit

### 1.1.1. Benzen kaynaşmış heterohalkalı bileşiklerin sentezi

### 1.1.2. Palladyum katalizörlüğünde molekül içi aril eterleşmesi ile

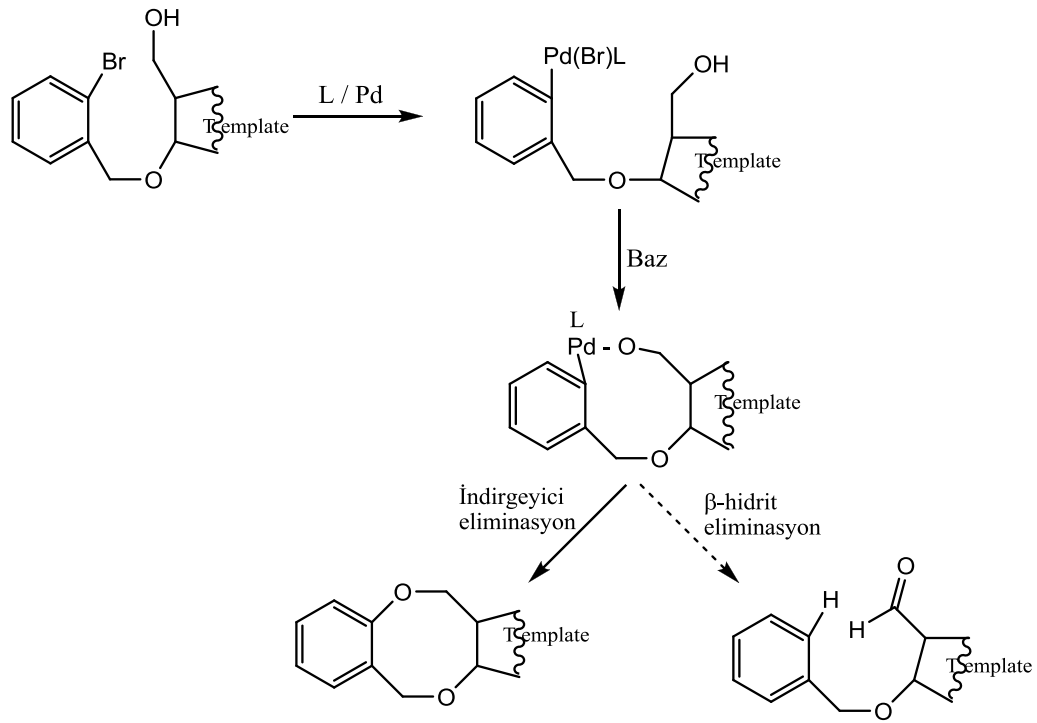
Aril halojenürlerin Palladyum aracılığı ile aminasyonu azot heterohalkalarının sentezi için çok yönlü ve etkili bir metod meydana getirmiştir. Aromatik eterleri oluşturmak üzere alkollerin katılması ile ilgili benzer bir proses ayrıca başarılı şekilde tespit edilmiştir.

Bu alandaki ilk çalışma Buchwold ve çalışma arkadaşları tarafından o-haloaril substitue alkollerin molekül içi eterleşmesi ile beş üyeliden yedi üyeliye kadar değişen halkalı eterlerin elde edilmesi üzerine olmuştur. Bununla birlikte bu metodun kullanımı ile 8 üyeli halkaların elde edilmesi ile ilgili bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Yapılan çalışmada bu konu üzerine odaklanılmıştır.

Molekül içi eterleşme ile 8 üyeli halkaların yapısına ilişkin elde edilen yaklaşımlar fluorinin, substitue fenollerin OH grubu ile nükleofilik aromatik substitusyonunu, nükleofilik oksijen işlevselliği taşıyan bromoallenlerin palladyum katalizörlüğünde halkalaşmasını ve bağlı alkil fonksiyonelliği ile substitue fenollerin palladyum eşliğinde halkalaşmasını içerir.

Bu metodlar fazlasıyla uzun ve birbirini izleyen reaksiyonları gerektirmekte ve reaksiyon ürünlerinin düşük verimde elde edilmesine neden olmaktadır.

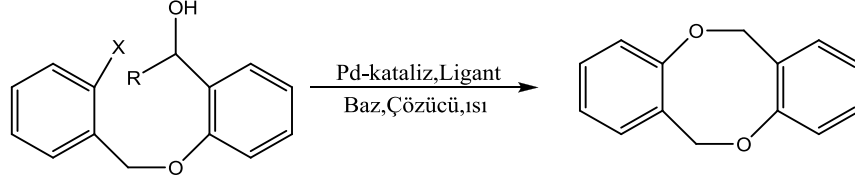
Araştırmalarının bir parçası olarak orta büyüklükteki halkalı bileşiklerin sentezinden sonra benzen kaynaşmış dioksosin türevlerini sentezlemek için çeşitli alifatik alkoller kullanarak palladyum eşliğinde molekül içi aril eterleşmesi prosesini uygulamışlardır [7] , (Şekil 1.6).



Şekil 1.6: Molekül içi aril eterleşmesinin mekanizması; Template: Aromatik/ Şeker; L: Ligand

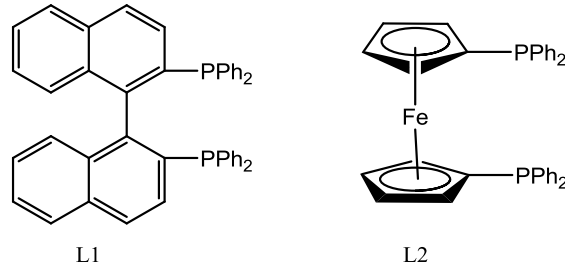
Bu reaksiyonlar 8 üyeli halkaların sentezi içinde bu kullanışlı reaksiyonun uygulamasına ait ilk örneklerdir.

Dibenzodioksosin türevleri, palladyum katalizörlüğünde molekül içi eterleşme reaksiyonu ile baz ve ligand (L1 ve L2 ) eşliğinde sentezlenmiştir [7] , (Şekil 1.7).



Şekil 1.7: Dibenzodioksosin bileşiğinin palladyum katalizörlüğünde sentezi, R: H, Me; X: Br, I

Reaksiyonda kullanılan ligandların yapıları Şekil 1.8’de gösterilmektedir.



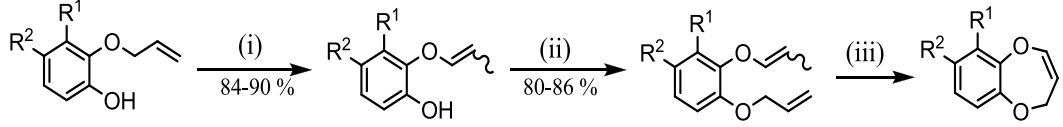
Şekil 1.8: Palladyum katalizli C-O bağ oluşumunda kullanılan ligandlar; L1: BINAP, L2: DPPF

Çeşitli bazların incelenmesi ile molekül içi eterleşme reaksiyonu için en etkili bazın  $K_3PO_4$  olduğu belirlenmiştir. Ürünün verimi göz önünde bulundurulduğunda,  $K_3PO_4$  diğer bazlara göre daha kuvvetlidir.  $CS_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  ve  $tBuONa$  bu reaksiyon için daha az etkilidir [7].

### 1.1.3. Halka kapanması metodu ile

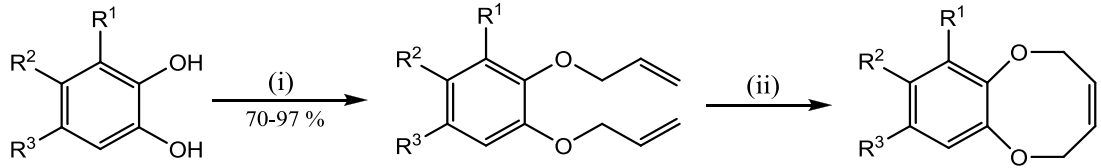
Son yıllarda halka kapanma metodu ile yapılan reaksiyonlara olan ilgi artmaktadır. Karbon-karbon bağ oluşumuna dayanan bu yöntem halkalı sistemlerin sentezinde etkili bir metoddur.

Van Otterlo tarafından yapılan çalışmada 1,5-benzodioksepin türevleri rutenyum katalizörlüğünde halka kapanma metoduyla sentezlenmiştir [8] , (Şekil 1.9).



Şekil 1.9: 1,4-benzodioksepin türevlerinin rutenyum katalizörlüğünde sentezi; (i) BuOK, DMSO, oda sıcaklığı, 6 saat; (ii) allil bromür,  $K_2CO_3$ , aseton, riflaks, 10 saat; (iii) katalizör,  $C_6H_6$ , benzen,  $55^\circ C$

Guillaumet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada catecholden yola çıkılarak 2,5-dihidro-1,6-benzodioksosin türevleri halka kapanma metoduyla sentezlenmiştir (Şekil 1.10). Halka kapanma metodu benzen kaynaşmış bisiklik moleküllerin sentezinde kullanılan etkili bir yöntemdir.

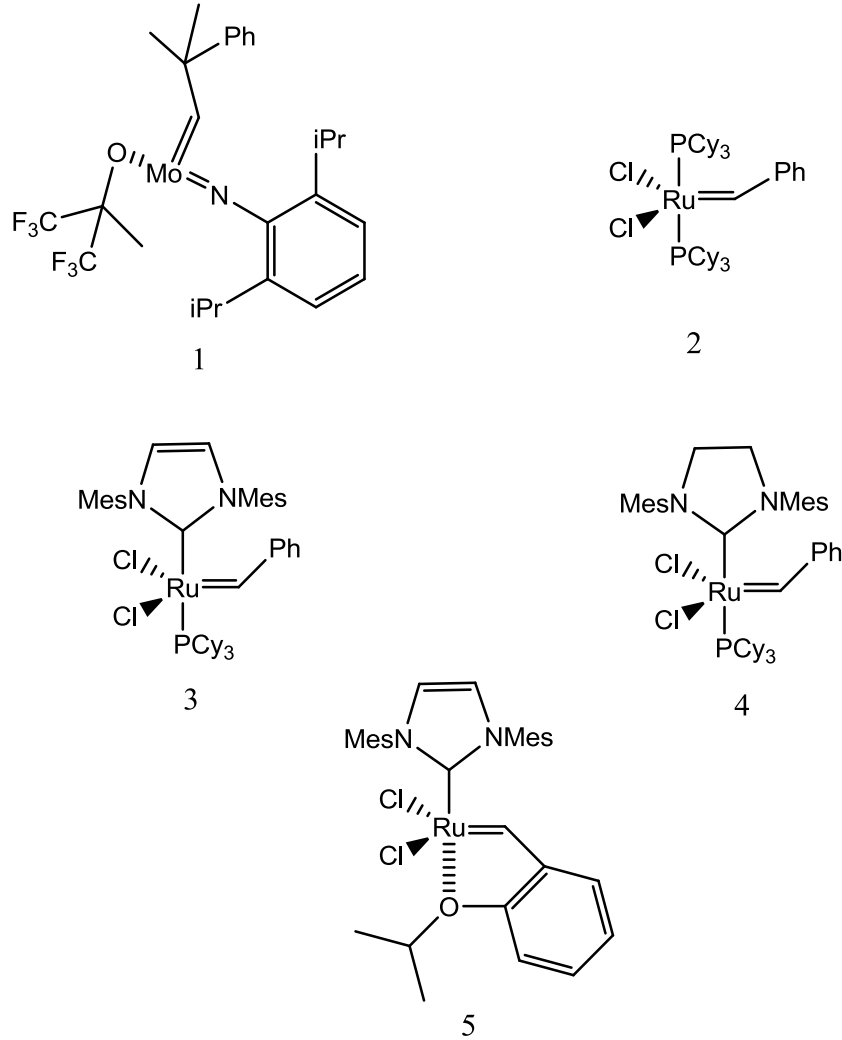


Şekil 1.10: 2,5-dihidro-1,6-benzodioksosin sentezi; (i) allil brömür,  $K_2CO_3$ , aseton, riflaks, 18-24 saat; (ii) katalizör,  $C_6H_6$ ,  $55^\circ C$

Katalizör kullanılarak halka kapanma metoduyla gerçekleştirilen benzodioksepin ve benzodioksosin sentezlerinde ürünler iyi verimlerle elde edilmiştir.



Halka kapanma yöntemiyle yapılan reaksiyonlarda çeşitli katalizörler kullanılmaktadır [9] (Grubbs, Schrock). Katalizörlerin yapıları Şekil 1.11’de gösterilmektedir.

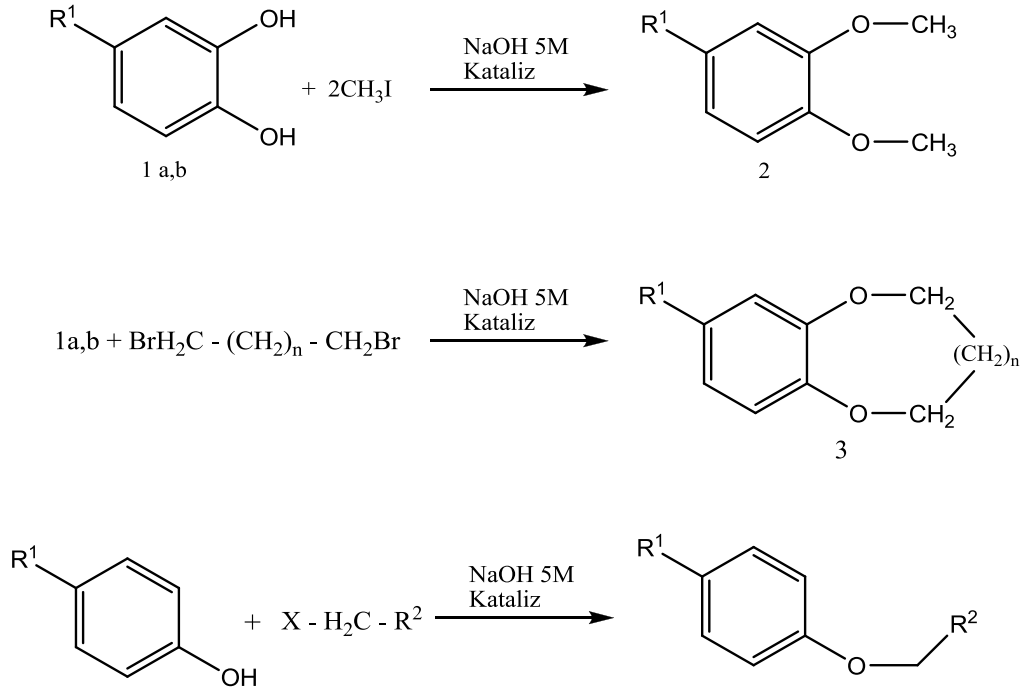


Şekil 1.11: Halka kapanma reaksiyonlarında kullanılan katalizörlerin yapıları

#### 1.1.4. Fenollerin kuaterner amonyum tuzları katalizörlüğünde alkilendirilmesi ile

Fenoller ve alkil halojenürler arasındaki sulu sodyum hidroksit çözeltisindeki reaksiyon, karışmayan iki faz arasında bir bağlantı gerektirmekte ve suda çözünmeyen ürün vermektedir.

Bundan dolayı kuaterner amonyum tuzları faz transfer ajanları olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.12). Bu tuzlar arasında en etkili katalizör olarak metiltrioktilamonyumklorür karşımıza çıkmaktadır. Kuaterner amonyum tuzları, fenoller ve alkil halojenürler arasında, organik çözücü yokluğunda sulu sodyum hidroksit çözeltisinde gerçekleştirilen reaksiyonda faz transfer ajanları olarak kullanılmaktadır [10].

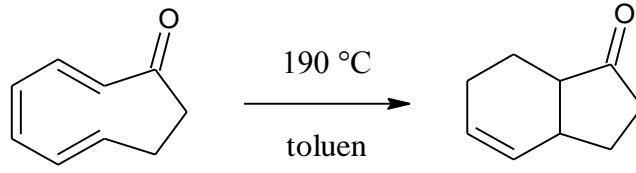


Şekil 1.12: Kuaterner amonyum tuzları katalizörlüğünde alkillendirme reaksiyonları; a: H, b:CHO

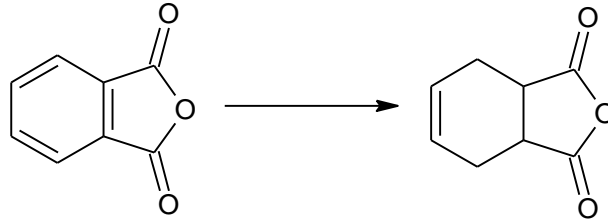
Yapılan çalışmada izole edilen en yüksek verimli ürün, transfer katalizörü olarak metiltrioktilamonyumklorür kullanıldığında elde edilmiştir. Diğer tuzlarda verim düşük olduğu için kullanılmamıştır.

## 1.2. Siklokatılma Reaksiyonları

Siklokatılma reaksiyonları, çok katlı bağ içeren yapılarda  $\pi$ -elektron sistemlerinin etkileşmesi ile yeni  $\sigma$  bağlarının oluştuğu halkalaşma reaksiyonlarıdır. Halkalaşmayı sağlayan  $\pi$ -elektron sistemleri aynı molekül içinde ise molekül içi siklokatılma reaksiyonları, farklı moleküllerde ise moleküller arası siklokatılma reaksiyonları oluşur (Şekil 1.13).



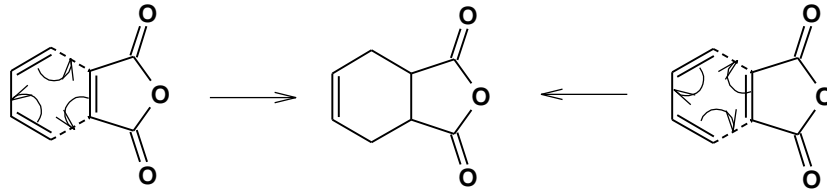
Molekül içi siklokatılma reaksiyonu



Moleküller arası siklokatılma reaksiyonu

Şekil 1.13: Siklokatılma reaksiyonlarının gösterimi

Siklokatılma reaksiyonlarının halkalı geçiş hali elektronların saat ibresi yönünde ve tersi yönde hareketi ile gösterilebilir (Şekil 1.14). Elektron dönme gösterimlerinin her ikisi de doğrudur [11].



Şekil 1.14: Siklokatılma reaksiyon mekanizması

Bu mekanizma gerçekte elektron dönmesi ile değil,  $\pi$ -orbitallerinde bulunan elektronların  $\sigma$  orbitallerine doğru hareketi ile iki yeni  $\sigma$ -bağının oluşması ile açıklanır.

Siklokatalmalar, bileşenlerin  $\pi$  elektronları sayısının parantez içinde gösterilmesi ile ifade edilirler. Örneğin siklobütan oluşturmak için etkileşen iki eten [2+2] siklokatalma, benzer şekilde sikloheksan oluşturmak için etkileşen alkan ve dien, [4+2] siklokatalma şeklinde ifade edilir. Siklokatalma reaksiyonları için aşağıdaki kurallar belirlenmiştir [12].

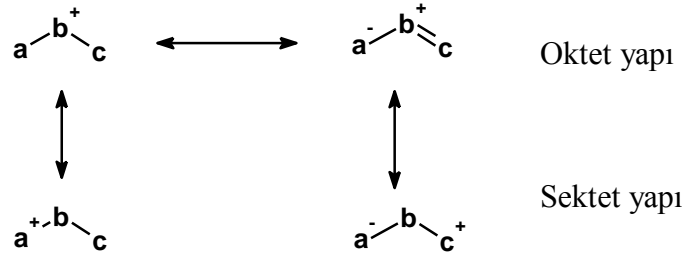
1. Siklokatalmada oluşan ürünler, reaktiflerin toplamına eşittir ve küçük moleküllerin eliminasyonu söz konusu değildir.
2. Siklokatalma reaksiyonlarında  $\sigma$  bağları kırılmaz ve sayıları artar.
3. Reaktif sayılarının ikiden fazla olduğu siklokatalma reaksiyonları çok basamaklı işlemlerdir ve son basamakta halka yapısı oluşur.
4. Aynı molekül içerisinde siklokatalmayı sağlayan fonksiyonel gruplar var ise molekül içi siklokatalma mümkündür.
5. Siklokatalma ürünü, ara ürün olmamalıdır ve yaşam süresi uzun olmalıdır.

### 1.2.1. 1,3- Dipolar siklokatalma reaksiyonları

Diende  $4\pi$  elektronunun 3 atomlu iskelet içerisine sıkıştırılması ile oluşan ve atomlar üzerinde elektrik yük dağılımı bulunduran yapılar dipol olarak adlandırılır. Çok katlı doymamış sistemlere katılma dipolün 1,3 konumundaki atomlardan oluştuğu için bu tür dipoller genellikle 1,3 dipol olarak adlandırılır. 1,3 dipoller doymamış  $\pi$ -sistemleri ile halkalaşma reaksiyonu verirler. 1,3 dipolün doymamış yapıya katılması atomların konumu cinsinden 1,3 dipolar siklokatalma reaksiyonu, 1,3 dipol ve doymamış sistemin  $\pi$  elektronları cinsinden [4+2] siklokatalma olarak adlandırılır.

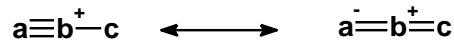
1,3 dipol yapıları Allil (bükülmüş) ve Propargil allenil (düzlemsel) olarak iki tiptedir [13].

### Allil Tip 1,3-dipol



Şekil 1.15: Allil tip 1,3-dipol gösterimi; b=N, O, S

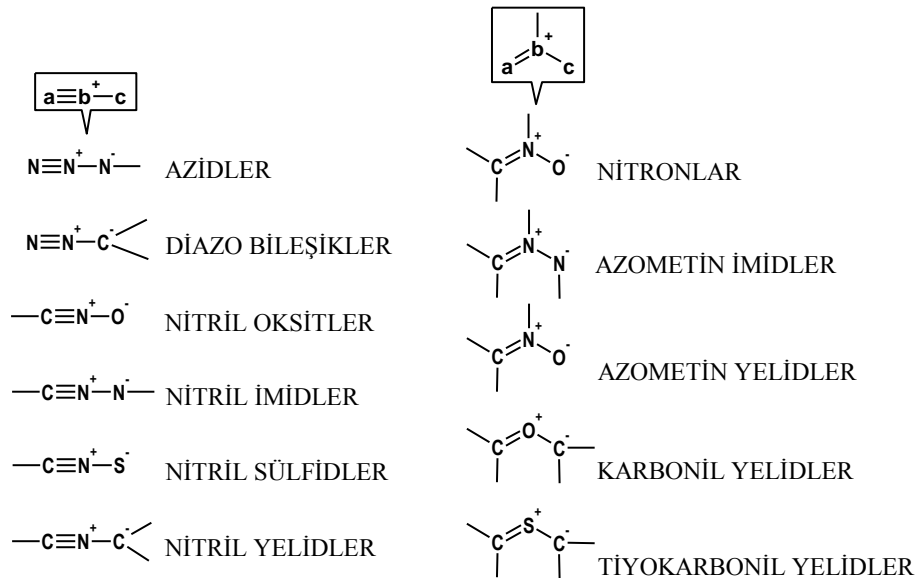
### Propargil-allenil Tip 1,3-dipol



Şekil 1.16: Propargil-allenil tip 1,3 dipol gösterimi; b= N

Propargil-allenil tip 1,3 dipolde üç bağ yapan ve fazladan elektron çiftine sahip olan yalnızca azot atomudur.

### Siklokatalımda kullanılan bazı dipoller;



Şekil 1.17: Siklokatalıma reaksiyonlarında kullanılan bazı dipoller

### 1.2.2. Nitronların 1,3- dipolar siklokatılma reaksiyonları

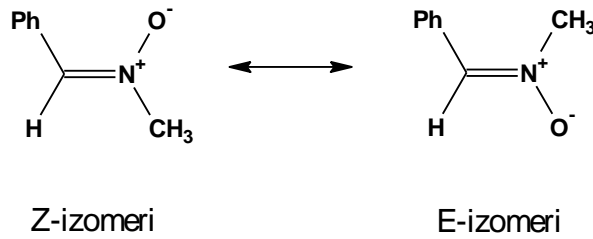
Nitronlar karbonil grubundaki ( $>C=O$ ) oksijen atomu yerine  $N^+RO^-$  grubunun bağlandığı  $4\pi$  -elektron sistemli 1,3 dipollerin allil sınıfına giren ve yapısı Şekil 1.18'de gösterilen bileşiklerdir.



Şekil 1.18: Aldo/keto nitron, halkalı nitron yapıları

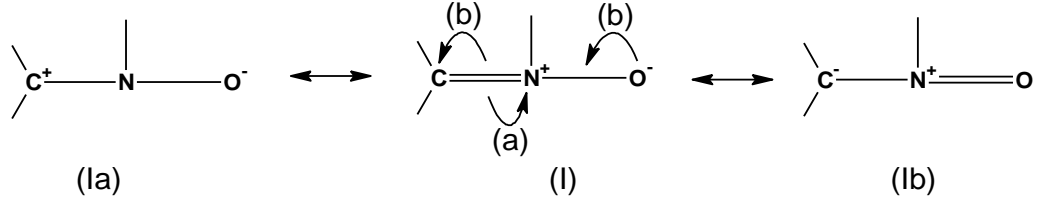
I yapısında  $R_1=H$ ;  $R_2=$  alkil, aril, açıl olması aldo nitronu gösterir. II yapısı ise  $R_1$  ve  $R_2$  yerine halkalı sistemler bulundurur [14].

Halkalı olmayan nitronlar iki izomer halinde bulunur (Şekil 1.19). Bu nitronların iki izomeri C ve N atomlarına bağlı grupların öncelik sırasına göre E ve Z izomer olarak gösterilir.



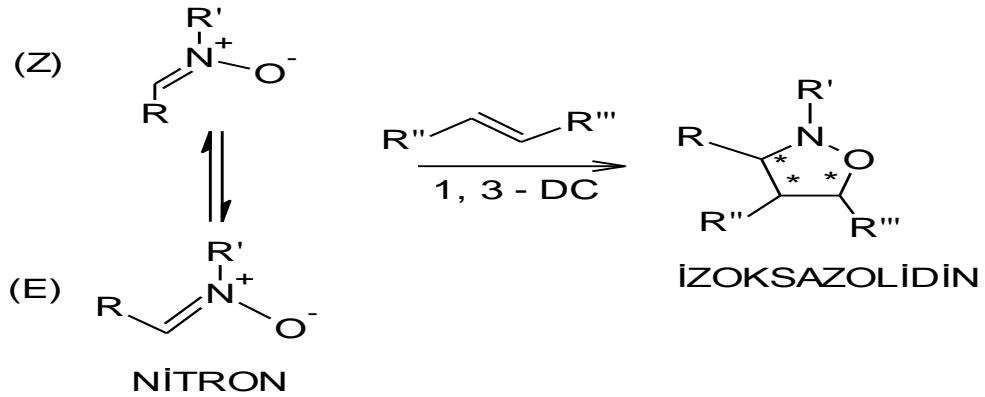
Şekil 1.19: Halkalı olmayan nitronlarda E- ve Z- gösterimi

Nitronlarda nükleofilik katılma genellikle karbon atomu üzerinde olur ve bu nedenle polarlaşma (Ia) oluşturacak biçimde oluşur (Şekil 1.20). Deneysel çalışmalar geri polarlaşma ile (Ib) yapısının da oluştuğunu göstermiştir [15].



Şekil 1.20: Nitronun kanonik yapıları

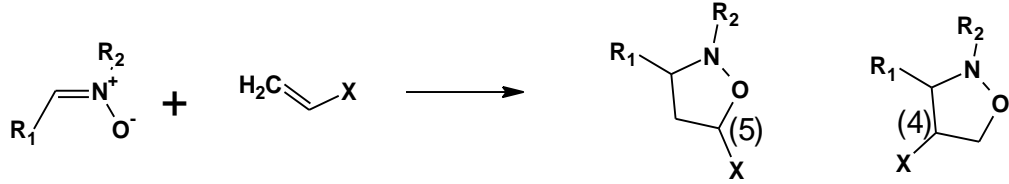
Nitronların alkenler ile reaksiyonundan izoksazolidin halkası oluşur (Şekil 1.21).



Şekil 1.21: 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonu ile izoksazolidin halkası oluşumu

Nitron sisteminin her iki yönde polarlaşabilmesi sayesinde simetrik olmayan olefinler ile reaksiyonundan iki izomerik izoksazolidin halkasının oluşması mümkündür. Ürün oluşumu olefinik bağın polarlaşabilirliği, polarlaşma yönü ve bununla birlikte mevcut koşullarda polarlaşmayı etkileyen faktörlerle belirlenebilir [15].

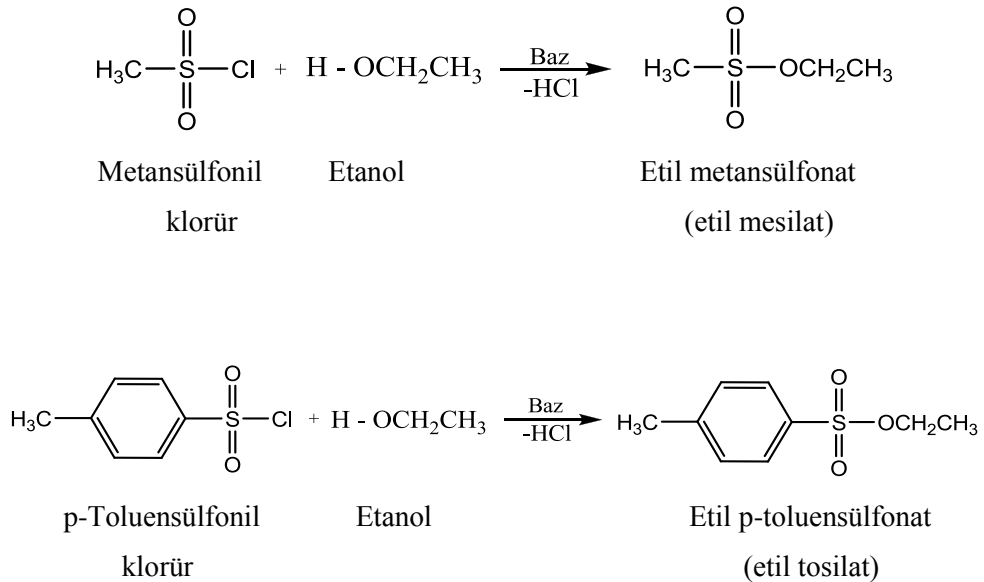
Bu nedenle nitronların monosubstitue alkenler ile olan 1,3 dipolar siklokatılma reaksiyonlarından substituentlerin 4- ve 5- konumunda olduğu regioizomerler elde etmek mümkündür (Şekil 1.22).



Şekil 1.22: Nitronların monosubstitue alkenler ile reaksiyonundan oluşabilecek ürünler

### 1.3. Alkollerin Mesilatlar ve Tosilatlar Dönüştürülmesi

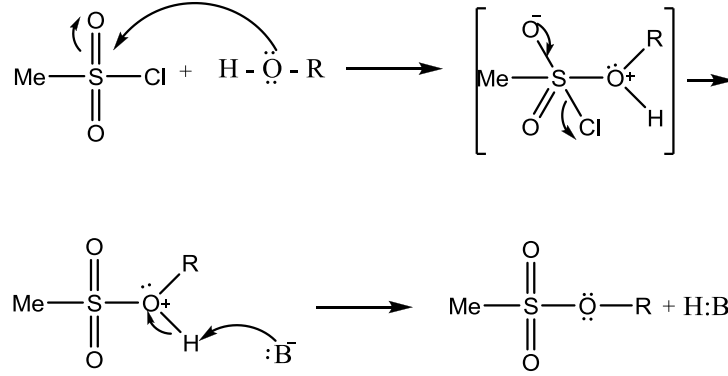
Alkoller sülfonil klorürlerle tepkimeye girerek sülfonatlar adı verilen esterleri oluştururlar. Örneğin, etanol metansülfonil klorür ile tepkimeye girerek etil metansülfonatu ve p-toluensülfonil klorür ile, etil p-toluensülfonatu oluşturur (Şekil 1.23). Bu tepkimelerde, alkolün C-O bağı değil, O-H bağı kırılır. Alkol kiral ise konfigürasyon değişmesi olmaz.



Şekil 1.23: Etanolün metansülfonil klorür ve p-toluensülfonil klorür ile reaksiyonu

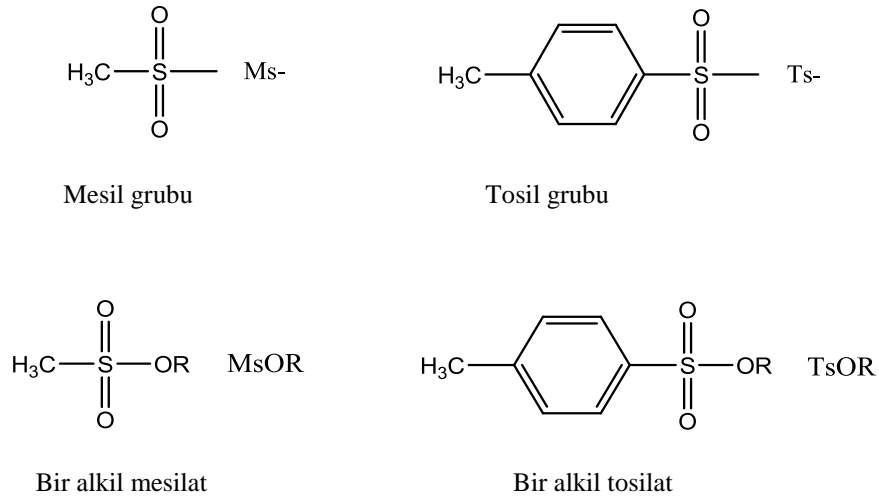


Tepkimenin izlediği mekanizma (örnek olarak metansülfonil klorür kullanıldığında) alkolün C-O bağının kırılmadığı gerçeğini açıklar (Şekil 1.24).



Şekil 1.24: Alkolün alkil metansülfonata dönüşümünün mekanizması

Metansülfonil klorür ve p-toluensülfonil klorür çok sık kullanıldıklarından, organik kimyacılar bunların gerçekten uzun olan adlarını, sırasıyla, “mesil klorür” ve “tosil klorür” olarak kısaltırlar. Metansülfonil grubuna çoğu zaman “mesil” grubu ve p-toluensülfonil grubuna “tosil” grubu denir. Metansülfonatlar “mesilatlar” ve p-toluensülfonatlar “tosilatlar” olarak adlandırılır [16].

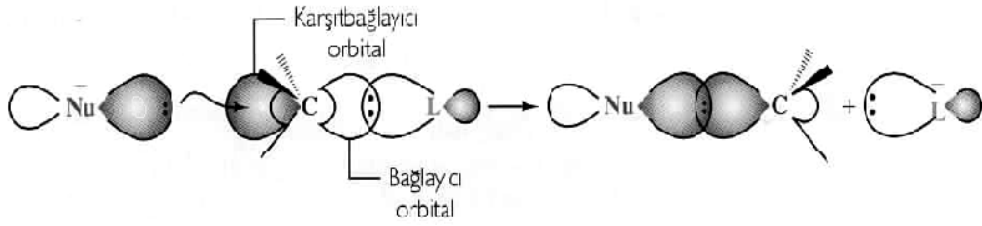


Şekil 1.25: Mesil ve tosil grupları ile alkil mesilat ve alkil tosilat yapılarının gösterimi

### 1.3.1. S<sub>N</sub><sup>2</sup> Tepkimesi

Bu tepkime iki moleküldür (bimoleküler). (İki moleküllü, hızın ölçüldüğü basamakta iki türün yer aldığı anlamına gelir.)

S<sub>N</sub><sup>2</sup> tepkimesi için 1937 'de Edward D. Hudhes ve Sir Christopher Ingold tarafından önerilen mekanizma aşağıdaki gibidir.



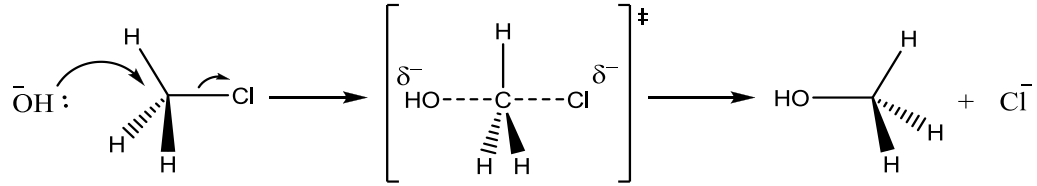
Şekil 1.26: S<sub>N</sub><sup>2</sup> tepkimesi mekanizması

Bu mekanizmaya göre nükleofil, ayrılan grubu taşıyan karbona arka taraftan; yani ayrılan grubun tam zıt yönünden yaklaşır. Nükleofilin elektron çiftini bulunduran orbital, ayrılan grubu taşıyan karbon atomunun boş (karşıt bağlayıcı) orbitali ile örtüşmeye başlar. Tepkime ilerlerken, nükleofil ve karbon atomu arasındaki bağ güçlenir, karbon atomu ile ayrılan grup arasındaki bağ zayıflar. Bu olurken, karbon atomunun konfigürasyonu da içerden dışarıya doğru çıkar yani tersine döner ve ayrılan grup dışarı itilir. Nükleofil ile karbon atomu arasında bağ oluşumu, ayrılan grupla karbon atomu arasındaki bağın kırılması için gerekli enerjinin çoğunu sağlar.

S<sub>N</sub><sup>2</sup> tepkimesi için Hughes-Ingold mekanizması yalnızca bir basamak içerir. Herhangi bir ara ürün yoktur. Tepkime, geçiş hali denilen ve atomların kararsız bir düzenlenmesinin oluşumuyla yürür.

Geçiş hali, atomların kısa süreli bir düzenlenmesidir. Ve nükleofil ile ayrılan grubun her ikisi de atağa uğramış karbon atomuna kısmi olarak bağlıdır.

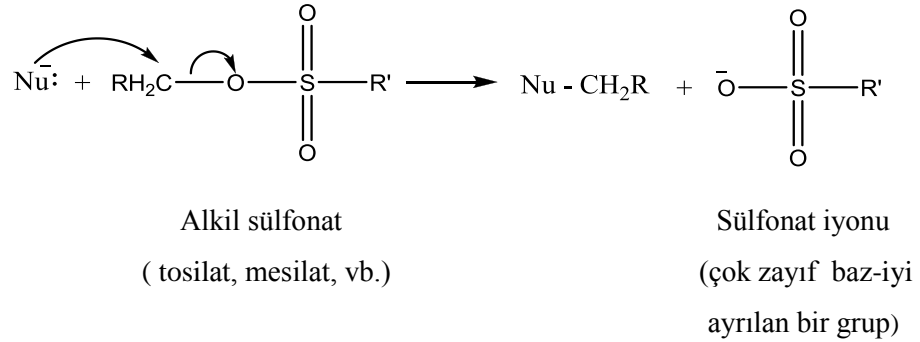
Geçiş halinin hem nükleofil hem de substratın her ikisini içermesi nedeniyle, bu mekanizma ikinci derece tepkime kinetiği gözlememize sebep olur. Bağ oluşumu ve bağ kırılması tek bir geçiş halinde ve aynı anda meydana gelir [16] , (Şekil 1.27).



Şekil 1.27:  $S_N^2$  tepkimesi geçiş hali

### 1.3.2. $S_N^2$ Tepkimelerinde mesilatlar ve tosilatlar

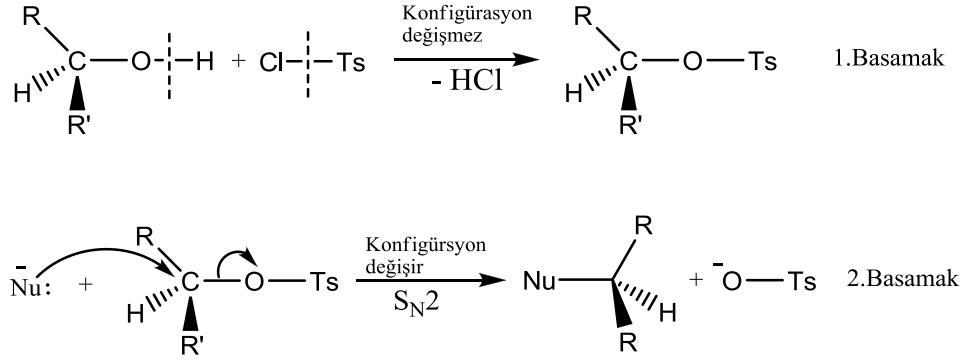
Sülfonat iyonları çok iyi ayrılan gruplar olduklarından alkil sülfonatlar, nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinde substrat olarak çok sık kullanılırlar (Şekil 1.28).



Şekil 1.28: Alkil sülfonatların nükleofilik yer değiştirme tepkimesi

Alkil sülfonatlar, alkoller ile nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinin uygulanması için dolaylı bir yöntem sağlarlar. Önce alkol, alkil sülfonata dönüştürülür ve sonra sülfonat, bir nükleofil ile tepkimeye sokulur.

Eğer -OH grubunun bağlı olduğu karbon atomu bir stereomerkez ise, ilk basamak-sülfonat oluşumu-konfigürasyon korunarak gerçekleşir, çünkü stereomerkeze bağlı hiçbir bağ kırılmaz. Yalnız O-H bağı kırılır. İkinci basamak, eğer tepkime  $S_N^2$  ise, konfigürasyonun devrilmesi ile gerçekleşir [16], (Şekil 1.29).

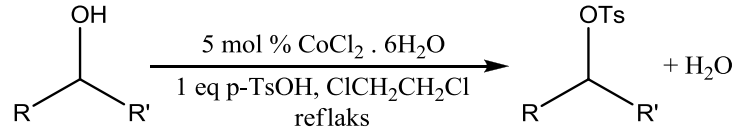


Şekil 1.29: Alkil sülfonatların, alkollerle nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinin uygulanmasında kullanımı

### 1.3.3. Alkollerin p-toluensülfonik asit ile Kobalt (II) katalizörlüğünde tosillendirilmesi

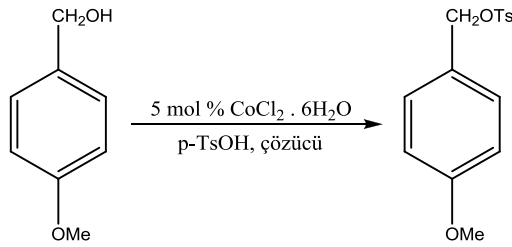
Alkollerin tosillendirilmesi organik kimyada sık kullanılan bir fonksiyonel dönüşümdür. Genellikle, neme karşı duyarlı ve oldukça reaktif sülfonil klorür ya da anhidrit, bazlar eşliğinde tosillendirme ajanı olarak kullanılır. Sülfonik asitler de ayrıca tosillendirme ajanları olarak kullanılırlar fakat alkol yerine trialkil ortoformat, alkil eterler veya esterler gibi pahalı alkillendirme reaktiflerine ihtiyaç vardır. Son zamanlarda, organik baz olarak 1-fenilsülfonil benzotriazol ve aril sülfonil metilimidazolium tuzları sülfonat sentezinde kullanılmaktadır. Daha sonra, p-toluensülfonik asit ile alkollerin tosillendirilmesinde katalizör olarak  $\text{Fe}^{+3}$  montmorillonite kullanıldığı da belirtilmiştir. Bu metod alifatik alkoller ile iyi çalışmakta fakat aromatik alkoller ile yeniden düzenlenmiş veya polimerik ürünler vermektedir.

Bunun için  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  eşliğinde p-toluensülfonik asit ile alifatik ve aromatik alkollerin yüksek verimler ile direkt tosillendirilmesi amacıyla basit ve etkili bir metod elde edilmeye çalışılmıştır.  $\text{Fe}^{+3}$  montmorillonite katalizli prosese karşıt şekilde bu metod primer hidroksi gruplarının yanında sekonder alifatik alkollerin de yüksek verimler ile tosillendirilmesini kemoselektif olarak katalizler (Şekil 1.30).



Şekil 1.30: Alkollerin Kobalt(II) katalizörlüğünde p-toluensülfonik asit ile tosillendirilmesi;  
R=alkil, aril; R' = alkil, H

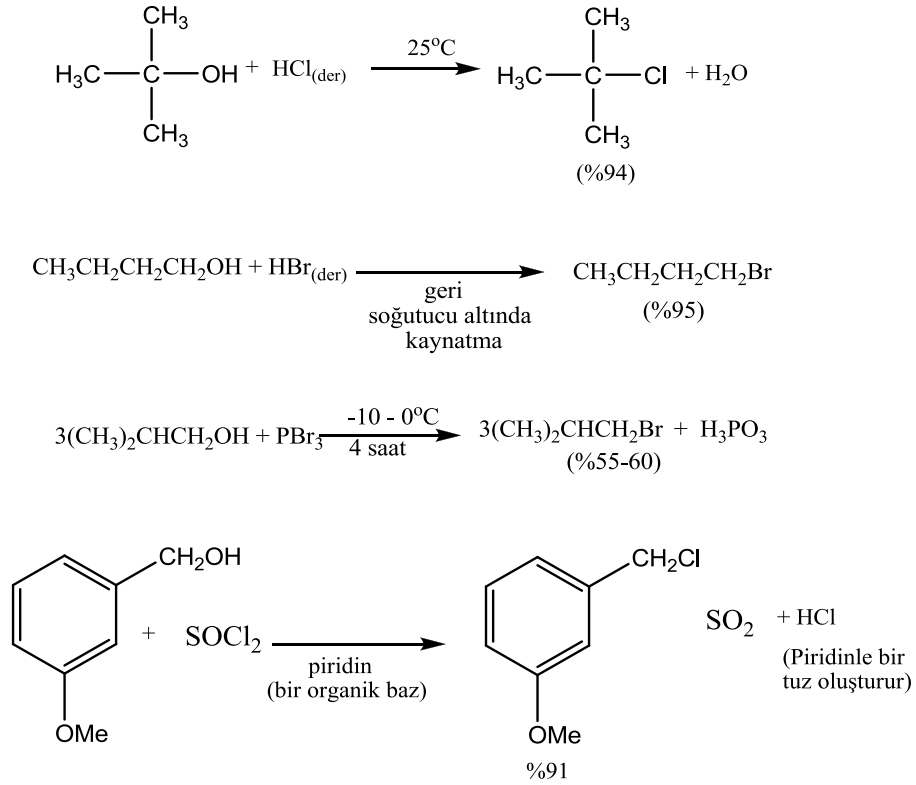
Katalitik miktarda  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  eşliğinde 4-metoksibenzil alkolün p-toluensülfonik asit ile tosillendirilmesi ilk olarak incelenmiştir. Beklendiği gibi 4-metoksibenzil tosilat yüksek verimlerle elde edilmiştir [17], (Şekil 1.31).



Şekil 1.31: 4-metoksibenzil alkolün tosillendirilmesi

## 1.4. Alkollerin Alkil Halojenürlere Dönüştürülmesi

Alkoller, değişik reaktiflerle tepkimeye girerek, alkil halojenürleri meydana getirirler. En çok kullanılan reaktifler; hidrojen halojenürler (HCl, HBr veya HI), fosfor tribromür (PBr<sub>3</sub>) ve tiyonil klorürdür (SOCl<sub>2</sub>). Bu reaktiflerin kullanımına ilişkin örnekler Şekil 1.32’de verilmektedir. Bu tepkimelerin hepsinde, alkolün C-O bağı kırılır [16].



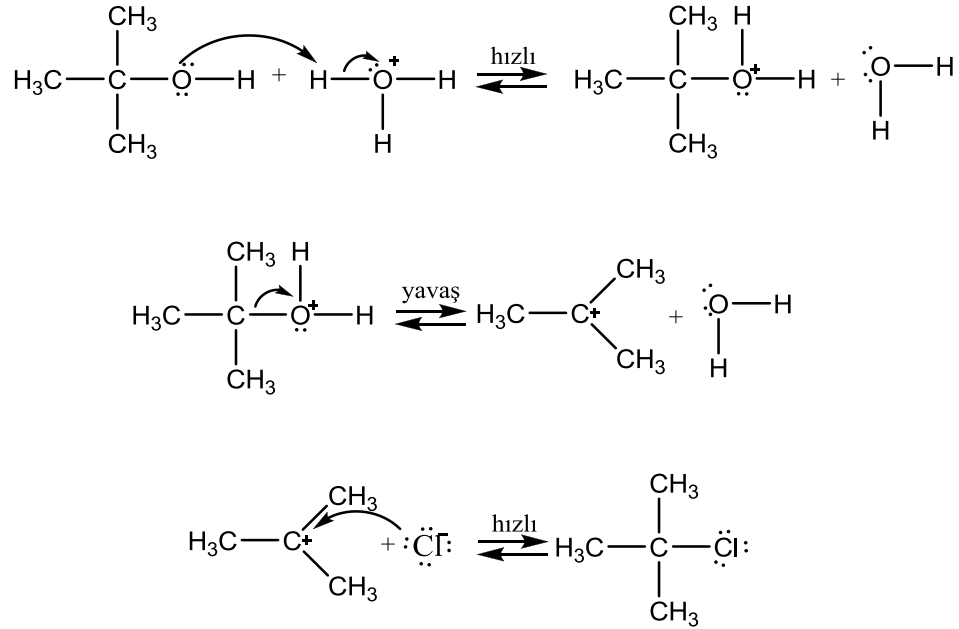
Şekil 1.32: Alkollerin alkil halojenürler ile reaksiyonları

### 1.4.1. Alkollerin HX ile tepkimelerinin mekanizmaları

İkincil, üçüncül, allilik ve benzilik alkoller belirgin olarak, karbokasyon oluşumunu içeren bir mekanizmayla tepkimeye girerler; bunu, protonlanmış alkolün substrat olarak davrandığı bir S<sub>N</sub><sup>1</sup> tepkimesi olarak tanımlayabiliriz.

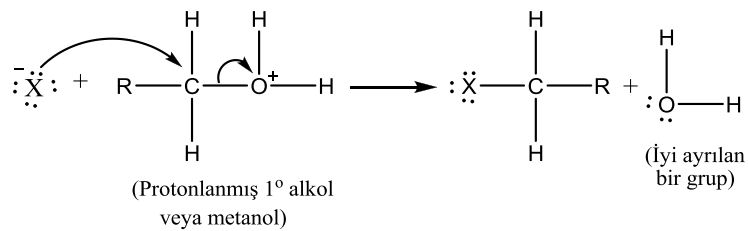
İlk iki basamak, bir alkolün dehidrasyon mekanizmasındaki basamaklarla aynıdır. Alkol bir proton alır ve sonra protonlanmış alkol ayrılarak bir karbokasyon ve su

oluşur. 3. basamakta ise karbokatyon bir nükleofille (bir halojenür iyonu)  $S_N^1$  tepkimesi verir (Şekil 1.33).



Şekil 1.33: Alkollerin HX ile tepkimelerinde  $S_N^1$  reaksiyon mekanizması

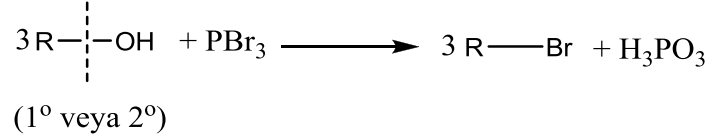
Alkollerin asit katalizli tepkimeyle alkil halojenürlere dönüşümlerinin tamamı karbokasyon oluşumu üzerinden yürümez. Birincil alkoller ve metanol  $S_N^2$  mekanizmasıyla tepkimeye girerler (Şekil 1.34). Bu tepkimelerde asidin işlevi protonlanmış alkol oluşturmaktır. Sonra halojenür iyonu bir su molekülü (iyi ayrılan grup) ile yer değiştirir ve bir alkil halojenür oluşturur [16].



Şekil 1.34: Alkollerin  $S_N^2$  reaksiyonu

### 1.4.2. Alkollerin PBr<sub>3</sub> veya SOCl<sub>2</sub> ile tepkimelerinden alkil halojenürlerin elde edilmesi

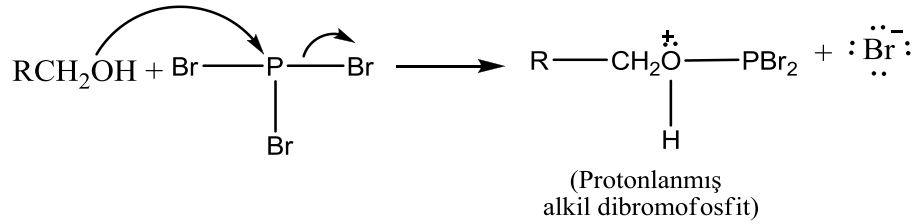
Birincil ve ikincil alkoller fosfor tribromürle tepkimeye girdiklerinde alkil bromürleri verirler (Şekil 1.35).



Şekil 1.35: Alkollerin fosfor tribromürle tepkimesi

Bir alkolün HBr ile tepkimesinden farklı olarak, PBr<sub>3</sub> ile tepkimesinde karbokatyon oluşmaz ve genellikle karbon iskeletinde bir çevrilme olmaksızın (özellikle sıcaklık 0 °C 'un altında tutulursa) meydana gelir. Bu nedenle, bir alkolün alkil bromüre dönüştürülmesinde, reaktif olarak çoğu kez fosfor tribromür tercih edilir.

Tepkimenin ilk basamağı, alkolün fosfor üzerine nükleofilik etkisiyle oluşan bir yer değiştirme tepkimesini içerir. Bu basamakta protonlanmış alkil dibromofosfit meydana gelir (Şekil 1.36).

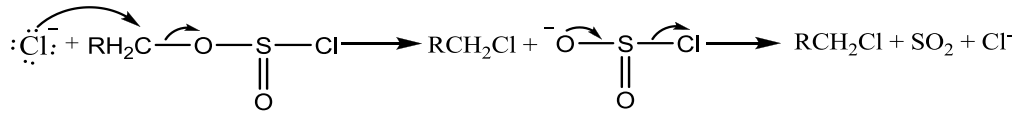
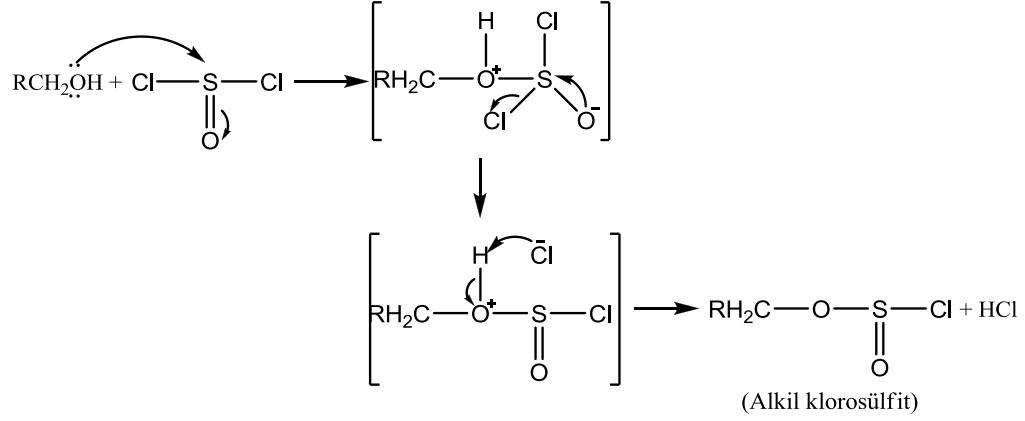


Şekil 1.36: Alkil dibromofosfit oluşumu





Tepkime mekanizması, başlangıçta alkil klorosülfid oluşumunu içerir. Daha sonra bir klorür iyonu ( $R_3N+HCl \rightarrow R_3NH^+ + Cl^-$ ) bir  $S_N^2$  yer değiştirme tepkimesiyle çok iyi ayrılan bir grubun ( $ClSO_2^-$ ) yerine geçer; ayrılan grup bozunarak ( $SO_2$  gazı ve  $Cl^-$  iyonuna) tepkimenin ürünler yönüne doğru kaymasına yardım eder [16].



Şekil 1.40: Alkollerden tanyonil klorür ile alkil halojenür elde edilmesi mekanizması

## **BÖLÜM 2. DENEYSEL ÇALIŞMA**

### **2.1. Fenilhidroksilamin'in Sentezi**

İçerisinde 200 ml su bulunan balona  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.12 mol, 6.5 g) ve nitrobenzen (0.1mol, 12.3) eklendi. Bu karışım şiddetli bir şekilde karıştırılırken Zn (0.17 mol, 11g) tozu sıcaklık 60-65 °C'yi geçmeyecek şekilde kısımlar halinde 30 dakika içinde eklendi. Zn eklenmesi tamamlandıktan sonra karıştırma işlemine 60 dakika daha devam edildi. Sıcak karışım süzüldü ve sıcak su ile yıkandı. Süzüntü benzen ile ekstrakte edildi. Benzen çözeltisi  $\text{CaCl}_2$  ile kurutuldu. Benzenin bir kısmı düşük basınçta uçurularak yoğunlaştırıldı. Bu çözeltiye petrol eteri eklenerek kristallendirilmesinden elde edildi.

E.n. : 81 - 83°C

Verim : 7.92 g (%72.6)

### **2.2. N-(substituefenil)-C-(substituefenil)Nitronların Sentezi**

#### **2.2.1. N-fenil-C-fenilnitron, [1a]**

N-fenilhidroksilamin (37.6 mmol, 4.1 g), benzaldehit (37.6 mmol, 3.98 g) ve benzen (50ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu. Karışım geri soğutuculu sistemde 8 saat kaynatıldı. Balondaki benzenin bir kısmı evaporatörde uçuruldu. Kalan kısma petrol eteri (1:4) eklenerek kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n. : 109.3 - 111.2°C

Verim : 4.769g (%64.4)

### **2.2.2. N-fenil-C-(p-metilfenil)nitron, [1b]**

N-fenilhidroksilamin (55.96 mmol, 6.1 g), p-metilbenzaldehit (55.96 mmol, 6.715 g) ve benzen (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu. Karışım geri soğutuculu sistemde 8 saat kaynatıldı. Balondaki benzenin bir kısmı evaporatörde uçuruldu. Kalan kısma petrol eteri (1:4) kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 83.6 - 84.8°C

Verim : 4.730 g (%40)

### **2.2.3. N-fenil-C-(p-metoksifenil)nitron, [1c]**

N-fenilhidroksilamin (28.7 mmol, 3.13g), p-metoksibenzaldehit (28.7 mmol, 3.90g) ve benzen (50ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu. Karışım geri soğutuculu sistemde 5 saat kaynatıldı. Balondaki benzenin bir kısmı evaporatörde uçuruldu. Kalan kısma petrol eteri (1:6) eklenerek kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 83.5 - 84.3°C

Verim : 4.69 g (%72)

### **2.2.4. N-fenil-C-(p-klorofenil)nitron, [1d]**

N-fenilhidroksilamin (39.45 mmol, 4.30 g), p-klorobenzaldehit (39.45 mmol, 5.54 g) ve benzen (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu. Karışım geri soğutuculu sistemde 8 saat kaynatıldı. Balondaki benzenin bir kısmı evaporatörde uçuruldu. Kalan kısma petrol eteri (1:4) kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 149.1 - 150.3°C

Verim : 7.56 g (%82.78)

### 2.2.5. N-fenil-C-(p-nitrofenil)nitron, [1e]

N-fenilhidroksilamin (62.38 mmol, 6.80 g), p-nitrobenzaldehit (62.38 mmol, 9.42 g) ve benzen (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu. Karışım geri soğutuculu sistemde 8 saat kaynatıldı. Balondaki benzenin bir kısmı evaporatörde uçuruldu. Kalan kısma petrol eteri (1:4) kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 180.2 - 181.5°C

Verim : 13.81 g (%91.51)

### 2.2.6. N-fenil-C-(p-metiltiyofenil)nitron, [1f]

N-fenilhidroksilamin (13.00 mmol, 1.40 g), p-metiltiyobenzaldehit (12.5mmol, 1.900 g) ve benzen (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu. Karışım geri soğutuculu sistemde 10 saat kaynatıldı. Balondaki benzenin bir kısmı evaporatörde uçuruldu. Kalan kısma petrol eteri (1:4) kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 160.2 - 161.5 °C

Verim : 2.40 g (%71.0)

### 2.2.7. N-metil-C-(p-dimetilaminofenil)nitron, [1g]

N-metilhidroksilamin hidroklorür (30 mmol, 2.500 g)'ün metanoldeki çözeltilisi ile potasyum hidroksit (37.5 mmol, 2.100g)'in metanoldeki çözeltilisi yuvarlak dipli balon içerisinde karıştırıldı. Bu karışıma p-dimetilaminobenzaldehit (30 mmol, 4.480 g)'in metanoldeki çözeltilisi eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 8 saat kaynatıldı. Balondaki metanol evaporatörde uçuruldu. Kalan kısım etil asetatta çözüldü ve inorganik kısım süzülerek uzaklaştırıldı. Etil asetatın bir kısmı uçurularak petrol eteriyle (1:4) kristallendirilmesiyle bileşik elde edildi.

E.n : 107.8 - 109.4°C

Verim : 1.865 g (% 87)

### 2.3. Cis-2-büten-1,4-diol ile Katılma Reaksiyonları

#### 2.3.1. (2,3-difenilizoksazolidin-4,5-di-il)dimetanol, [2a]

N-fenil-C-fenilnitron (1.33 mmol, 0.263 g ), 2-büten-1,4-diol (1.33 mmol, 0.117 g ) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonda çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan:Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat: Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 127.8 - 128.6°C

Verim : 0.23 g (%60.68)

IR (KBr): 3346.61 $\text{cm}^{-1}$ , 3066.9  $\text{cm}^{-1}$ , 3034.2  $\text{cm}^{-1}$ , 2968.6  $\text{cm}^{-1}$ , 2875.9 $\text{cm}^{-1}$ , 1597.1  $\text{cm}^{-1}$ , 1489.1  $\text{cm}^{-1}$ , 1452.4 $\text{cm}^{-1}$ , 1226.8  $\text{cm}^{-1}$ , 1033,9  $\text{cm}^{-1}$ , 856.4  $\text{cm}^{-1}$ , 761.9  $\text{cm}^{-1}$ , 746.5  $\text{cm}^{-1}$ , 704.0  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.49 (d, 2H, Ar-H, J=7.6 Hz); 7.40 (t, 2H, J=8.1 Hz); 7.32 (t, 1H, J=8.1 Hz); 7.26 (s, 1H); 7.17 (t, 2H, J=8.3 Hz); 6.92 (t, 2H, J=8.2 Hz); 4.57 (q, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=4.2 Hz); 4.23 (d, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=7.6 Hz); 3.94 (q, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=6.1 Hz); 3.87 (q, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=4.5 Hz); 3.81 (q, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=6.6 Hz); 3.81 (q, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=4.4 Hz); 2.90 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 151.86 (1C, Ar-N); 140.15 (Ar-C); 129.31/ 129.14/ 129.11/ 128.94/ 128.83/ 127.105/ 122.29/ 114.83 (Aromatik halka karbonları); 80.36 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-OH); 73.15 (Ph-CH-CH<sub>2</sub>OH); 59.7 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-OH); 57.5 (Ph-CH-CH<sub>2</sub>OH); 51.5 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>-OH)

### 2.3.2. [3-(4-metilfenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2b]

N-fenil-C-(p-metilfenil)nitron (22.13 mmol, 4.760 g ), 2-büten-1,4-diol (22.13 mmol, 0.117 g ) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonda çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat : Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 143.4 - 144.2°C

Verim : 2.954 g (%44.65)

IR (KBr): 694,397 cm<sup>-1</sup>, 746,477 cm<sup>-1</sup>, 821.703 cm<sup>-1</sup>, 858.352 cm<sup>-1</sup>, 1035,81 cm<sup>-1</sup>, 1074,39 cm<sup>-1</sup>, 1112,96 cm<sup>-1</sup>, 1222,91 cm<sup>-1</sup>, 1452,45 cm<sup>-1</sup>, 1487,17 cm<sup>-1</sup>, 1512,24 cm<sup>-1</sup>, 1595,18 cm<sup>-1</sup>, 2875,96 cm<sup>-1</sup>, 2935,76 cm<sup>-1</sup>, 3026,41 cm<sup>-1</sup>, 3360,11 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.47 (1H, OH, yayvan); 3.19 (s, 1H, OH, yayvan)(2H, CH<sub>2</sub> ve OH, yayvan); 3.57 (t, 1H, CH<sub>2</sub>, J=10.6 Hz); 3.95 (2H, CH<sub>2</sub>, yayvan); 4.37-4.48 (q, 1H, O-CH, J=5.55-6.55 Hz); 4.20-4.56 (d, 1H, Ph-CH, J=7.65-7.79 Hz); 6.86 (m, 3H, Ar-H); 7.26 (m, 2H, Ar-H).

### 2.3.3. [3-(4-metoksifenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2c]

N-fenil-C-(p-metoksifenil)nitron (26.72 mmol, 6.065 g ), 2-büten-1,4-diol (26.72 mmol, 2.354 g ) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonda

çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat : Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 126.1 - 127°C

Verim : 0.960 g (%11.4)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.39 (d, 2H, Ar-H, J=9.0 Hz); 7.26 (m, 2H, Ar-H); 7.16 (t, 1H, Ar-H, J=8.8Hz); 7.00 (m, 1H, Ar-H); 6.88 (m, 3H, Ar-H); 4.54 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 4.13 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=8.1Hz); 3.96 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.89 (m, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.80 (s, 8H, -O-CH<sub>3</sub>); 3.72 (m, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.61 (m, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.20 (m, 1H, -OH); 2.85 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 2.50 (s, 1H, yayvan, -OH)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 159.41/ 159.21/ 152.32/ 150.96/ 132.80/ 131.85/ 130.02/ 129.43/ 129.01/ 128.76/ 128.30/ 128.25/ 122.42/ 115.96/ 114.56(Aromatik halka karbonları); 80.32-79.50 (-O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 72.61-71.11 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 60.59-60.36 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 59.54-59.39 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 55.64-55.47 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 51.40 (-O-CH<sub>3</sub>)

#### 2.3.4. [3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2d]

N-fenil-C-(p-klorofenil)nitron (8.64 mmol, 2.0 g ), 2-büten-1,4-diol (8.64 mmol, 0.760 g ) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonda çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat : Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 139.4 - 140.2°C

Verim : 2.011 g (%72.86)



IR (KBr): 408,923 cm<sup>-1</sup>, 433,998 cm<sup>-1</sup>, 503,438 cm<sup>-1</sup>, 524,655 cm<sup>-1</sup>, 570,949 cm<sup>-1</sup>, 611,455 cm<sup>-1</sup>, 623,028 cm<sup>-1</sup>, 634,602 cm<sup>-1</sup>, 686,681 cm<sup>-1</sup>, 698,255 cm<sup>-1</sup>, 707,899 cm<sup>-1</sup>, 754,192 cm<sup>-1</sup>, 765,765 cm<sup>-1</sup>, 812,059 cm<sup>-1</sup>, 842,921 cm<sup>-1</sup>, 893,071 cm<sup>-1</sup>, 918,147 cm<sup>-1</sup>, 949,009 cm<sup>-1</sup>, 974,084 cm<sup>-1</sup>, 987,587 cm<sup>-1</sup>, 1014,59 cm<sup>-1</sup>, 1037,74 cm<sup>-1</sup>, 1072,46 cm<sup>-1</sup>, 1091,75 cm<sup>-1</sup>, 1103,32 cm<sup>-1</sup>, 1155,4 cm<sup>-1</sup>, 1172,76 cm<sup>-1</sup>, 1192,05 cm<sup>-1</sup>, 1228,7 cm<sup>-1</sup>, 1286,56 cm<sup>-1</sup>, 1301,99 cm<sup>-1</sup>, 1315,5 cm<sup>-1</sup>, 1402,3 cm<sup>-1</sup>, 1456,3 cm<sup>-1</sup>, 1487,17 cm<sup>-1</sup>, 1546,96 cm<sup>-1</sup>, 1568,18 cm<sup>-1</sup>, 1591,33 cm<sup>-1</sup>, 2874,03 cm<sup>-1</sup>, 2933,83 cm<sup>-1</sup>, 3059,2 cm<sup>-1</sup>, 3354,32 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.00 (m, 2H, CH-H ve OH-H); 3.36 (s, 1H, OH, yayvan); 3.45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6.31 Hz ); 3.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=5.98 Hz ); 4.30 (q, 1H, O-CH, J=5.68 Hz); 4.72 (d, 1H, Ph-CH, J=7.55 Hz); 7.25 (d, 1H, Ar-H, J=2.26 Hz); 7.39 (dd, 4H, Ar-H, J=3.55 Hz); 7.60 (dd, 2H, Ar-H, J=3.60 Hz); 8.23 (d, 2H, Ar-H, J=8.60 Hz).

### 2.3.5. [3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2e]

N-fenil-C-(p-nitrofenil)nitron (23.14 mmol, 5.60 g ), 2-büten-1,4-diol (23.14 mmol, 2.04 g ) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 12 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonla çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat : Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 122.4 - 123.1°C

Verim : 3.26 g (%42.72)

IR (KBr): 700,183 cm<sup>-1</sup>, 765,765 cm<sup>-1</sup>, 852,565 cm<sup>-1</sup>, 1030,02 cm<sup>-1</sup>, 1099,46 cm<sup>-1</sup>, 1259,56 cm<sup>-1</sup>, 1350,22 cm<sup>-1</sup>, 1491,02 cm<sup>-1</sup>, 1518,03 cm<sup>-1</sup>, 1597,11 cm<sup>-1</sup>, 2893,32 cm<sup>-1</sup>, 3282,95 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.60 (s, 1H, OH, yayvan); 2.80 (m, 1H, CH); 2.96 (s, 1H, OH, yayvan); 3.78-3.93 (4H, CH<sub>2</sub>, yayvan); 4.42 (d, 1H, Ph-CH, J=7.08 Hz); 6.80 (m, 3H, Ar-H); 7.17 (m, 2H, Ar-H); 7.59-7.63 (dd, 2H, Ar-H, J=8.73 Hz); 8.17 (d, 2H, Ar-H, J=8.70 Hz).

### 2.3.6. {3-[4-(metiltiyofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol, [2f]}

N-fenil-C-(p-metiltiyofenil)nitron (3.9 mmol, 0.947 g ), 2-büten-1,4-diol (3.9 mmol, 0.343 g ) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisinde konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 20 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonda çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat : Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 93.4 – 93.7 °C

Verim : 0.840 g (%65.11)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.39 (m, 1H, Ar-H); 7.32 (m, 1H, Ar-H); 7.23(m, 3H, Ar-H); 7.17 (m, 1H, Ar-H); 6.92 (m, 3H, Ar-H); 6.92 (m, 3H, Ar-H); 4.50 (m, 1H,-O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 4.82 (d, 0.37 H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH, J=6.8Hz); 4.20 (0.67H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.97-3.90 (m, 2H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.83-3.77 (m, 2H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.05 (m, 1H, -OH); 2.85 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.43 (s, 1H, yayvan, - OH)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 152.23/ 150.86/ 138.28/ 138.17/ 137.85/ 134.90/ 129.07/ 128.85/ 127.71/ 127.56/ 127.20/ 126.87/ 122.45/ 122.14/ 115.81/ 114.69 (Aromatik halka karbonları); 80.36-79.53 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 72.70-71.00 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 60.64-60.36 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 59.53-59.41 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 57.39 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 15.92 (-S-CH<sub>3</sub>)

### 2.3.7. {3-[4-(dimetilamino)fenil]-2-metilizoksazolidin-4,5-di-il}dimetanol, [2g]

N-metil-C-(p-dimetilaminofenil)nitron (16.85 mmol, 3.0 g), 2-büten-1,4-diol (16.85 mmol, 1.485 g) ve n- bütanol (50 ml) yuvarlak dipli balon içerisine konuldu ve 50 ml ksilen eklendi. Karışım geri soğutuculu sistemde 18 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ksilen uçurularak kalıntı minimum miktarda asetonla çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (5:5) sisteminde ayrıldı. Etil asetat : Hekzan (2:6) sisteminde kristallendirilmesi ile bileşik elde edildi.

E.n : 157.5 – 157.7 °C

Verim : 0.61 g (%13.60)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.32 (d, 1H, Ar-H, J=8.5Hz); 7.20 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz); 6.63 (m, 2H, Ar-H); 4.35 (dd, 1H, Ph-CH); 4.10 (m, -O-CH); 3.9 (m, 2H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.80 (m, 2H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 3.05 (s, 1H, -OH); 2.85 (m, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2.7 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 2.55 (s, 1H, -OH)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 151.03/ 150.58/ 129.16/ 127.15/ 112.77/ 112.35 (Aromatik halka karbonları); 79.24 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 74.34 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 70.00 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 66.22 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 56.79 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 43.24 (-O-N-CH<sub>3</sub>); 40.72 (-N-CH<sub>3</sub>)

## 2.4. Tosillendirme Reaksiyonları

### 2.4.1. 4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2,3-difenilizoksazolidin, [3a]

(2,3-difenilizoksazolidin-4,5-di-il)dimetanol (7 mmol, 2.0 g) ve heksadesil trimetil amonyumbromür (0.35 mmol, 0.13 g), 30 ml %50 lik KOH çözeltisi ve 30 ml dioksanda çözüldü. Karışım 5°C de karıştırılırken, dioksanda çözülmüş p-toluensülfonil klorür (14 mmol, 2.70 g) karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittiğinde karıştırma işlemine 2 saat daha devam edildi. Diklorometanla ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu [18].

Verim : 2.65 g (%63.84)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.62 (q, 2H, Ar-H, J=8.2 Hz); 7.40 (dd, 2H, Ar-H, J=7.4Hz); 7.25 (m, 6H); 7.1 (m, 2H, Ar-H); 7.04 (m, 2H, Ar-H); 6.95 (d, 1H, Ar-H, J=8.0 Hz); 6.80 (dd, 2H, Ar-H, J=8.0 Hz); 6.7 (d, 1H, Ar-H, J=8.0 Hz); 5.0 (q, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=4.1 Hz); 4.7 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=6.9 Hz); 4.1 (d, 2H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=10.8 Hz); 4.05 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.96 (dd, 2H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.65 (dd, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=4.4 Hz); 3.55 (dd, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=4.4 Hz); 3.4 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.22 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 2.85 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 150.72/ 148.83/ 145.61/ 145.34/ 139.68/ 138.33/ 130.33/ 130.17/ 129.32/ 129.17/ 128.97/ 128.75/ 128.59/ 128.27/ 128.21/ 127.79/ 127.13/ 126.98/ 123.94/ 122.64/ 122.50/ 118.89/ 116.48/ 116.03/ 114.70 (Aromatik halka karbonları); 83.63-82.26 (O-CH-CH<sub>2</sub>OTs)

**2.4.2. 3-(4-metilfenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin, [3b]**

[3-(4-metilfenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol (6.35 mmol, 1.9 g ) ve heksadesil trimetil amonyumbromür (0.31 mmol, 0.115 g), 30 ml %50 lik KOH çözeltisi ve 30 ml dioksanda çözüldü. Karışım 5°C de karıştırılırken, dioksanda çözülmüş p-toluensülfonil klorür (12.7 mmol, 2.42 g) karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittiğinde karıştırma işlemine 2 saat daha devam edildi. Diklorometanla ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Stereoizomerik karışım kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etilasetat (7:1) çözücü sisteminde ayrıldı [18].

Verim : 1.stereoizomer : 1.097 g (%28.46)

2.stereoizomer : 0.355 g (%13.88)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.20 (m, 4H, Ar-H); 7.12 (m, 2H, Ar-H); 7.05 (m, 6H, Ar-H); 6.92 (m, 1H, Ar-H); 6.88 (m, 4H, Ar-H); 4.94 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.7 ve 4.1 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=10.5Hz); 3.94 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.64 (m, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.36 (m, 2H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.20 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.95 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)

**2.4.3. 3-(4-klorofenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin, [3c],[3d]**

[3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-di-il]dimetanol (9.8 mmol, 3.141 g) ve heksadesil trimetil amonyumbromür (0.5 mmol, 180 mg), 30 ml %50 lik KOH çözeltisi ve 30 ml dioksanda çözüldü. Karışım 5°C de karıştırılırken, dioksanda çözülmüş p-toluensülfonil klorür (19.6 mmol, 3.75 g) karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittiğinde karıştırma işlemine 2 saat daha devam edildi. Diklorometanla ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Stereoizomerik karışım kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Dietileter (2:1) çözücü sisteminde ayrıldı [18].

Verim : 1.stereoizomer : 2.254 g (%36.65)

2.stereoizomer : 1.01 g (%16.42)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.65 (m, 4H, Ar-H); 7.22 (m, 5H, Ar-H); 7.11 (m, 2H, Ar-H); 7.01 (m, 2H, Ar-H); 6.85 (m, 2H, Ar-H); 6.67 (m, 2H, Ar-H); 4.48 (m, 1H, -O-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.15 (m, 2H, -CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs ve -CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.04 (m, 2H, CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs ve -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.95 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.61 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.73 (m, 1H, Ar-H); 7.64 (m, 2H, Ar-H); 7.49 (m, 2H, Ar-H); 7.35 (m, 2H, Ar-H); 7.29 (m, 1H, Ar-H); 7.24 (m, 2H, Ar-H); 7.17 (m, 2H, Ar-H); 7.10 (m, 1H, Ar-H); 7.04 (m, 1H, Ar-H); 6.88 (m, 1H, Ar-H); 6.72 (1H, Ar-H); 6.64 (1H, Ar-H); 4.70 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=6.3Hz); 4.40 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.19 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.12 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.03 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 3.96 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.97 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.39 (s, 6H 2CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 149.62/ 145.68/ 145.39/ 138.20/ 134.23/ 132.49/ 130.31/ 130.17/ 129.44/ 128.99/ 128.81/ 128.30/ 128.04/ 122.89/ 115.85 (Aromatik halka karbonları); 75.95 (-O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 71.03 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 71.03 (-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs); 66.94 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 53.94 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 21.88 (-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 149.61/ 149.28/ 145.68/ 145.39/ 138.76/ 138.50/ 135.48/ 132.63/ 132.49/ 132.40/ 132.31/ 132.20/ 132.02/ 130.31/ 130.28/ 130.22/ 130.17/ 130.14/ 129.19/ 129.00/ 128.98/ 128.89/ 128.82/ 128.72/ 128.62/ 128.20/ 128.16/ 128.03/ 123.41/ 122.89/ 122.75/ 122.35/ 122.31/ 122.15/ 116.35/ 115.82 (Aromatik halka karbonları); 81.91-81.71 (-O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 74.90-74.54 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 71.35-71.56 (-O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 71.38-71.07 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 60.56 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 21.89 (-CH<sub>3</sub>)

**2.4.4. 3-(4-nitrofenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin, [3e], [3f]**

[3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin-4,5-diil]dimetanol (6 mmol, 2.0 g) ve heksadesil trimetil amonyumbromür (0.3 mmol, 110 mg), 30 ml %50 lik KOH çözeltisi ve 30 ml dioksanda çözüldü. Karışım 5°C de karıştırılırken, dioksanda çözülmüş p-toluensülfonil klorür (12 mmol, 2.31 g) karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittiğinde karıştırma işlemine 2 saat daha devam edildi. Diklorometanla ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu. Stereoizomerik karışım kuru flaş kolon kromatografisi ile Hegzan : Aseton (4:1) çözücü sisteminde ayrıldı [18].

Verim : 1.stereoizomer : 1.6 g (%41.80)

2.stereoizomer : 0.75 g (%19.60)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.15 (d, 2H, Ar-H, J=8.71 Hz); 7.70 (m, 4H, Ar-H); 7.16 (m, 2H, Ar-H); 7.32 (m, 4H, Ar-H); 7.12 (m, 2H, Ar-H); 6.94 (m, 1H, Ar-H); 6.70 (d, 2H, Ar-H, J=8.1Hz); 4.60 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.35 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs, J=6.0 Hz); 4.21 (m, 2H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 4.16 (m, 2H, -O-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.98 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 2.44 (s, 6H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 149.17/ 147.89/ 147.17/ 145.83/ 145.33/ 132.36/ 132.12/ 130.34/ 130.21/ 128.96/ 128.14/ 128.02/ 127.98/ 124.43/ 123.98/ 123.16/ 115.73 (Aromatik halka karbonları); 81.99 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-OTs); 76.04 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 71.22 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-OTs); 71.02 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 61.22 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 21.86 (-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 149.18/ 147.18/ 146.06/ 145.79/ 145.49/ 143.88/ 132.34/ 132.10/ 130.31/ 130.18/ 128.93/ 128.12/ 128.00/ 127.95/ 124.41/ 123.93/ 123.10/ 115.68 (Aromatik halka karbonları); 83.61 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-OTs); 75.99 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 71.20 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-OTs); 69.72 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 58.68 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OTs); 21.83 (-CH<sub>3</sub>)

## 2.5. Halojenlendirme Reaksiyonları

### 2.5.1. 4,5-bis(klorometil)-2,3-difenilizoksazolidin, [4a]

4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2,3-difenilizoksazolidin (1.95 mmol, 1.160g) bileşiği dimetilsülfoksitte çözüldü. Kalsiyum klorür (3.91mmol, 434mg) ün dimetilsülfoksitteki çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma etil asetat eklendikten sonra buz üzerine döküldü. Organik faz hızlı bir şekilde doymuş sodyum klorür ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu [19].

Verim : 376.7 mg (%60)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.36 (m, 2H, Ar-H); 7.26 (m, 2H, Ar-H); 7.12 (m, 1H, Ar-H); 7.02 (m, 2H, Ar-H); 6.93 (d, 1H, Ar-H, J=8.3 Hz); 6.84 (2H, Ar-H J=9.5 Hz); 4.94 (q, 1H, -O-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=3.9 Hz); 4.72 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=8.1 Hz); 3.94 (dd, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=9.5 ve 6.8 Hz); 3.64 (dd, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=4.4 Hz); 3.56 (dd, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=6.3 ve 5.4Hz); 3.39 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 2.83 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 150.66/ 139.61/ 130.14/ 130.10/ 127.69/ 123.79/ 118.74 (Aromatik halka karbonları); 82.17 (-O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 72.90 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 59.85 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 54.07 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 53.92 (-O-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

### 2.5.2. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin(1), [4b]

3-(4-klorofenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin(1) (0.5 mmol, 310mg) bileşiği dimetilsülfoksitte çözüldü. Kalsiyum klorür (1 mmol, 110 mg) ün dimetilsülfoksitteki çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma etil asetat eklendikten sonra buz üzerine döküldü. Organik faz hızlı bir şekilde doymuş sodyum klorür ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu [19].

Verim : 110 mg (%61.80)



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.50 (m, 2H, Ar-H); 7.35 (m, 1H, Ar-H); 7.30 (m, 1H, Ar-H); 7.25 (m, 1H, Ar-H); 7.00 (m, 3H, Ar-H); 5.03 (1H, -CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 4.8 ve 4.19 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.36-3.60 (m, 2H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.60-3.35 (m, 2H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.25 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 150.14/ 148.18/ 137.80/ 136.67/ 133.88 /133.36/ 129.16 / 129.11/ 128.93/ 128.86/ 128.69/ 128.50/ 124.08/ 122.49/ 116.8/ 115.72 (Aromatik halka karbonları); 83.57-82.11 (-O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 75.95 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

### 2.5.3. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin(2), [4c]

3-(4-klorofenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin(2) (0.65 mmol, 410mg) bileşiği dimetilsülfoksitte çözüldü. Kalsiyum klorür (1.3 mmol, 145 mg) ün dimetilsülfoksitteki çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma etil asetat eklendikten sonra buz üzerine döküldü. Organik faz hızlı bir şekilde doymuş sodyum klorür ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu[19].

Verim : 143.6 mg (%61.97)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.40 (d, 1H, Ar-H); 7.35 (m, 3H, Ar-H); 7.25 (m, 1H, Ar-H); 7.15 (m, 1H, Ar-H); 7.00-6.95 (m, 3H, Ar-H); 5.05 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 4.20 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=10.7 Hz); 4.0 (dd, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl, J=13.2 ve 6.8 Hz); 3.7 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.62 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.46 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.27 (m, 1H, -CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 138.63/ 137.34/ 132.13/ 131.63/ 129.54/ 129.26/ 128.92/ 128.54/ 123.94/ 122.49/ 118.68/ 115.68 (Aromatik halka karbonları); 83.65-82.10 (-O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 75.82-72.77 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 55.67-53.70 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 41.64-41.61 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl ve -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

#### 2.5.4. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin(1), [4d]

4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin(1) (1.12 mmol, 680mg) bileşigi dimetilsülfoksitte çözüldü. Kalsiyum klorür (2.24 mmol, 248 mg) ün dimetilsülfoksitteki çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma etil asetat eklendikten sonra buz üzerine döküldü. Organik faz hızlı bir şekilde doymuş sodyum klorür ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu [19].

Verim : 250 mg (%60.82)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.2 (d, 2H, Ar-H, J=8.8.Hz); 7.6 (2H, Ar-H, J=8.8 Hz); 7.16 (t, 2H, Ar-H, J=8.5, 7.6Hz); 6.99 (m, 1H, Ar-H); 6.94 (m, 2H, Ar-H); 5.07 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 4.21 (m, 2H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl ve Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 4.07 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.72 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.65 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.28 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 148.10/ 147.25/ 128.63/ 128.46/ 124.37/ 124.34/ 118.73 (Aromatik halka karbonları); 82.44 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-Cl); 75.44 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 53.90 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 47.97 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 47.36 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-Cl)

#### 2.5.5. 4,5-bis(klorometil)-3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin(2), [4e]

4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-3-(4-nitrofenil)-2-fenilizoksazolidin(2) (1.10 mmol, 670mg) bileşigi dimetilsülfoksitte çözüldü. Kalsiyum klorür (2.20 mmol, 245 mg) ün dimetilsülfoksitteki çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı. Karışıma etil asetat eklendikten sonra buz üzerine döküldü. Organik faz hızlı bir şekilde doymuş sodyum klorür ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu [19].

Verim : 246 mg (%60.93)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.1 (d, 2H, Ar-H,  $J=9.5$  Hz); 7.57 (d, 1H, Ar-H,  $J=8.7$  Hz); 7.51 (d, 1H, Ar-H,  $J=8.7$ Hz); 7.17 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.8$ Hz); 7.08 (t, 1H, Ar-H,  $J=8.7$ Hz); 6.90 (m, 2H, Ar-H); 6.86 (d, 1H, Ar-H,  $J=7.8$ Hz); 5.00 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 4.12 (t, 2H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl ve Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.63 (m, 1H, O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.3 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 3.19 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 149.90/ 147.25/ 145.98/ 129.19/ 128.94/ 128.80/ 128.43/ 124.33/ 123.77/ 122.86/ 118.67 (Aromatik halka karbonları); 84.12 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-Cl); 75.38 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 53.85 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl); 47.02 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>Cl ve (-O-CH-CH<sub>2</sub>-Cl)

## 2.6. Halkalaşma Reaksiyonları

### 2.6.1.2,3-difenil-2,3,3a,4,11,11a-heksahidro[1,6]benzodioksosino[3,4-d]izoksazol, [5a]

4,5-bis(klorometil)-2,3-difenilizoksazolidin (1.24 mmol, 400 mg), 1,2-dihidroksi benzen (1.24 mmol, 136 mg), heksadesil trimetil amonyumbromür (0.124 mmol, 45 mg) 5 M sodyum hidroksit çözeltisinde 1 saat reflaks edildi. Etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra organik faz kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan ile ayrıldı [10].

E.n : 75.6 - 76.8°C

Verim : 215 mg (%48.3)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.36 (dd, 2H, Ar-H,  $J=7.4$  Hz); 7.28 (q, 2H, Ar-H,  $J=7.3$  Hz); 7.20 (m, 1H, Ar-H); 7.15 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.6$  Hz); 7.05 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.8$  Hz); 6.93 (d, 1H, Ar-H,  $J=7.8$  Hz); 6.88 (m, 2H); 4.95 (q, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>O-,  $J=3.8$  Hz); 4.75 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>O-,  $J=10$  Hz); 4.10 (d, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>O-,  $J=10.8$  Hz); 3.95 (dd, 1H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>O-,  $J=9.6$  ve 6.8 Hz); 3.65 (dd, 0.5 Hz,  $J=6.3$  Hz); 3.58 (dd, 0.5H, Ph-CH-CH<sub>2</sub>O-,  $J=6.3$  Hz); 3.40 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>O-); 3.30 (m, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>O-); 3.20 (m, 1H, Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>O-)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 150.69/ 148.82/ 139.63/ 138.31/ 129.14/ 128.94/ 128.71/ 128.56/ 128.23/ 127.77/ 127.15/ 123.69/ 122.45/ 116.83/ 115.98 (Aromatik halka karbonları); 83.60-82.22 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-); 76.82 (Ph-CH-CH-); 72.96-71.63 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-O); 71.66-69.38 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>-O-); 59.90-54.14 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>-O-)

**2.6.2. 3-(4-klorofenil)-2-fenil-2,3,3a,4,11,11a-heksahidro[1,6]benzodioksosino [3,4-d]izoksazol, [5b]**

4,5-bis(klorometil)-3-(4-klorofenil)-2-fenilizoksazolidin(1) (0.56 mmol, 200 mg), 1,2-dihidroksibenzen (0.56 mmol, 62 mg), heksadesil trimetil amonyumbromür (0.056 mmol, 45 mg) 5 M sodyum hidroksit çözeltisinde 1 saat reflaks edildi. Etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra organik faz kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan ile ayrıldı [10].

E.n : 89.4 - 90.3°C

Verim : 65 mg (%29.54)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 146.86/ 143.88/ 141.37/ 140.55/ 132.00/ 131.19/ 129.40/ 128.90/ 128.01/ 127.88/ 121.44/ 121.38/ 118.28/ 113.68/ 109.77 (Aromatik halka karbonları); 82.04 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-); 75.80 (Ph-CH-CH-); 72.71 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-); 70.13 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>O-); 54.56 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>-)

**2.6.3. 3-(4-metilfenil)-2-fenil-2,3,3a,4,11,11a-heksahidro[1,6]benzodioksosino [3,4-d]izoksazol, [5c]**

3-(4-metilfenil)-4,5-bis{[(4-metilfenil)sulfonyl]metil}-2-fenilizoksazolidin(1) (1.57 mmol, 953 mg) , potasyumhidroksit (3.14 mmol, 175 mg) dimetilsülfoksit içerisinde karıştırıldı. Potasyum hidroksit çözündükten sonra 1,2-dihidroksibenzen (1.57 mmol, 172 mg) ilave edildi. Geri soğutuculu sistemde 76 saat kaynatıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra katı kısım asetonda çözülerek kuru flaş kolon kromatografisi ile Hekzan : Etil asetat (9:1) çözücü sisteminde ayrıldı.

E.n : 84.2 - 84.5 °C

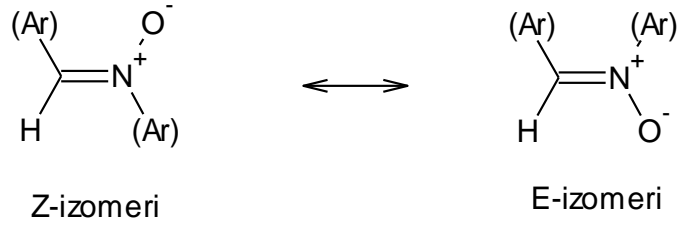
Verim : 142.8 mg (%24.38)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.10 (m, 2H, Ar-H); 7.00 (m, 7H, Ar-H); 6.80 (m, 4H, Ar-H); 4.80 (d, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.20-4.0 (m, 5H); 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 146.68/ 146.47/ 138.95/ 137.37/ 137.16/ 129.75/ 129.73/ 129.47/ 129.40/ 126.74/ 126.56/ 115.79/ 115.39/ 114.91/ 114.46 (Aromatik halka karbonları); 76.84-76.25 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH); 72.82-72.09 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 70.52-69.68 (O-CH-CH<sub>2</sub>OH ve Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 56.21-55.76 (Ph-CH-CH-CH<sub>2</sub>OH); 29.98 (-CH<sub>3</sub>); 21.35 (-CH<sub>3</sub>)

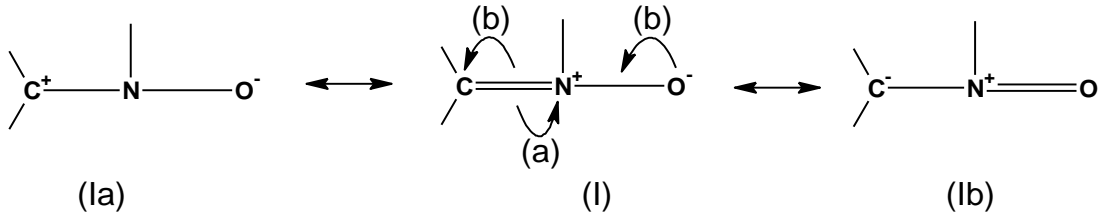
### BÖLÜM 3. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Halkalı olmayan nitronlar iki izomer halinde bulunur (Şekil 3.1).



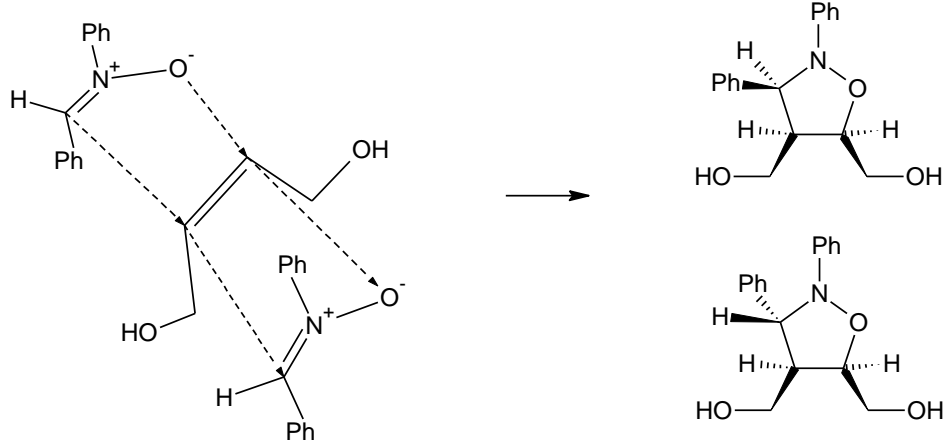
Şekil 3.41: Nitronlarda E- ve Z- izomer gösterimi

Nitronlarda nükleofilik katılma genellikle karbon atomu üzerinde olur. Bu nedenle polarlaşma şekil 3.2’de (Ia) oluşturacak biçimde (a) yönünde gerçekleşir. Deneysel gözlemler belirli koşullarda geri polarlaşma (b) ile (Ib) yapısının da oluştuğunu gösterir.



Şekil 3.42: Nitronun kanonik yapıları

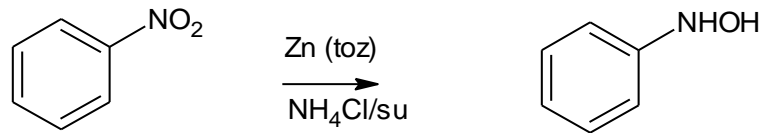
Halkalı olmayan nitronların alkenler ile 1,3- dipolar siklokatalıma reaksiyonları eş zamanlı gerçekleşen reaksiyonlardır. Bu nedenle halkalı olmayan nitronların alken düzleminin altından ve alken düzleminin üstünden yaklaşması ile iki tane diastereomerik izomer elde edilmesi mümkündür (Şekil 3.3).



Şekil 3.43: Halkalı olmayan nitronların alkenlerle etkileşmesiyle diastereomerik izomer oluşumu

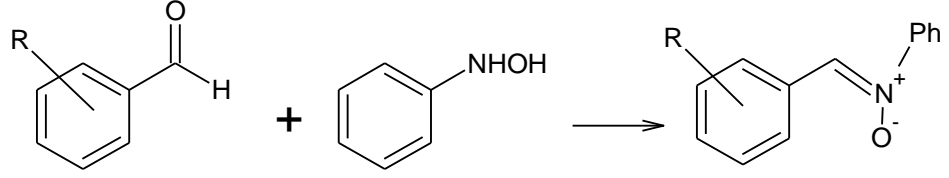
Nitronların çok sayıda dipolarofil ile 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimelerinden daha önce yaptığımız çalışmalar haricinde 2-büten-1,4-diol ve 1,4-dikloro-2-büten bileşikleri ile olan tepkimelerine rastlanmamıştır. Bu çalışmamızda C-Aril-N-Fenil nitronların 2-büten-1,4-diol ile 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonlarından karşılık gelen diastereomerik izoksazolidin türevleri elde edildi.

Başlangıç maddeleri olan fenilhidroksilamin, nitrobenzenin Zn tozu ve  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ile indirgenmesinden elde edildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.44: Fenilhidroksilamin'in elde edilmesi

Substitüe benzaldehitlerin fenilhidroksilamin ile etkileştirilmesinden karşılık gelen N-Fenil-C-Aril nitronlar elde edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.45: N-Fenil-C-Aril nitron sentezi

R

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-

p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

p-CH<sub>3</sub>-S-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

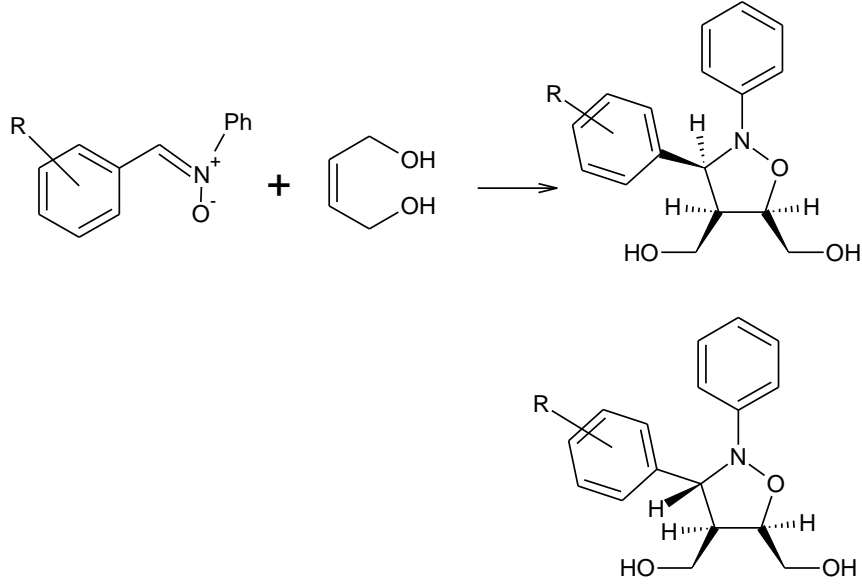
p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

p-DMA-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

Elde edilen nitronlar katıdır. Nitronların yapıları, erime noktalarının ve IR spektrumlarının literatürdeki değerleri ile karşılaştırılmasıyla aydınlatılmıştır. Nitronların IR spektrumlarında belirleyici pikler, başlangıç aldehitlerinde karbonil fonksiyonel grubunun kaybolarak yerine C=N(1540-1620) ve N-O(1056-1070) piklerinin oluşmasıdır.



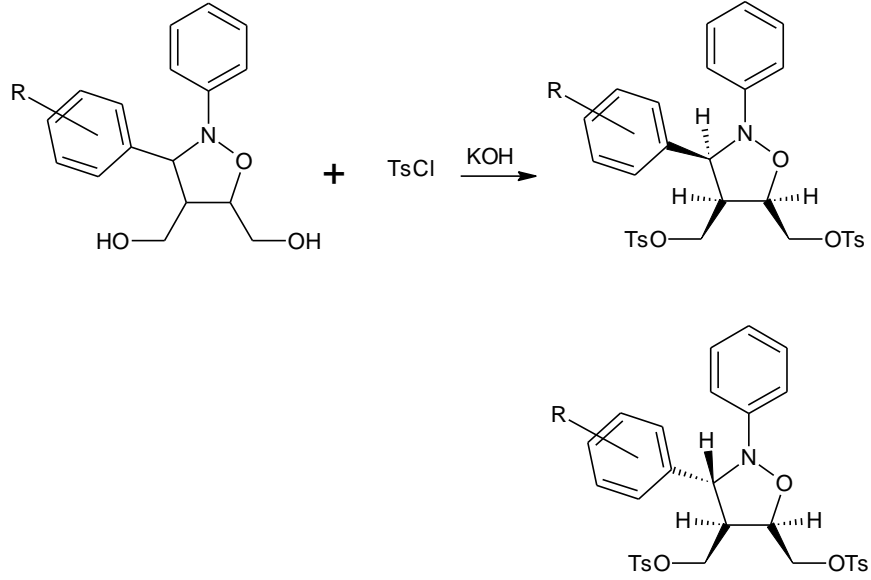
Nitronların 2-büten-1,4-diol ile 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarından karşılık gelen izoksazolidin bileşiklerinin diastereomerik karışımları yaklaşık 50:50 oranında elde edildi. Diollerde mevcut olan kuvvetli hidrojen bağı nedeniyle diastereomerik karışımın birbirinden ayrılması kromatografik yöntemlerle mümkün olmadı (Şekil 3.6).



Şekil 3.46: Nitronların Cis-2-büten-1,4-diol ile 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

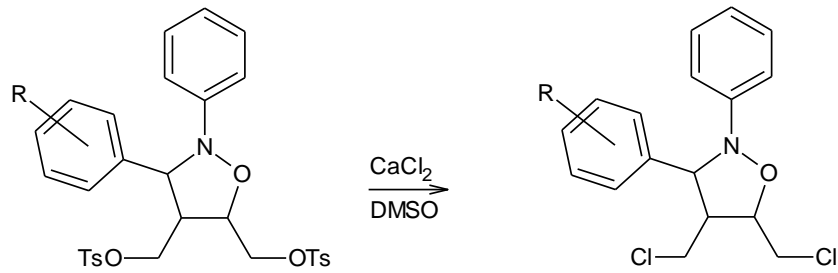
İzoksazolidin diol bileşiklerinin yapıları erime noktası, IR,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi kullanılarak aydınlatıldı.

İzoksazolidin diol bileşikleri TsCl (p-metilbenzensülfonil klorür) ile etkileştirilerek karşılık gelen izoksazolidin ditosilat bileşikleri elde edildi (Şekil 3.7). Diastereomerik karışım halinde olan bileşikler kuru flaş kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldı.



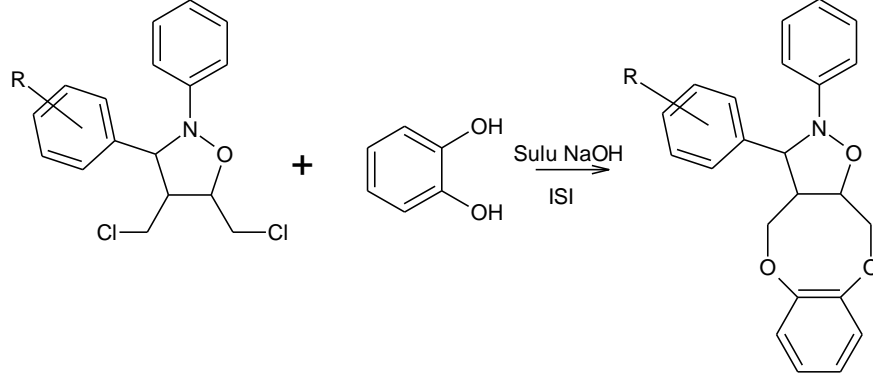
Şekil 3.47: İzoksazolidin ditosilat bileşiklerinin elde edilmesi

Ditosilat bileşikleri DMSO içerisinde susuz  $\text{CaCl}_2$  ile etkileştirilerek karşılık gelen diklorür bileşikleri elde edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.48: İzoksazolidin diklorür bileşiklerinin elde edilmesi

İzoksazolidin diklorür bileşiklerinin 1,2-dihidroksi benzen ile etkileştirilmesinden, benzen halkasına kaynaşmış dioksosin bileşikleri elde edildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.49: Benzodioksosin türevlerinin elde edilmesi

Çalışmamızda elde edilen bileşiklerin hepsi kristallendirme, ekstraksiyon ve kolon kromatografisi yöntemleri kullanılarak saflandırılmıştır. Saf olarak elde edilen katı maddelerin yapıları erime noktaları, IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları analizleri ile aydınlatılmıştır.

Çalışmamızda elde edilen benzen kaynaşmış heterohalkalı bileşikler 1.Bölüm’de de bahsettiğimiz gibi ilaç özelliği gösterebilen önemli bileşiklerdir. Benzer yapıdaki bileşikler literatürde pahalı katalizörler kullanılarak elde edilmiştir. Daha önceki çalışmamızda aromatik nitronların maleimidlere katılmasından elde edilen izoksazolidin bileşiklerinin bazıları biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu çalışmada elde ettiğimiz dioksosin halkası ve izoksazolidin halkasının her ikisinin de biyolojik aktif özelliğe sahip olması nedeniyle bu konudaki çalışmalara yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Ayrıca benzen kaynaşmış heterohalkalı bileşik olan benzodioksosinin elde edilmesinde kullanılan diol, ditosilat ve diklorür ara ürünleri diğer bilimsel çalışmalarda da kullanılabilir.

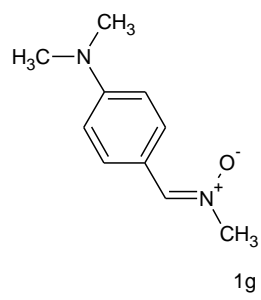
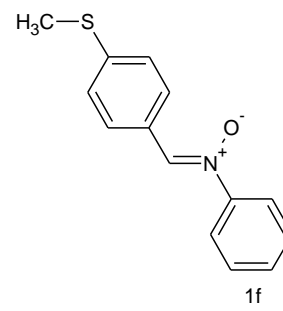
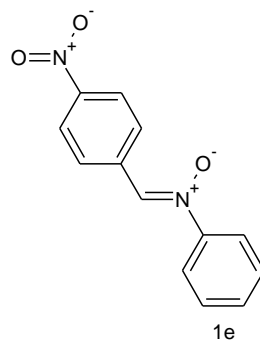
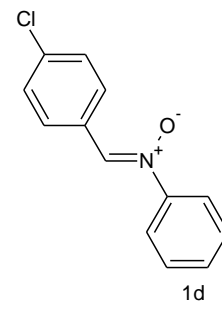
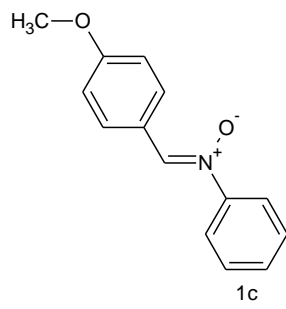
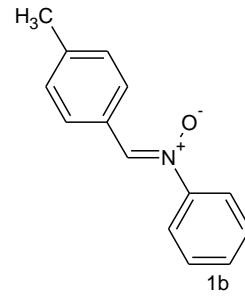
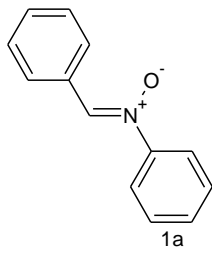
## KAYNAKLAR

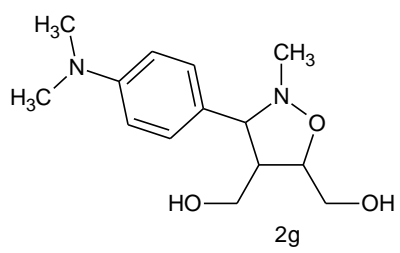
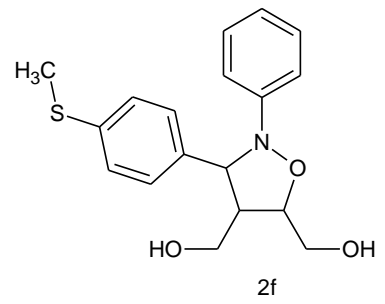
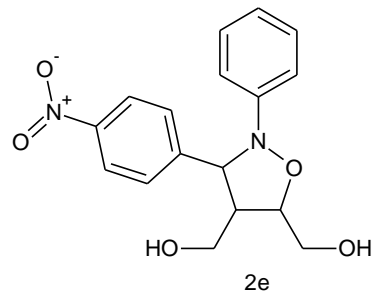
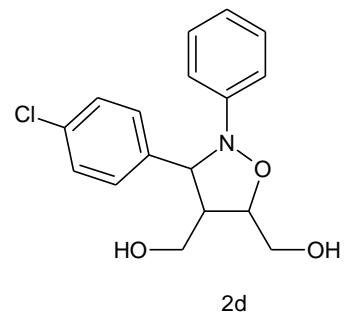
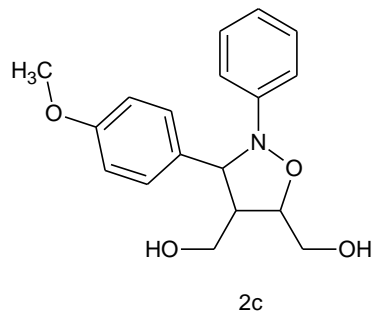
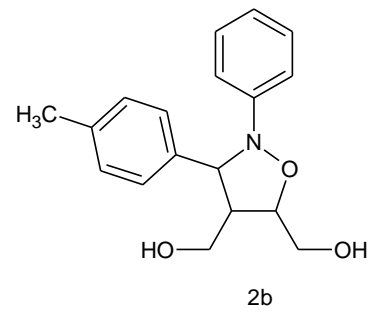
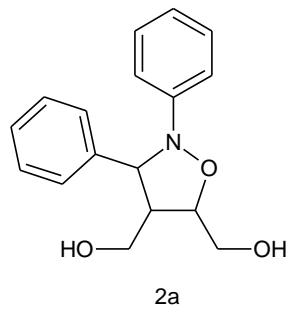
- [1] Crowther, AF., Turner, RW., Smith, LH., “ Beta-Adrenergic Blocking Agents. 12.Heterocyclic Compounds Related to Propranolol ”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 3, 260- , (1972).
- [2] Zawisza, A., Toupet, L., Sinou, D., “ A Concise Approach to the Dibenzo[1,4]Dioxocin Structure ”, *Letters in Organic Chemistry*, 3, 11, 861-864, (2006).
- [3] Suzuki, K., Nozawa, K., Udagawa, S., “ Studies on Fungal Products. 35. Penicillide and Dehydroisopenicillide from *Talaromyces-Derxii* ”, *Phytochemistry*, 30, 6, 2096-2098, (1991).
- [4] Sassa, T., Niwa, G., Unno, H., “ Structure of Penicillide, A new Metabolite Produced by a *Penicillium* sp ”, *Tetrahedron Letters*., 45, 3941-3942, (1974).
- [5] Sonda, S., Katayama, K., Fujio, M., Sakashita, H., Inaba, K., Asano, K., Akira, T., “ 1,5-Benzodioxepin Derivatives as a Novel Class of Muskarinic M-3 Receptor Antagonists ”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*., 17, 925-931, (2007).
- [6] Zeng, Z., Zhang, J.W., Wang, H., Wang, J., Cao, W.W., “ 3,3,4,4-tetrafluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1,6-benzodioxocine-8-carbaldehyde ”, *Acta Cryst.*, E66, o1137, (2010).
- [7] Neogi, A., Majhi, P.T., Achari, B., Chattopadhyay, P., “ Palladium – Catalyzed Intramolecular C–O Bond Formation; An Approach to the Synthesis of Chiral Benzodioxocines ”, *Eur. J. Org. Chem.*, 330-336, (2008).
- [8] Mamouni, R., Soukri, M., Lazar S., Akssira, M., Guillaumet, G., “ Synthesis of 2H-1,5-benzodioxepin and 2,5-dihydro-1,6-benzodioxocin derivatives via ring-closing metathesis reaction ”, *Tetrahedron Letters*, 45, 2631-2633, (2004).
- [9] Chattopadhyay, S.K., Karmakar, S., Biswas, T., Majumdar, K.C., Rahaman, H., Roy, B., “ Formation of medium-ring heterocycles by diene and enyne metathesis ”, *Tetrahedron*, 63, 3919-3952, (2007).
- [10] Vanden Eynde, J.J., Mailleux, I., “ Quaternary Ammonium Salt-Assisted Organic Reactions in Water : Alkylation of Phenols ”, *Synthetic Communications*, 31(1), 1-7, (2001).
- [11] Fleming, I., “ Pericyclic Reactions ”, *Oxford University Press Inc.*, Newyork, (2002).

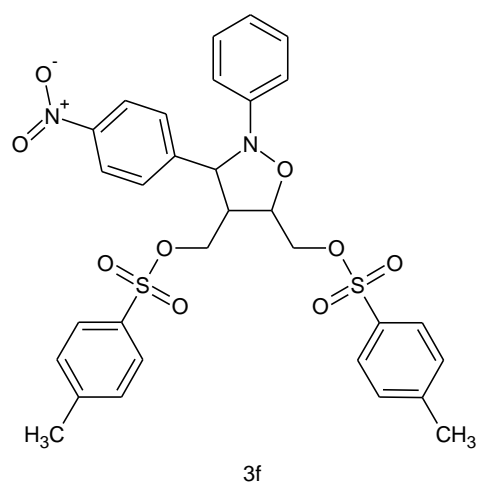
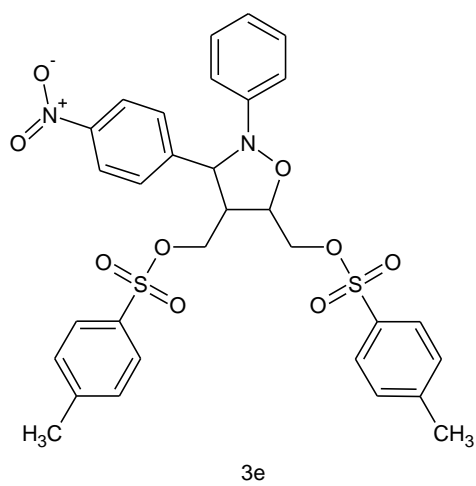
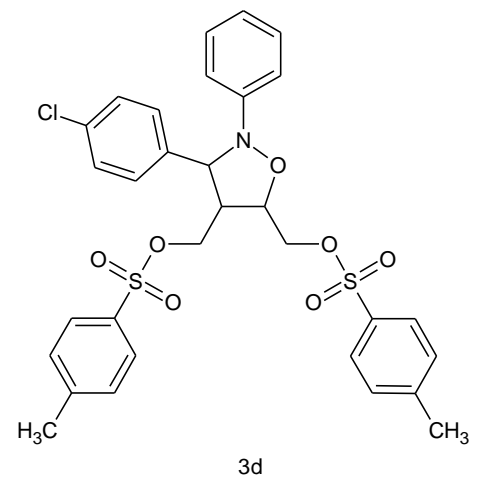
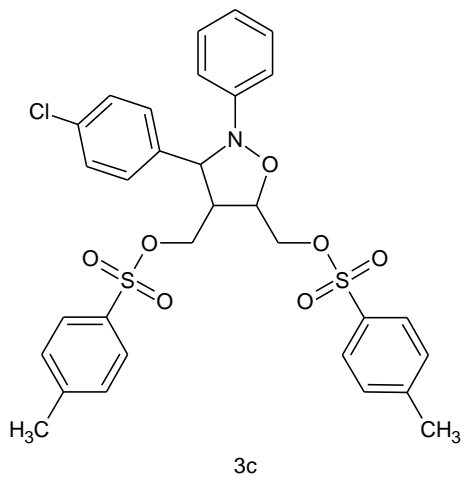
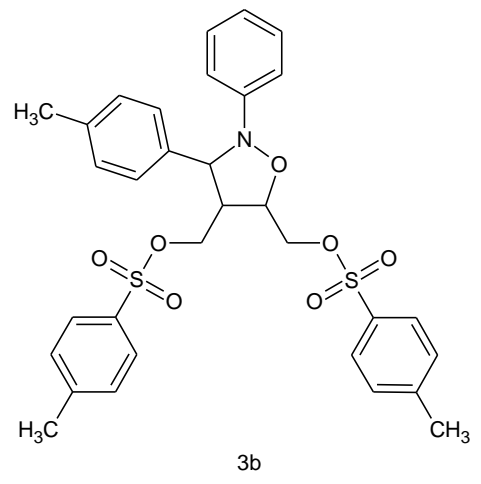
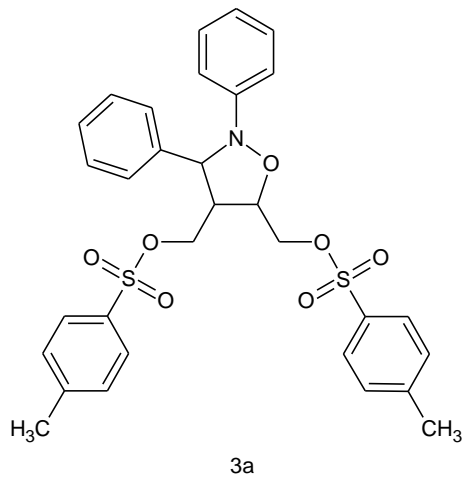
- [12] Güner, S., “ Nitronların 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları ve 2,3-1H-Benzoksazin-1-Tiyonların Çevrilme Reaksiyonlarının İncelenmesi ”, Yüksek Lisans Tezi, *Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmit, (1997).
- [13] Gothelf, K.V., and Jorgensen, K.A, “Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions ”, *Chem. Rev.* 98, 863-909, (1998).
- [14] Rundel, W., “ A Herstellung von Nitronen ”, *Methoden der Organische Chemie*, X/4, 316-369, (1963).
- [15] Delppierre, G.R., and Lamchen, M., “ Nitrones. Part I. Cycloaddition of Unsymmetrical Olefins to the 1-Pyrroline-1-Oxides ”, *J. Chem. Soc.*, 4693-4701, (1963).
- [16] Solomons, G., Fryhle, C., “ Organik Kimya ”, 7. Basımdan Çeviri, Okay, G., Yıldırım, Y., *Literatür Yayıncılık*, 235-243, 495-504, (2002).
- [17] Velusamy, S., Kiran Kumar, J.S., Punniyamurthy, T., “ Cobalt(II) catalyzed tosylation of alcohols with p-toluenesulfonic acid ”, *Tetrahedron Letters*, 45, 203-205, (2004).
- [18] K.Reddy, V., Valaninas, A., Sarkar, A., “ Conformationally Restricted Analogues of <sup>1</sup>N, <sup>12</sup>N-Bisethylspermine: Synthesis and Growth Inhibitory Effects on Human Tumor Cell Lines ”, *J. Med. Chem.*, 41, 4723-4732, (1998).
- [19] Altamura, M., and Perrotta, E., “ An Efficient Synthesis of 2-(Halogenomethyl)penems ”, *J. Org. Chem.*, 58, 272-274, (1993).

## EKLER

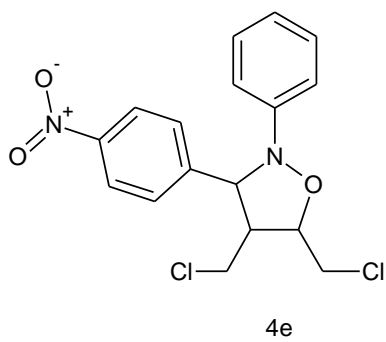
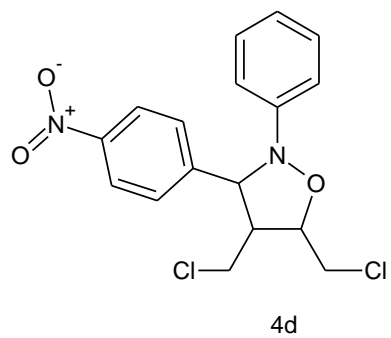
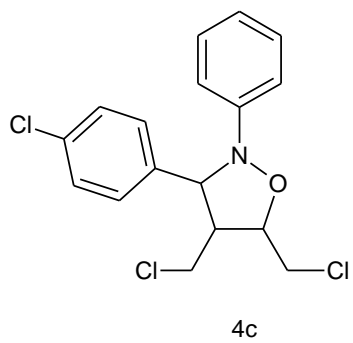
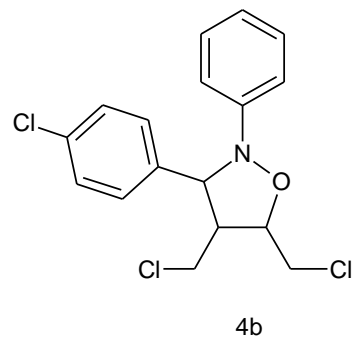
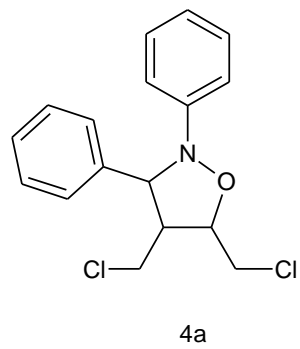
### Ek-A. Formüller Tablosu

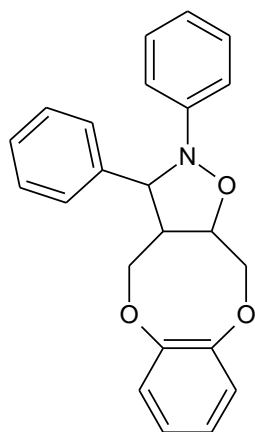




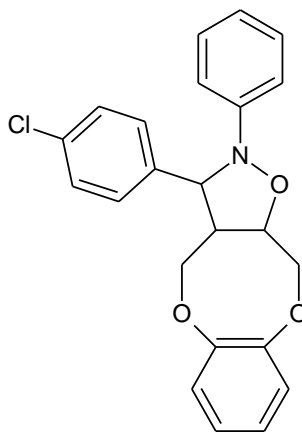




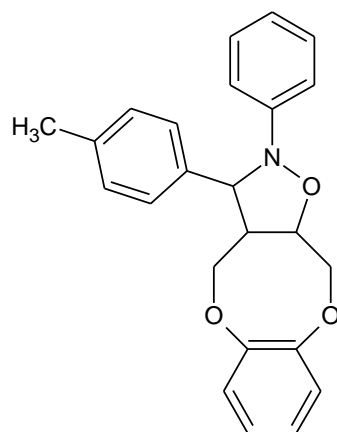




5a

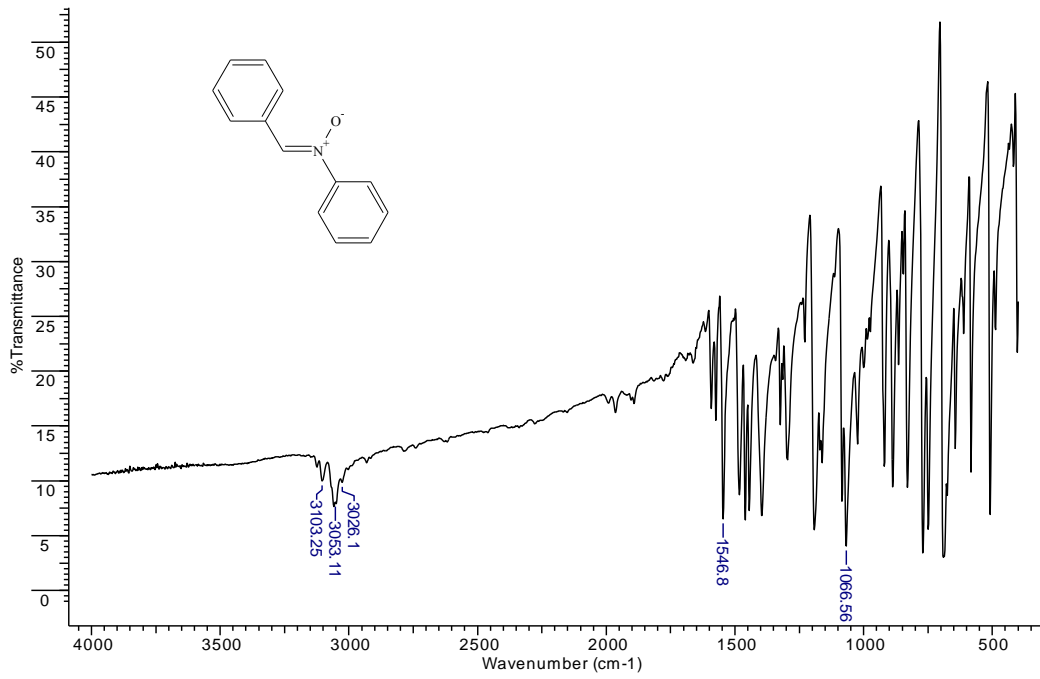


5b

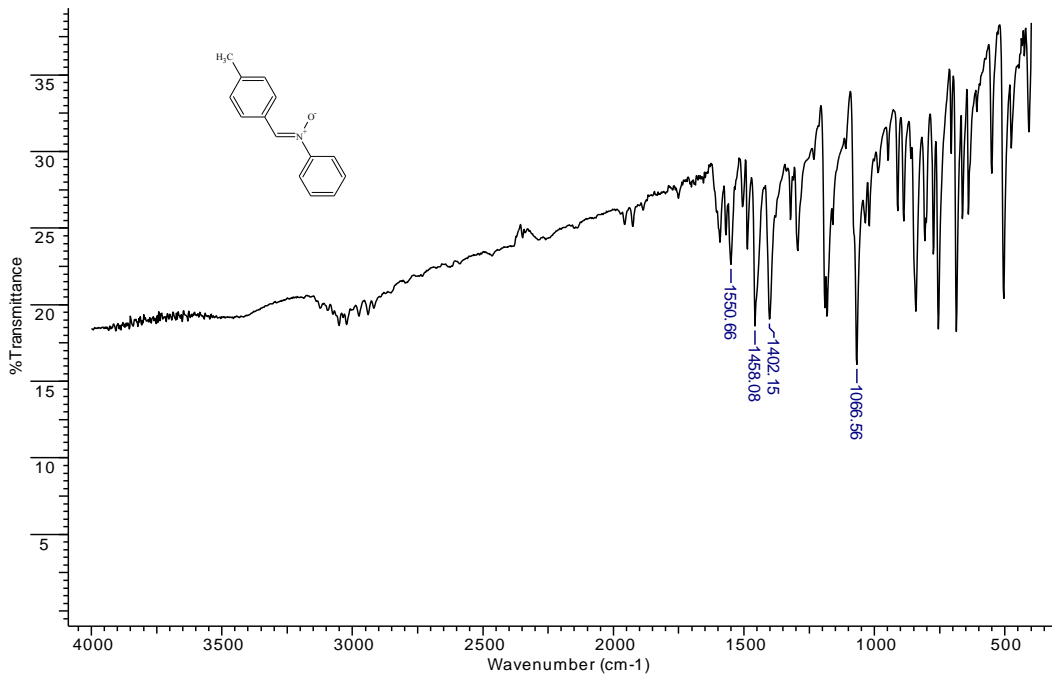


5c

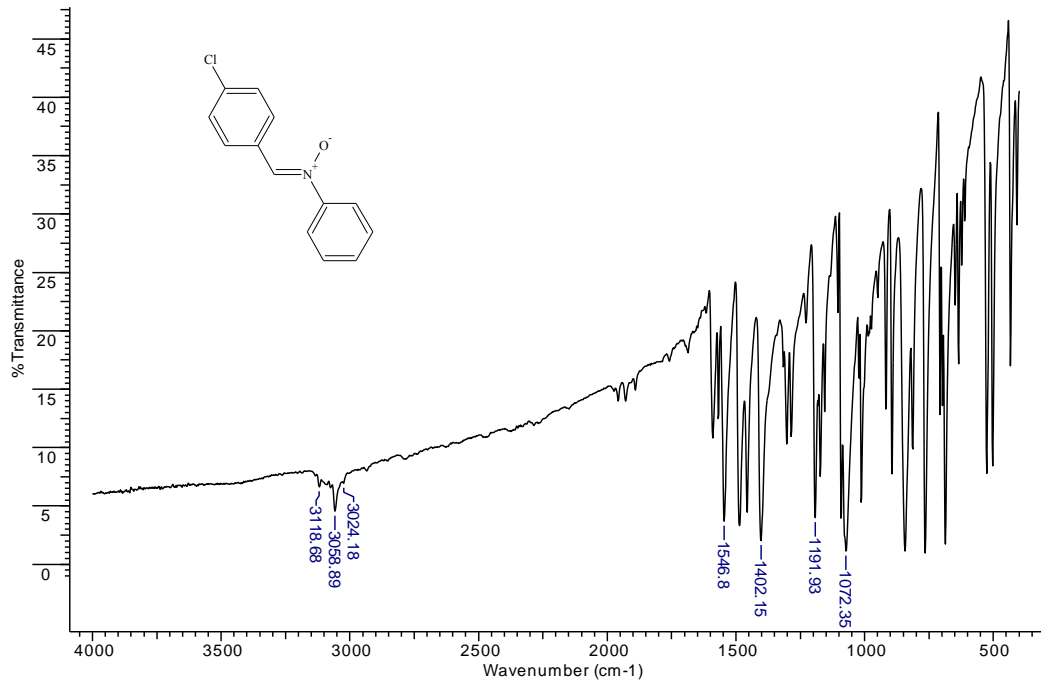
## Ek-B. IR, $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumları



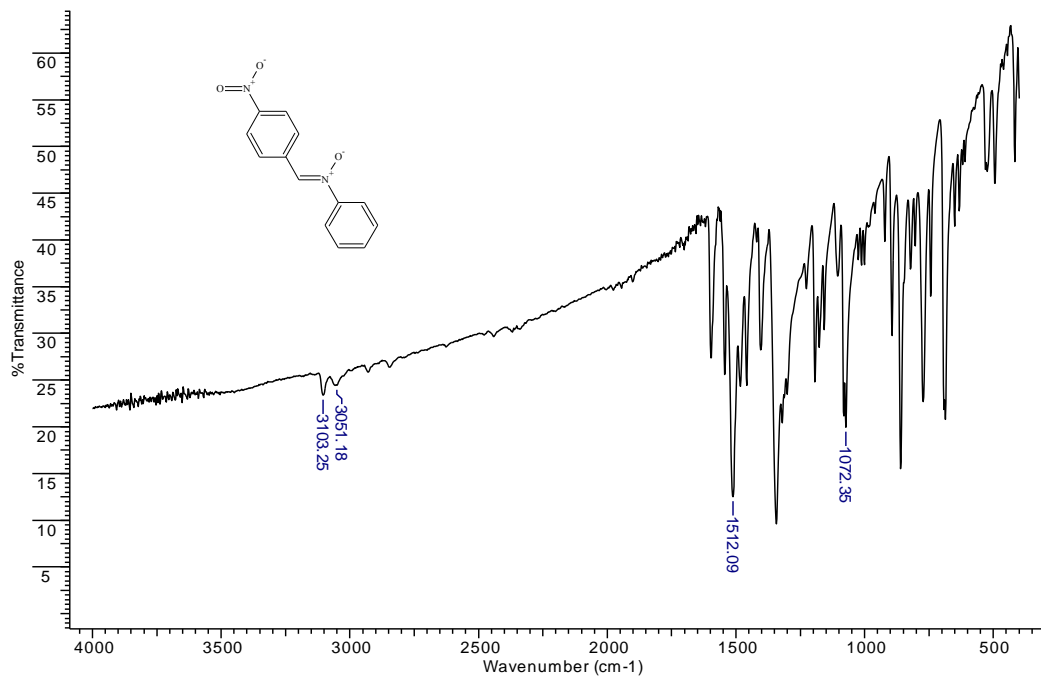
Bileşik [1a] IR Spektrumu



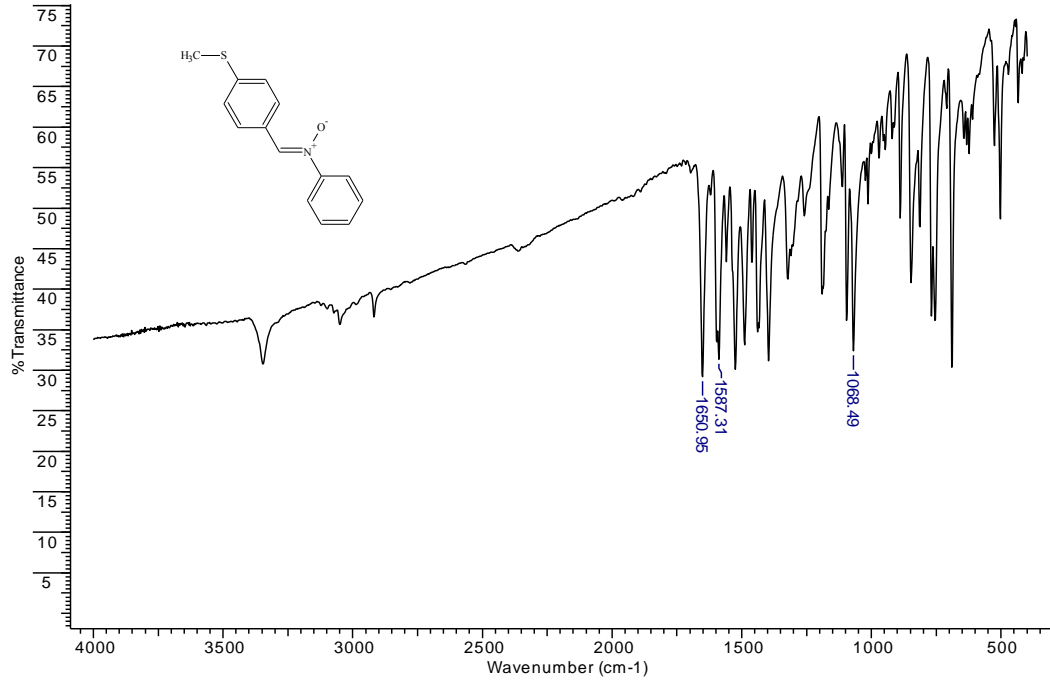
Bileşik [1b] IR Spektrumu



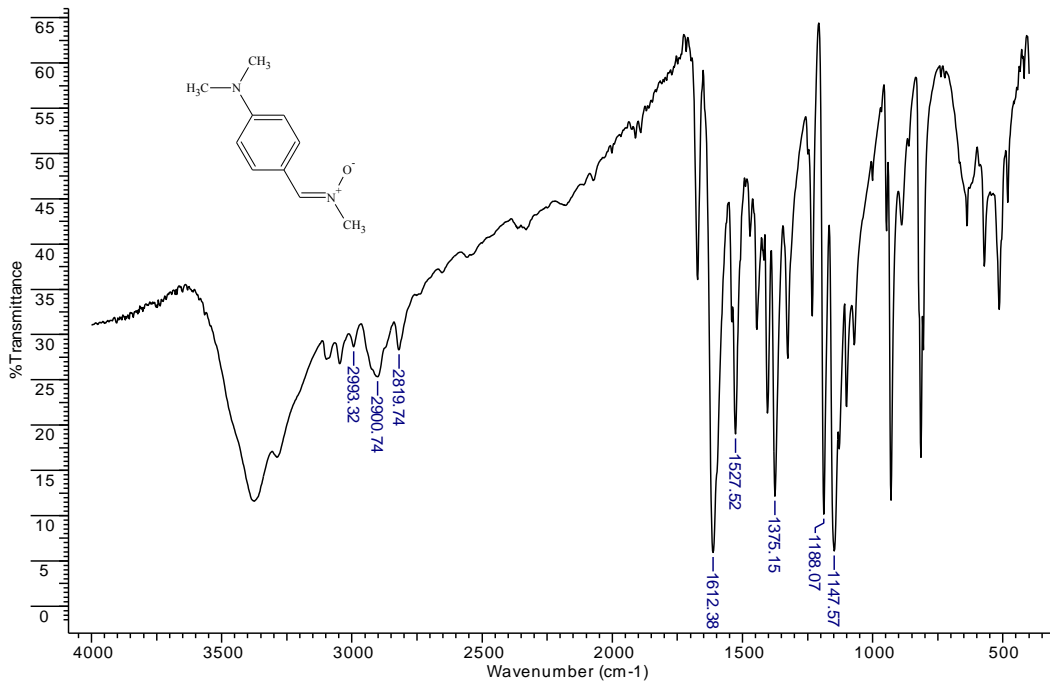
Bileşik [1d] IR Spektrumu



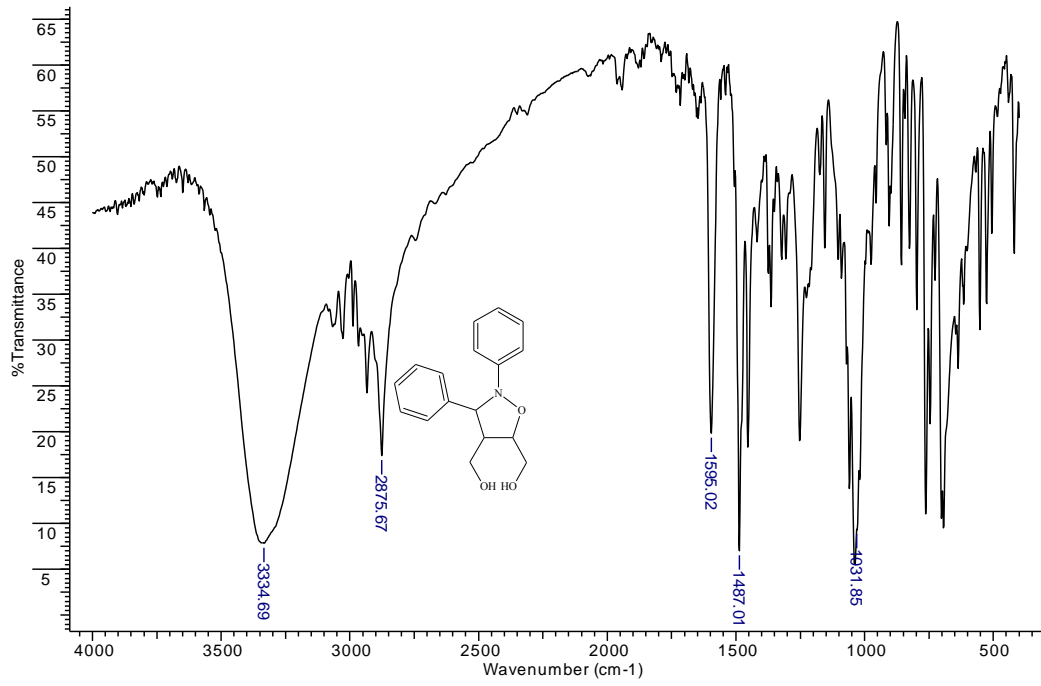
Bileşik [1e] IR Spektrumu



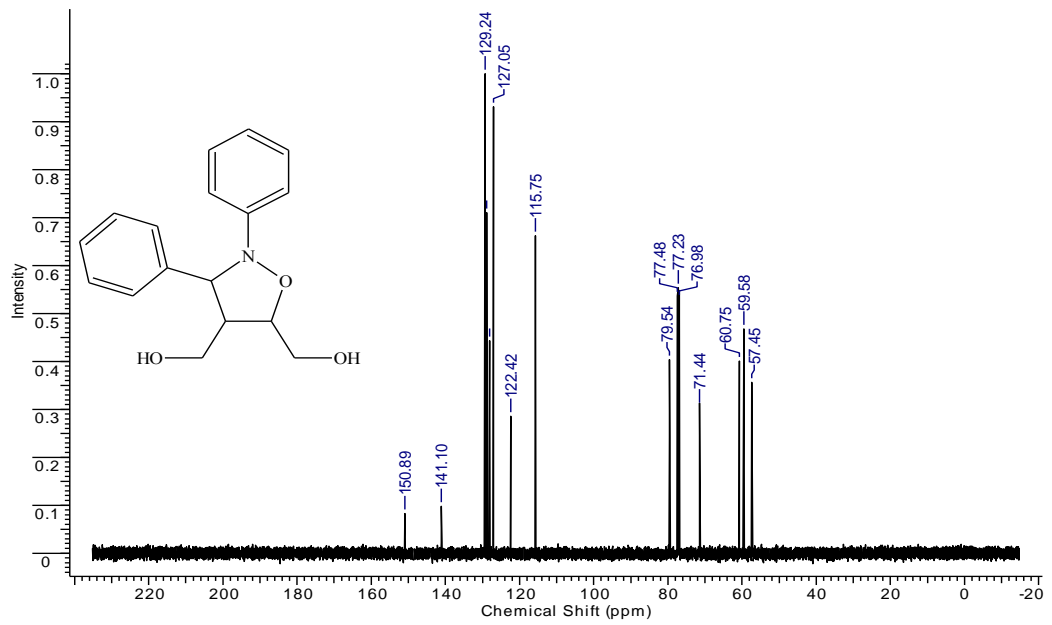
Bileşik [1f] IR Spektrumu



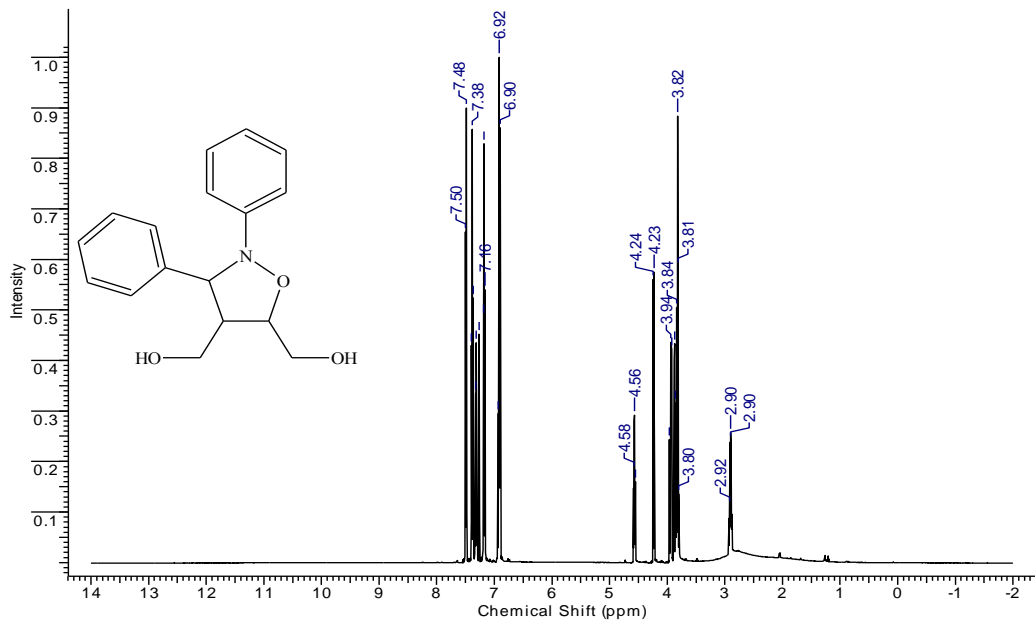
Bileşik [1g] IR Spektrumu



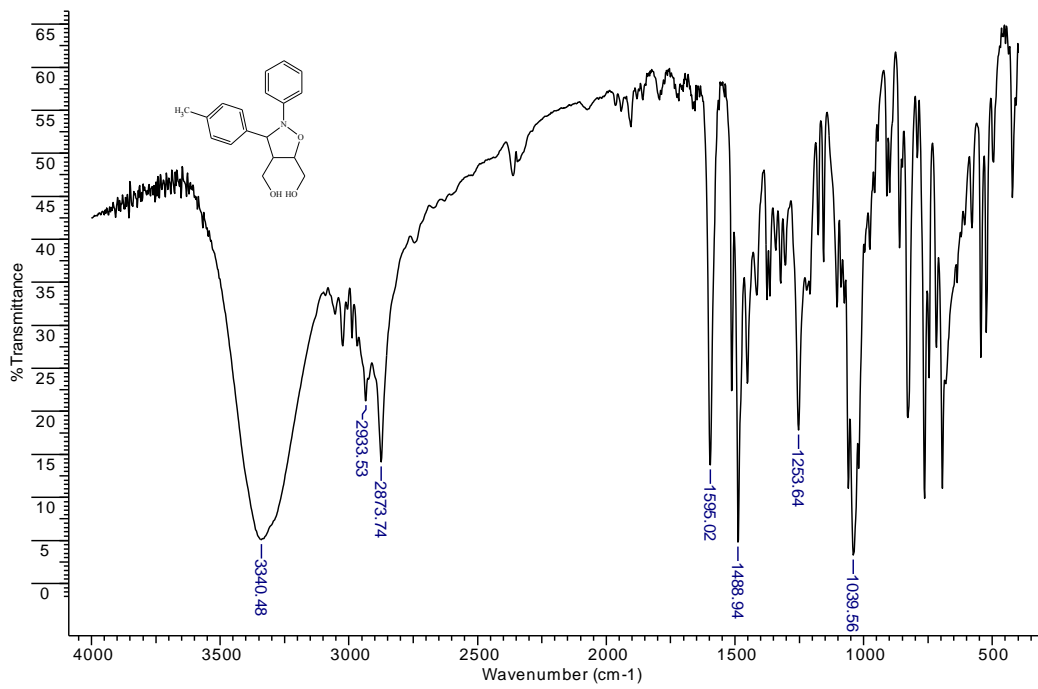
Bileşik [2a] IR Spektrumu



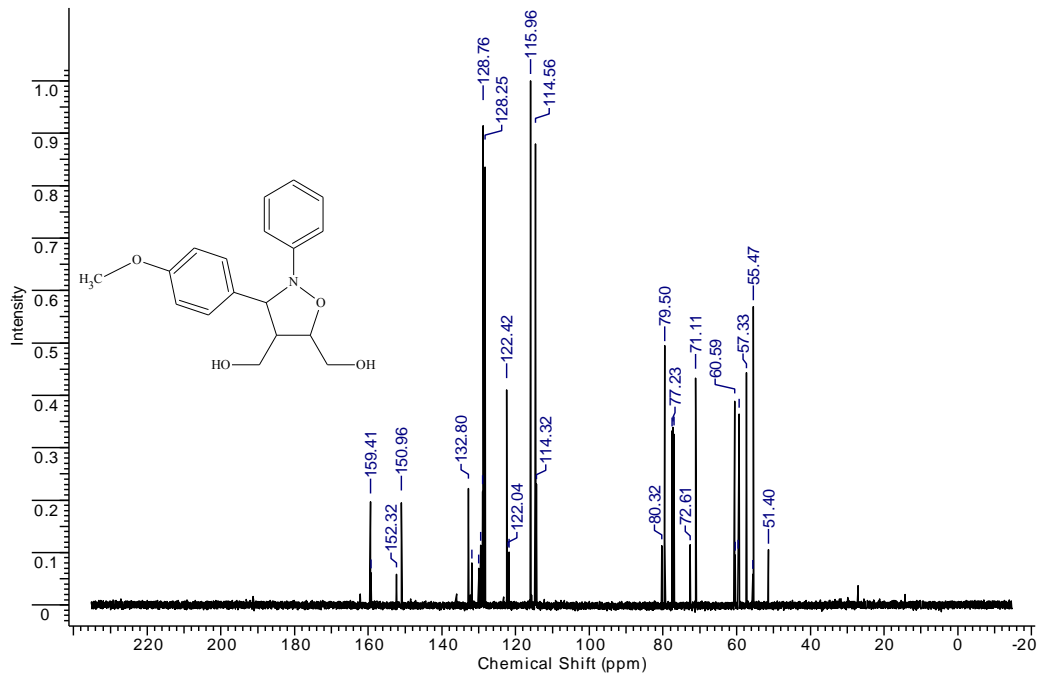
Bileşik [2a] <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



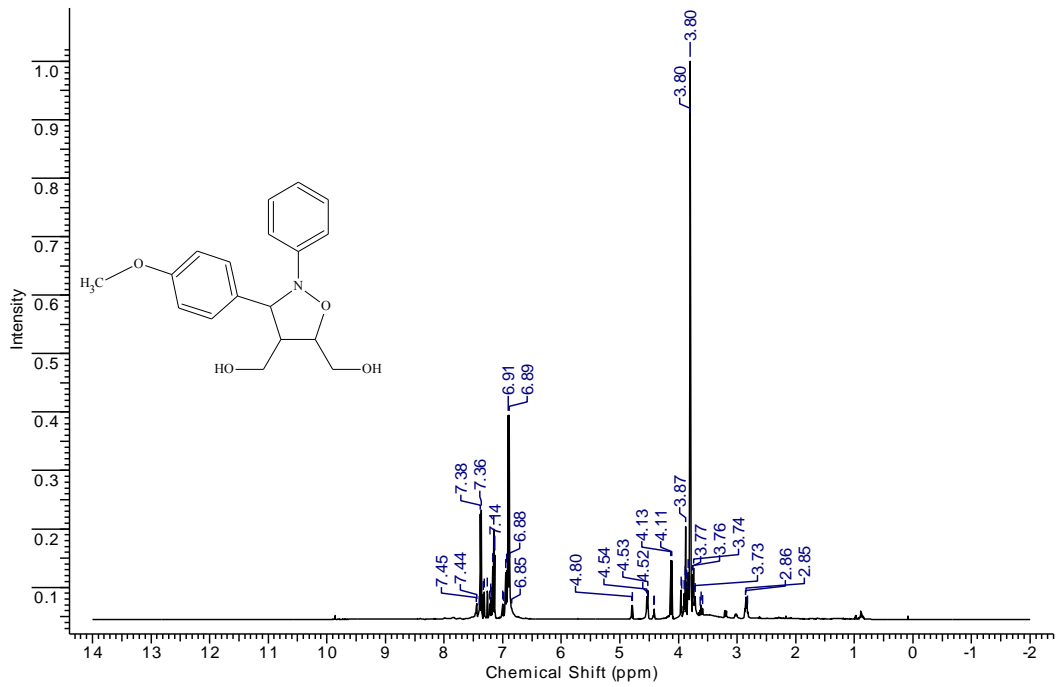
Bileşik [2a]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Bileşik [2b] IR Spektrumu

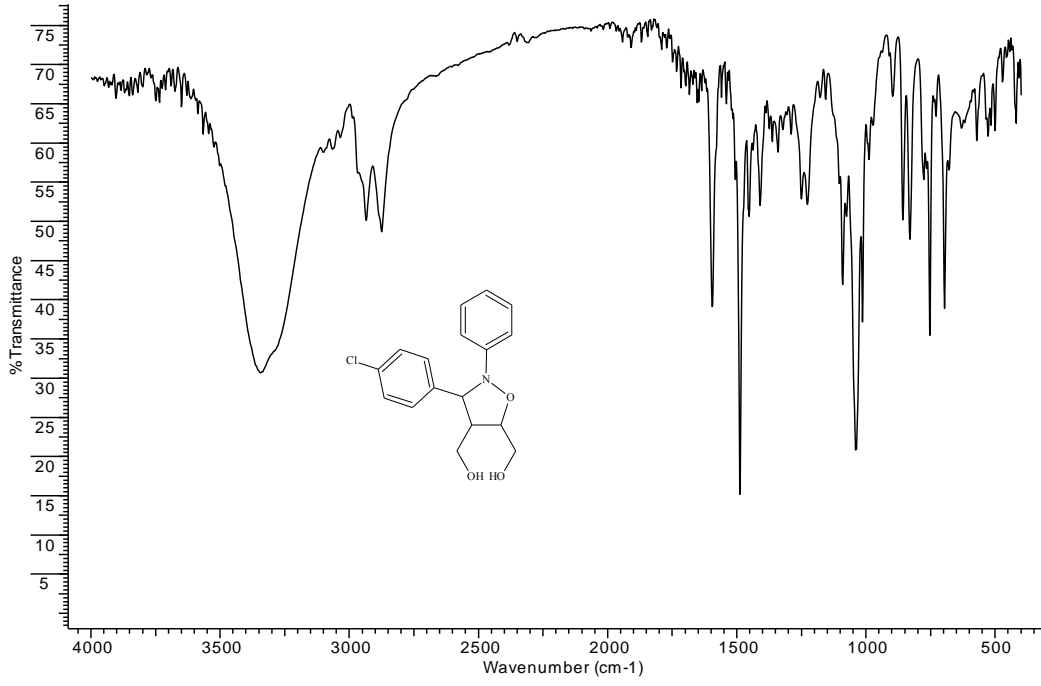


Bileşik [2c]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

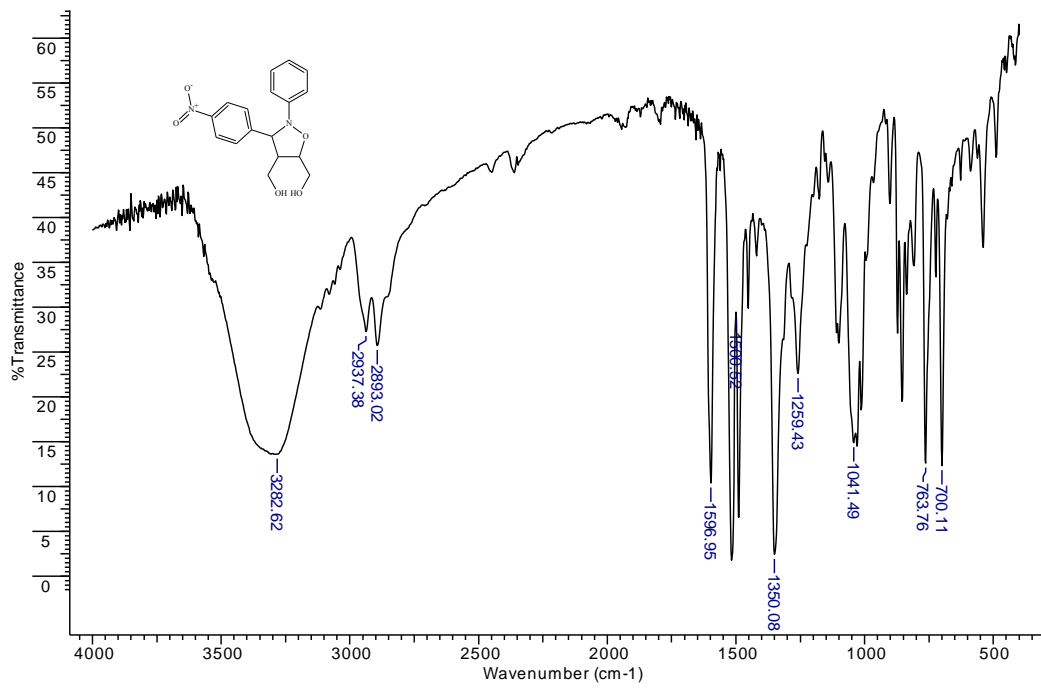


Bileşik [2c]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

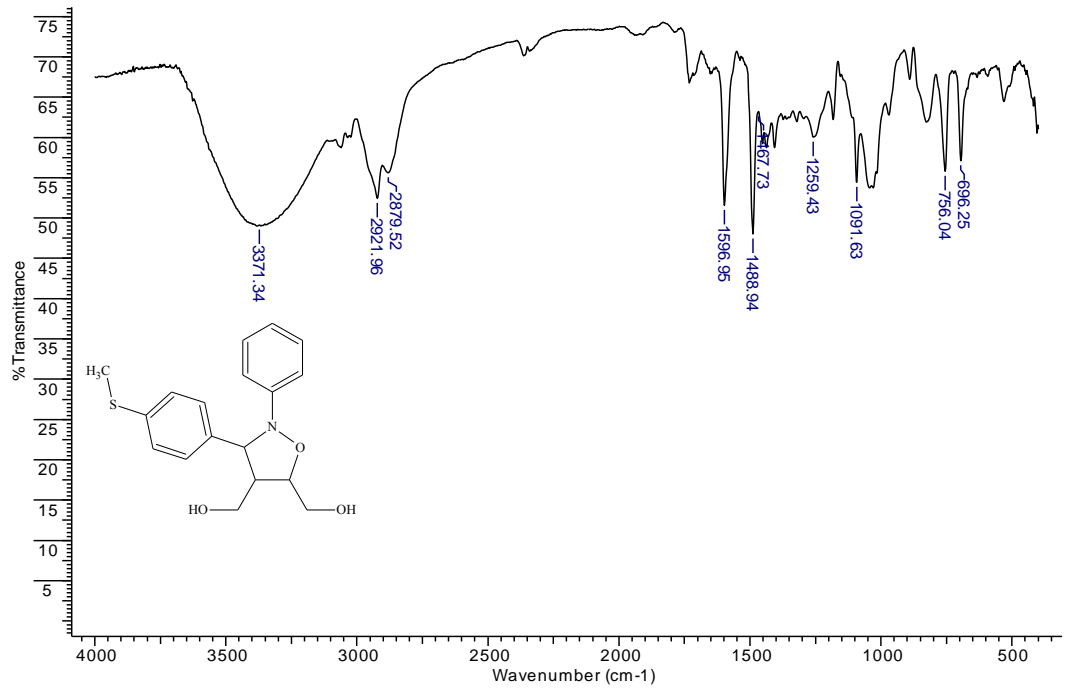




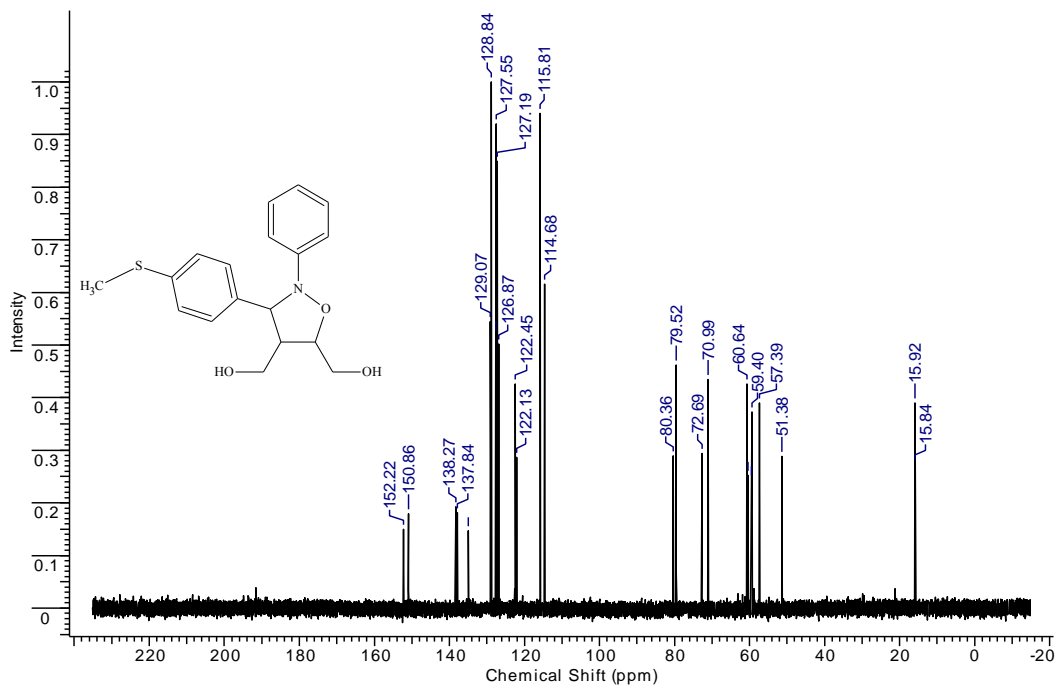
Bileşik [2d] IR Spektrumu



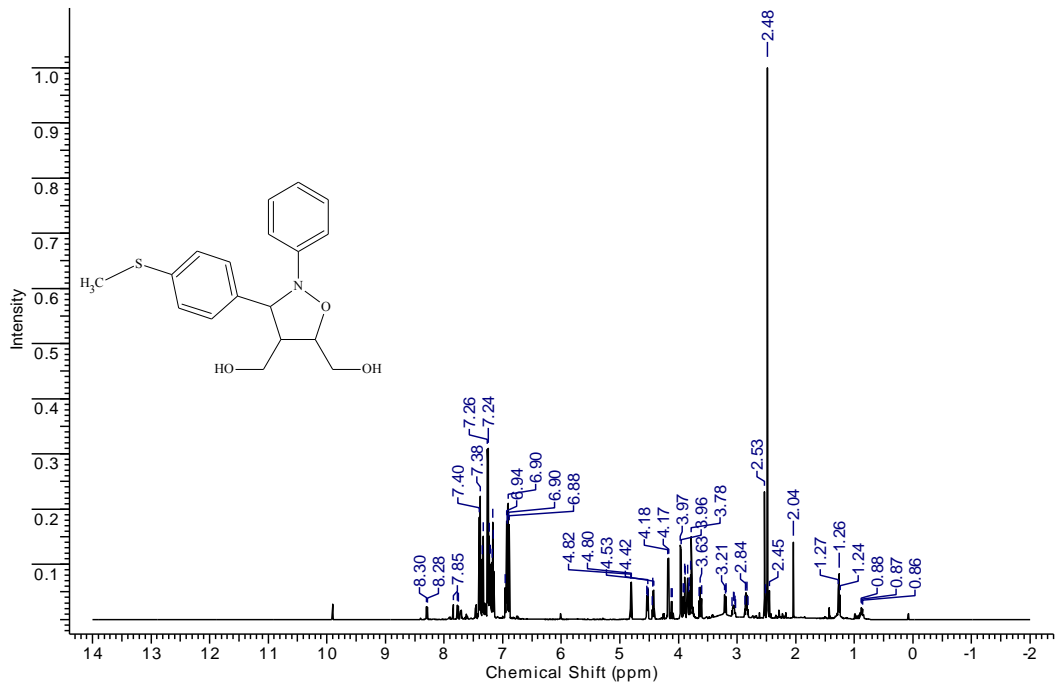
Bileşik [2e] IR Spektrumu



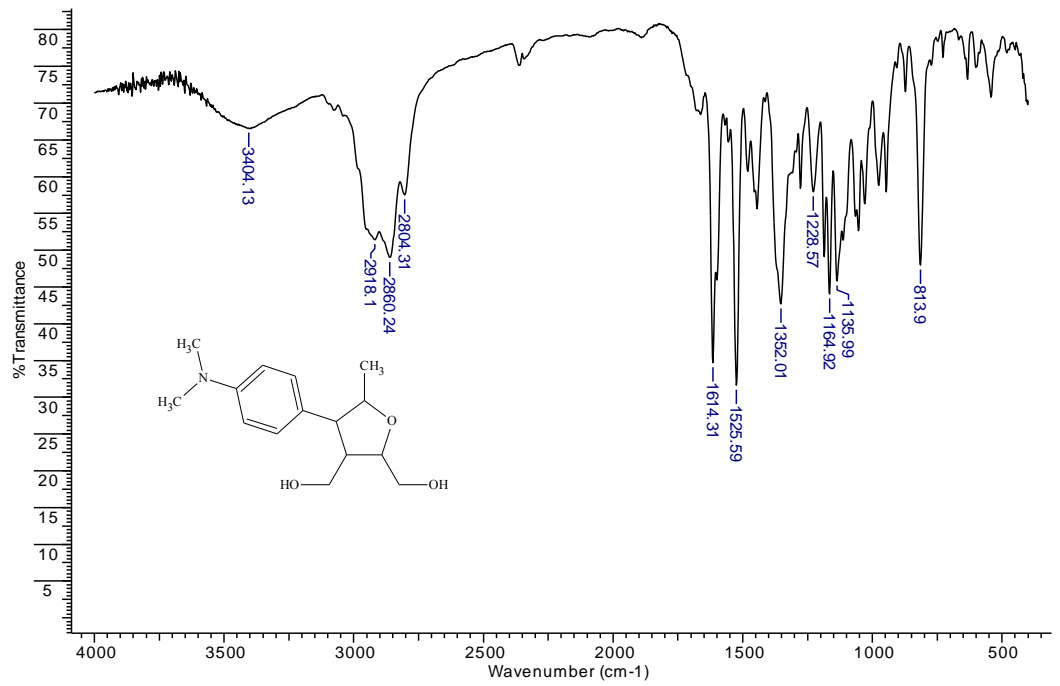
Bileşik [2f] IR Spektrumu



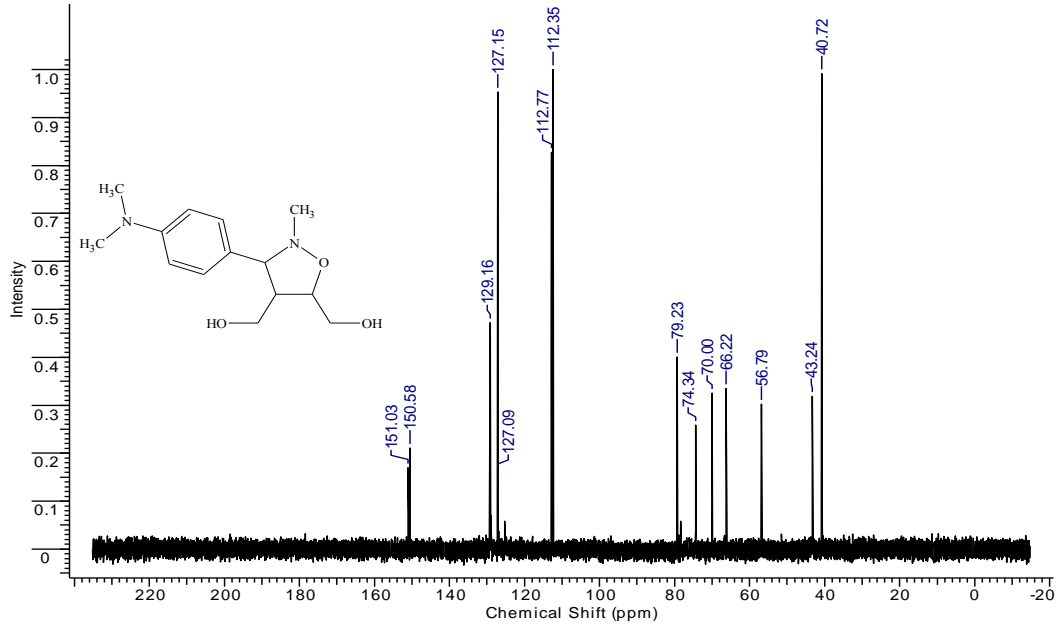
Bileşik [2f] <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



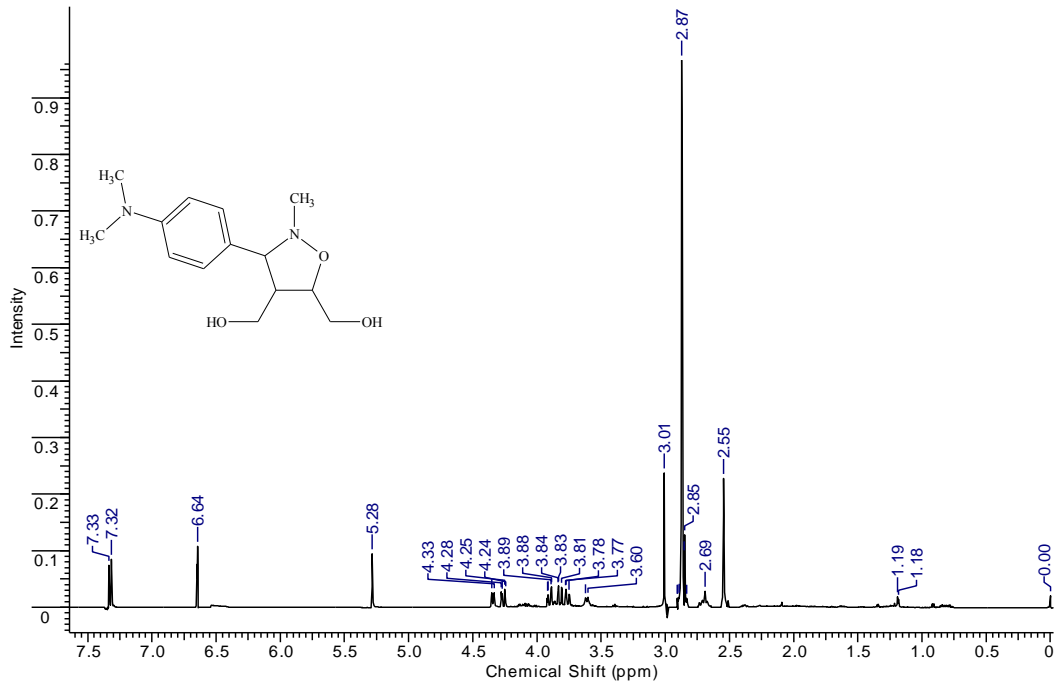
Bileşik [2f] <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



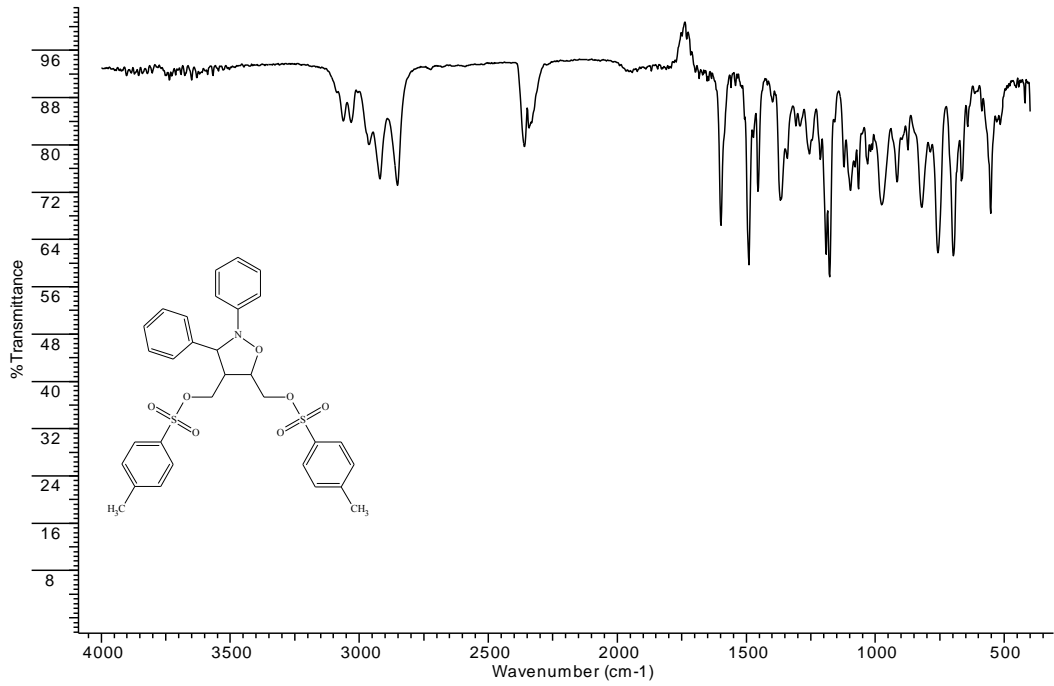
Bileşik [2g] IR Spektrumu



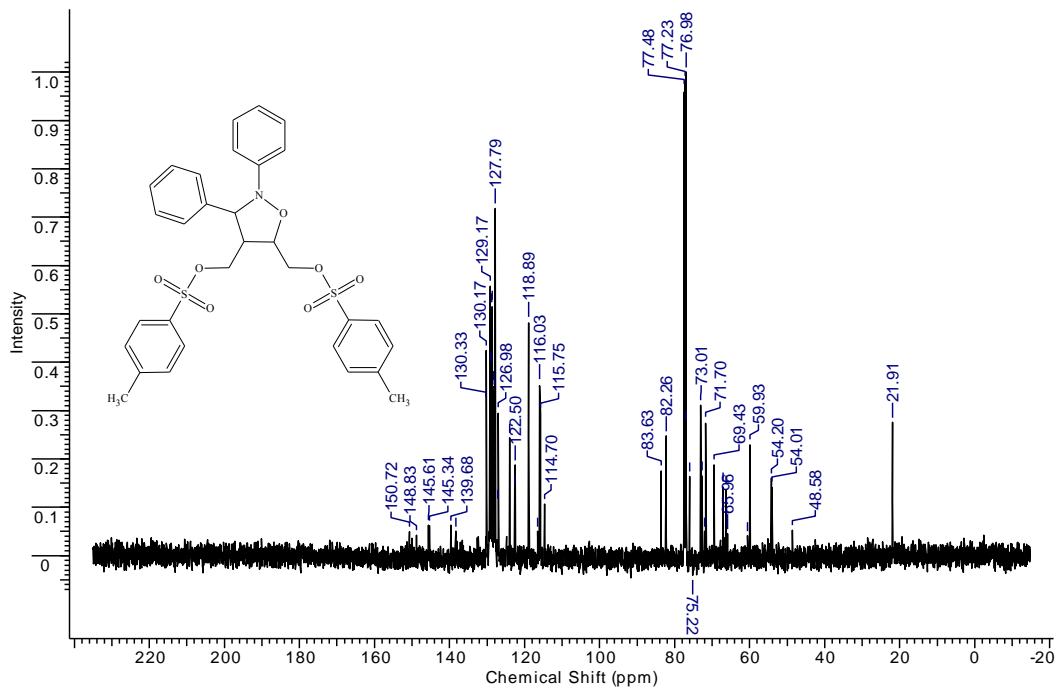
Bileşik [2g]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



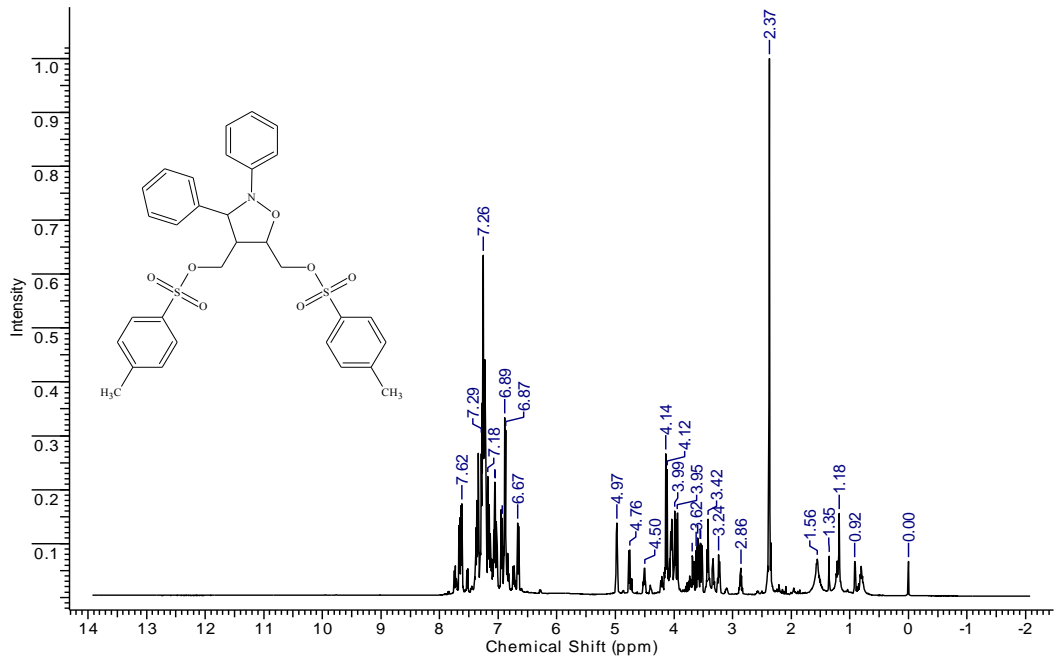
Bileşik [2g]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



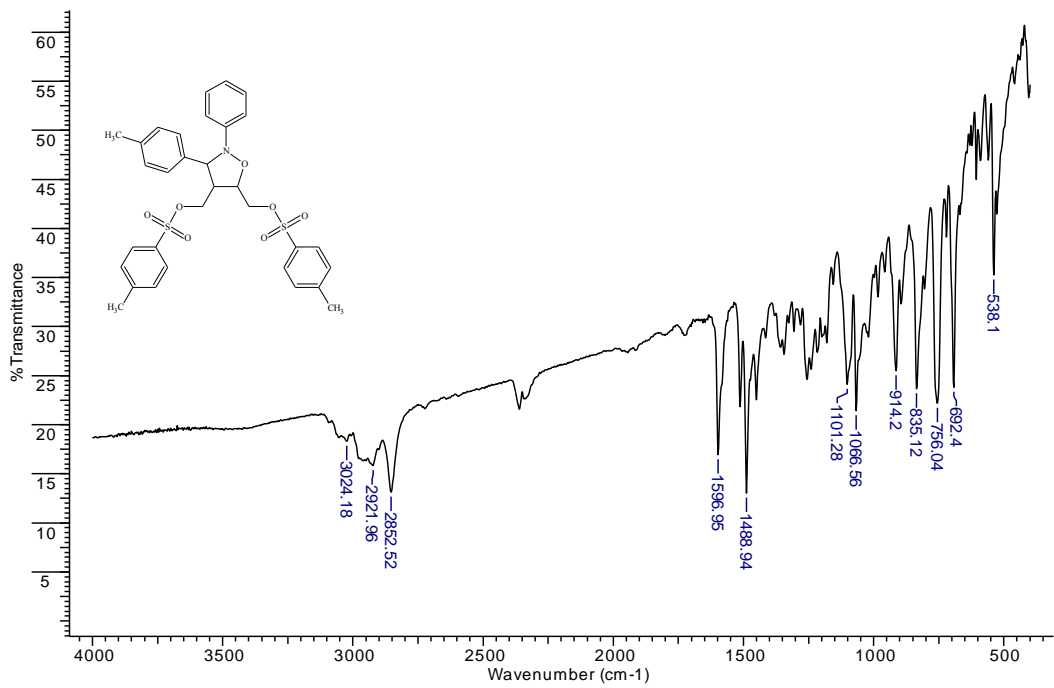
Bileşik [3a] IR Spektrumu



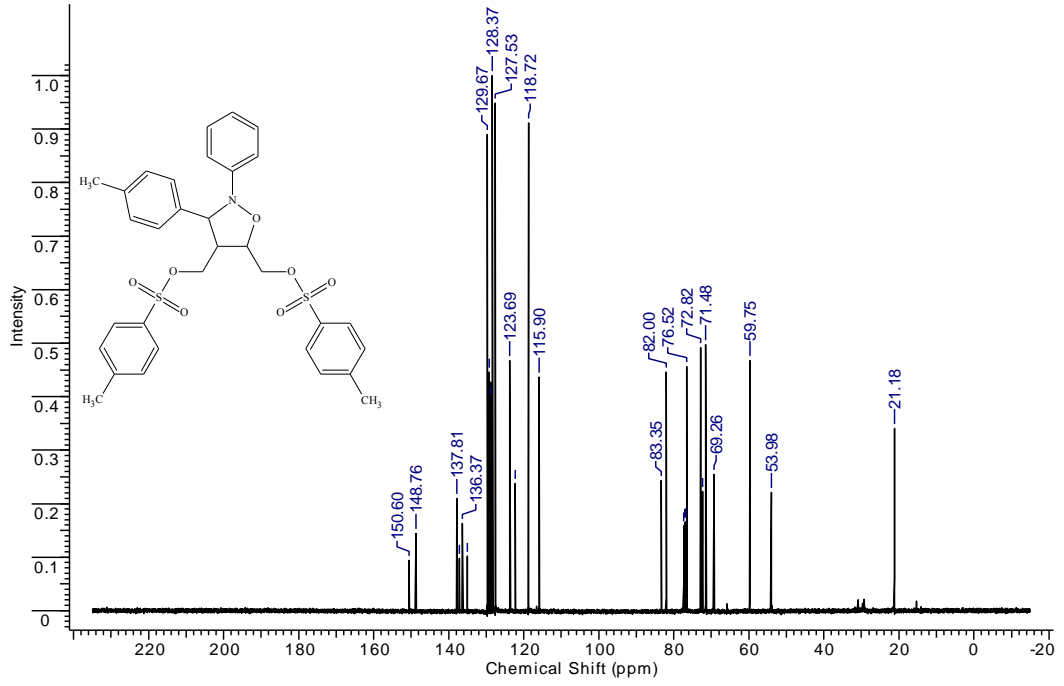
Bileşik [3a] <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



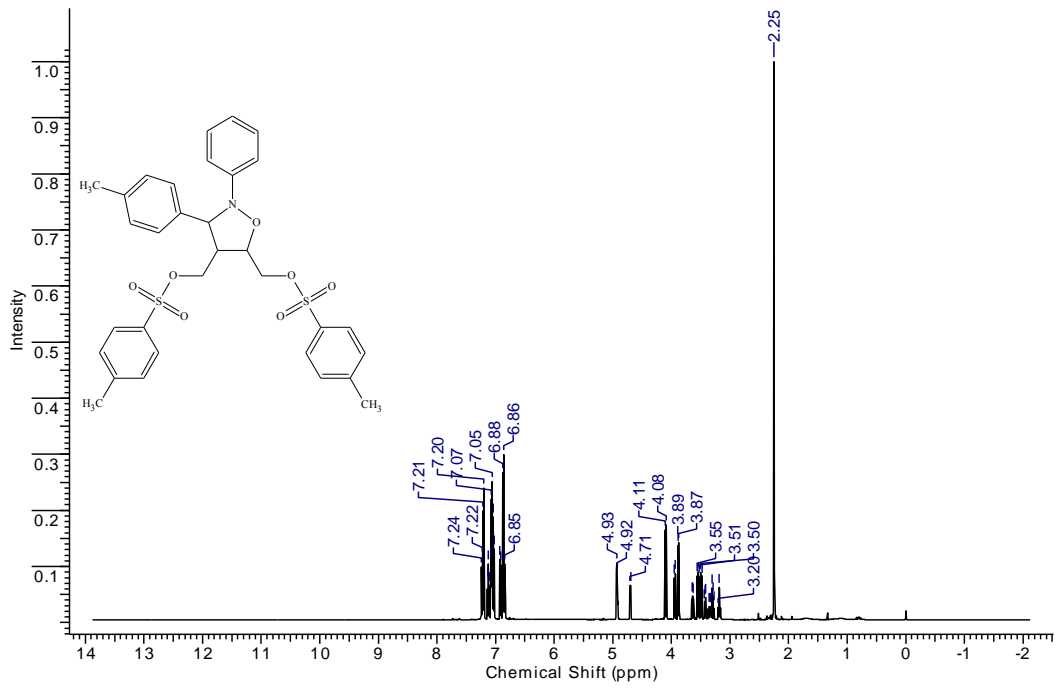
Bileşik [3a]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



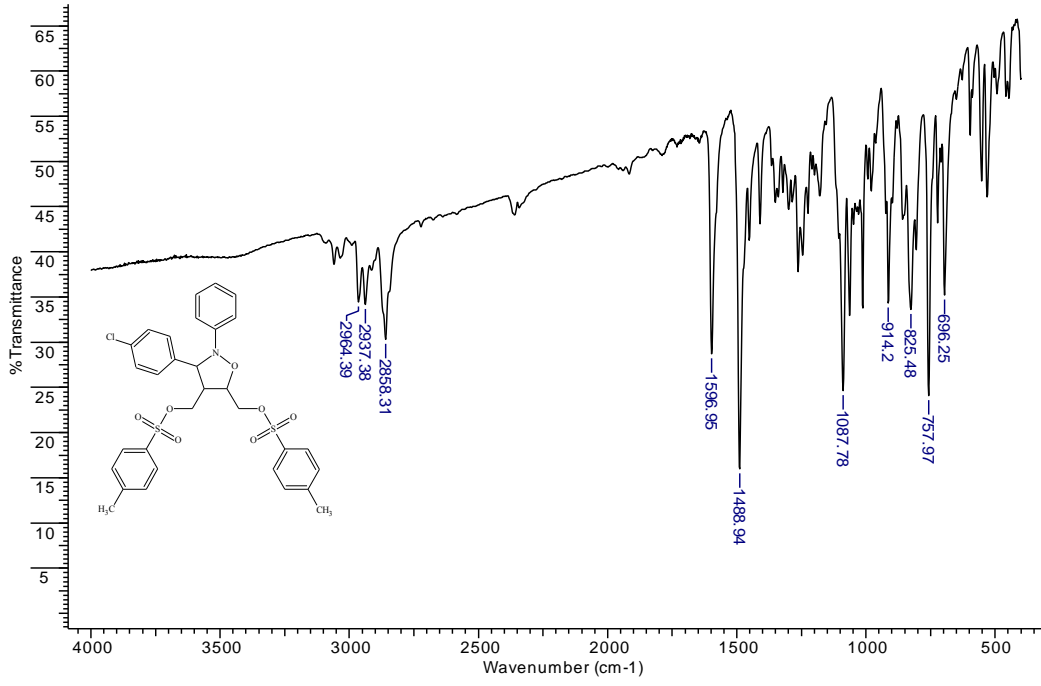
Bileşik [3b] IR Spektrumu



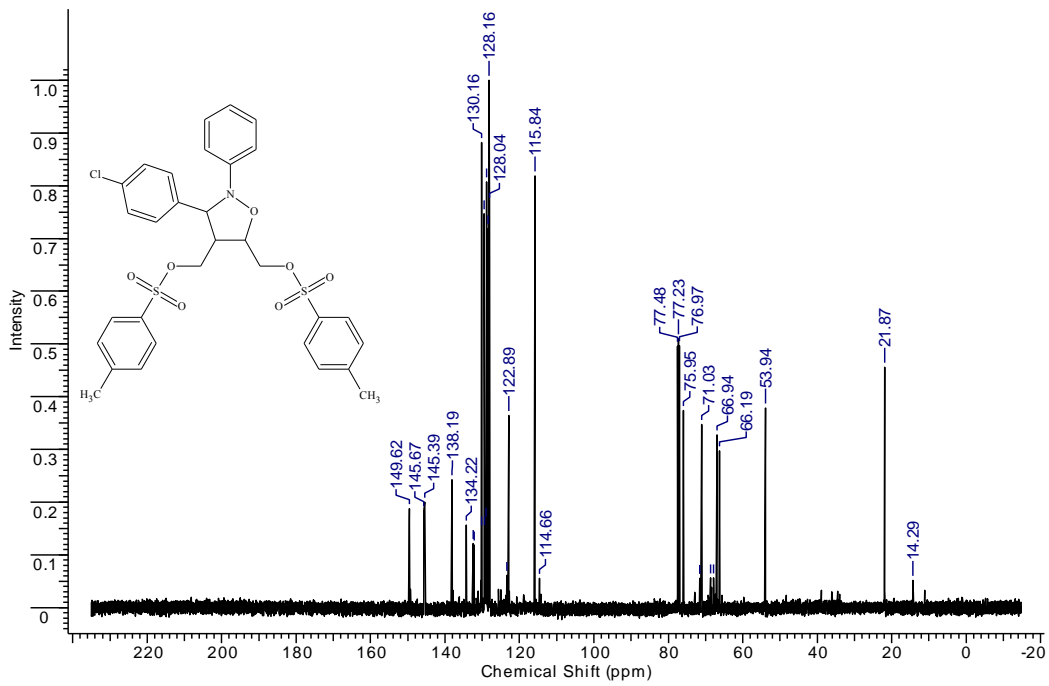
Bileşik [3b]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Bileşik [3b]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

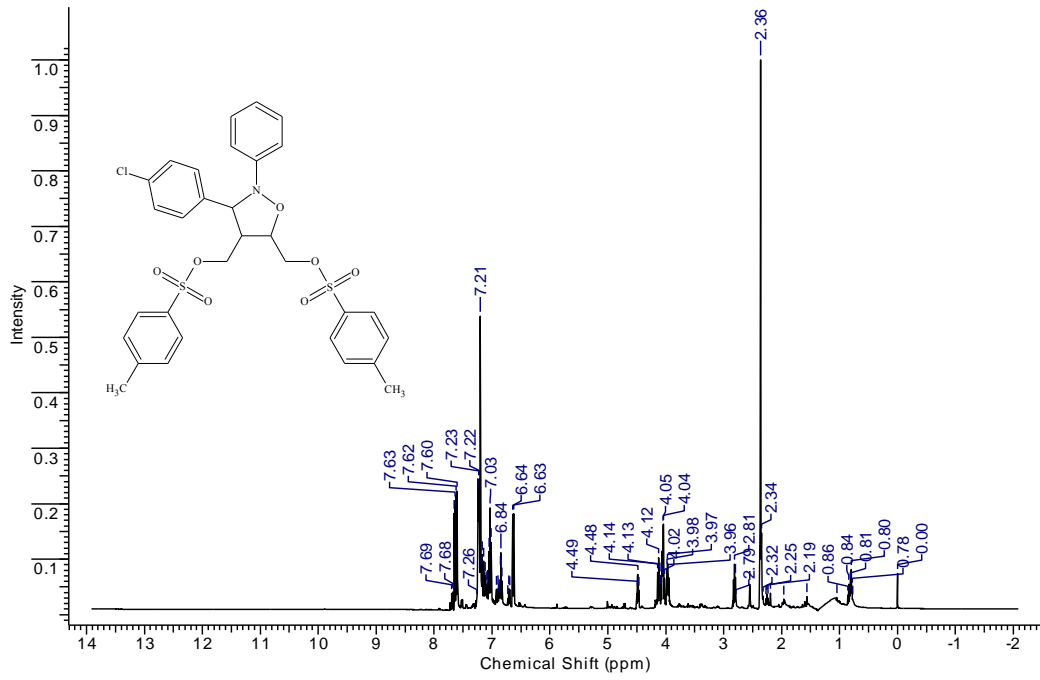


Bileşik [3c] IR Spektrumu

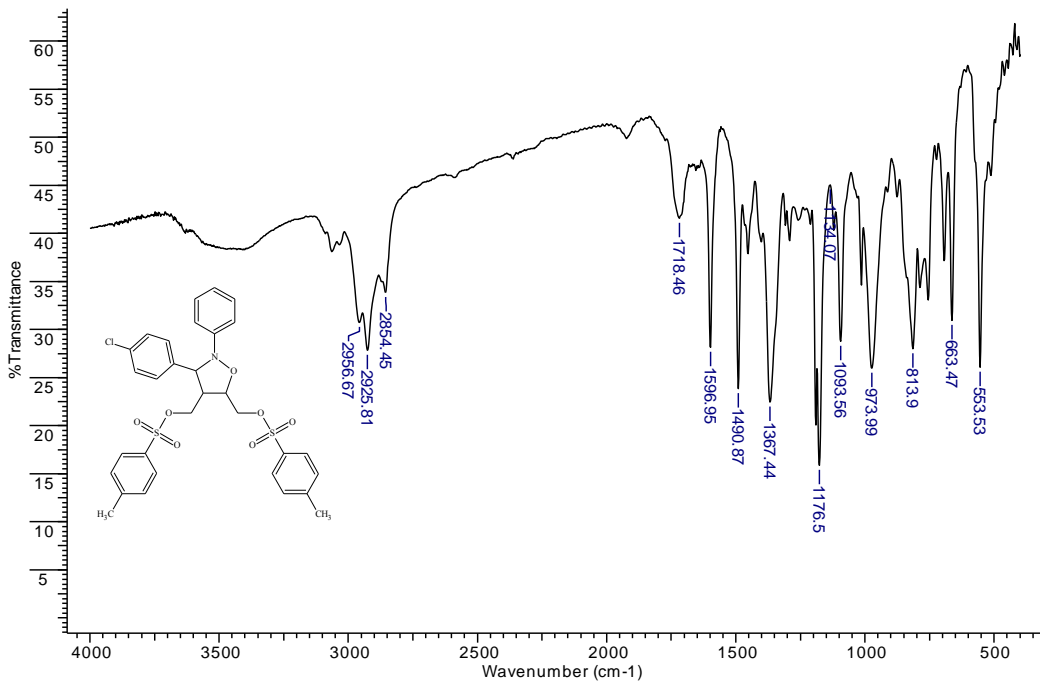


Bileşik [3c] <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

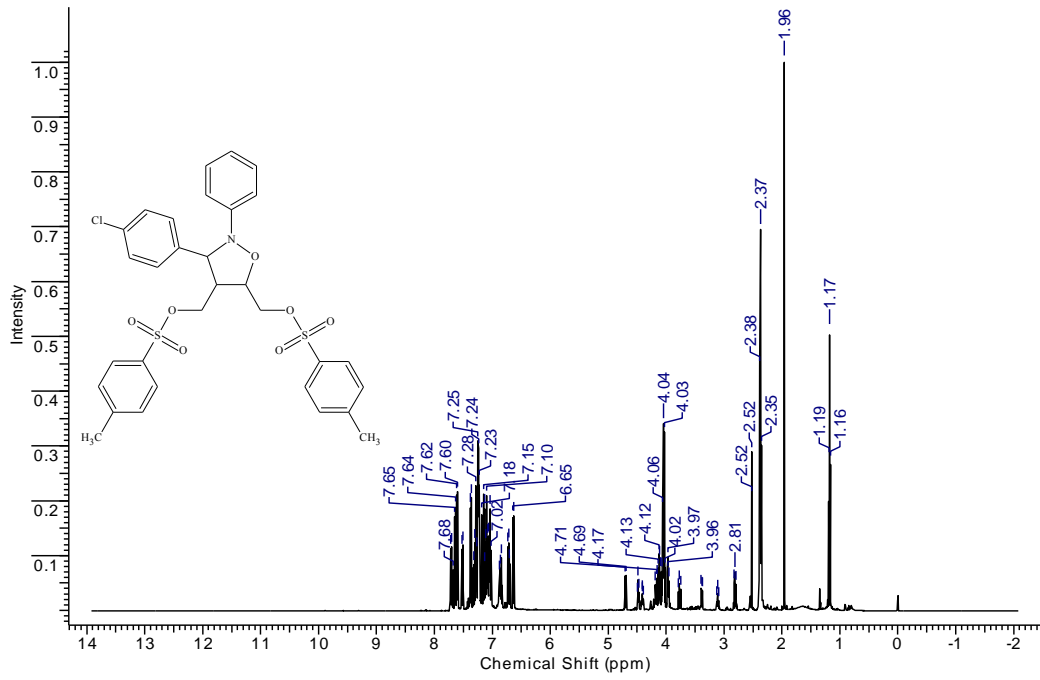




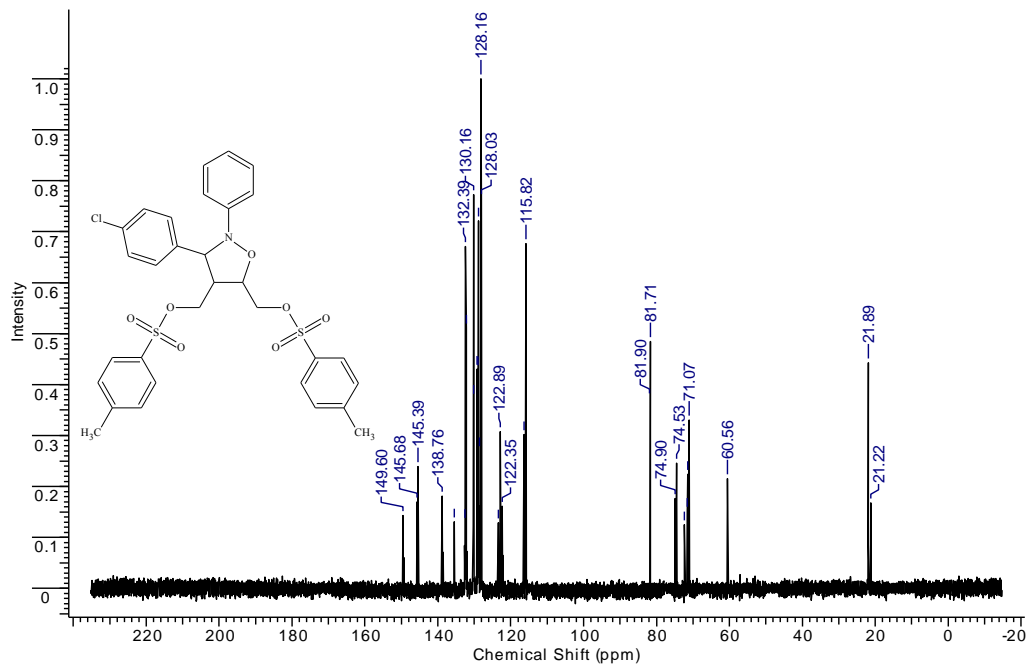
Bileşik [3c]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



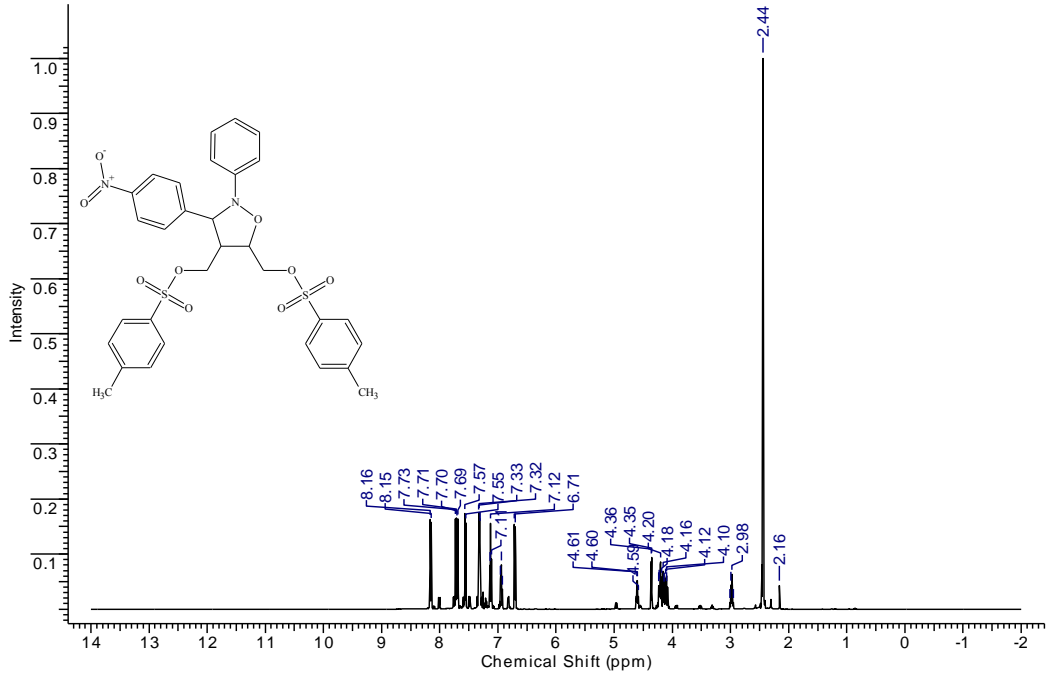
Bileşik [3d] IR Spektrumu



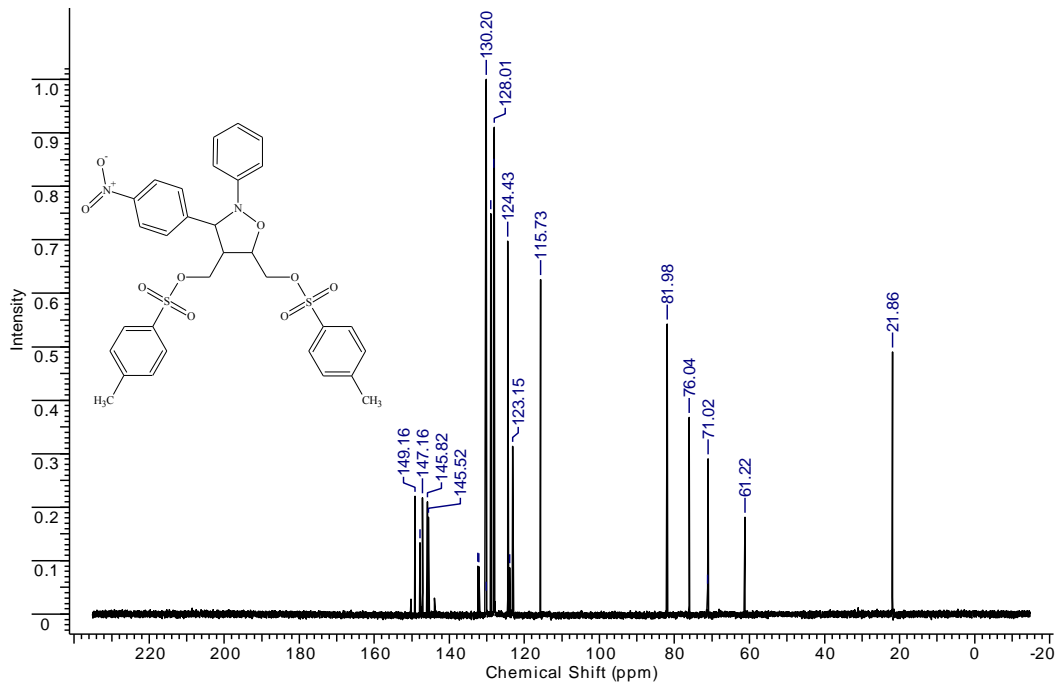
Bileşik [3d]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



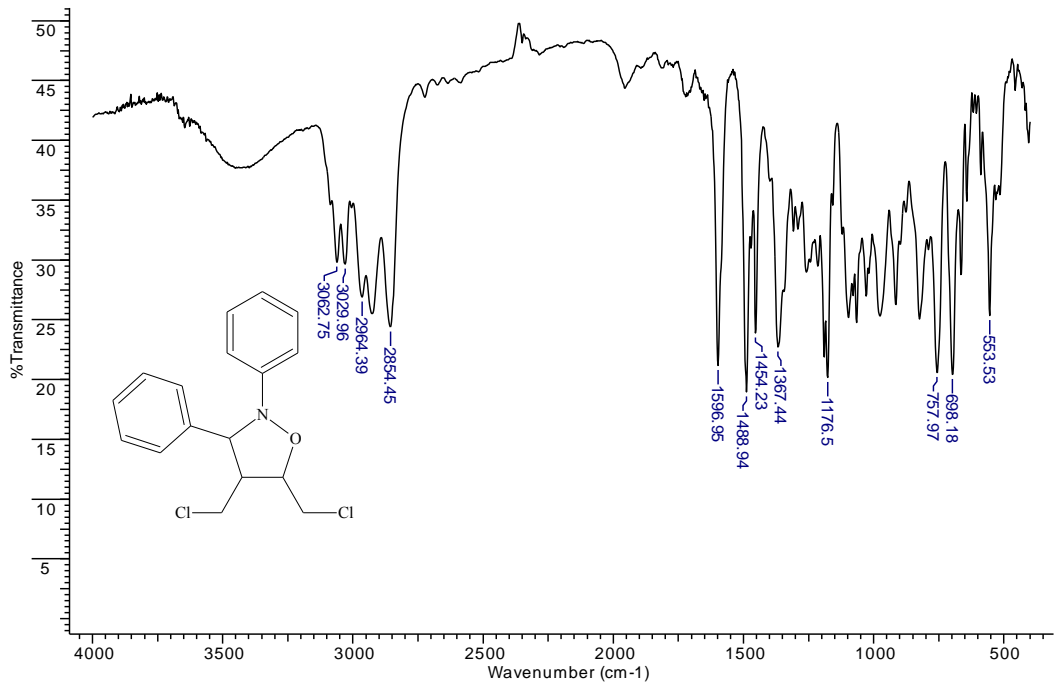
Bileşik [3d]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



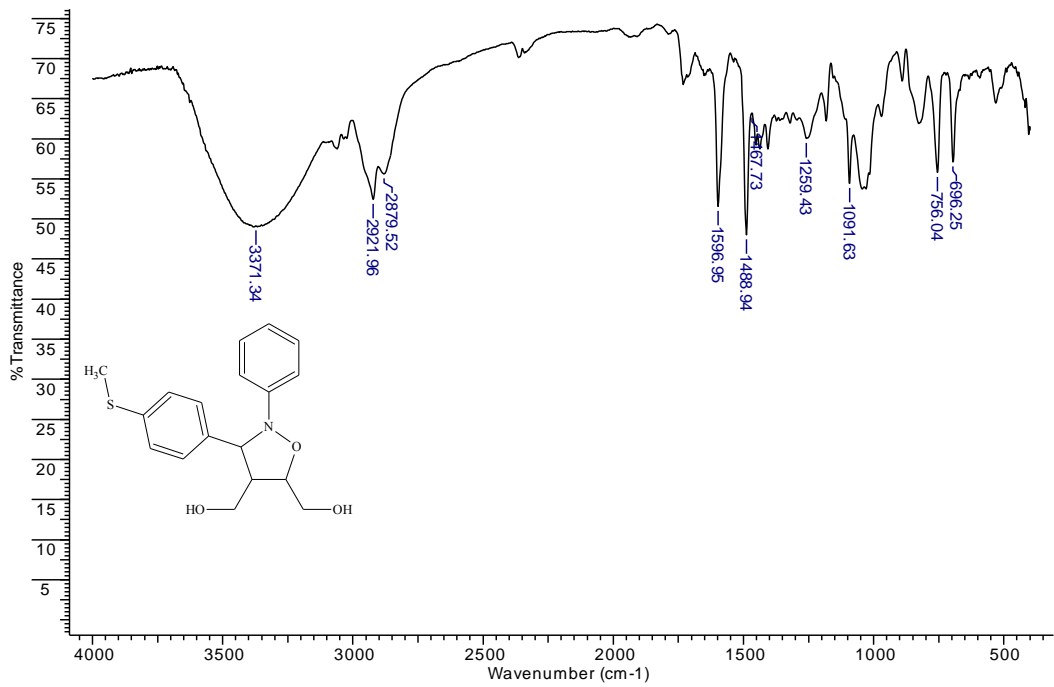
Bileşik [3e]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



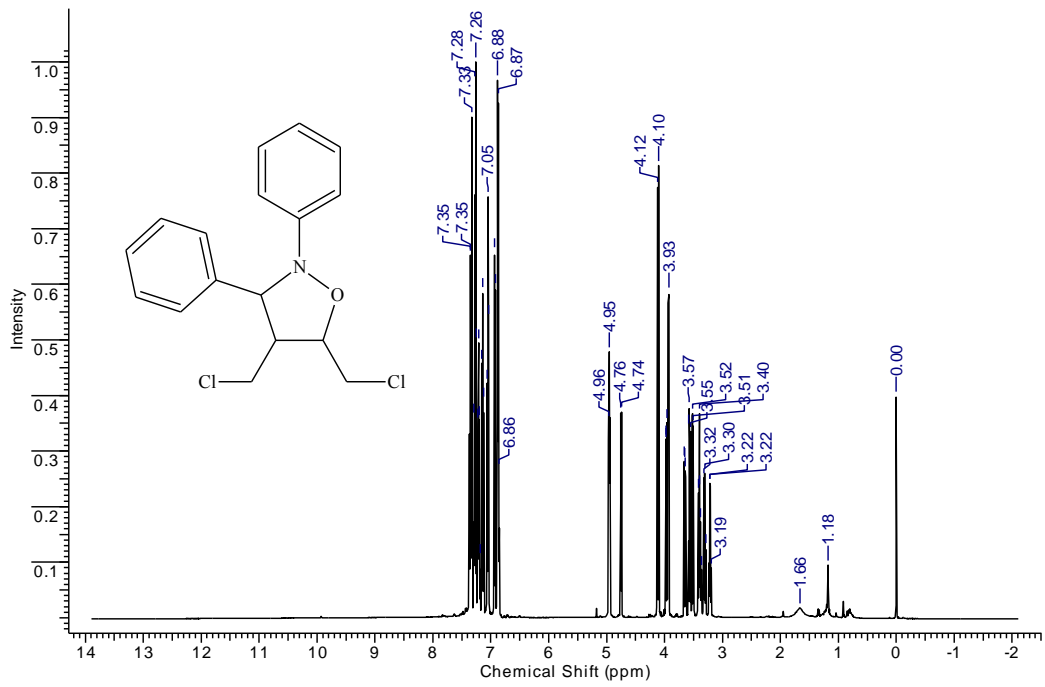
Bileşik [3e]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



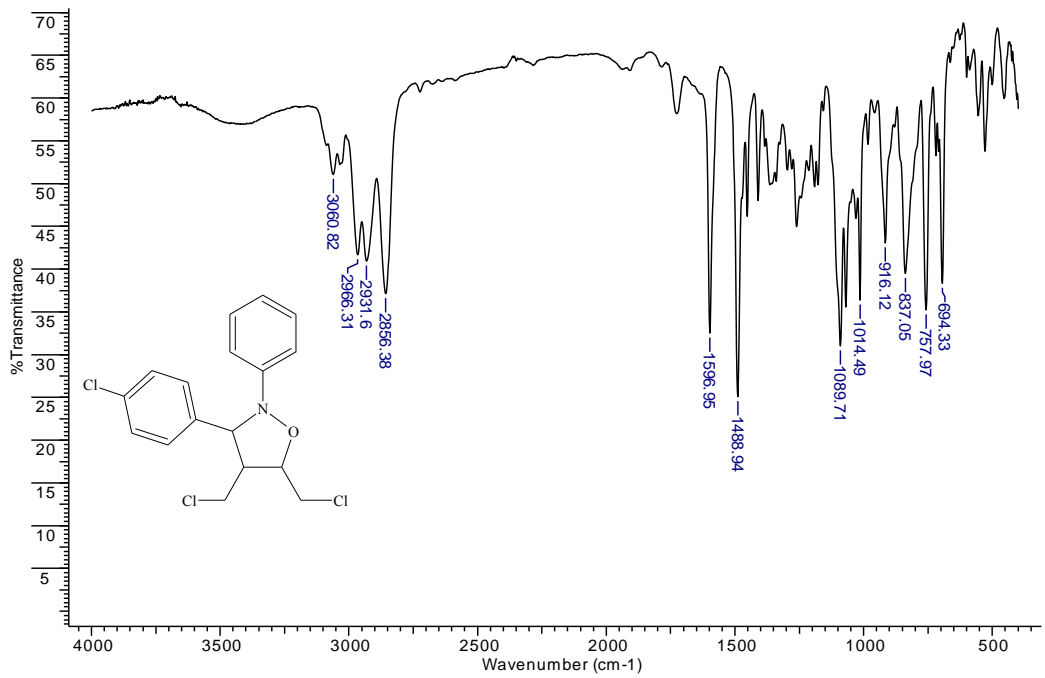
Bileşik [4a] IR Spektrumu



Bileşik [4a] IR Spektrumu

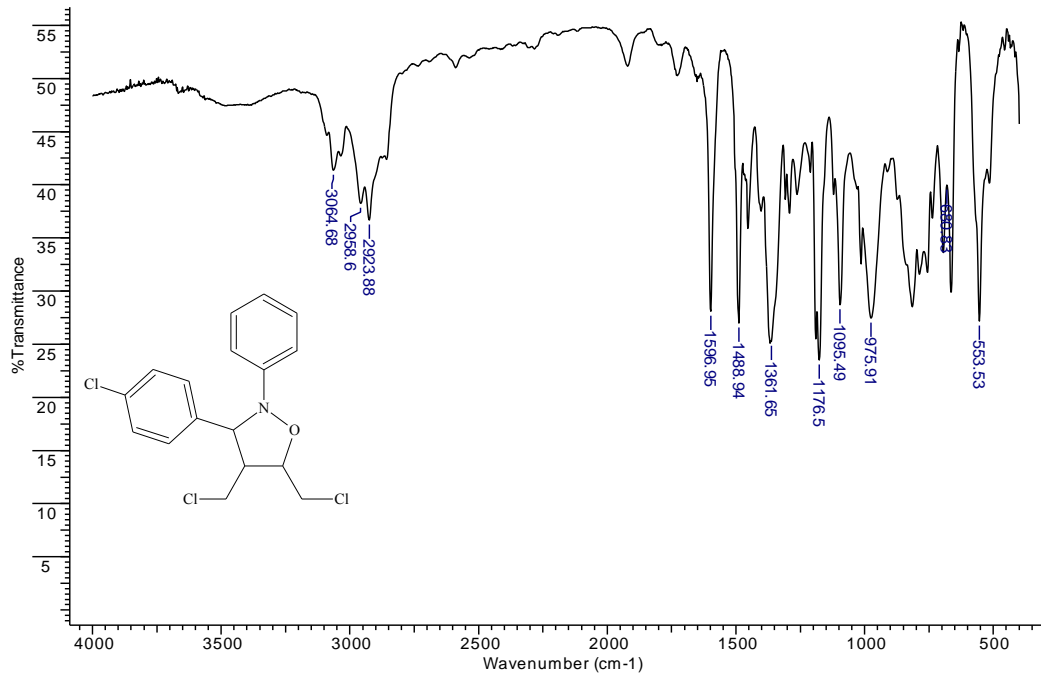


Bileşik [4a]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

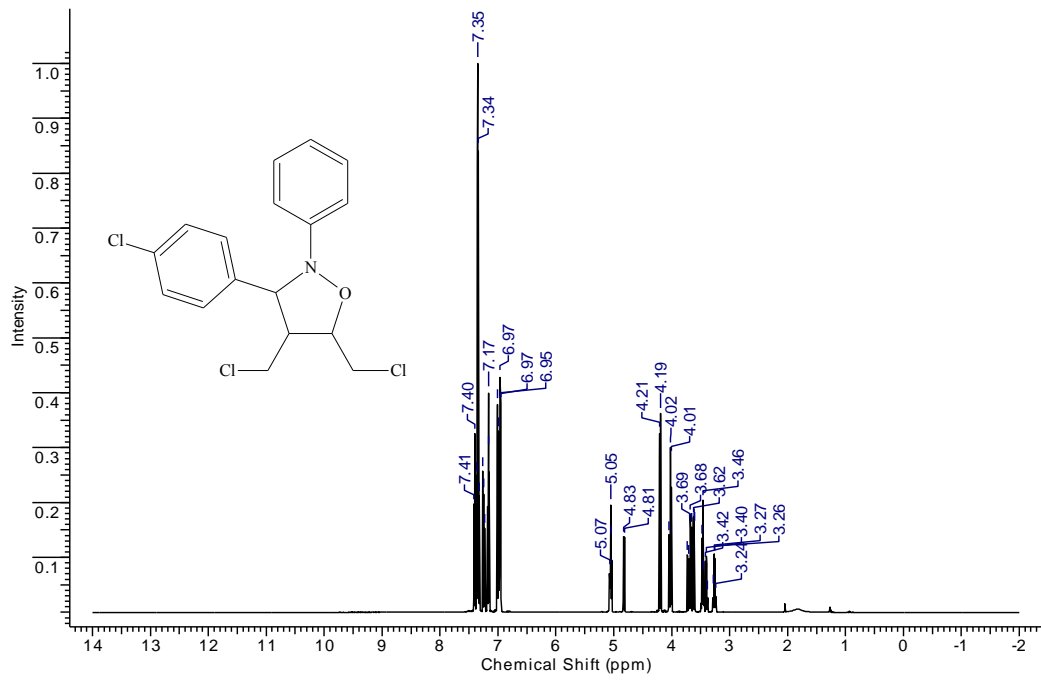


Bileşik [4b] IR Spektrumu

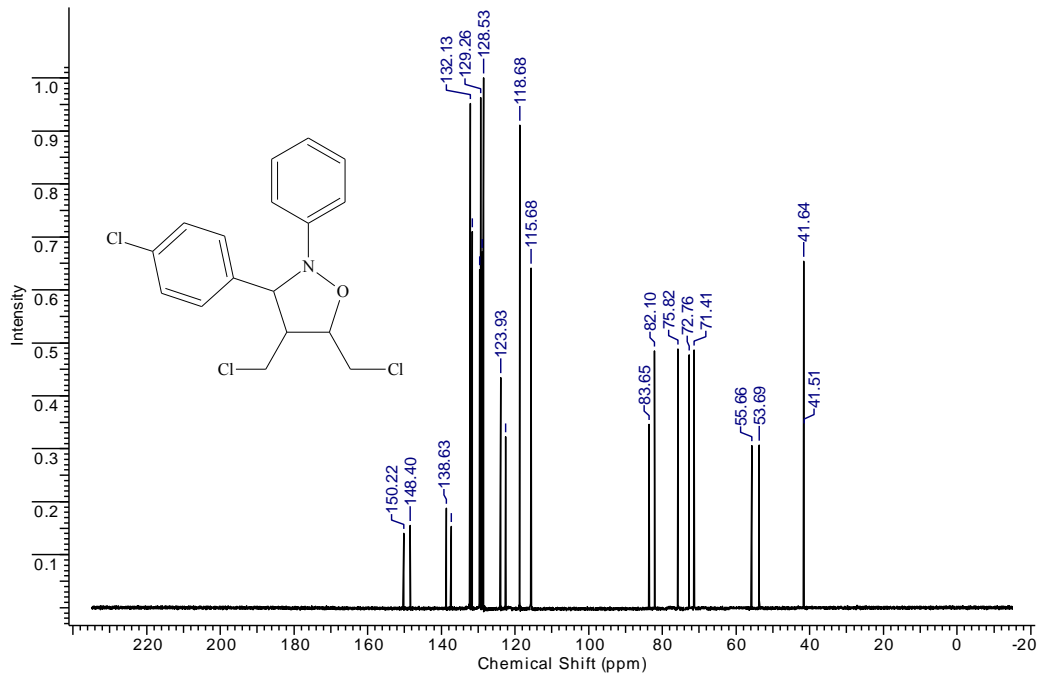




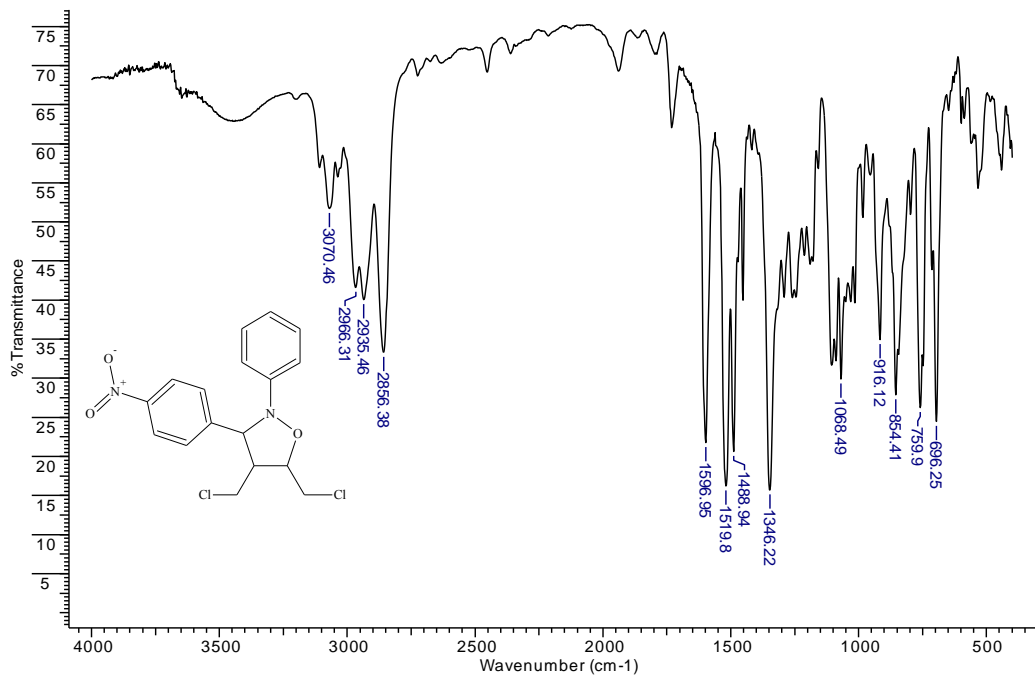
Bileşik [4c] IR Spektrumu



Bileşik [4c] <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

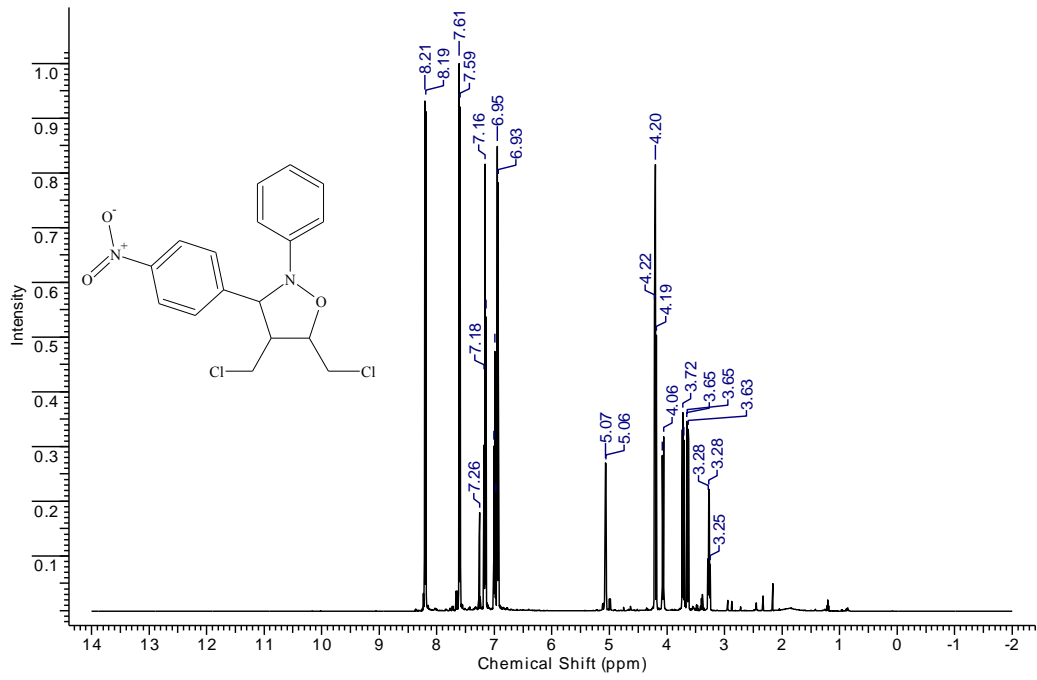


Bileşik [4c]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

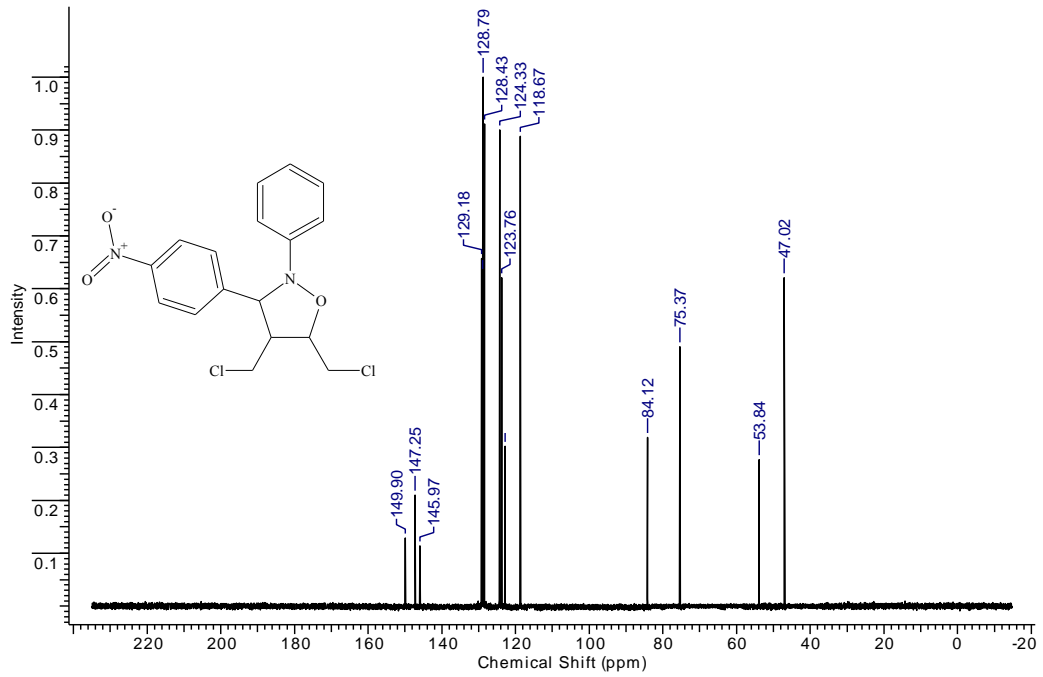


Bileşik [4d] IR Spektrumu

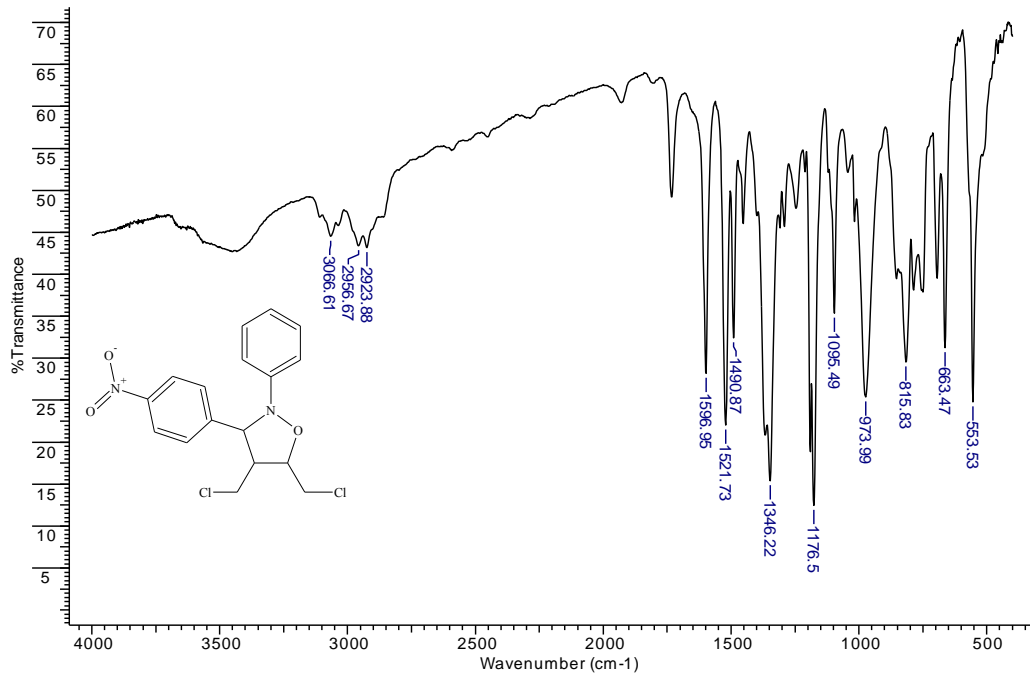




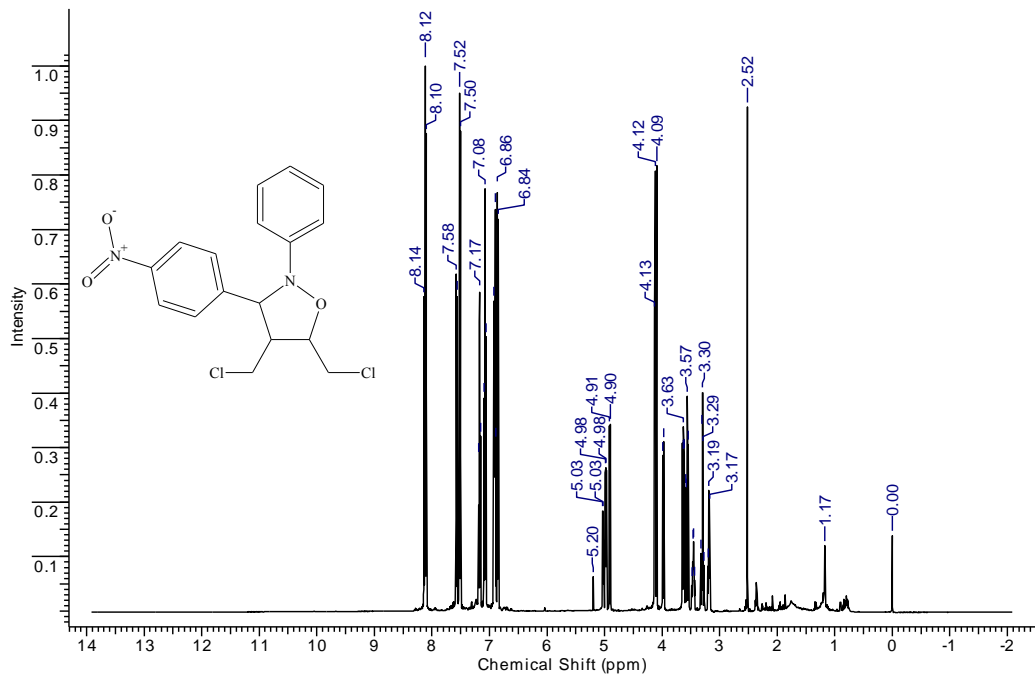
Bileşik [4d] <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



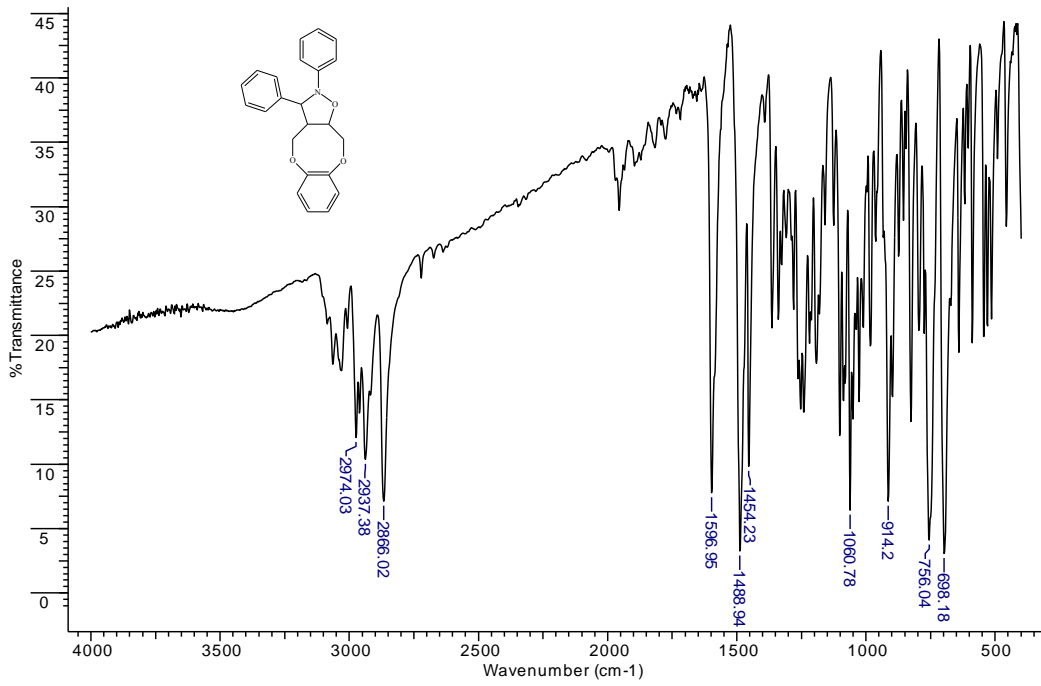
Bileşik [4d] <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



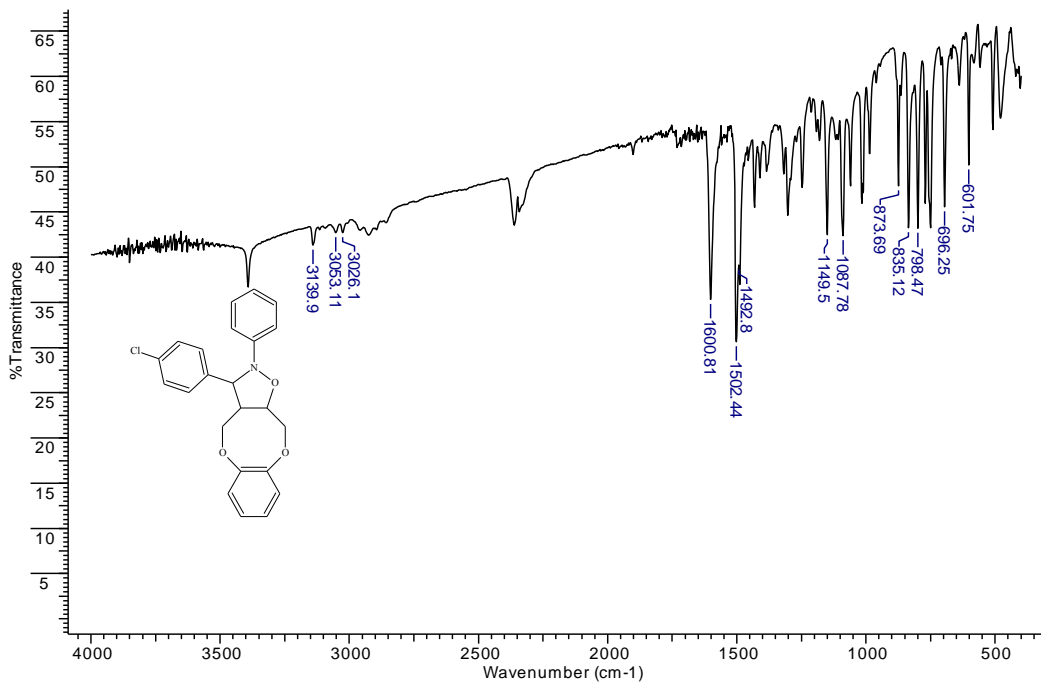
Bileşik [4e] IR Spektrumu



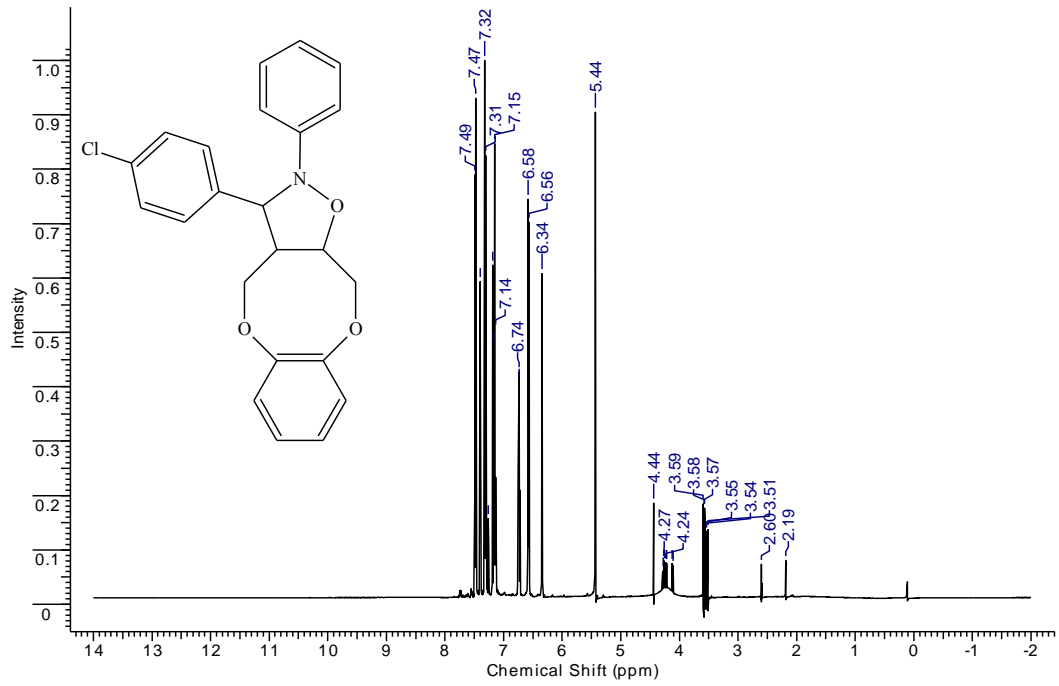
Bileşik [4e] <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



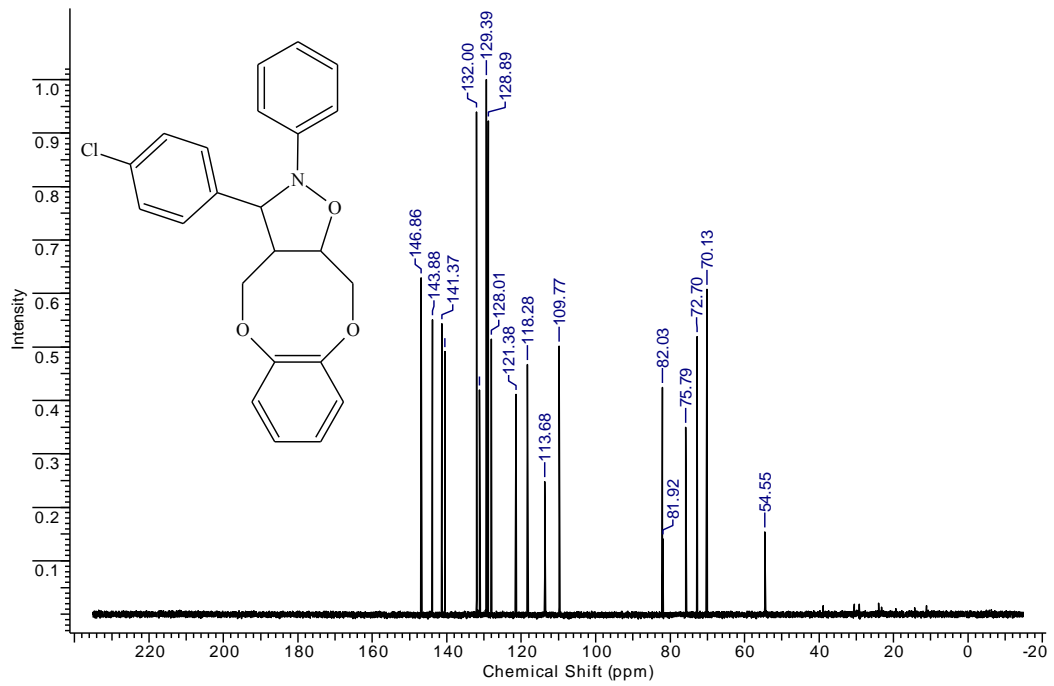
Bileşik [5a] IR Spektrumu



Bileşik [5b] IR Spektrumu



Bileşik [5b]  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Bileşik [5b]  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

## **ÖZGEÇMİŞ**

22.03.1983 tarihinde İzmit'te doğdu. İlk ve orta dereceli öğrenimini bu şehirde tamamladı. 2002 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2007 yılında mezun oldu. 2007-2009 yılları arası bazı dersanelerde ve okullarda kimya öğretmeni olarak görev yaptı. 2009-2010 öğretim yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladı.