

**ANANDAMİT BİRİMİ İÇEREN KARBAMAT TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Tuğçe Nuriye KALIN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EKİM 2012
ANKARA**

Tuğçe Nuriye KALIN tarafından hazırlanan ‘‘ANANDAMİT BİRİMİ İÇEREN KARBAMAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ’’ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Aliye Altundaş

Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali Dişli

Kimya, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Aliye Altundaş

Kimya, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Adnan Bulut

Kimya, Kırıkkale Üniversitesi

Tarih: 04/ 10/ 2012

Bu tez ile G.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Tuğçe Nuriye KALIN

ANANDAMİT BİRİMİ İÇEREN KARBAMAT TÜREVLERİNİN

SENTEZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Tuğçe Nuriye KALIN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ekim 2012

ÖZET

Bu çalışmada biyolojik aktivite gösterebilecek anandamit türevleri gibi hepsi *cis*- ikili bağlar içeren fenil karbamat türevleri sentezlendi.

Bu amaçla ilk basamakta metil 5-hekzinoat bileşiği sentezlendi. İkinci basamakta 4-kloro-2-bütin-1-ol bileşiği sentezlendi. Üçüncü basamakta ilk iki basamakta sentezlenen iki bileşik reaksiyona sokularak metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat bileşiği elde edildi. Dördüncü basamakta metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat bromlanarak metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat bileşiğine dönüştürüldü. Beşinci basamakta metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat bileşiği ile 3-bütün-1-ol bileşiği reaksiyona sokularak metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği elde edildi. Altıncı basamakta ise hidrojenasyon tepkimesi ile metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat bileşiğinden anahtar bileşiğimiz olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat bileşiği elde edildi. Diğer bir aşamada da elde edilen anahtar bileşik iyot ile halojenlendikten sonra elde edilen (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat bileşiği ile anilin ve 3-amino piridin bileşiklerinin alkilme tepkimeleri üzerine deneyler yapıldı.

Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği ile MsCl reaksiyona sokularak metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği elde edildi. Elde edilen metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği

ile anilin ve 2-aminofenol bileşiklerinin yer değiştirme reaksiyonları incelendi. Bu deneyler sonucunda da yer değiştirme ürünü yerine ayrılma ürünü olan metil tetradeka-13-en-5,8,11-trienoat bileşiğinin oluştuğu gözlemlendi.

Son aşamada anahtar bileşiğimiz olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat bileşiği ile çeşitli fenilizosiyanat türevlerinin piridin varlığında benzen içerisindeki reaksiyonu sonucunda (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak (¹H-NMR, ¹³C-NMR ve FTIR) aydınlatılmıştır.

Bilim Kodu : 201. 1. 112
Anahtar Kelimeler : Hepsi-*cis*-ikilibaęlar, Anandamit Türevleri, Karbamat
Sayfa Adedi : 80
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Aliye ALTUNDAş

**SYNTHESIS OF CARBAMATE DERIVATIVES CONTAINING
ANANDAMİT UNIT**

(M. Sc. Thesis)

Tuğçe Nuriye KALIN

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

October 2012

ABSTRACT

In this study, phenyl carbamate derivatives, which are thought to show biological activity and contain all cis-trien series such as anandamide, were synthesized.

For this reason, in the first step methyl hex-5-ynoate was synthesized. In the second step, 4-chloro-but-2-yn-1-ol was synthesized. In the third step, methyl 10-hydroxydeca-5,8-diynoate was synthesized by reacting compounds which are synthesized in the first two steps. In the fourth step, methyl 10-hydroxydeca-5,8-diynoate was converted to methyl 10-bromodeca-5,8-diynoate by bromination. In the fifth step, methyl 14-hydroxytetradeca-5,8,11-triynoate was obtained by reacting methyl 10-hydroxydeca-5, 8-diynoate and but-3-yn-1-ol. In the sixth step, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-hydroxytetradeca-5,8,11-trienoate, which is our key component, was obtained from methyl 14-hydroxytetradeca-5,8,11-triynoate via hydrogenation. In the sixth step, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-hydroxytetradeca-5,8,11-trienoate, which is our key component, was obtained via hydrogenation of methyl 14-hydroxytetradeca-5,8,11-triynoate. In the other step, experiments were performed on alkylation reaction of (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-iodotetradeca-5,8,11-trienoate, which was obtained by halogenating our key component with iodine, aniline and pyridin-3-amine.

In the other step, methyl 14-((methylsulfonyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate was obtained by reacting methyl 14-hydroxytetradeca-5,8,11-trienoate and MsCl. Substitution reactions of methyl 14-((methylsulfonyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate, aniline and 2-aminophenol were analyzed. As a result of these experiments, the formation of methyl tetradeca-13-en-5,8,11-trienoate, which is the product of elimination instead of the product of substitution, was observed.

At the last stage of this study, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-((phenylcarbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-(((4-chlorophenyl)carbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-(((3-chlorophenyl)carbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-((p-tolylcarbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-((o-tolylcarbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate, (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-(((4-bromophenyl)carbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate and (5Z,8Z,11Z)-methyl 14-(((4-methoxyphenyl)carbamoyl)oxy)tetradeca-5,8,11-trienoate are obtained by reacting our key compound, (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat, with several phenylisocyanate derivatives in benzen and the presence of pyridine. The structures of the obtained compounds were determined by the spectroscopic methods ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and FTIR).

Science Code : 201. 1. 112

Key Words : All-*cis*-trienes, Anandamide analogs, Carbamate

Page Number : 80

Adviser : Prof. Dr. Aliye ALTUNDAŞ

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca destek ve ilgisiyle her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Aliye ALTUNDAŞ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sırasında bana her zaman yardımcı olan laboratuvar arkadaşlarıma, her türlü desteğiyle ve sevgisiyle yanımda olan eşime, aileme, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xxi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE YÖNTEM	17
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	17
3.2. Kullanılan Cihazlar	17
3.3. Yöntem	17
3.3.1. Karboksilik asitten ester sentezi	17
3.3.2. Alkolden alkil halojenür sentezi	18
3.3.3. Ester ile alkil halojenürün kenetlenme reaksiyonu	18
3.3.4. Alkollerin bromlanması	18
3.3.5. Alkil halojenürlerin alkinler ile kenetlenme reaksiyonu	19
3.3.6. Alkinlerin <i>cis</i> -alkenlere indirgenmesi	19
3.3.7. Alkollerin alkil halojenürlere dönüştürülmesi	20
3.3.8. Aminlerin alkillenme reaksiyonu	20
3.3.9. Alkollerle nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları	21
3.3.10. Açıl karbonuna nükleofilik katılma	22

Sayfa

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	23
4.1. Metil 5-hekzinoat (21) bileşiğinin sentezi.....	23
4.2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (49) bileşiğinin sentezi.....	23
4.3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiğinin sentezi.....	24
4.4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6) bileşiğinin sentezi.....	24
4.5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğinin sentezi	25
4.6. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) bileşiğinin sentezi	25
4.7. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52) bileşiğinin sentezi	26
4.8. Aminlerin alkillenme reaksiyonu.....	27
4.8.1. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(piridin-3-ilamino)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin sentez denemesi	27
4.8.2. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(fenilamin)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin sentez denemesi	27
4.9. Alkollerle nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları	28
4.9.1. Alkil sülfonat (55) eldesi.....	28
4.9.2. Metil 14-(fenilamin)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiğinin sentez denemesi	28
4.9.3. Metil 14-((2-hidroksifenil)amin)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiğinin sentez denemesi	29
4.10. Açıl karbonuna nükleofilik katılma ile karbamatların sentezi	30
4.10.1. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11- trienoat bileşiğinin (59a) sentezi	30
4.10.2. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka- 5,8,11-trienoat (59b) bileşiğinin sentezi	31

Sayfa

4.10.3. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59c) bileşiminin sentezi	31
4.10.4. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59d) bileşiminin sentezi	32
4.10.5. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59e) bileşiminin sentezi	32
4.10.6. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59f) bileşiminin sentezi.....	33
4.10.7. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59g) bileşiminin sentezi	33
5. SONUÇ	34
5.1. Metil 5-hekzinoat (21) Bileşiminin FT-IR ve ¹ H-NMR Spektrum Verileri.....	34
5.1.1. FT-IR spektrum verileri	34
5.1.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	34
5.2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (49)'ün FT-IR ve ¹ H-NMR Spektrum Verileri.....	35
5.2.1. FT-IR spektrum verileri	35
5.2.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	36
5.3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50)'ın FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri.....	36
5.3.1. FT-IR spektrum verileri	36
5.3.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	37
5.3.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri	38
5.4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diionat (6)'ın FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri.....	39
5.4.1. FT-IR spektrum verileri	39
5.4.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	40

Sayfa

5.4.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri	41
5.5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22)'in FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri	41
5.5.1. FT-IR spektrum verileri	41
5.5.2. ^1H -NMR spektrum verileri.....	42
5.5.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri	43
5.6. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23)'in FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri	44
5.6.1. FT-IR spektrum verileri	44
5.6.2. ^1H -NMR spektrum verileri.....	45
5.6.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri	46
5.7. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52)'in FT-IR ve ^1H -NMR Spektrum Verileri	46
5.7.1. FT-IR spektrum verileri	46
5.7.2. ^1H -NMR spektrum verileri.....	47
5.8. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (55)'in FT-IR ve ^1H -NMR Spektrum Verileri	48
5.8.1. FT-IR spektrum verileri	48
5.8.2. ^1H -NMR spektrum verileri.....	49
5.9. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56)'in FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri.....	50
5.9.1. FT-IR spektrum verileri	50
5.9.2. ^1H -NMR spektrum verileri.....	51
5.9.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri	52
5.10. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((fenilkarbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59a) bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri	53

Sayfa

5.10.1. FT-IR spektrum verileri	53
5.10.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	54
5.10.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	55
5.11. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59b) bileşiğinin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	56
5.11.1. FT-IR spektrum verileri	56
5.11.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	57
5.11.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	58
5.12. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59c) bileşiğinin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	59
5.12.1. FT-IR spektrum verileri	59
5.12.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	60
5.12.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	61
5.13. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59d) bileşiğinin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri.....	62
5.13.1. FT-IR spektrum verileri	62
5.13.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	63
5.13.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	64
5.14. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59e) bileşiğinin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri.....	65
5.14.1. FT-IR spektrum verileri	65
5.14.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	66
5.14.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	67

Sayfa

5.15. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59f) bileşiminin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	68
5.15.1. FT-IR spektrum verileri	68
5.15.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	69
5.15.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	70
5.16. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59g) bileşiminin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri	71
5.16.1. FT-IR spektrum verileri	71
5.16.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	72
5.16.3. ¹³ C-NMR spektrum verileri.....	73
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	80

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Metil 5-hekzinoat (21) bileşiğinin verimi	23
Çizelge 4.2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (49) bileşiğinin verimi	24
Çizelge 4.3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiğinin verimi	24
Çizelge 4.4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinon (6) bileşiğinin verimi	25
Çizelge 4. 5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğinin verimi.....	25
Çizelge 4.6. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (23) bileşiğinin verimi	26
Çizelge 4. 7. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-triinoat (52) bileşiğinin verimi	26
Çizelge 4. 8. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (55) bileşiğinin verimi	28
Çizelge 4.9. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin verimi.....	29
Çizelge 4.10. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin verimi.....	29
Çizelge 4.11. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11- triinoat (59a) bileşiğinin verimi	30
Çizelge 4.12. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka- 5,8,11-triinoat (59b) bileşiğinin verimi	31
Çizelge 4.13. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka- 5,8,11-triinoat (59c) bileşiğinin verimi	31
Çizelge 4. 14. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11- triinoat (59d) bileşiğinin verimi	32
Çizelge 4.15. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11- triinoat (59e) bileşiğinin verimi	32
Çizelge 4.16. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka- 5,8,11-triinoat (59f) bileşiğinin verimi.....	33
Çizelge 4. 17. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka- 5,8,11-triinoat (59g) verimi	33

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Anandamitin (AEA) (1) yapısı	2
Şekil 2.2. Δ^9 -Tetrahidrokannabinolin (Δ^9 -THC) (2) yapısı.....	3
Şekil 2.3. Kapsaisin (3) ve Olvanilin (4) yapıları	4
Şekil 2.4. Arvanilin (5) yapısı	5
Şekil 2.5. AEA analoglarının yapıları	6
Şekil 2. 6. AEA bileşiğinin son pentil zincirinde asetilen grubu içeren ve bu zincirin uç karbonunda -N ₃ , -CN, -Cl süstitüentleri bulunan analoglarının sentez yöntemi	7
Şekil 2.7. AM3677 (19) ve AM3661 (20)'in yapıları.....	8
Şekil 2.8. Bir grup uç-süstitüe anadamit analoglarının sentez yöntemi.....	9
Şekil 2.9. Hibrit 1 (27) (O-2220) ve Hibrit 2 (28) (O-2294) bileşiklerinin yapıları ..	11
Şekil 2.10. Hibrit 3 (29) (O-2243) bileşiğin yapısı	12
Şekil 2.11. Hibrit 8 (30) (O-2655) bileşiğin yapısı	12
Şekil 2.12. Karbamat türevi sentez yöntemi	13
Şekil 2.13. Alkollerden karbamat türevi sentez yöntemi	13
Şekil 2.14. Neostigmin (36) ve Rivastigmin (37)'in yapıları.....	13
Şekil 2.15. Prezistanın (38) yapısı.....	14
Şekil 2.16. N-aril-O-alkil karbamatların (40) sentez yöntemi.....	14
Şekil 2.17. R17934 (41) bileşiğinin yapısı.....	15
Şekil 2.18. Karbaril (41), Fenobukarb (42) ve Karbofuran (43)'ın yapıları	15
Şekil 2.19. Aldikarb (44) ve Fenoksikarb (45)'in yapıları.....	16
Şekil 2.20. Anandamit birimi içeren karbamat türevlerinin yapısı	16
Şekil 3. 1. Metil 5-hekzinoat (21) bileşiğinin sentez yöntemi	17

Şekil	Sayfa
Şekil 3. 2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (49) bileşiğinin sentez yöntemi.....	18
Şekil 3. 3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiğinin sentez yöntemi	18
Şekil 3. 4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6) bileşiğinin sentez yöntemi	18
Şekil 3. 5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğinin sentez yöntemi	19
Şekil 3. 6. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) bileşiğinin sentez yöntemi	19
Şekil 3. 7. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52) bileşiğinin sentez yöntemi	20
Şekil 3. 8. 3-Aminopiridin (53) bileşiğinin alkillenme reaksiyon yöntemi	20
Şekil 3. 9. Anilin (54) bileşiğinin alkillenmesi	20
Şekil 3. 10. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (55) bileşiğinin sentez yöntemi	21
Şekil 3. 11. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin sentez yöntemi ...	21
Şekil 3. 12. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin sentez yöntemi ...	22
Şekil 3. 13. Anandamit birimi içeren karbamat türevlerinin sentez yöntemi.....	22
Şekil 5. 1. Metil 5-hekzinoat'ın FT-IR spektrumu.....	34
Şekil 5. 2. Metil 5-hekzinoat'ın ¹ H-NMR spektrumu	35
Şekil 5. 3. 4-Kloro-2-butin-1-ol'ün FT-IR spektrumu	35
Şekil 5. 4. 4-Kloro-2-butin-1-ol'ün ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 5. 5. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat'ün FT-IR spektrumu.....	37
Şekil 5. 6. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat'ın ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 5. 7. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat'ün ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 5. 8. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat'ın FT-IR spektrumu.....	39
Şekil 5. 9. Metil-10-bromodeka-5,8-diinonat'ın ¹ H-NMR spektrumu	40

Şekil	Sayfa
Şekil 5. 10. Metil-10-bromodeka-5,8-diinonat'ın ^{13}C -NMR spektrumu	41
Şekil 5. 11. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat'ın FT-IR spektrumu	42
Şekil 5. 12. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat'ın ^1H -NMR spektrumu.....	43
Şekil 5. 13. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu	44
Şekil 5. 14. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat'ın FT-IR spektrumu	44
Şekil 5. 15. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat'ın ^1H -NMR spektrumu	45
Şekil 5. 16. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu	46
Şekil 5. 17. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat'ın FT-IR spektrumu	47
Şekil 5. 18. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat'ın ^1H -NMR spektrumu	48
Şekil 5. 19. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat'ın FT-IR spektrumu	49
Şekil 5. 20. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat'ın ^1H -NMR spektrumu	50
Şekil 5. 21. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat'ın FT-IR spektrumu.....	51
Şekil 5. 22. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat'ın ^1H -NMR spektrumu.....	52
Şekil 5. 23. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu	53
Şekil 5. 24. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu	53
Şekil 5. 25. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	54
Şekil 5. 26. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	55

Şekil	Sayfa
Şekil 5. 27. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	56
Şekil 5. 28. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	57
Şekil 5. 29. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	58
Şekil 5. 30. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	59
Şekil 5. 31. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 5. 32. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	61
Şekil 5. 33. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu	62
Şekil 5. 34. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	63
Şekil 5. 35. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	64
Şekil 5. 36. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu	65
Şekil 5. 37. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	66
Şekil 5. 38. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	67
Şekil 5. 39. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	68
Şekil 5. 40. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 5. 41. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	70

Şekil	Sayfa
Şekil 5. 42. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat FT-IR spektrumu	71
Şekil 5. 43. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat ¹ H-NMR spektrumu.....	72
Şekil 5. 44. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat ¹³ C-NMR spektrumu.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar ve simgeler, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
$^1\text{H-NMR}$	^1H Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
$^{13}\text{C-NMR}$	^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
CDCl_3	Döterokloroform
AEA	Anandamit

Simgeler	Açıklama
Δ	Delta
δ	Kimyasal kayma
ppm	Milyonda bir (parts per million)
nm	Nanometre

1. GİRİŞ

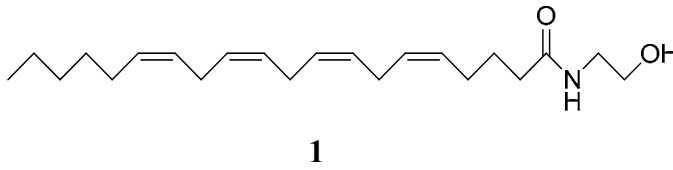
Anandamit, aynı zamanda N-arakşidoniletanolamit (AEA) olarak da bilinen bir endojen kannabinoid nörotransmitter maddedir. Hindistan'ın bir zamanlar resmi dili olan Sanksritçe'de ananda “mutluluk, sevinç” anlamına gelir [1, 2]. AEA İnsan vücudunda N-arakşidonoil fosfatidiletanolamin bileşiğinden çeşitli yollarla sentezlenir [3]. Anadamit analoglarının ağrı kesici, iltihap dağıtıcı, kan damarlarını genişletici ve anti tümör gibi terapötik etkileri vardır [4].

Karbamatlar, farmakoloji endüstrisinde ön ilaç, hayvanlar için anestetik ilaç olarak ve kimyasal tarım sektöründe böcek öldürücü olarak kullanılır [5]. Karbamatlar, biyolojik sistemler için önemli moleküllerdir. Anksiyolitik, kas gevşetici ilaç ve kolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan karbamatlar bilinmektedir. Ayrıca bir karbamat türevi olan poliüretanın hastane yatakları, cerrahi örtüler ve sargı bezleri gibi medikal sektöründe kullanımı yaygındır.

Bu tez çalışmasında ilk önce, metil 5-hekzinoat bileşiğinden çeşitli basamaklar sonucunda anahtar molekülümüz olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat bileşiği sentezlendi. Diğer bir aşamada anahtar bileşik iyot ile halojenlendikten sonra elde edilen (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat bileşiği ile anilin ve 3-amino piridin bileşiklerinin süstitüsyon tepkimeleri incelendi. Başka bir aşamada çeşitli yöntemlerle sentezlenen metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği ile metansülfonil klörür reaksiyona sokularak metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği elde edildi. Elde edilen metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği ile anilin ve 2-aminofenol bileşiklerinin yer değiştirme reaksiyonları incelendi. Son olarak anahtar molekülümüz (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat bileşiği ile çeşitli fenilizosiyanat türevleri reaksiyona sokularak anandamit birimi içeren yeni karbamat türevleri elde edilir.

2. GENEL BİLGİLER

Anadamit, ilk kez 1992 yılında Çek analitik kimyacı Lumin Ondrej Henus ve Amerikan moleküler farmakolog William Anthony Devane tarafından izole edilip yapısı karakterize edilmiş ve sentezi ilk kez organik kimyacı Aviva Breuer tarafından gerçekleştirilmiştir [1].



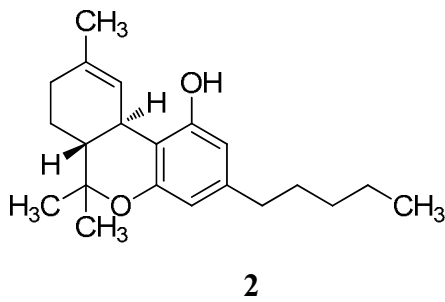
Şekil 2.1. Anandamitin (AEA) (1) yapısı

Anadamit, beyinde merkezi olarak ya da vücudun diğer bölümlerinde periferik olarak etki göstermektedir. Bu etkilere, merkezi sinir sisteminde kannabinoid reseptörlerinden CB1, periferik sinir sisteminde ise CB2 kannabinoid reseptörleri neden olur [6]. Kannabinoid reseptörler aslında bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını kapsar ve temelde bu reseptörlerin Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) maddesine duyarlı oldukları keşfedilmiştir. Δ^9 -Tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) esrarda bulunan psikoaktif bir kannabinoidtir [7].

Araştırmalar anadamitin yeme, uyku düzeni ve acıyı giderme gibi insan davranışlarına etki ettiğini ortaya koymuştur [8].

Mallet ve ekibi yaptıkları çalışmada anadamitin farelerde hafıza bozukluğuna neden olduğunu bildirmişlerdir [8]. Anadamidin merkezi sinir sistemindeki kannabinoid reseptörlerinde kısmi agonist gibi davranan bir endojen madde olduğu son zamanlarda keşfedilmiştir. Örneğin eksojen kannabinoidlerden marihuananın başlıca psikoaktif maddesi Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) nin hafızaya zarar verdiği bulunmuştur. Bu çalışmada anadamidin anımsatıcı etkilerini incelemek için koşullu ayrımcılıkla, iki bileşenli enstrümantal ayrımcılıkta eğitilmiş sıçanlarda, hafızayı değerlendirmişlerdir. Anadamidin yarı ömrü kısa olduğundan, yarı ömrünü artırmak

için fareler; proteaz inhibitörü fenilmetilsülfonil flor (2.0 mg / kg) ile işlem den geçirilmiştir. Araştırmacılar bu koşullar altında, koşullu ayırım bileşeni hariç pozisyona uygun olmayan davranışta doza bağlı bozukluk olduğunu bulmuşlardır. Bu veriler sonucunda anadamidin etkisinin Δ^9 -THC (0.0-4.0 mg/kg)' nin etkilerine çok benzediği gözlenmiştir. Bu anadamidin hafızayı etkilediğini belirten ilk çalışmadır. Sonuçlar endojen kannabinoidlerin hafızayı etkileyen bilişsel süreçlerle ilgili olabileceğini göstermektedir.

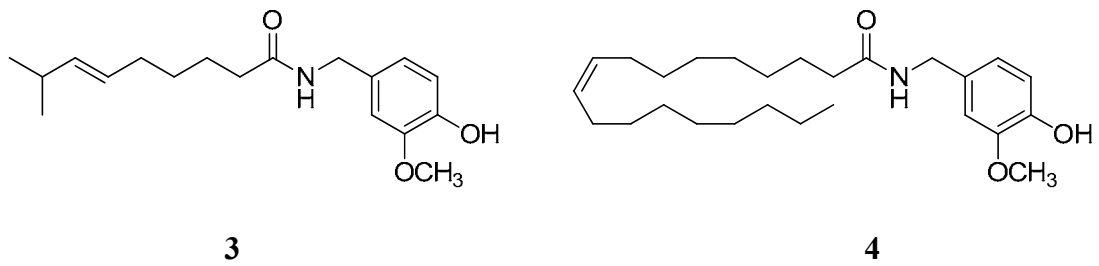


Şekil 2.2. Δ^9 -Tetrahidrokannabinolin (Δ^9 -THC) (**2**) yapısı

Kannabinoit reseptörler için G-protein bağlayıcı reseptörlerle bağ yapan endojen ligantlardan biri olan anadamidin keşfinden beri etki mekanizmasını anlamak için birçok çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki yağ asidi türevleri, kannabinoid reseptörler ile farklı derecelerde etkileşime girmektedir [1, 9-15].

Raj K. Razdan ve ekibi yaptığı çalışmada anadamit ile Δ^9 -THC arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir [11]. Yapılan çalışmada anadamidin, Δ^9 -THC gibi kannabinoitik etki gösterdiği ancak bu iki madde arasında farmakolojik farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir. Bu farklardan biri; AEA, Δ^9 -THC'ye göre daha hızlı etkileşime girer ancak etki süresi daha kısadır [11]. Başka bir çalışmada sentezlenen çeşitli AEA türevlerinin AEA ya göre metabolik olarak daha kararlı ve daha kuvvetli bağlara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen bu türevlerin farmakolojik etkileri AEA ve Δ^9 -THC arasındaki benzerlikleri doğrulamıştır [15].

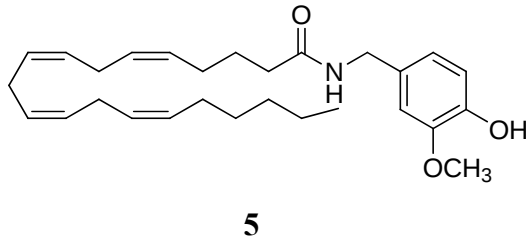
Di Marzo ve ekibi yaptıkları çalışmada beyindeki diğer reseptörler ile kannabinoid reseptörlerin ilişkisini açıklamak için duyu sinirlerinde ve bazı periferik dokularda bulunan vanilloid reseptörlerin ilişkisini incelemişlerdir [16,17]. Vanilloid reseptörlerden VR1 reseptörünün kırmızı bibere acı olma özelliğini veren bileşeni olan kapsaisini aktifleştirmesi ile kapsaisinin kan damarlarını genişletme, ağrı kesici ve iltihap dağıtıcı özellikleri ortaya çıkar [17,18]. Kapsaisinin diğer bir türevi olan anandamit gibi uzun bir tane doymamış hidrokarbon zinciri içeren ve amit kısmında aromatik halka bulunan olvanilin de kapsaisin gibi kan damarlarını genişletme, ağrı kesici ve iltihap dağıtıcı özellikleri vardır ancak daha az etkilidir [19-21]. Bu sentetik türevin yani olvanilin kapsaisin ile arasındaki farmakolojik farklılıktan yola çıkılarak olvanilin farklı bir vanilloid reseptör tipi tarafından aktive edildiği düşünülmüştür [21].



Şekil 2.3. Kapsaisin (**3**) ve Olvanilin (**4**) yapıları

Di Marzo ve ekibi olvanilin AEA'nın kolaylaştırılmış taşınımının etki gücü yüksek inhibitörü olduğunu ve AEA'nın alınımını bloke ettiğini ancak hidrolizini bloke etmediğini bildirmişlerdir. Olvanil, CB1 reseptörüne bağlanıp yanıt oluşturmakta zayıf bir etki gösterirken, CB2 reseptörüne bağlanamamaktadır [16].

Di Marzo ve ekibi başka bir çalışmada da olvanilde yapılan değişiklikler sonucunda arvanili geliştirdiklerini bildirmişlerdir [22].



Şekil 2.4. Arvanilin (**5**) yapısı

Arvanilin yapısına bakıldığında anandamitteki gibi hepsi cis dört tane ikili bağ içeren uzun hidrokarbon birimi içermektedir ve buna olvanildeki gibi aromatik birim bağlıdır.

Arvanil, hem vanilloid hemde kannabinoitik reseptörlerle etkileşim gösteren eş benzeri olmayan bir liganttır. CB1 resptörünün AEA gibi önerilen endojen ligantlar ile etkileşimini inhibe eder [4].

Arvanilin bu özelliklerine bakıldığında, kan damarlarını genişletme, ağrı kesici ve iltihap dağıtıcı özelliklerinin olduğu ayrıca anti tümör etki gösterebileceği, endojen kannabinoid sistemle olan etkileşiminin yeni iyileştirici uygulamalara öncülük edebileceği düşünülmüştür [16, 22].

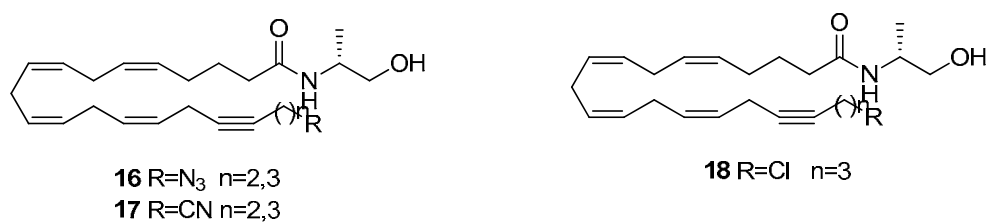
Endokannabinoit, anadamit ve Δ^9 -THC nin çok benzer farmakolojik profilleri olmasına rağmen özdeş moleküller değildir [11,15c,15b,23-25].

AEA türevlerinin yapı etkinlik ilişkisi çalışmalarında [26-29], AEA' nın son pentil zincirinin THC' nin içerdiği pentil zinciri gibi davrandığı ancak bazı farklılıklar gösterdiği gözlemlenmiştir. Örneğin, tetrat testte AEA bileşiğinin son pentil zincirinin dallanması ile bağ yapma ilgisi ve etkisinde çok az bir artış gözlenirken, THC bileşiğinde çok önemli bir artış gözlemlenmemiştir.

THC bileşiğinin yapı etkinlik ilişkisi çalışması sonucunda, içerdiği yan zincirin önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir [30].

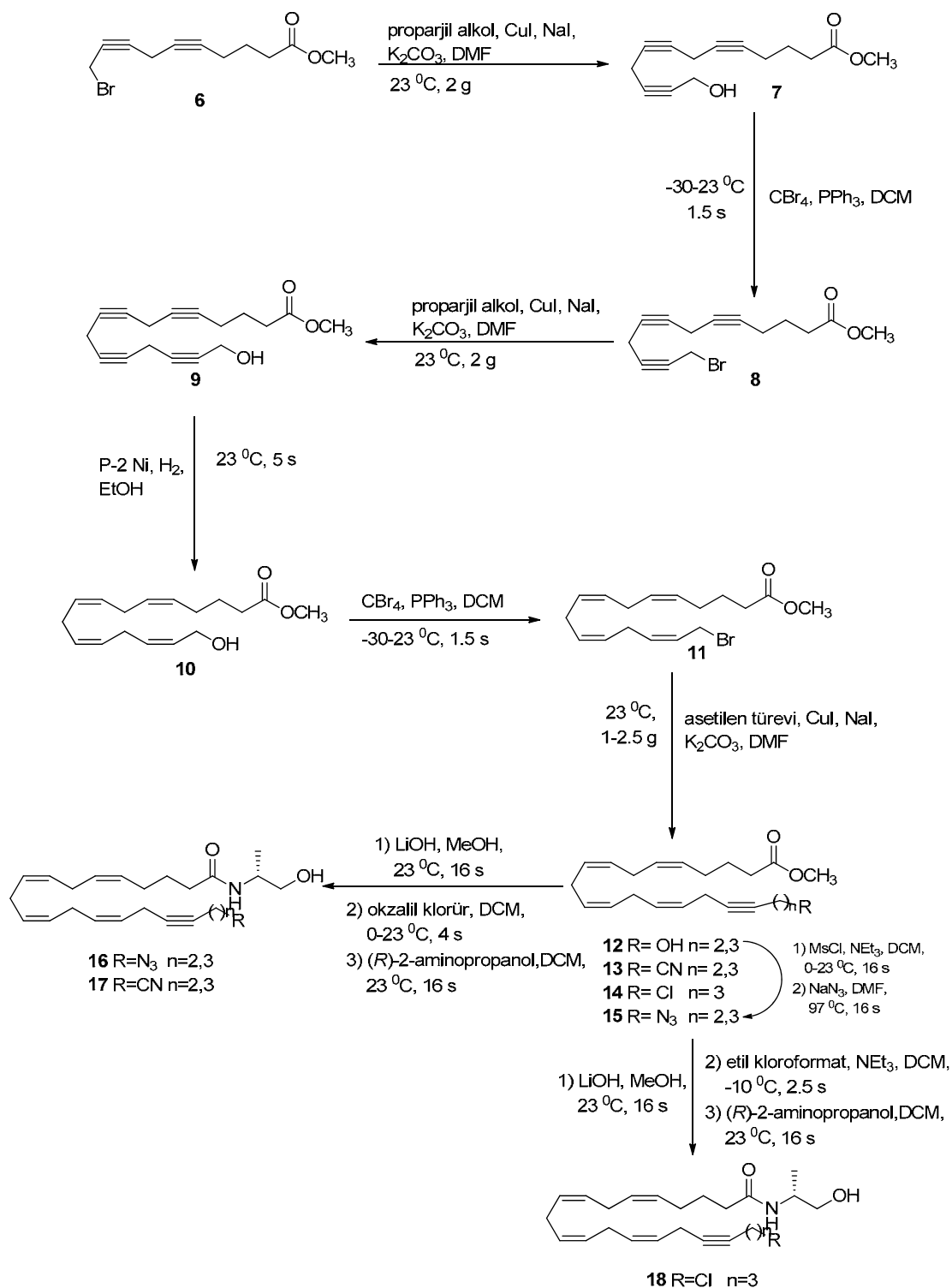
Raj K. Razdan ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada, AEA analoglarının yan zincirindeki asetilen grup ve bu zincirin uç karbonundaki sübstitüentin THC agonist etkisinin kısmi agonist/antagonist etkiye dönüşebileceğini gözlemlemişlerdir [31].

Bu AEA analogları, kannabinoid sistem reseptörleri ile yüksek bağ yapma ilgisi ancak zayıf etki gösterirler. Bu etkiler Raj K. Razdan ve çalışma arkadaşlarını, AEA serisinin son pentil zincirine çeşitli sübstitüentler takıp, gösterecekleri etkiler üzerine çalışmalar yapmaya teşvik etmiştir [4, 32, 33].



Şekil 2.5. AEA analoglarının yapıları

Razdan ve grubu bu çalışmada anandamitten farklı olarak yan zincirinde asetilen grubu içeren ve bu zincirin uç karbonunda -N₃, -CN ve -Cl sübstitüentleri bulunan 16, 17, 18 bileşiklerini sentezlemeyi hedeflemişlerdir. Bu amaca ulaşmak için izledikleri yolda sentetik bir yol rapor etmişlerdir. **16**, **17**, **18** Bileşiklerini sentezlemek için, bromo ester (**6**) [4] bileşiğinden yola çıkılarak AEA bileşiğinin DMH (dimetilheptil) analogları elde edilmiştir. Hedef bilşikler Şekil 2.6 da gösterilen tepkime basamakları sonucunda sentezlenmiştir.

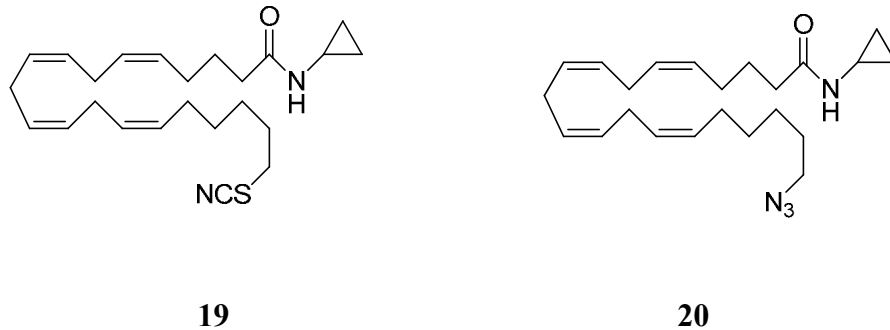


Şekil 2. 6. AEA bileşiğinin son pentil zincirinde asetilen grubu içeren ve bu zincirin uç karbonunda -N₃, -CN ve -Cl süstitüentleri bulunan analoglarının sentez yöntemi

Bu çalışma son pentil zincirinin uç karbonunda sübstitüent taşıyan asetilen grubu içeren AEA analoglarının sentezine bir giriş sağlamıştır.

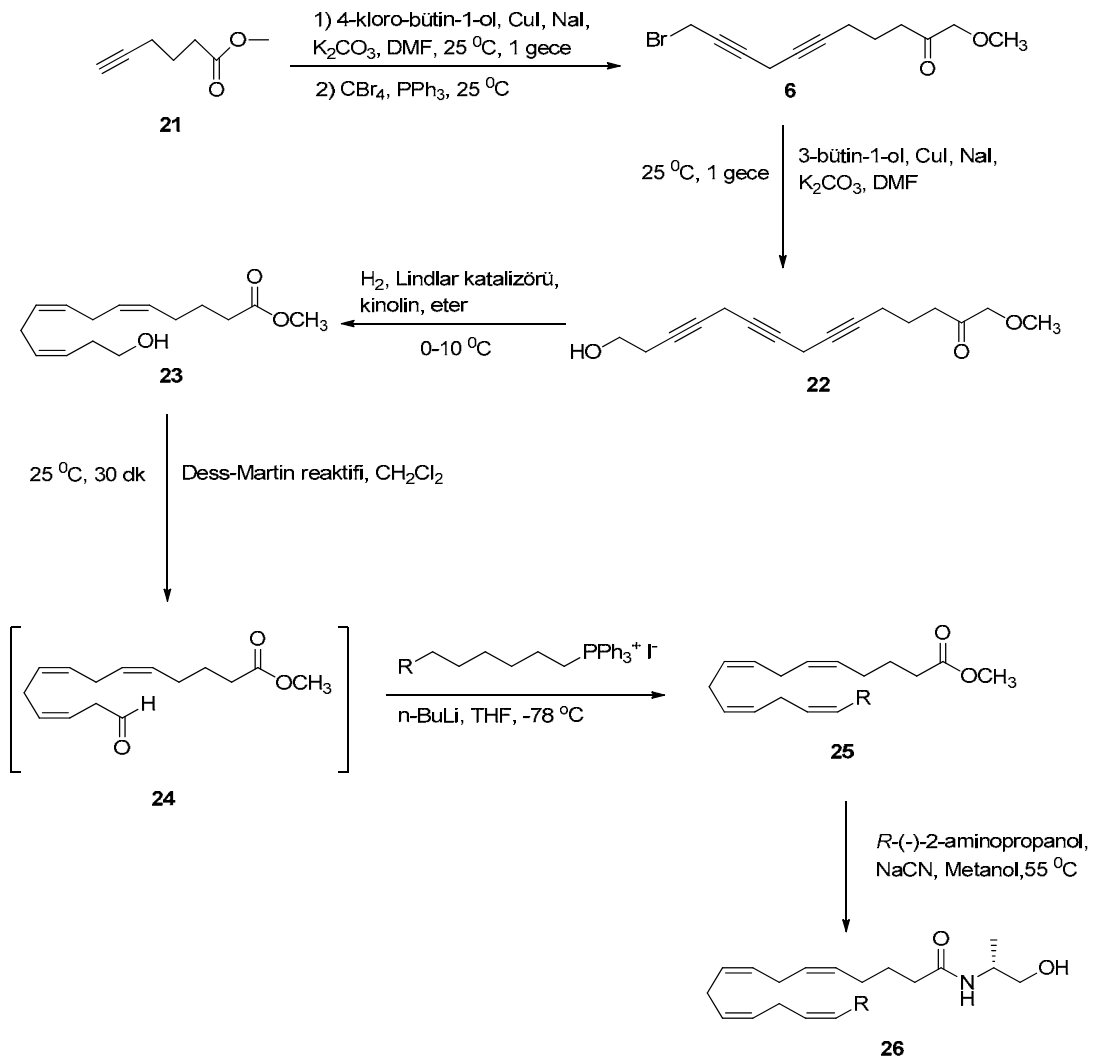
Bu çalışmaları, AEA ve THC bileşiklerinin yapı etkinlik ilişkilerindeki benzerlik ve farklılıkların aydınlatılmasında ve beyindeki endokannabinoid sistemin rolünü ve fonksiyonunu anlamamızda önemli bir yeri vardır.

Chen Li ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada [34] CB1 reseptörü için, araşidonik asit kısmının uç karbonunda fotoaktif hale gelebilen azido grubu ya da elektrofilik izotiyosiyanat grubu içeren ilk iki yüksek etkileşimli anandamit probu dizayn edip sentezlemişlerdir. Bu anandamit analoglarının baş kısmı en uygun CB1 affinitesi veren siklopropilamit sübstitüenti kullanılarak optimize edilmiştir. Her iki 20-izotiyosiyano-eikosa-5,8,11,14-tetraenik asit siklopropilamit (**19**, AM3677) ve 20-azido-eikosa-5,8,11,14-tetraenik asit siklopropilamit (**20**, AM3661) anandamit analoglarında CB1 reseptörü için sırası ile K_i değerleri 1.3 ve 0.9 nM olan yüksek seçicilik göstermişlerdir. Endokannabinoid CB1 bağlanma alanı için bu iki kovalent probu, CB1 reseptörünün onun endojen ligandı ve anandamitle olan aktivasyonundaki ligant bağı yapılarının keşfi için yeni bir kapı açmıştır. Sonuçlara göre izotiyosiyanat ve azido grupları anandamit analoglarının hidrofobik zincirinin sonuna eklendiğinde reseptörlerle kovalent bağ kurma eğilimli ligantlar oluşmaktadır.



Şekil 2.7. AM3677 (**19**) ve AM3661 (**20**)'in yapıları

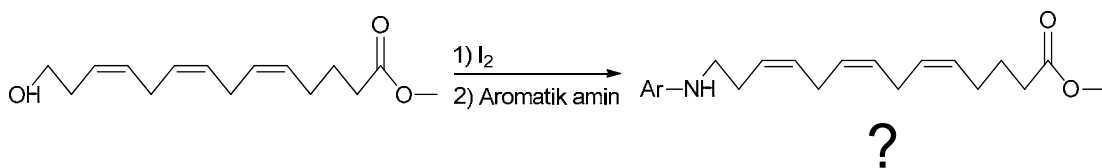
Chen Li ve çalışma arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada da [35] CB1 kannabinoit reseptörünün hidrofobik eğilimini tespit etmek amacıyla bir grup uç-süstitüe anandamit analoglarının dizaynını ve sentezini yapmışlardır. Başlangıçtaki dizaynları aril veya heterosiklik halkaların farklı uzunluklardaki alifatik zincirlerdeki son *cis*- araşidonil çift bağına bağlanmış haldeki yapıları içermektedir. Sonuçlara göre, sentezlenen analogların CB1 reseptörleri ile etkileşimleri için ciddi stereokimyasal özellikler gerekir. İdeal farmakofor, dört metilen zincirine *cis* çift bağıyla bağlanmış olan fenil, *p*-süstitüe fenil veya 3-furil süstitüentlerini içermektedir.



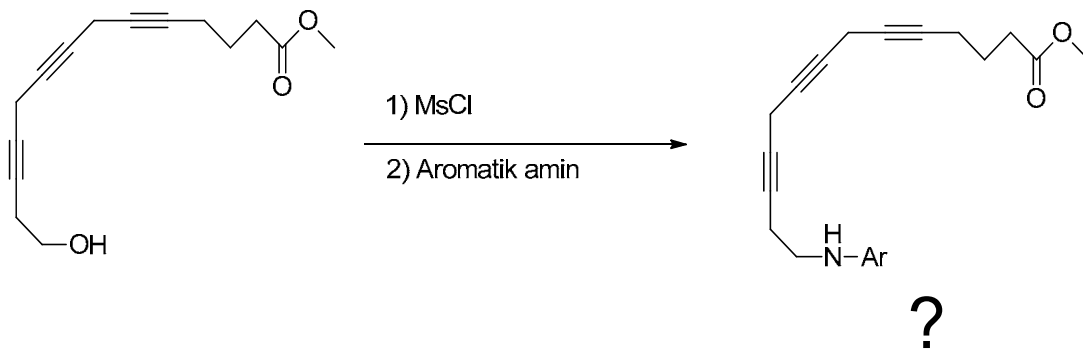
Şekil 2.8. Bir grup uç-süstitüe anandamit analoglarının sentez yöntemi

Sonuç olarak, yeni anandamit analogları hidroforik zincirlerinde yapısal değışiklikler yapılarak sentezlenmiş ve kannabinoit reseptörlere olan ilgileri incelenmiştir. Bu tarz bilgiler anandamitdeki yapı bağlarını anlamayı kolaylaştırır ve CB1 resptörü için yeni moleküler problemlerin tasarımına yardımcı olur.

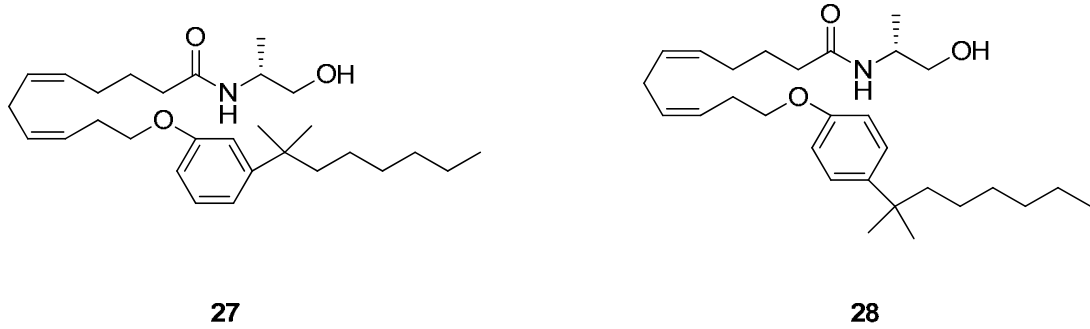
Tez çalışmalarımızda, literatür bilgilerinden anandamitin ve türevlerinin sahip olduğu önemli farmakolojik özelliklerinden dolayı anandamit hidroforik uç kısmında aromatik amin grubu bulunan analoglar sentezlemek amacıyla anahtar bileşğimiz olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat bileşğini sentezledikten sonra bu bileşği iyotlayıp anilin ve 3-aminopiridin bileşikleri ile süstitüsyon tepkilerini inceledik.



Farklı bir yöntem ile hidroforik uç kısmında aromatik amin grubu bulunan analoglar sentezlemek için, metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (**22**) bileşğinin hidroforik zincirinin sonundaki hidroksil grubunu kolay ayrılan grup haline dönüştürmek için MsCl ile reaksiyona sokup alkil sülfonat elde ettikten sonra anilin ve 2-aminofenol bileşikleri ile reaksiyonlarını incelemeyi hedefledik.



Carly Bourne ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada [36], anandamitdeki son pentil zincirinin yapı etkinlik çalışmasına göre Δ^9 -THC' ye çok benzediğini kanıtlamışlardır. THC ve AEA arasındaki yapısal benzerliği anlamamızı genişletmek için 1, 2 ve 3 hibrit yapısını dizayn etmişlerdir.



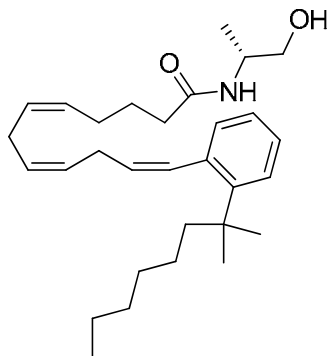
Şekil 2.9. Hibrit 1 (**27**) (O-2220) ve Hibrit 2 (**28**) (O-2294) bileşiklerinin yapıları

Bu hibritlerde, THC-DMH' ın aromatik halkası ile AEA kısmı THC fenolünün oksijeni ile eter bağı oluşturarak bağlanmıştır.

Hibrit 1, CB1 resptörüne çok yüksek bağlanma afinitesi göstermiştir ($K_i = 8.5$ nM) ve çok ilginç bir nokta da Hibrit 1' in yan zincirindeki oksijen ile THC' nin fenol oksijeninin uyumu aynıdır. Bu serideki yapı etkinlik ilişkisi çalışmasındaki ileri buluşlar için yan zincirdeki uç karbona farklı süstitüentler ekleyerek değişiklikler yapmışlardır. Bu tarz bazı analogları CB1 ve CB2 bağlanma afinitesi ve canlı içindeki aktiviteleri için sentezlemişler ve test etmişlerdir. Sonuç olarak Hibrit 1, CB1 resptörüne çok yüksek bağlanma afinitesi ($K_i = 8.5$ nM) gösterirken, C4 pozisyonu Hibrit 2' deki gibi değiştirildiğinde bağlanma afinitesinin ($K_i = 195 \pm 39$ nM) 23 defa azaldığı ve tetra test aktivitelerinin yok olduğunu bildirmişlerdir.

C2 pozisyonundaki eter bağı ile bir başka hibritin (Hibrit 3) sentezi gerçekleştirilmek istenmiştir, fakat uçtaki dimetilheptil grubunun komşu sterik engeli yüzünden sentezlenememiştir. Bu yüzden Hibrit 3 bileşiğinin eterik oksijen yerine ikili bağ içeren türevi sentezlenmiştir.

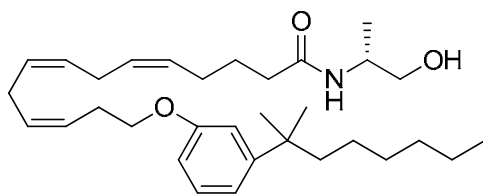
Hibrit 3' ün, CB1 resptörü için azalan bağlanma afinitesi ($K_i = 86 \pm 8.7$ nM) ve tetrat testin içindeki iki potansiyelin azaldığını bildirmişlerdir.



29

Şekil 2.10. Hibrit 3 (**29**) (O-2243) bileşiğin yapısı

Temel yapıdaki doymamışlığın uzunluğundaki değişimin etkisini gözlemek için Hibrit 8' i ($K_i = 131 \pm 14$ nM) sentezlemişlerdir. Doymamışlığın artmasının CB1 bağlanma afinitesi ve canlı içindeki aktiviteler için zararlı olduğunu bildirmişlerdir. Hibrit 1 (O-2220)' in yüksek reseptör afinitesi ve farmakolojik potansiyeli biyolojik aktiviteler için gerekli olan THC ve AEA' nın yapısal benzerliklerini anlamamızı sağlar.

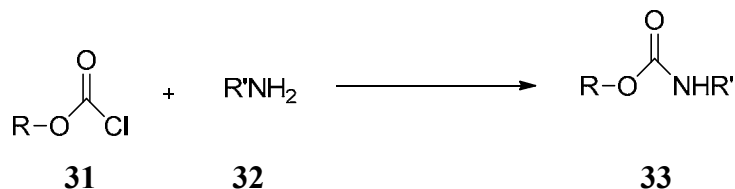


30

Şekil 2.11. Hibrit 8 (**30**) (O-2655) bileşiğin yapısı

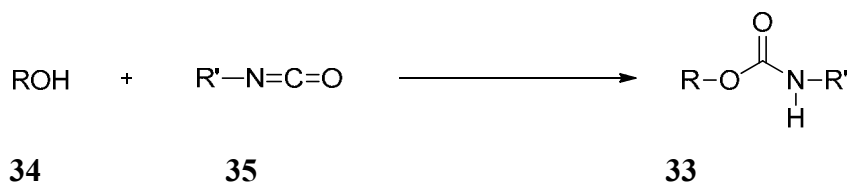
Alkollerin tanınmasında yaygın olarak kullanılan üretanlar olarak da bilinen karbamatlar, çok güzel kristal yapıda kararlı bileşiklerdir [37].

Karbamatlar (**33**) genel olarak alkil kloroformatın (**31**) amonyak veya aminlerle (**32**) tepkimesinden sentezlenir (Şekil 2. 12).



Şekil 2.12. Karbamat türevi sentez yöntemi

Karbamatların diğer bir sentez yönteminde, alkollerin (**34**) izosiyanatlar (**35**) ile tepkimesidir (Şekil 2. 13).



Şekil 2.13. Alkollerden karbamat türevi sentez yöntemi

İnsanlarda ilaç tedavisinde merkezi sinir sisteminde yer alan bir kimyasal iletilci olan asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enziminin inhibitörü olarak kullanılan neostigmin (**36**) ve rivastigmin (**37**) gibi karbamatlar bulunmaktadır.

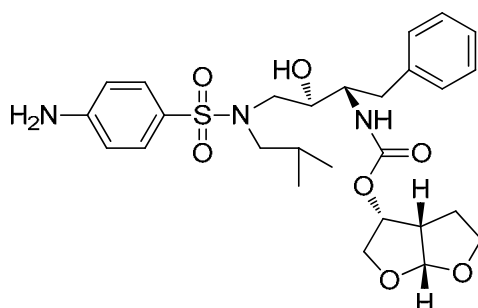


Şekil 2.14. Neostigmin (**36**) ve Rivastigmin (**37**)'in yapıları

Rivastigmin (**37**), Alzheimer Hastalığı semptomlarının yönetimi için onaylanmış, karbamat yapısında kolinesteraz inhibitörüdür.

Neostigmin (**36**), istemli kaslardaki zaaf ve çabuk yorulma şeklinde ortaya çıkan nöromüsküler (sinir-kas sistemlerine ait) bir hastalık olan Myasthenia Gravis hastalığının tedavisinde ve kas gevşeticilerin kullanıldığı ameliyatlarda kas gevşetici karşıtı olarak kullanılan karbamat yapısında sentetik bir ilaçtır.

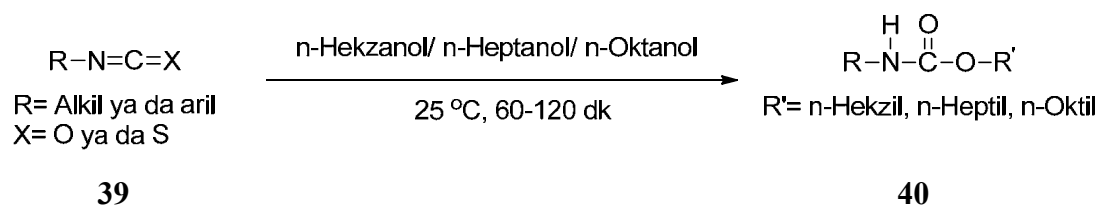
Karbamat fonksiyonel grubu içeren, proteaz inhibitörü olan prezista (darunavir) (**38**) İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü (HIV) miktarını azaltır. İnsan bağışıklık sistemini düzelterek HIV enfeksiyonu ile bağlantılı hastalıkların gelişme riskini azaltır.



38

Şekil 2.15. Prezistanın (**38**) yapısı

Shahnaz Perveen ve çalışma arkadaşları tek basamakta, çok kolay, ekonomik ve verimli bir şekilde *N*-aril-*O*-alkil karbamatların sentezini gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir [5]. Bu çalışmada, izosiyanat ve tiyoizosiyanatlar (**39**) *n*-heptanol, *n*-hekzanol ve *n*-oktanol gibi alkoller ile çözücüsüz ortamda tepkimeye sokulmuştur. Tepkime ince tabaka ile takip edilmiş ve tek ürün oluşumu gözlenmiştir. Bu ürünlerin spektroskopik çalışmalar sonucunda *N*-aril-*O*-alkil karbamatlar formunda olduğunu onaylamışlardır.

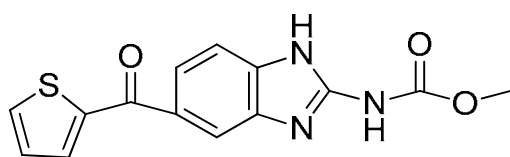


39

40

Şekil 2.16. *N*-aril-*O*-alkil karbamatların (**40**) sentez yöntemi

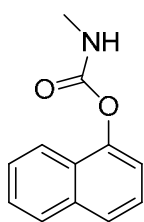
M. J. De Brabander ve çalışma arkadaşları R17934 (metil [5-(2-tiyenilkarbonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]karbamat) (**41**) bileşiğinin deney ortamında fare beyin tubulininin (mikrotübüllerin yapı taşı) polimerizasyonunu tamamen engellediğini bildirmişlerdir [38]. Deney ortamında memeli hücreleri kültüründe yapılan ultrayapısal arştırmalara göre R17934, interfaz ve mitoz hücrelerindeki hücrenin iskeletini oluşturan protein yapılardan biri olan mikrotübüllerin yapı ve fonksiyonlarına engel olan yeni bir sentetik antikanser ilaçtır.



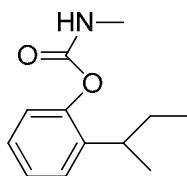
41

Şekil 2.17. R17934 (**41**) bileşiğinin yapısı

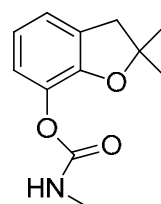
Karbamatlar, kimysal tarım maddesi olarakta kullanılırlar. Örneğin; karbaril (**41**), fenobukarb (**42**), karbofuran (**43**), aldikarb (**44**) ve fenoksikarb (**45**) böcek ilacı olarak kullanılan karbamatlara örnektir.



41

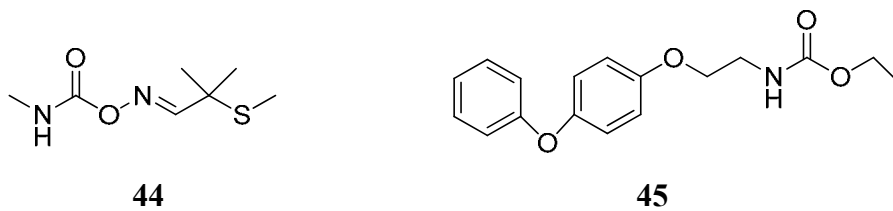


42



43

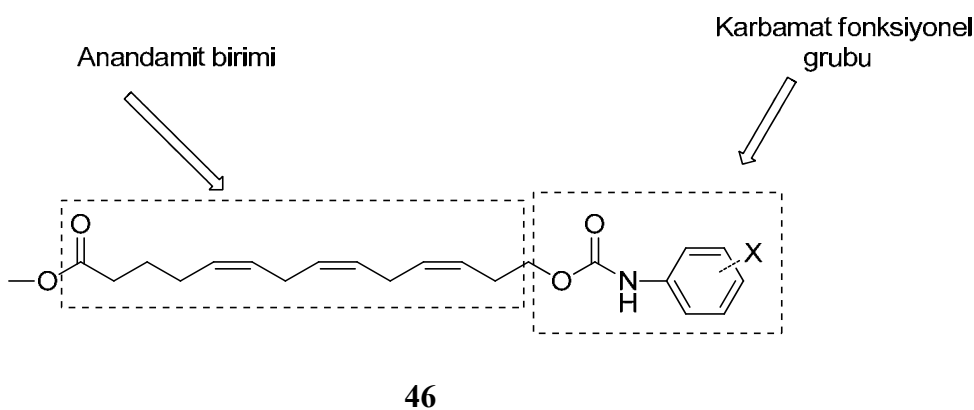
Şekil 2.18. Karbaril (**41**), Fenobukarb (**42**) ve Karbofuran (**43**)'ın yapıları



Şekil 2.19. Aldikarb (**44**) ve Fenoksikarb (**45**)'ın yapıları

Karbamat yapısındaki bu kimyasallar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek merkezi sinir sistemi, kaslar ve bezlerin sürekli olarak uyarılması sonucu böceklerin ölmesine neden olurlar.

Bu tez çalışmasında, anandamit analoglarının ağrı kesici, iltihap dağıtıcı, kan damarlarını genişletici ve anti tümör gibi terapötik etkilere [4] sahip olmalarından ve karbamat türevlerinin kas gevşetici, anti kanser, HIV miktarını azaltıcı ve asetilkolinesteraz inhibitörü gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı Şekil 2. 20 de görülen anandamit birimi içeren hidrokarbon zincirinin fonksiyonelleştirildiği karbamat yapısında yeni türevler sentezlemeyi planladık.



Şekil 2.20. Anandamit birimi içeren karbamat türevlerinin yapısı

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Metil alkol, 5-hekzinoik asit, p-toluen sülfonik asit, diklorometan, 2-bütin-1,4-diol, piridin, tiyonil klorür, benzen, eter, NaHCO₃, MgSO₄, K₂CO₃, CuI, 4-kloro-2-bütin-1-ol, NaI, DMF, NH₄Cl, hekzan, etil asetat, silika jel, CBr₄, trifenilfosfin, 3-bütin-1-ol, selite, Ni(OAc)₂, etil alkol, etilendiamin, NaBH₄, imidazol, dietil eter, asetonitril, iyot, pentan, eter, MsCl, aseton, 3-aminopiridin, 2-aminofenol, anilin, trietilamin, KOH, fenilizosiyanat, 4-klorfenilizosiyanat, 3-klorfenilizosiyanat, *p*-metil fenilizosiyanat, *o*-metilfenilizosiyanat, 4-bromfenilizosiyanat, 4-metoksifenilizosiyanat.

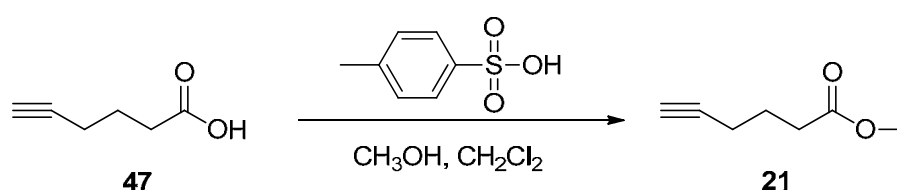
3.2. Kullanılan Cihazlar

- ¹H-NMR spektrumları Bruker 300 MHz cihazı ile alındı.
- ¹³C-NMR spektrumları Bruker 75 MHz cihazı ile alındı.
- FT-IR spektrumları Mattson-1000 FTIR cihazı ile alındı.

3.3. Yöntem

3.3.1. Karboksilik asitten ester sentezi

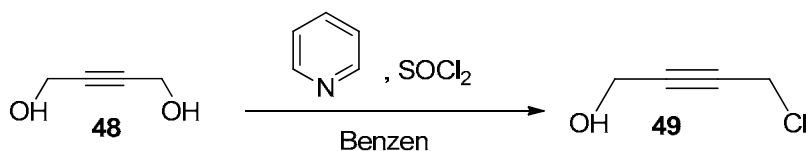
5-Hekzinoik asit (**47**), p-toluen sülfonik asit ve metil alkolün diklorometan çözücü içerisindeki reaksiyonu sonucunda metil 5-hekzinoat (**21**) bileşiği sentezlendi.



Şekil 3. 1. Metil 5-hekzinoat (**21**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.2. Alkolden alkil halojenür sentezi

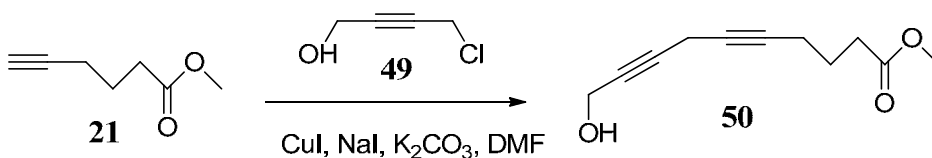
2-Butin-1,4-diol (**48**) bileşiğinin piridin ve tyoniklorür ile benzen çözücüsü içerisindeki reaksiyonu sonucunda 4-kloro-2-butin-1-ol (**49**) bileşiği sentezlendi.



Şekil 3. 2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (**49**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.3. Ester ile alkil halojenürün kenetlenme reaksiyonu

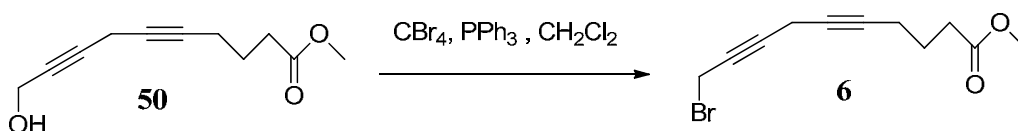
Metil 5-hekzinoat (**21**) ve 4-kloro-2-butin-1-ol (**49**) bileşiklerinin reaksiyonu sonucunda metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (**50**) bileşiği sentezlendi.



Şekil 3. 3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (**50**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.4. Alkollerin bromlanması

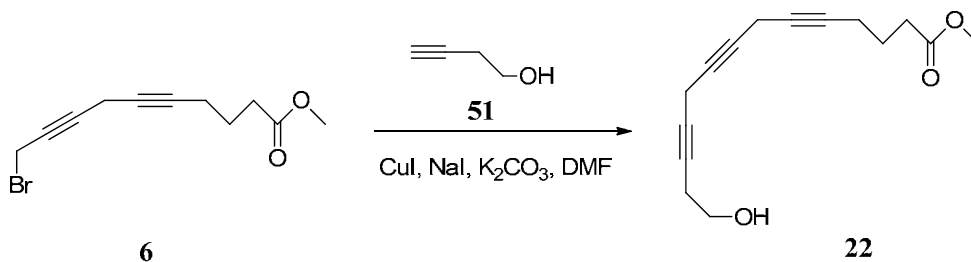
Sentezlenen metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (**50**) bileşiğinin karbontetrabromür ile etkileşimi sonucunda metil-10-bromo-deka-5,8-diinonot (**6**) bileşiği elde edildi.



Şekil 3. 4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonot (**6**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.5. Alkil halojenürlerin alkinler ile kenetlenme reaksiyonu

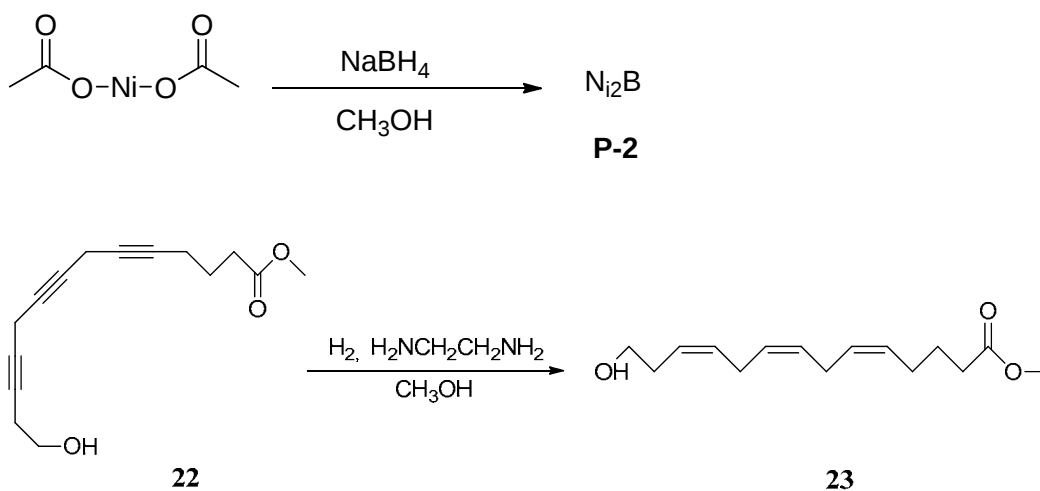
Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (**6**) bileşiğinin but-3-in-1-ol (**51**) bileşiği ile etkileşiminden metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (**22**) bileşiği sentezlendi.



Şekil 3. 5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (**22**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.6. Alkinlerin *cis*-alkenlere indirgenmesi

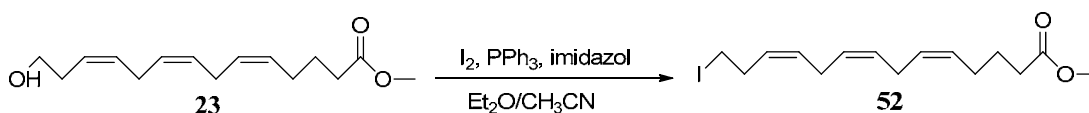
P-2 katalizörü olarak adlandırılan Ni_2B (nikel borür) bileşiği hazırlandıktan sonra, bu katalizör varlığında metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (**22**) bileşiğinin hidrojen atmosferinde indirgenmesi sonucunda (5*Z*,8*Z*,11*Z*)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (**23**) bileşiği elde edildi.



Şekil 3. 6. (5*Z*,8*Z*,11*Z*)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (**23**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.7. Alkollerin alkil halojenürlere dönüştürülmesi

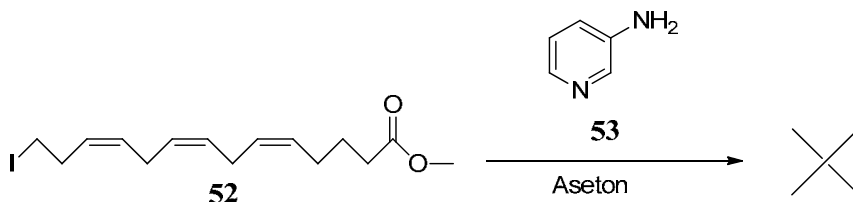
(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (**23**) bileşiği I_2 , PPh_3 , imidazol ve Et_2O/CH_3CN bileşikleriyle etkileştirilerek iyotlandıktan sonra (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (**52**) bileşiği elde edildi.



Şekil 3. 7. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (**52**) bileşiğinin sentez yöntemi

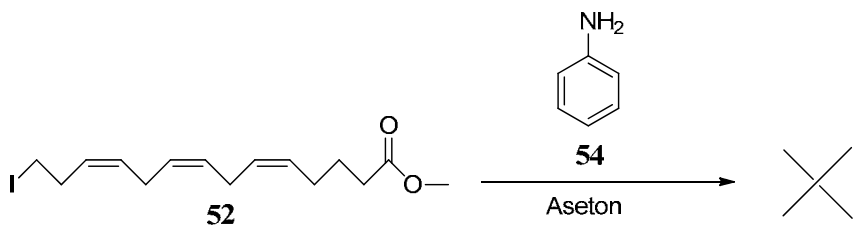
3.3.8. Aminlerin alkillenme reaksiyonu

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (**52**) bileşiği ile 3-aminopiridin (**53**) aseton içerisinde reaksiyona sokuldu ancak istenen ürün gözlenmedi.



Şekil 3. 8. 3-Aminopiridin (**53**) bileşiğinin alkillenme reaksiyon yöntemi

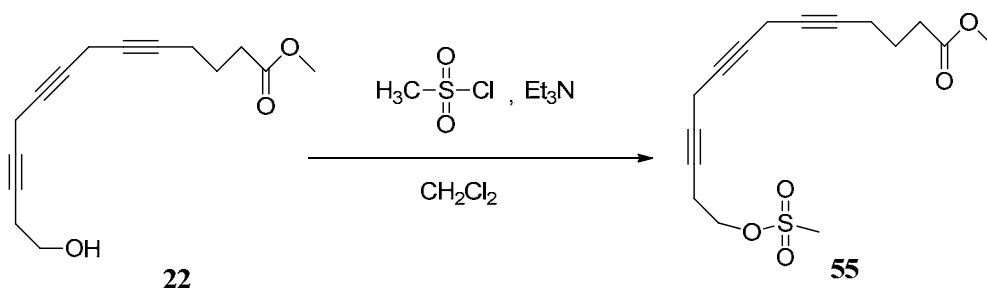
(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (**52**) bileşiği ile anilin (**54**) aseton içerisinde reaksiyona sokuldu ancak istenen ürün gözlenmedi.



Şekil 3. 9. Anilin (**54**) bileşiğinin alkillenmesi

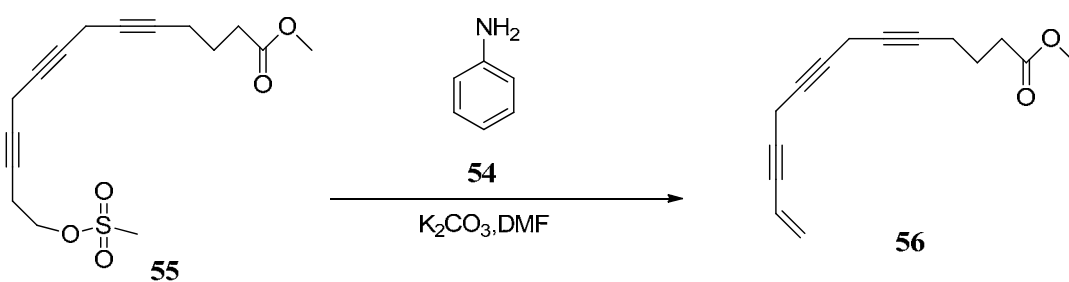
3.3.9. Alkollerle nükleofilik yer değıştirme reaksiyonları

Öncelikle metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (**22**) ile MsCl Et_3N varlığında CH_2Cl_2 çözücüsü içerisinde reaksiyona sokularak metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (**55**) bileşigi elde edildi. Böylece alkolden alkil sülfonat eldesi gerçekleşti.



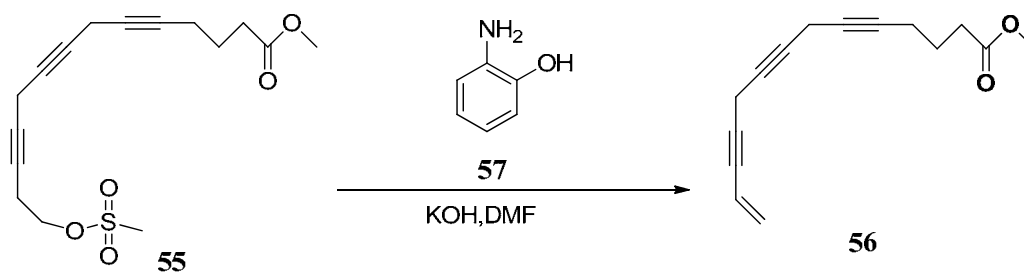
Şekil 3. 10. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (**55**) bileşiginin sentez yöntemi

Elde edilen (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşigi (**55**) ile anilinin (**54**) reaksiyonu incelendi. Bu deney sonucunda yer değıştirme ürünü yerine ayrılma ürünü olan metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (**56**) bileşiginin oluştuğı gözlemlendi.



Şekil 3. 11. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (**56**) bileşiginin sentez yöntemi

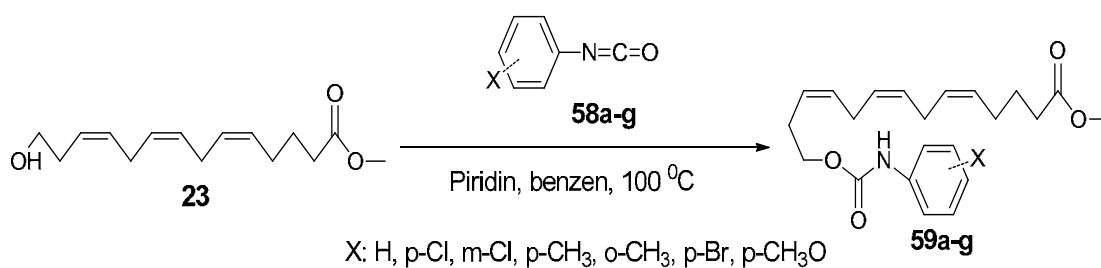
Elde edilen **55** bileşiginin 2-amino fenol (**57**) ile reaksiyonu sonucunda da yer değıştirme ürünü yerine ayrılma ürünü olan metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (**56**) bileşiginin oluştuğı tespit edildi.



Şekil 3. 12. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-trienoat (**56**) bileşiğinin sentez yöntemi

3.3.10. Açıl karbonuna nükleofilik katılma

Anandamit birimi içeren karbamat türevlerini sentezlemek için çeşitli fenilizosiyanat türevleri (**58a-g**) ile (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (**23**) bileşiği piridin varlığında benzen içerisinde reaksiyona sokuldu.



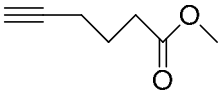
Şekil 3. 13. Anandamit birimi içeren karbamat türevlerinin sentez yöntemi

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Metil 5-hekzinoat (21) bileşiğinin sentezi

Metil alkol (8 mL) içerisindeki 5-hekzinoik asit (44,6 mmol; 5 g) ve p-toluen sülfonik asit (0,3 mmol; 0,058 g) ve diklorometan (17 mL) çözeltisi 24 saat geri soğutucu altında karıştırılarak ısıtıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve reaksiyon karışımına doymuş NaHCO_3 çözeltisi ilave edildi ve ayırma hunisinde organik faz ayrıldı. Su fazı diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücünün evaporatörde çektilerilerek uzaklaştırılmasıyla metil 5-hekzinoat sentezi gerçekleştirildi.

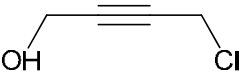
Çizelge 4.1. Metil 5-hekzinoat (21) bileşiğinin verimi

21	Verim (%)
	98

4.2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (49) bileşiğinin sentezi

Benzen (40 mL) içerisindeki 2-butin-1,4-diol (400 mmol; 34,4 g) ve piridin (35,2 mL) çözücüsünden oluşan karışımın sıcaklığı 10-20 $^{\circ}\text{C}$ 'ye getirilerek tiyonil klorür (32 mL) damlatma hunisi ile 2 saat de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 25 $^{\circ}\text{C}$ de 1 gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı 100 ml buzlu suya döküldü ve benzen fazı ayrıldı. Su fazı 4 x 40 ml eter ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı. Eter fazı MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde çektilerilerek uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı sıvı madde fraksiyonlu damıtma yapılarak saflaştırıldı.

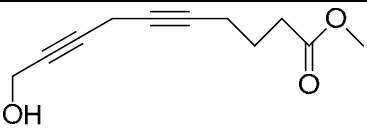
Çizelge 4.2. 4-Kloro-2-bütün-1-ol (49) bileşiğinin verimi

49	Verim (%)
	34

4.3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiğinin sentezi

K_2CO_3 (0,016 mol; 2,2 g), CuI (8,2 mmol; 1,52 g), 4-kloro-2-bütün-1-ol (16 mmol; 1,65 g), NaI (16 mmol; 2,38 g) ve metil 5-hekzinoat (16 mmol; 2,02 g) bileşikleri DMF (32 mL) çözücüsü içerisinde, 25 °C de, azot atmosferi altında 2 gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı etil asetat ile seyreltildi ve selitden süzüldü. Süzüntü doymuş NH_4Cl ve tuzlu su çözeltileri ile sırası ile yıkandı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde çektilerilerek uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı sıvı madde hekzan/etil asetat (1/1) çözücüler karışımı ile çözüldü ve silika jelden süzüldü. Elde edilen yağimsı madde hekzan/etil asetat (2/1) çözücüler karışımı ile kolon yapılarak saflaştırıldı.

Çizelge 4.3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiğinin verimi

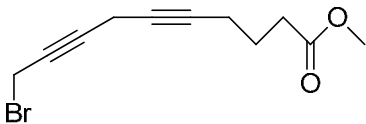
50	Verim (%)
	72

4.4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6) bileşiğinin sentezi

Azot atmosferi altında metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (18,16 mmol; 3,52 g) bileşiği ve CBr_4 (21,78 mmol; 7,22 g) bileşiği diklorometan (33 mL) çözücüsü içerisinde çözülerek reaksiyon karışımının sıcaklığı -20 °C ye soğutuldu. Bu karışıma diklorometan (16 mL) içerisindeki trifenilfosfin (22,67 mmol; 5,94 g) bileşiği damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra buz banyosu kaldırıldı ve karışım oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda

trifenilfosfini çöktürmek için hekzan/etil asetat (4/1) çözücüleri karışımı ilave edildi. Çökelti gözlemlendikten sonra karışım silika jelden süzüldü.

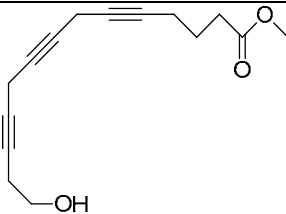
Çizelge 4.4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6) bileşiğinin verimi

6	Verim (%)
	61

4.5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğinin sentezi

Elde ettiğimiz metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (32 mmol; 8,21 g) bileşiği, K_2CO_3 (32 mmol; 4,41 g) CuI (16 mmol; 3,04 g), but-3-in-1-ol (32 mmol; 2,42 mL) ve NaI (32 mmol; 4,79 g) bileşikleri DMF (64 mL) çözücüsü içerisinde, 25 °C de, azot atmosferi altında 2 gece karıştırıldı. Karışım etil asetat çözücüsü ile seyreltildi ve selitden süzüldü. Süzüntü doymuş NH_4Cl ve tuzlu su çözeltileri ile sırası ile yıkandı. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde çektilerilerek uzaklaştırıldı. Oluşan yağmsı sıvı madde hekzan/etil asetat (1/1) çözücüleri karışımı ile çözüldü ve silika jelden süzüldü. Elde edilen ürün kolon yapılarak saflaştırıldı.

Çizelge 4. 5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğinin verimi

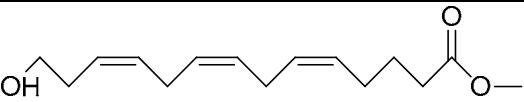
22	Verim (%)
	30

4.6. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) bileşiğinin sentezi

Metil alkol (80 mL) içerisindeki $Ni(OAc)_2$ (2,1 mmol; 0,512 g) çözeltisine $NaBH_4$ (2,6 mmol; 0,102 g) ilave edilerek P-2 katalizörü olarak adlandırılan Ni_2B (nikel

borür) bileşiği hazırlandıktan sonra H₂ gazı bulunan balon rekasiyon balonuna takıldı. Reaksiyon balonunun içerisindeki hava vakum pompası ile çekildi ve rekasiyon ortamına H₂ gazı verildi. Bu işlem 2-3 kez tekrarlandıktan sonra etilendiamin (3,3 mL) ilave edildi, sonrasında da metanolde (10 mL) çözülen metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (6,1 mmol; 1,5 g) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1 gece karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon balonuna doygun NH₄Cl çözeltisi ilave edildi ve çözücü evaporatörde çektilerle uzaklaştırıldı, sonrasında etil asetat ile eksraksiyon yapıldı, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün etilasetat ile silikajelden süzöldü.

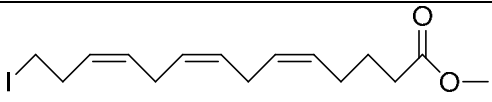
Çizelge 4.6. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) bileşiğinin verimi

23	Verim (%)
	46

4.7. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52) bileşiğinin sentezi

Azot atmosferi altında trifenilfosfin (1,4 mmol; 0,380 g) ve imidazol (1,4 mmol; 0,098 g) Et₂O/CH₃CN (4,2/1,4 mL) içerisinde 0 °C de karıştırıldı ve parça parça I₂ (1,4 mmol; 0,367 g) ilave edildi. Daha sonra oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı. Reaksiyon balonu tekrar 0 °C ye soğutuldu ve (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1,4 mmol; 0,365 g) yavaşça ilave edildi. Sonrasında buz banyosu çekildi ve 1 saat 25 °C de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı pentan/eter (4/1) çözücüler karışımı ile seyreltildi ve silika jelden süzöldü.

Çizelge 4. 7. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52) bileşiğinin verimi

52	Verim (%)
	75

4.8. Aminlerin alkillenme reaksiyonu

Azot atmosferi altında (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (0,00039 mol) bileşiği ile seçilen amin (0,39 mmol) aseton (2 mL) içerisinde 1 gece reflüks yapıldı. Bu sürenin sonunda TLC ile kontrol edilen reaksiyon ortamında ürün gözlenmediği için katalitik miktarda K_2CO_3 ilave edildi ve 2 saat reflüks yapıldıktan sonra 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü uzaklaştırıldı, kalan madde etilasetat ile çözüldü ve tuzlu su ile yıkandıktan sonra Mg_2SO_4 ile kurutulup çözücü uzaklaştırıldı.

4.8.1. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(piridin-3-ilamino)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin sentez denemesi

(5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (0,39 mmol; 0,140 g), 3-aminopiridin (0,39 mmol; 0,036 g) ve aseton (2 mL) Bölüm 4.10 da anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak elde edilen maddenin pentan da çözünen kısmı ayrıldı ve çözünmeyen kısım CH_2Cl_2 de çözüldü, silikajel çekilmiş cam plakaya yüklendi ve etilasetatda yürütüldü. Bu saflaştırma işlemi sonucunda elde edilen maddelerin beklenen ürün olmadığı gözlemlendi.

4.8.2. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(fenilamin)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin sentez denemesi

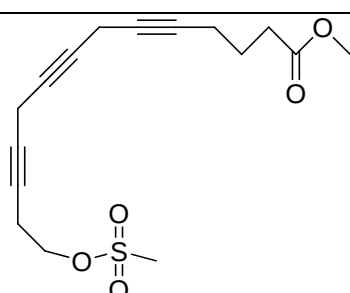
(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (0,39 mmol; 0,140 g), anilin (0,39 mmol; 0,036 g) ve aseton (2 mL) Bölüm 4.10 da anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak elde edilen madde hekzan/etilasetat (2/1) çözücüleri karışımı ile kolon yapıldı. Bu saflaştırma işlemi sonucunda elde edilen maddelerin beklenen ürün olmadığı gözlemlendi.

4.9. Alkollerle nükleofilik yer değıştirme reaksiyonları

4.9.1. Alkil sülfonat (55) eldesi

Azot atmosferi altında metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (2,03 mmol; 0,500 g), CH_2Cl_2 (9 mL) içerisinde çözöldü ve reaksiyon balonun sıcaklığı 0 °C ye getirildikten sonra Et_3N (2,03 mmol; 0,860 mL) ilave edildi. Daha sonra MsCl (3,06 mmol; 0,237 mL) reaksiyon karışımına damla damla ilave edili. İlave işlemi bittikten sonra TLC ile kontrol edilerek oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı CH_2Cl_2 ile seyreltildi ve önce su sonrasında tuzlu su ile yıkandı, Mg_2SO_4 ile kurutulduktan sonra çözöcü uzaklaştırıldı ve metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşigi elde edildi. Böylece alkolden alkil sülfonat eldesi gerçekleşti.

Çizelge 4. 8. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (55) bileşiginin verimi

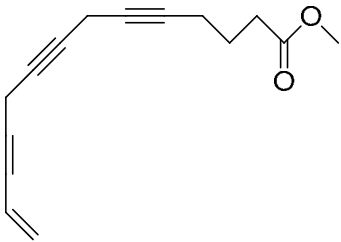
55	Verim (%)
	98

4.9.2. Metil 14-(fenilamin)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiginin sentez denemesi

Azot atmosferi altında Bölüm 4.11.1 de elde edilen (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (0,77 mmol; 0,250 g), anilinin (2,23 mmol; 0,208 g) ve K_2CO_3 (2,23 mmol; 0,308 g) DMF (1 mL) içerisinde 1 gece reflüks yapıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı su ile seyreltildi ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz tuzlu su ile yıkandıktan sonra Mg_2SO_4 ile kurutuldu ve çözöcüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün hekzan/etilasetat (2/1) çözöcülerini karışımı ile kolon yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda elde edilen

ürünün yer değiştirme ürünü yerine ayrılma ürünü olan metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat olduğu gözlemlendi.

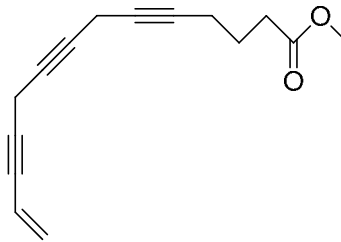
Çizelge 4.9. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin verimi

56	Verim (%)
	26

4.9.3. Metil 14-((2-hidroksifenil)amin)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiğinin sentez denemesi

Azot atmosferi altında Bölüm 4.11.1 de elde edilen (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (0,77 mmol; 0,250 g), 2-amino fenol (2,23 mmol; 0,243 g) ve KOH (2,23 mmol; 0,125 g) DMF (1 mL) içerisindeki çözeltisi 24 saat reflüks yapıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı su ile seyreltildi ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz tuzlu su ile yıkandıktan sonra Mg_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün hekzan/etilasetat (1/1) çözücü karışımı ile kolon yapıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda elde edilen ürünün yer değiştirme ürünü yerine ayrılma ürünü olan metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat olduğu spektroskopik olarak belirlendi.

Çizelge 4.8. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin verimi

56	Verim (%)
	37

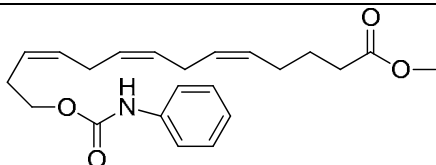
4.10. Açıl karbonuna nükleofilik katılma ile karbamatların sentezi

Bölüm 4.6 da sentezlenen (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol) ile fenilizosiyanat türevi (1,1 mmol) ve katalitik miktarda piridin balona alındı ve benzen ilave edildi. Karışım azot atmosferi ve geri soğutucudan oluşan düzenek ile kum banyosunda ince tabaka kromatografisinde ürün oluşumu gözlemleninceye kadar kaynatıldı. Bu sürenin sonunda ortmadaki çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan yağımsı madde üzerine su ilave edildikten sonra diklorometan ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Mg_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde çektilirerek uzaklaştırıldı. Elde edilen yağımsı ürün diklorometan ile kolon yapılarak saflaştırıldı.

4.10.1. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin (59a) sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve fenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,119 mL) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi.

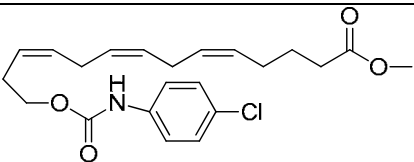
Çizelge 4.11. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59a) bileşiğinin verimi

59a	Verim (%)
	35

4.10.2. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59b) bileşiminin sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve 4-klorfenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,168 g) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiminin sentezi gerçekleştirildi.

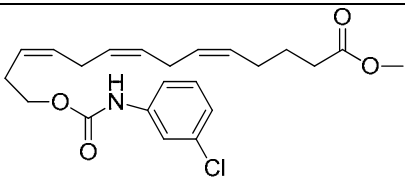
Çizelge 4.9. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59b) bileşiminin verimi

59b	Verim (%)
	32

4.10.3. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59c) bileşiminin sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve 3-klorfenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,168 g) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiminin sentezi gerçekleştirildi.

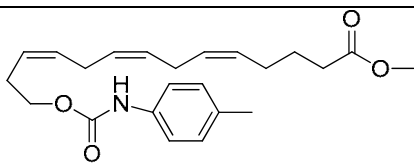
Çizelge 4.10. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59c) bileşiminin verimi

59c	Verim (%)
	59

4.10.4. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59d) bileşığının sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve p-metilfenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,146 g) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşığının sentezi gerçekleştirildi.

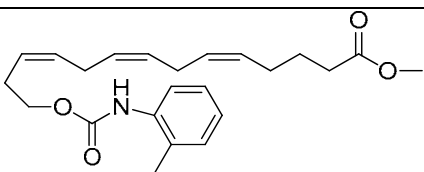
Çizelge 4. 11. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59d) bileşığının verimi

59d	Verim (%)
	75

4.10.5. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59e) bileşığının sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve o-metilfenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,146 g) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşığının sentezi gerçekleştirildi.

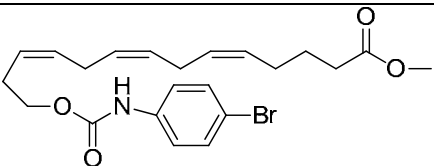
Çizelge 4.12. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59e) bileşığının verimi

59e	Verim (%)
	66

4.10.6. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59f) bileşığının sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve 4-bromfenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,218 g) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-bromfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşığının sentezi gerçekleştirildi.

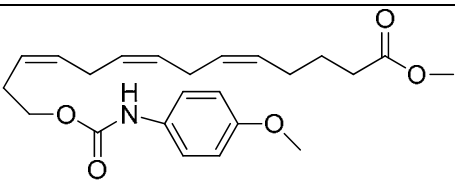
Çizelge 4.13. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59f) bileşığının verimi

59f	Verim (%)
	61

4.10.7. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59g) bileşığının sentezi

(5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (1 mmol; 0,252 g) ve 4-metoksifenilizosiyanatın (1,1 mmol; 0,164 g) katalitik miktarda piridin varlığında benzen (3 mL) içerisindeki çözeltisi Bölüm 4.12 de anlatıldığı şekilde tepkimeye sokularak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşığının sentezi gerçekleştirildi.

Çizelge 4. 14. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59g) verimi

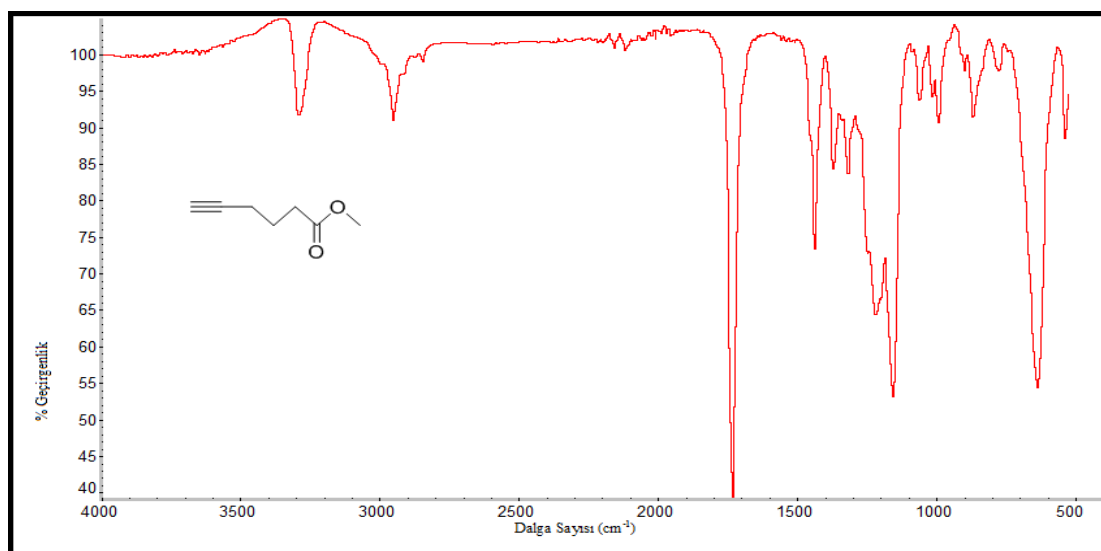
59g	Verim (%)
	52

5. SONUÇ

5.1. Metil 5-hekzinoat (21) Bileşiğinin FT-IR ve ¹H-NMR Spektrum Verileri

5.1.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen bileşiğe ait FT-IR spektrumu Şekil 5.1 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.



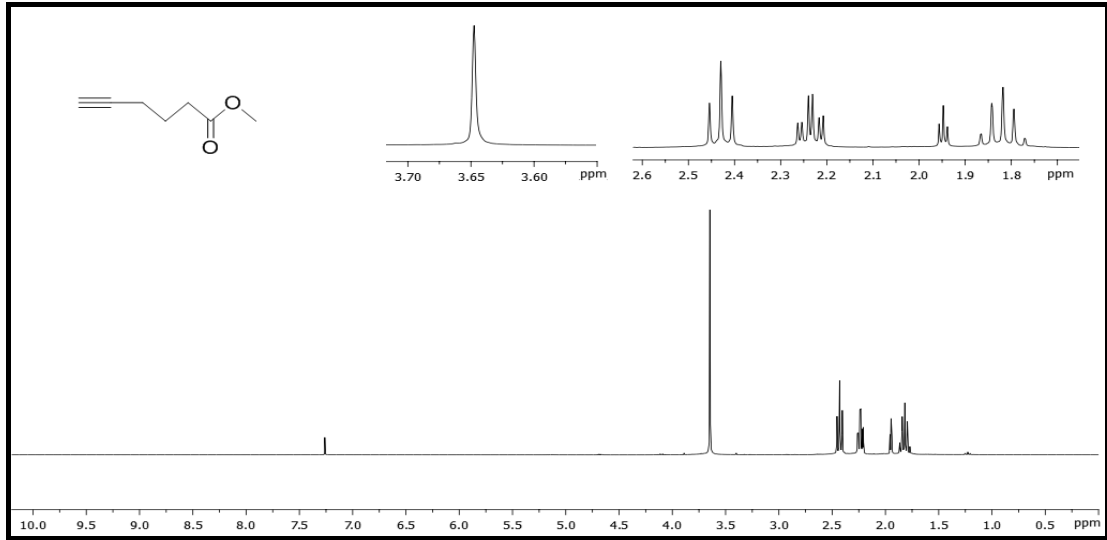
Şekil 5. 1. Metil 5-hekzinoat'ın FT-IR spektrumu

3294 cm ⁻¹	≡C-H' a ait gerilme piki
2985-2841 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2156 cm ⁻¹	-C≡C-' a ait gerilme piki
1733 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki.
1162 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.1.2. ¹H-NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.2 de görülmektedir. δ 1.82 ppm (q, 2H, J=7.1 Hz), 2.24 ppm (dt, 2H, J=6.9, 2.6 Hz) ve 2.43

ppm (t, 2H, $J=7.4$ Hz) deki pikler alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aitken δ 1.95 ppm (t, 1H, $J=2.6$ Hz) deki pik asetilen grubundaki hidrojene aittir. δ 3,65 ppm (s, 3H) deki pik $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir.

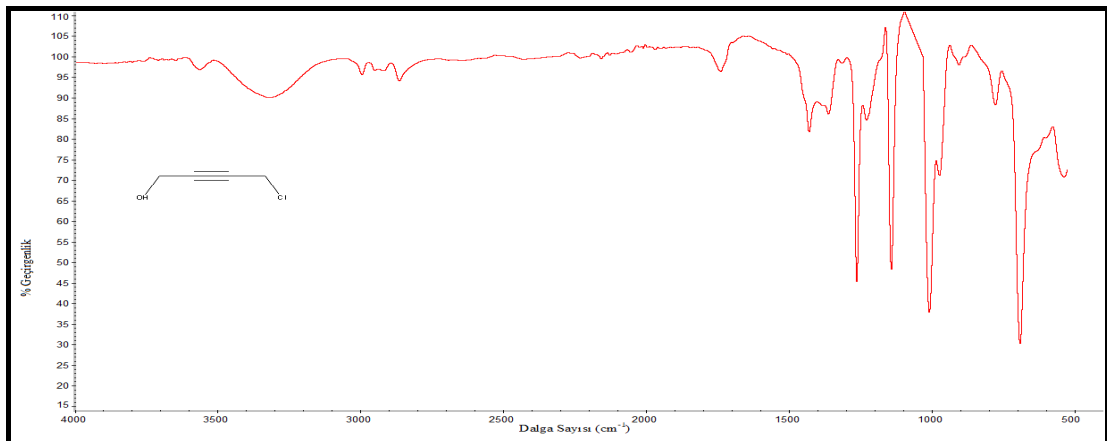


Şekil 5. 2. Metil 5-hekzinoat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.2. 4-Kloro-2-butin-1-ol (49)'ün FT-IR ve ^1H -NMR Spektrum Verileri

5.2.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.3 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

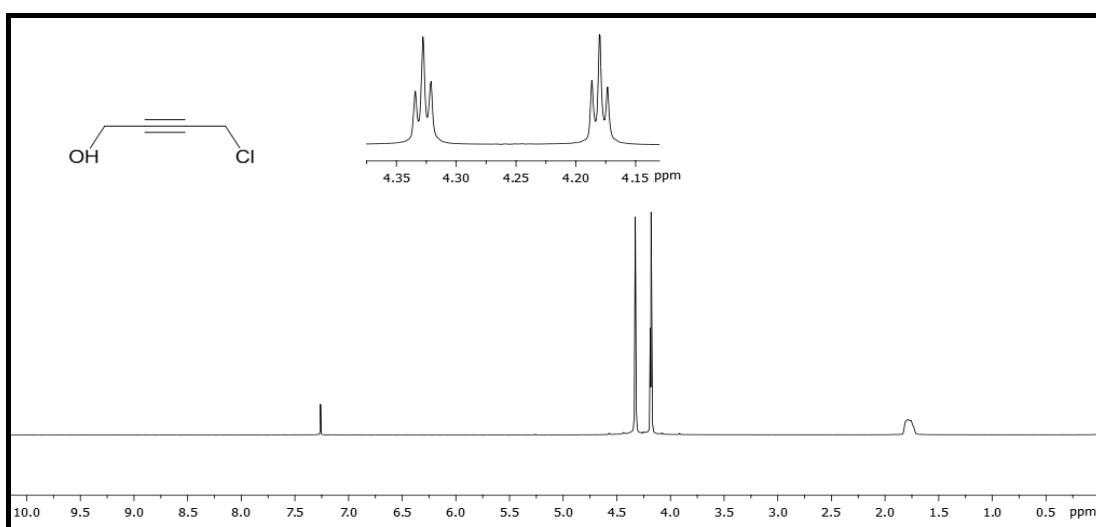


Şekil 5. 3. 4-Kloro-2-butin-1-ol'ün FT-IR spektrumu

3520-3100 cm^{-1}	-O-H' a ait gerilme piki
2967-2800 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2160 cm^{-1}	-C $\equiv$ C-' a ait gerilme pikidir.

5.2.2. ^1H -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.4 de görülmektedir. δ 1,78 ppm deki tekli yayvan pik moleküldeki -OH hidrojenine aittir. δ 4,18 ppm (t, 2H, J=1.9 Hz) deki pik klor atomunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine aitken δ 4,33 ppm (t, 2H, J=1.9 Hz) deki pik -OH grubunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine aittir.

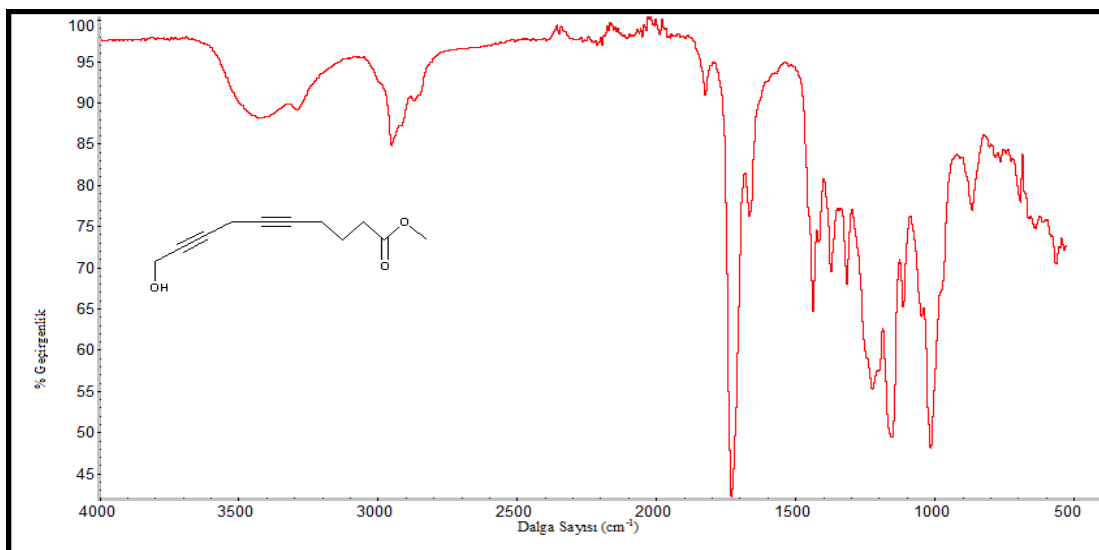


Şekil 5. 4. 4-Kloro-2-butin-1-ol'ün ^1H -NMR spektrumu

5.3. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50)'ın FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.3.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.5 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

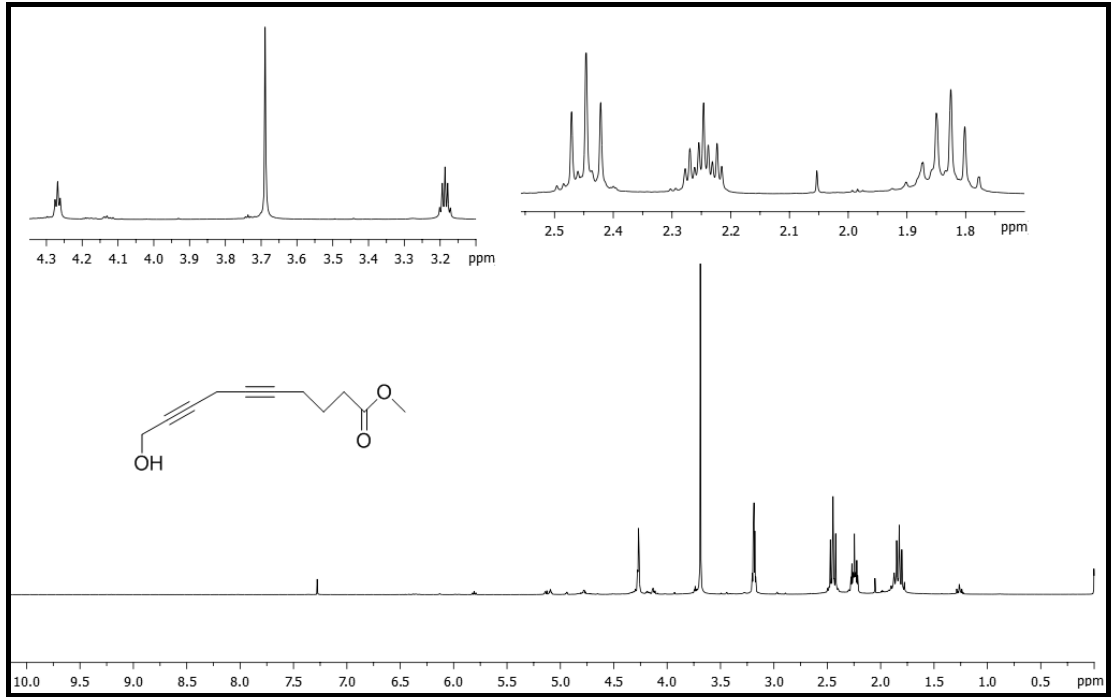


Şekil 5. 5. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat'ün FT-IR spektrumu

3670-3100 cm ⁻¹	-O-H' a ait gerilme piki
2995-2785 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2300-2166 cm ⁻¹	-C≡C-' a ait gerilme piki
1733 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki.
1162 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.3.2. ¹H-NMR spektrum verileri

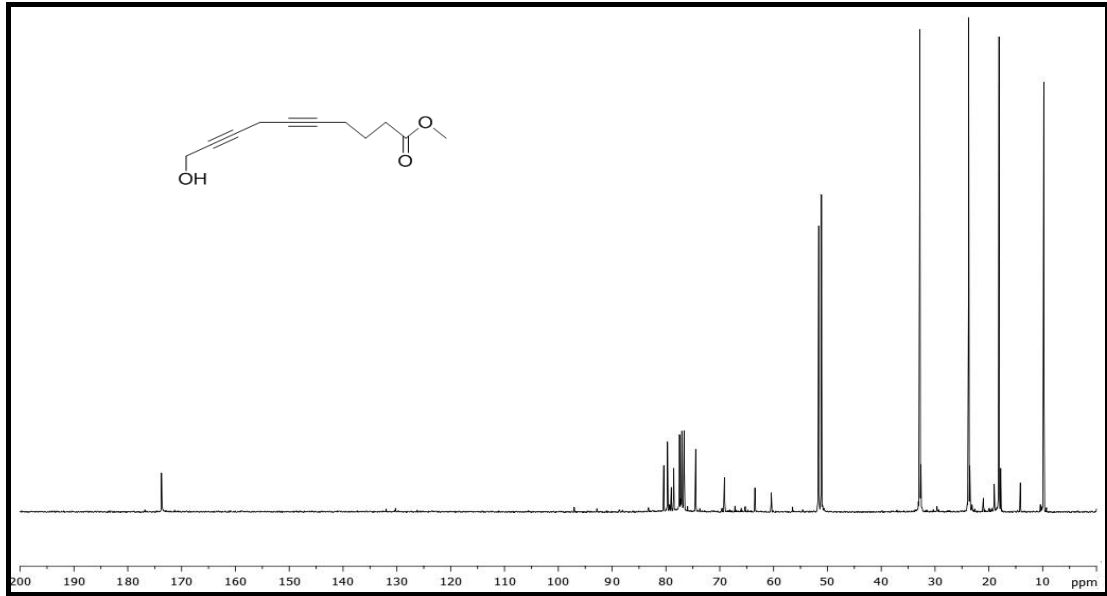
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.6 da görülmektedir. δ 1.77-1.90 ppm (m, 2H), 2.24 ppm (tt, 2H, J=6.9, 2.4 Hz) ve 2.44 ppm (t, 2H, J=7.4 Hz) deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki alifatik –CH₂ gruplarına aitken δ 3.18 ppm (q, 2H, J=2.3 Hz) deki pik üçlü bağlar arasındaki –CH₂ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 3,69 ppm (s, 3H) deki pik –CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 4.27 ppm (t, 2H, J=2.1 Hz) deki pik –OH grubunun bağlı olduğu –CH₂ hidrojenlerine aittir.



Şekil 5. 6. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat'ın ¹H-NMR spektrumu

5.3.3. ¹³C-NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹³C-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.7 de görülmektedir. δ 9,8 ppm deki pik üçlü bağlar arasındaki -CH₂ karbon atomuna aitken δ 18,1; 23,7; 32,8 ppm deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki -CH₂ karbon atomlarına aittir. δ 51,1 ppm deki pik -OH grubunun bağlı olduğu -CH₂ karbon atomuna aittir. δ 51,6 ppm deki pik -OCH₃ grubundaki karbona ait, δ 74,5; 78,5; 79,7; 80,4 ppm deki pikler -C≡C- karbonlarına aittir. δ 173,7 ppm deki pik karbonil karbon atomuna aittir.

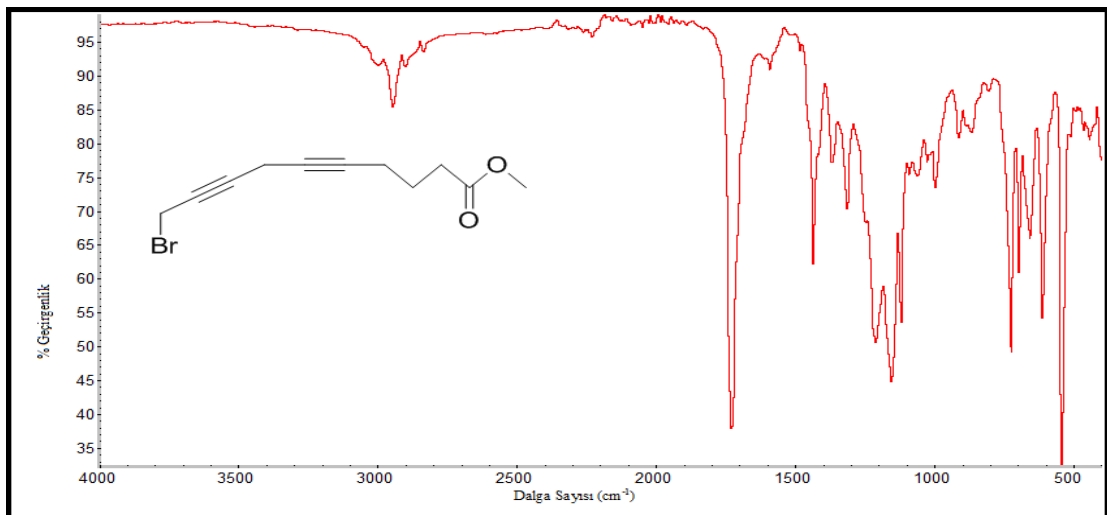


Şekil 5. 7. Metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat'ün ¹³C-NMR spektrumu

5.4. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6)'ın FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrum Verileri

5.4.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.8 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

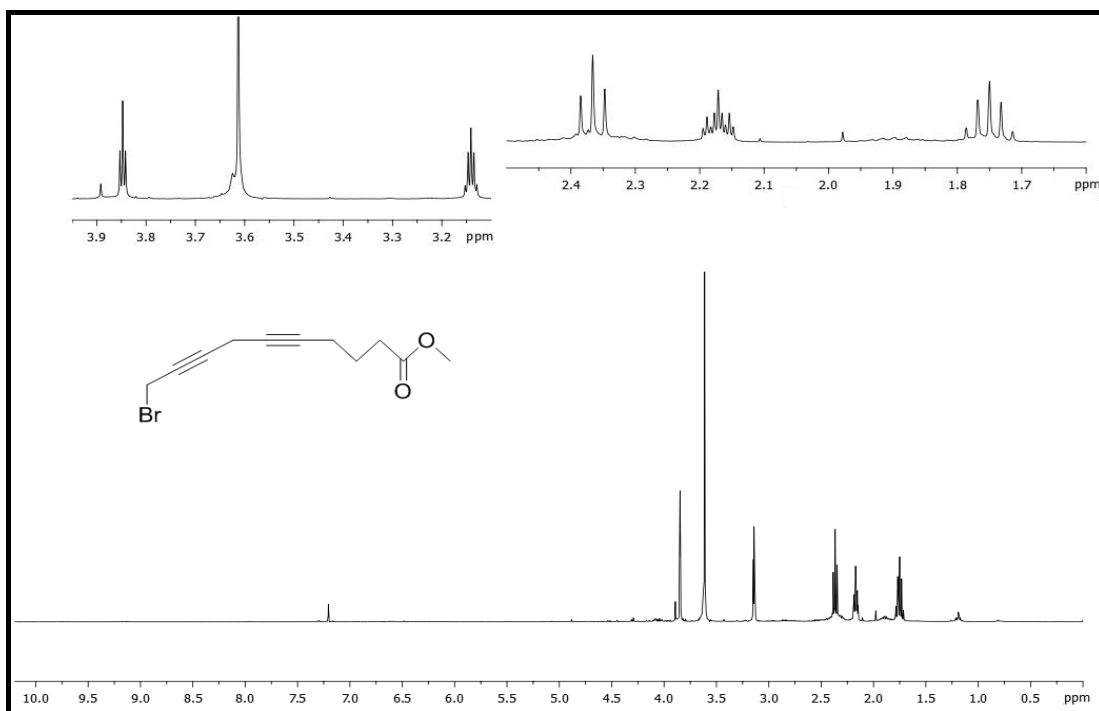


Şekil 5. 8. Metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat'ın FT-IR spektrumu

2985-2815 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2357-2187 cm^{-1}	-C $\equiv$ C-’ a ait gerilme piki
1733 cm^{-1}	-C=O’ a ait gerilme piki
1157 cm^{-1}	-C-O’ a ait gerilme piki
542 cm^{-1}	-C-Br’ ye ait gerilme pikidir.

5.4.2. ^1H -NMR spektrum verileri

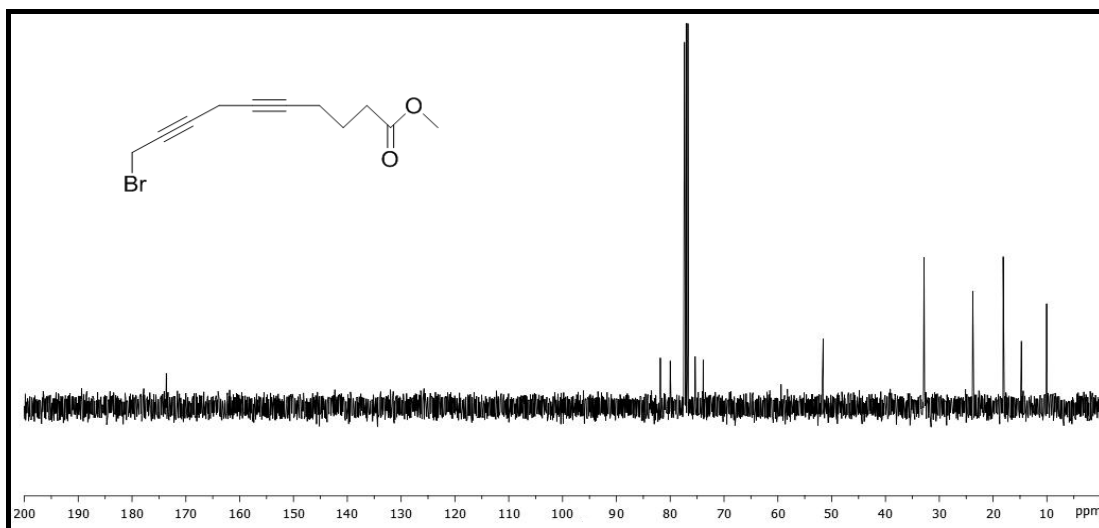
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.9 da görülmektedir. δ 1.75 ppm (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.17 ppm (tt, 2H, $J=6.9, 2.4$ Hz) ve 2.36 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki alifatik -CH₂ gruplarına aitken δ 3.14 ppm (q, 2H, $J=2.3$ Hz) deki pik üçlü bağlar arasındaki -CH₂ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 3,61 ppm (s, 3H) deki pik -CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 3.84 ppm (t, 2H, $J=2.1$ Hz) deki pik brom atomunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine aittir.



Şekil 5. 9. Metil-10-bromodeka-5,8-diionat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.4.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.10 da görülmektedir. δ 10.1 ppm deki pik üçlü bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aitken δ 18,1; 23,8; 32,8 karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 14,7 ppm deki pik brom atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,6 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 73,9; 75,4; 80,0; 81,8 ppm deki pikler $-\text{C}\equiv\text{C}-$ karbonlarına aittir. δ 173,6 ppm deki pik karbonil karbon atomuna aittir.

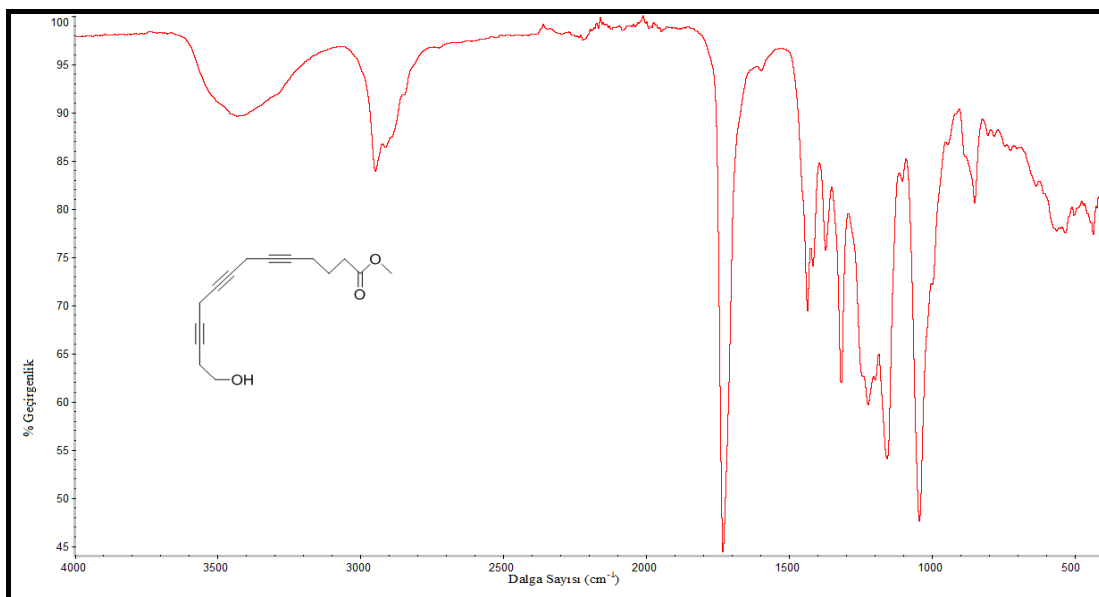


Şekil 5. 10. Metil-10-bromodeka-5,8-diinonat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

5.5. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22)'ın FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.5.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.11 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

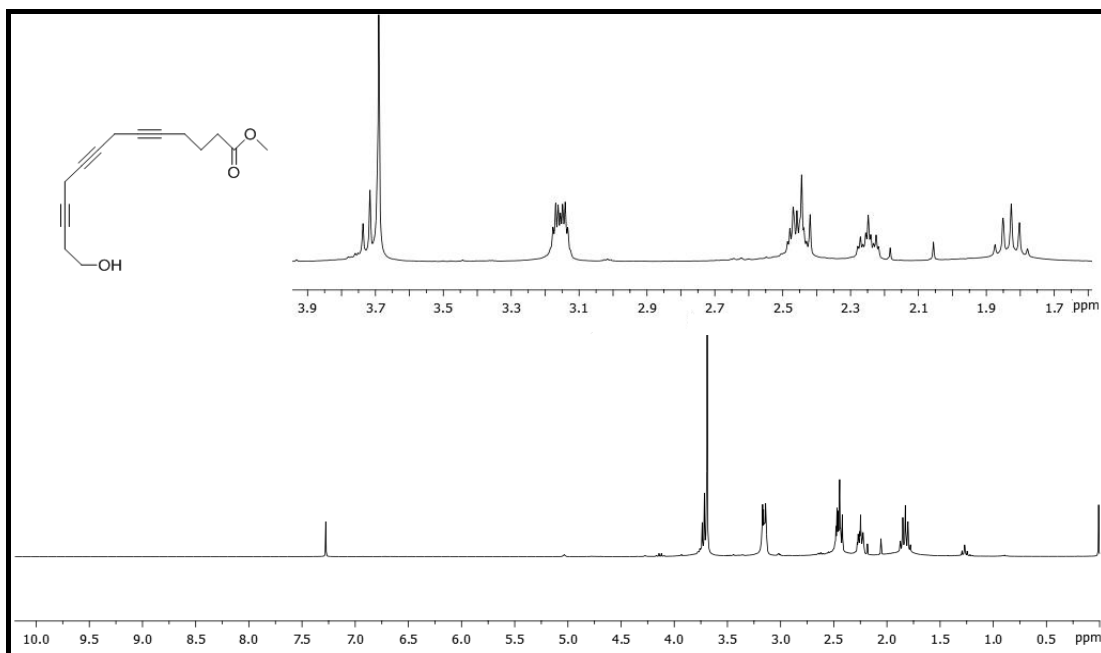


Şekil 5. 11. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat'ın FT-IR spektrumu

3660-3072 cm ⁻¹	-O-H' a ait gerilme piki
2995-2774 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2326-2161 cm ⁻¹	-C≡C-' a ait gerilme piki
1733 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki.
1162 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.5.2. ¹H-NMR spektrum verileri

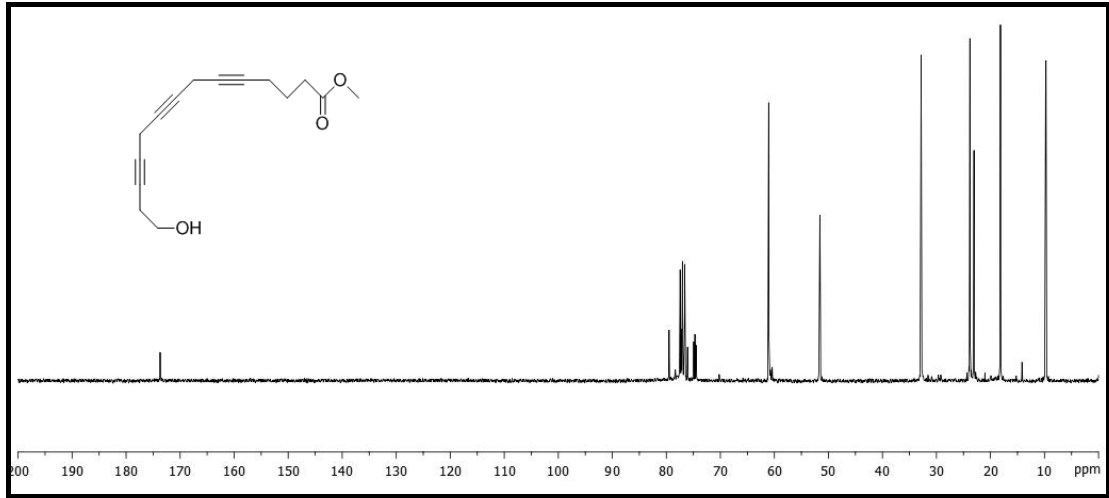
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.12 de görülmektedir. δ 1.82 ppm (q, 2H, J=7.2 Hz) ve 2.42-2.48 ppm (m, 4H) deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki alifatik -CH₂ gruplarına aitken δ 2.25 ppm (tt, 2H, J= 6.9, 2.2 Hz) deki pik -OH grubunun bağlı olduğu karbon ile üçlü bağ arasındaki -CH₂ hidrojenlere aittir. δ 3.13-3.18 ppm (m, 4H) deki pik üçlü bağlar arasındaki -CH₂ gruplarındaki hidrojenlere aittir. δ 3,69 ppm (s, 3H) deki pik -CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 3.71 ppm (t, 2H, J= 6.3 Hz) deki pik -OH grubunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine aittir.



Şekil 5. 12. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.5.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.13 de görülmektedir. δ 9,7 ve 9,8 ppm deki pikler üçlü bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 18,2; 23,8; 32,8 ppm deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 23,1 ppm deki pik deki pik $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu karbon ile üçlü bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 61,1 ppm deki pik $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,6 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 74,5; 74,7; 74,9; 76,1; 77,2; 79,5 ppm deki pikler $-\text{C}\equiv\text{C}-$ karbonlarına aittir. δ 173,7 ppm deki pik karbonil karbon atomuna aittir.

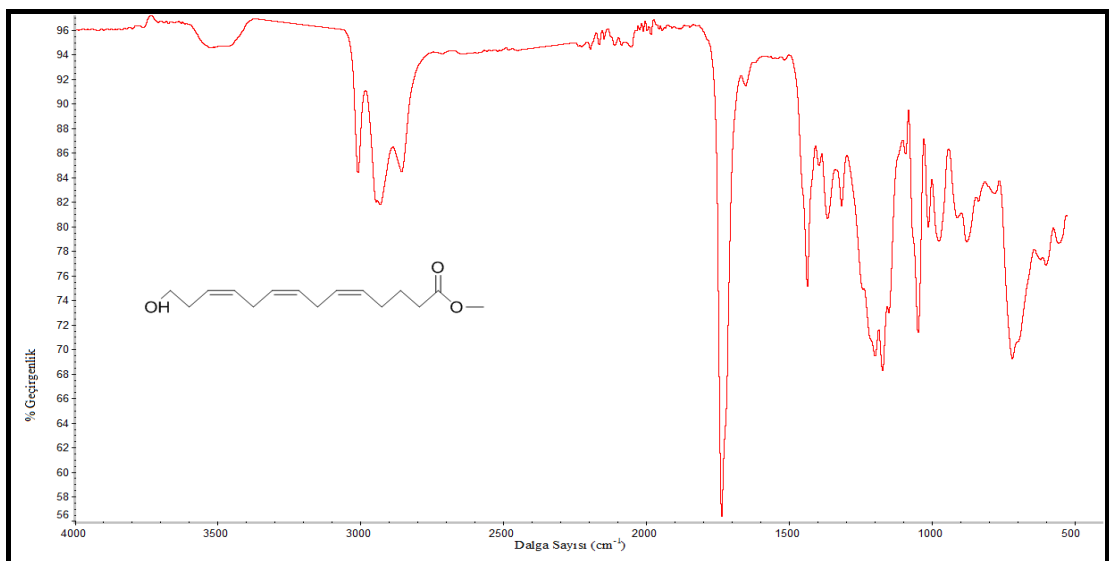


Şekil 5. 13. Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

5.6. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23)'ün FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.6.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.14 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

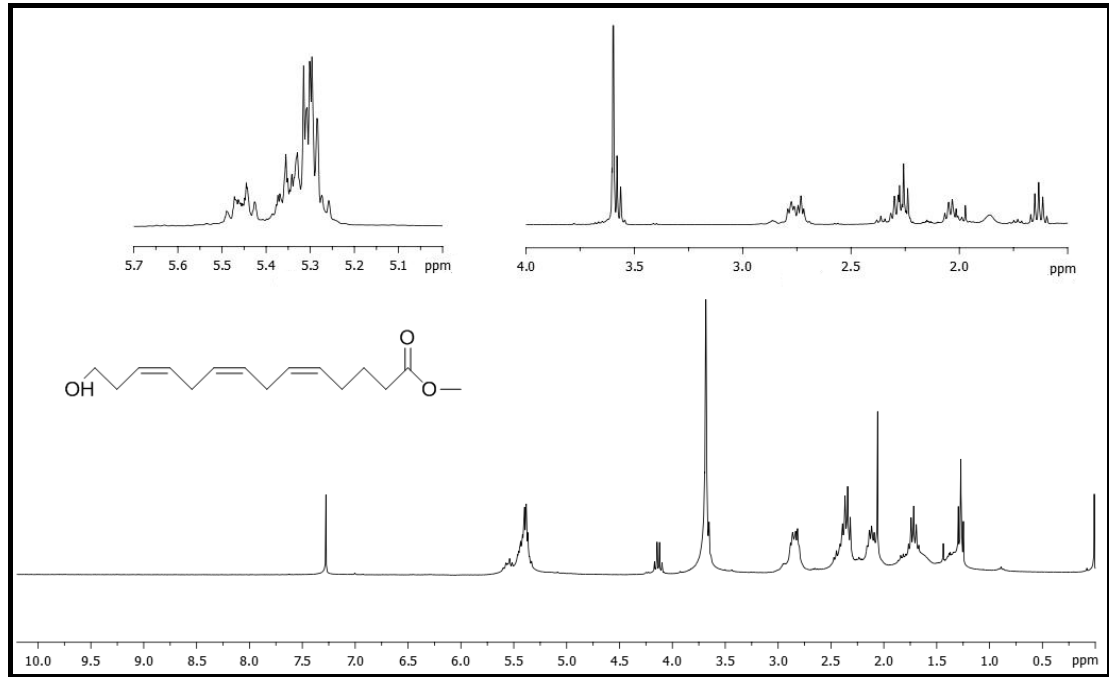


Şekil 5. 14. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat'ın FT-IR spektrumu

3603-3376 cm^{-1}	-O-H' a ait gerilme piki
3016 cm^{-1}	-CH=CH-' a ait gerilme piki.
2985-2748 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1733 cm^{-1}	-C=O' a ait gerilme piki.
1172 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.6.2. ^1H -NMR spektrum verileri

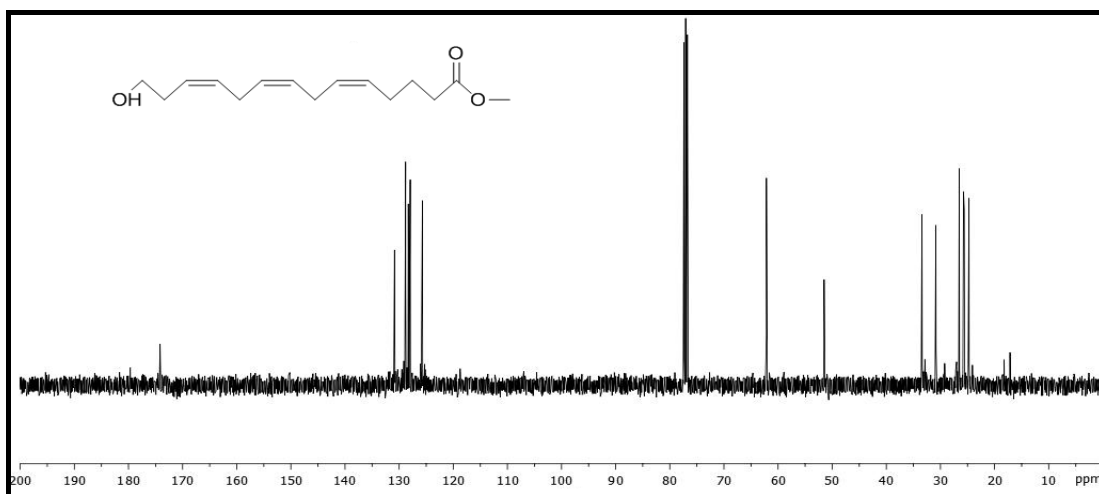
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.15 de görülmektedir. δ 3.58 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik -OH grubunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine, δ 2.73 ppm (t, 2H, $J=5.2$) ve δ 2.78 (t, 2H, $J=6.3$) deki pikler ikili bağlar arasındaki -CH₂ hidrojenlerine aitken δ 1.63 ppm (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.99-2.07 ppm (m, 2H) ve 2.23-2.32 ppm (m, 4H) deki pikler diğer alifatik -CH₂ gruplarına aittir. δ 3,60 ppm (s, 3H) deki pik -CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.26-5.50 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 15. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.6.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.16 da görülmektedir. δ 25,6 ve 25,7 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 24,7; 26,5; 33,4 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 30,8 ppm deki pik $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 62,1 ppm deki pik $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 125,7; 127,9; 128,3; 128,8; 128,9; 130,8 ppm deki pikler $-\text{CH}$ karbonlarına aittir. δ 174,2 ppm deki pik karbonil karbon atomuna aittir.

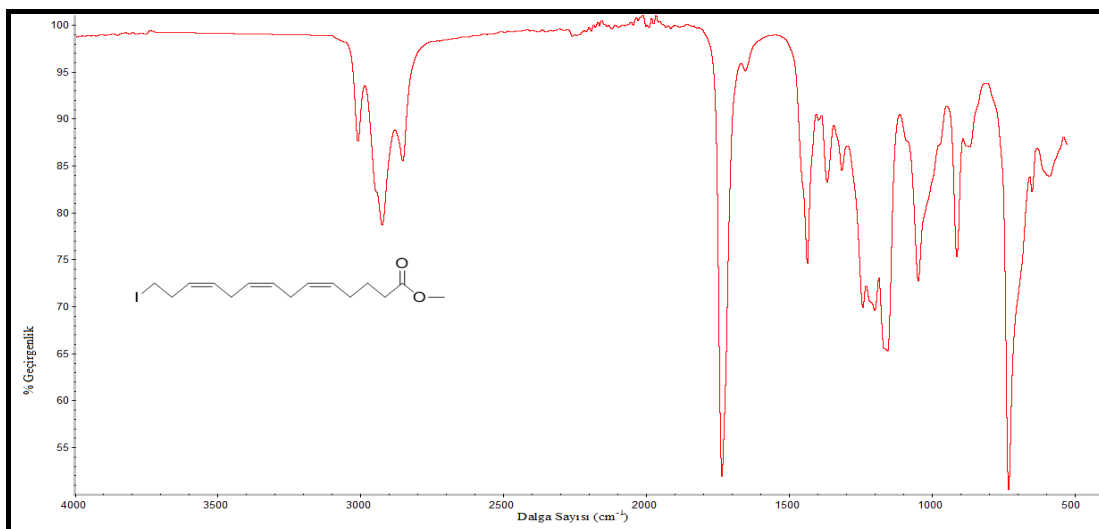


Şekil 5. 16. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

5.7. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52)'ın FT-IR ve ^1H -NMR Spektrum Verileri

5.7.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.17 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

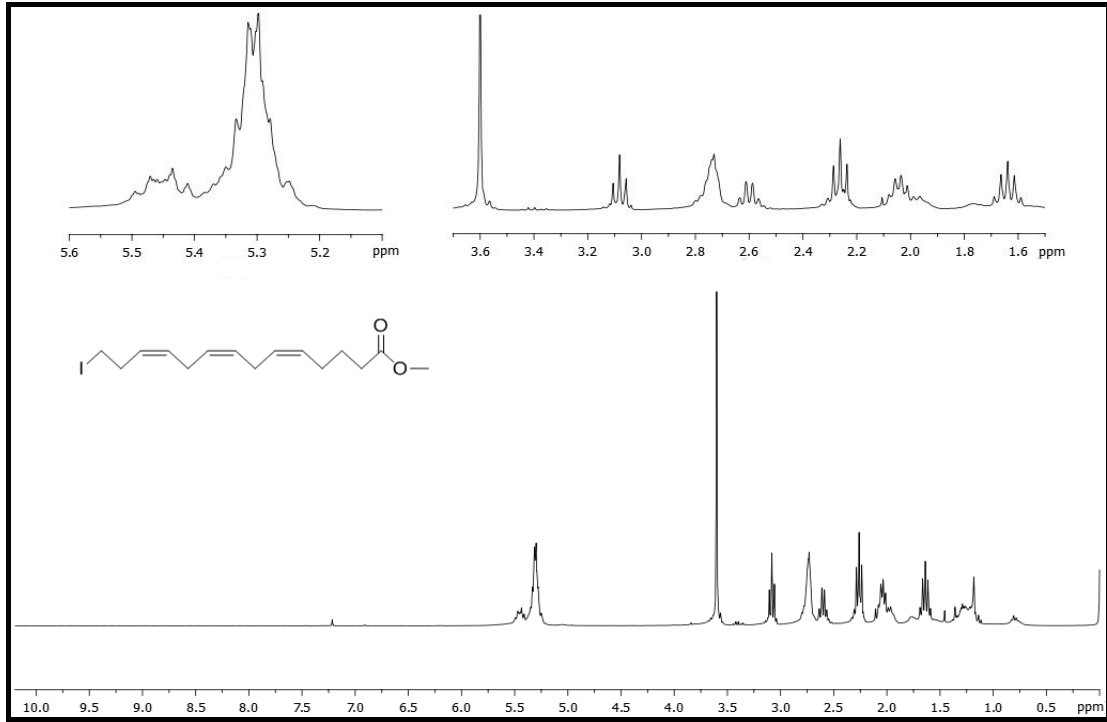


Şekil 5. 17. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat'ın FT-IR spektrumu

3011 cm ⁻¹	-CH=CH-' a ait gerilme piki.
2980-2784 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1734 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki.
1157 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.7.2. ¹H-NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.18 de görülmektedir. δ 3.08 ppm (t, 2H, J=7.2 Hz) deki pik iyot atomunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine, δ 2.60 ppm (q, 2H, J=7.0 Hz) ve δ 2.73 (m, 2H) deki pikler ikili bağlar arasındaki -CH₂ hidrojenlerine aitken δ 1.64 ppm (p, 2H, J=7.4 Hz), 1.96-2.11 ppm (m, 4H) ve 2.26 ppm (t, 2H, J=7.5 Hz) deki pikler diğer alifatik -CH₂ gruplarına aittir. δ 3,60 ppm (s, 3H) deki pik -CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.25-5.50 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir.

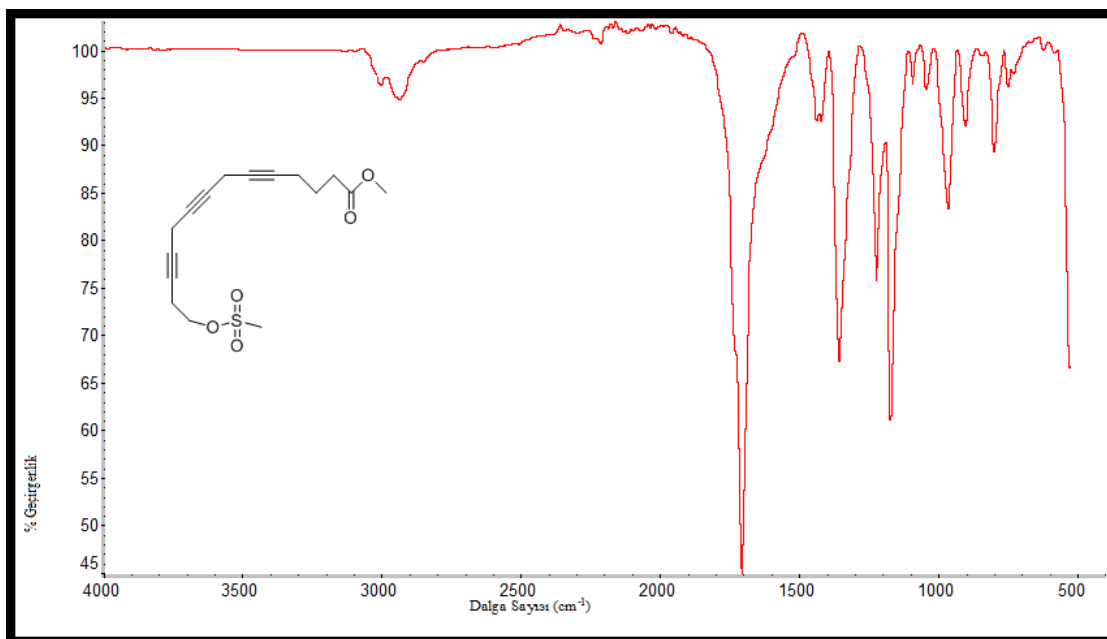


Şekil 5. 18. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.8. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (55)'ın FT-IR ve ^1H -NMR Spektrum Verileri

5.8.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.19 da görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.



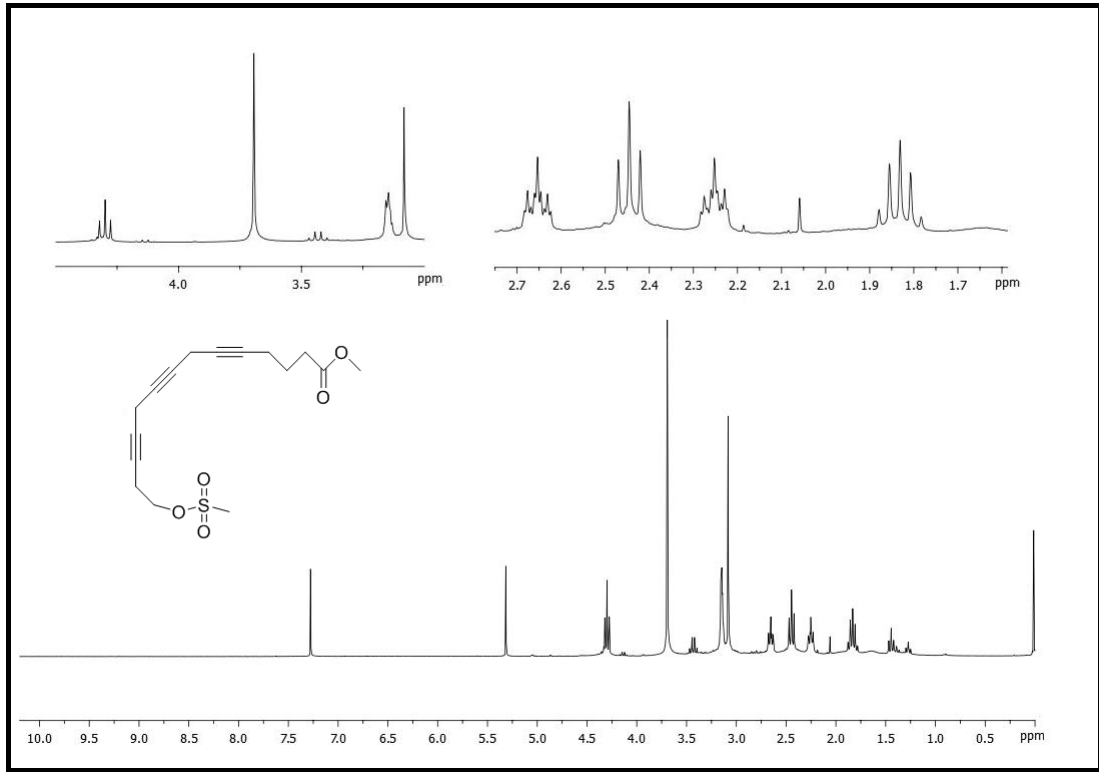
Şekil 5. 19. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat'ın FT-IR spektrumu

2985-2772 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2254-2156 cm^{-1}	-C $\equiv$ C-' a ait gerilme piki
1708 cm^{-1}	-C=O' a ait gerilme piki
1363-1172 cm^{-1}	-SO ₂ O-' a ait gerilme pikleri
1224 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.8.2. ¹H-NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.20 de görülmektedir. δ 1.83 ppm (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.44 ppm (t, 2H, J=7.4 Hz) ve 2.65 ppm (tt, 2H, J=6.8, 2.1 Hz) deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki alifatik -CH₂ gruplarına aitken δ 2.25 ppm (tt, 2H, J=6.9, 2.1 Hz) deki pik sülfonil grubunun bağlı olduğu karbon ile üçlü bağ arasındaki -CH₂ hidrojenlere aittir. δ 3.13-3.16 ppm (m, 4H) deki pik üçlü bağlar arasındaki -CH₂ gruplarındaki hidrojenlere aittir. δ 3,08 ppm (s, 3H) deki pik kükürt atomuna bağlı olan -CH₃ grubundaki hidrojenlere aitken δ 3,69 ppm (s, 3H) deki pik oksijen atomuna bağlı olan -CH₃ grubundaki

hidrojenlere aittir. δ 4.30 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik sülfonil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aittir.

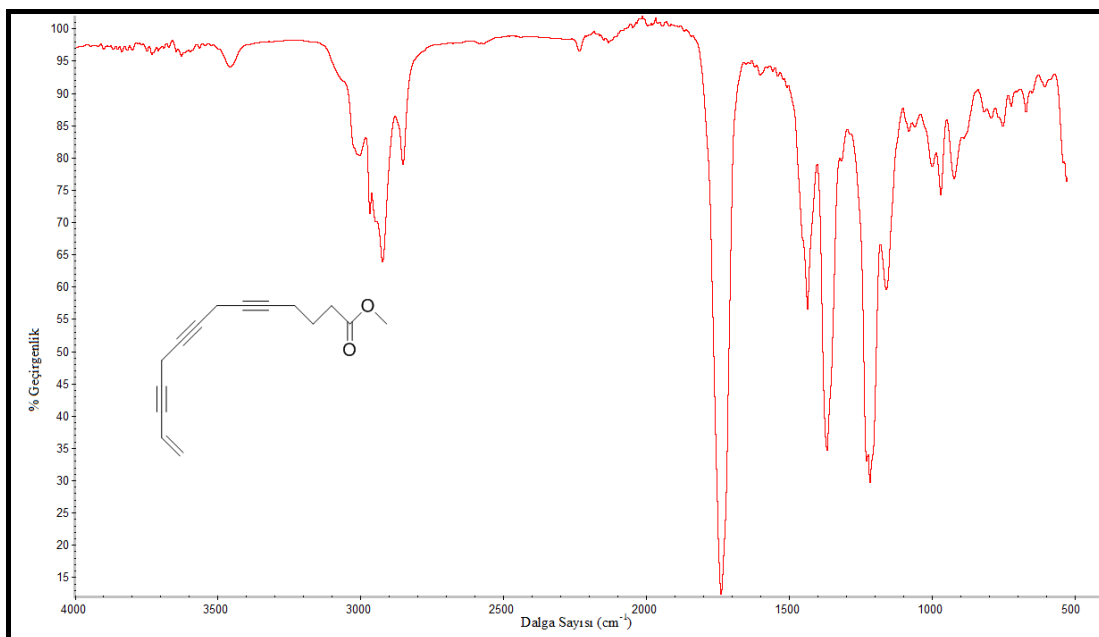


Şekil 5. 19. Metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.9. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56)'ın FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.9.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.21 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

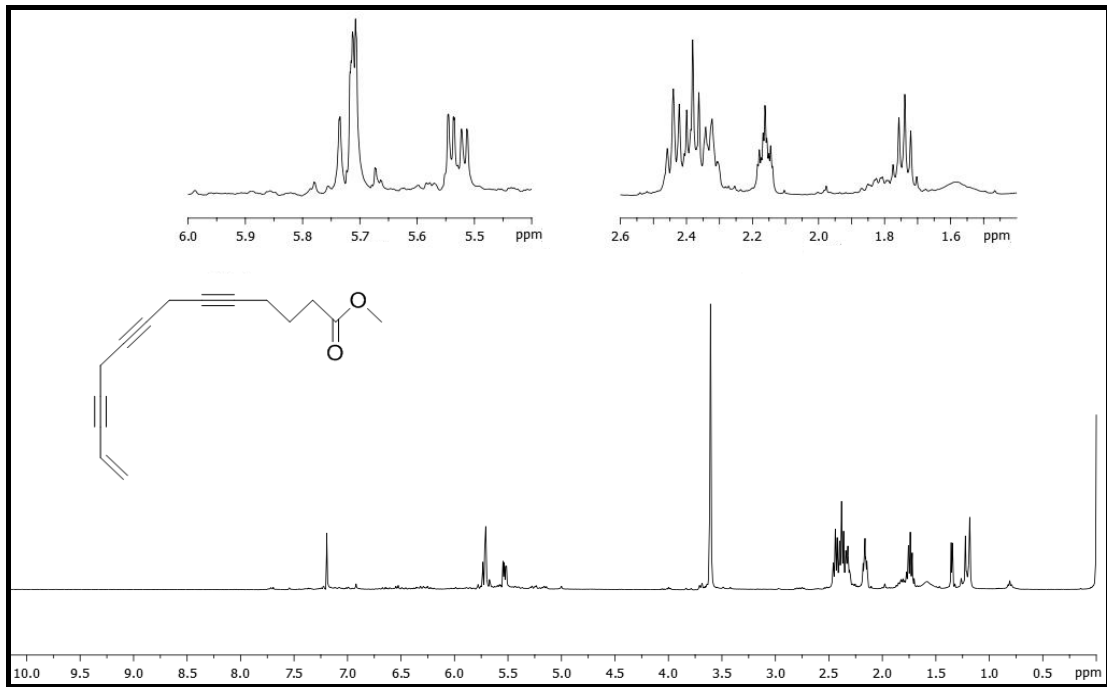


Şekil 5. 20. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat'ın FT-IR spektrumu

3010 cm ⁻¹	-CH=CH-' a ait gerilme piki
2980-2771 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2160-2100 cm ⁻¹	-C≡C-' a ait gerilme piki
1738 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki.
1157 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.9.2. ¹H-NMR spektrum verileri

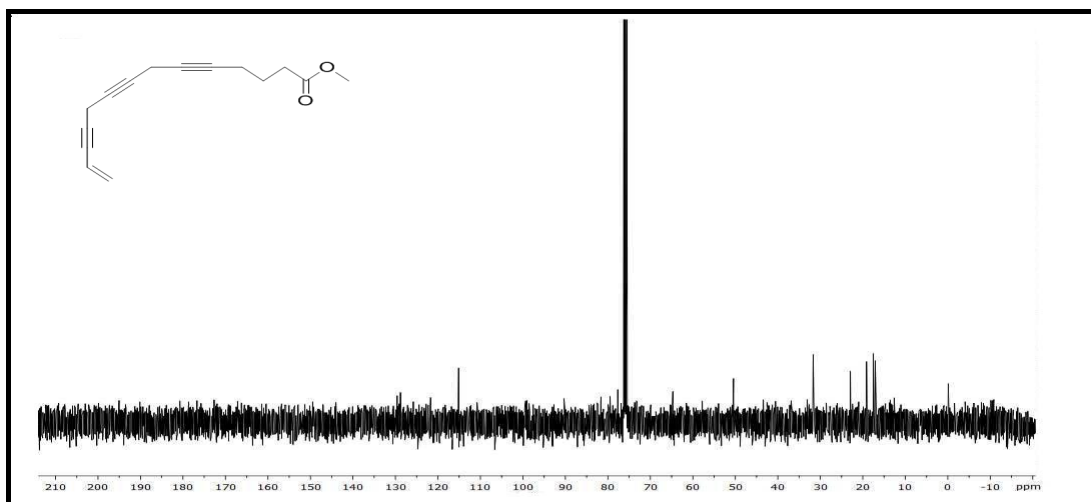
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.22 de görülmektedir. δ 1.74 ppm (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.16 ppm (tt, 2H, J=6.8, 2.2 Hz) ve 2.32 ppm (t, 2H, J=7.8 Hz) deki pikler karbonil grubu ile üçlü bağ arasındaki alifatik -CH₂ gruplarına aittir. δ 2.38 ppm (t, 2H, J=7.5 Hz) ve 2.44 ppm (t, 2H, J=7.1 Hz) deki pikler üçlü bağlar arasındaki -CH₂ gruplarındaki hidrojenlere aittir. δ 3,61 ppm (s, 3H) deki pik -CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.53 ppm (dd, 1H, J=9.5, 3.9 Hz), 5.71 ppm (d, 1H, J=2.0 Hz) ve 5.73 ppm (d, 1H, J=0.5 Hz) deki pikler ikili bağ hidrojenlerine aittir.



Şekil 5. 21. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat'ın ^1H -NMR spektrumu

5.9.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.23 de görülmektedir. δ 17,1; 17,5; 19,1; 22,9; 31,7 ppm deki pikler $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına, δ 50,4 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona aittir. δ 64,7; 76,1; 77,7; 79,5; 81,6; 90,3 ppm deki pikler $-\text{C}\equiv\text{C}-$ karbonlarına aittir, δ 115,1 ve 128,8 ppm deki pikler ikili bağ karbon atomlarına aittir. δ 170-180 ppm arasında çıkması beklenen karbonil karbon atomunun sinyali gözlenmemektedir. Ancak karbonil grubunun varlığı Şekil 5.21 de görülen FT-IR spektrumunda gözlenen 1738 cm^{-1} de bulunan gerilme piki ile anlaşılmaktadır.

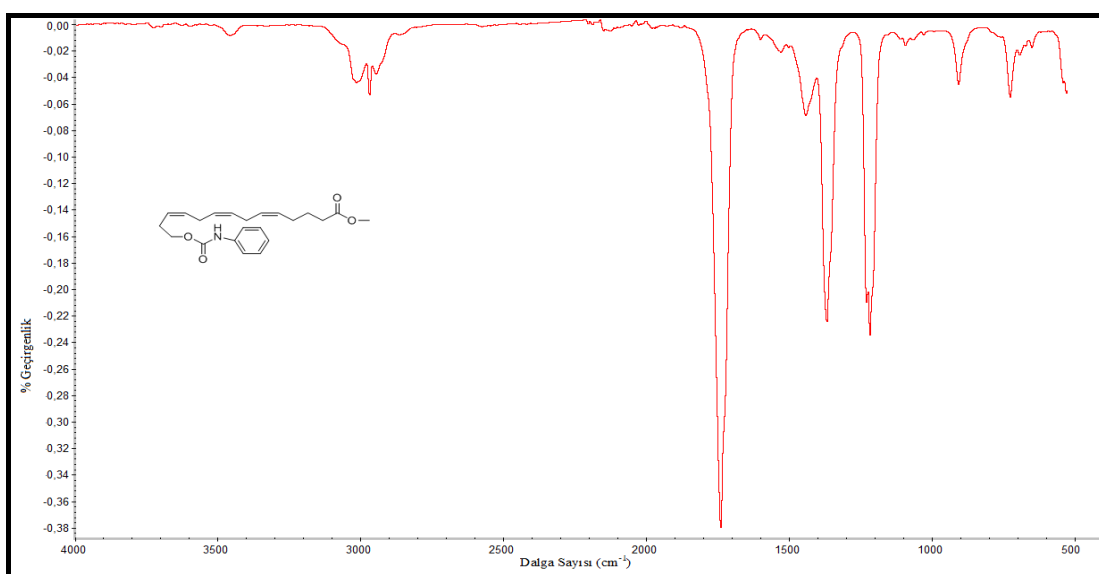


Şekil 5. 22. Metil tetradeka-13-en-5,8,11-trienoat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

5.10. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((fenilkarbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59a) bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.10.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.24 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

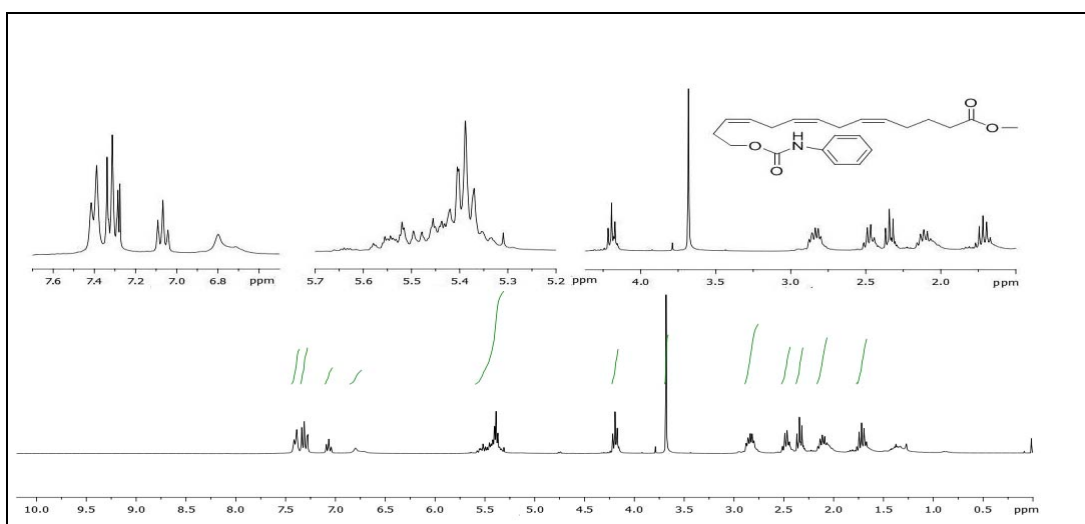


Şekil 5. 23. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu

3455 cm ⁻¹	-NH' a ait gerilme pikleri
3040-3010 cm ⁻¹	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2980-2884 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1741 cm ⁻¹	-C=O gruplarına ait gerilme piki
1230 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme piki
1216 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.10.2. ¹H-NMR spektrum verileri

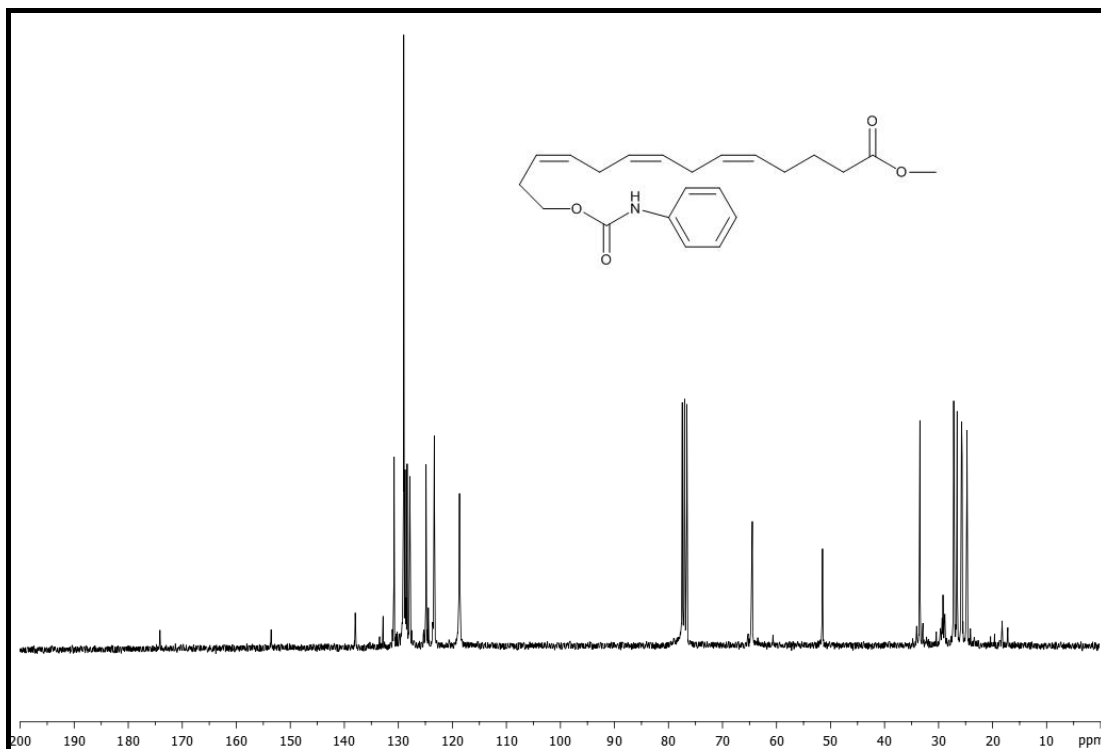
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.25 de görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, J=6.8 Hz) deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu -CH₂ hidrojenlerine, δ 2.77-2.88 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki -CH₂ hidrojenlerine aitken δ 1.72 (q, 2H, J=7.3 Hz), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.33-2.51 (m, 2H) ve 2.34 ppm (t, 2H, J=7.5 Hz) deki pikler diğer alifatik -CH₂ gruplarına aittir. δ 3.68 ppm (s, 3H) deki pik -CH₃ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.35-5.52 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.8 ppm deki yayvan pik -NH hidrojenine aittir. δ 7.06 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.31 (t, 2H, J=7.9 Hz) ve 7.40 ppm (d, 2H, J=8.0 Hz) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 24. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

5.10.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.26 da görülmektedir. δ 25,6 ve 25,8 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 24,7; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,5 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,5 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 118,7; 123,3; 124,9; 127,9; 128,4; 128,7; 129,0 (2C); 130,8; 132,8; 137,9 (Ar-NH) ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,5 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aitken δ 174,1 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.

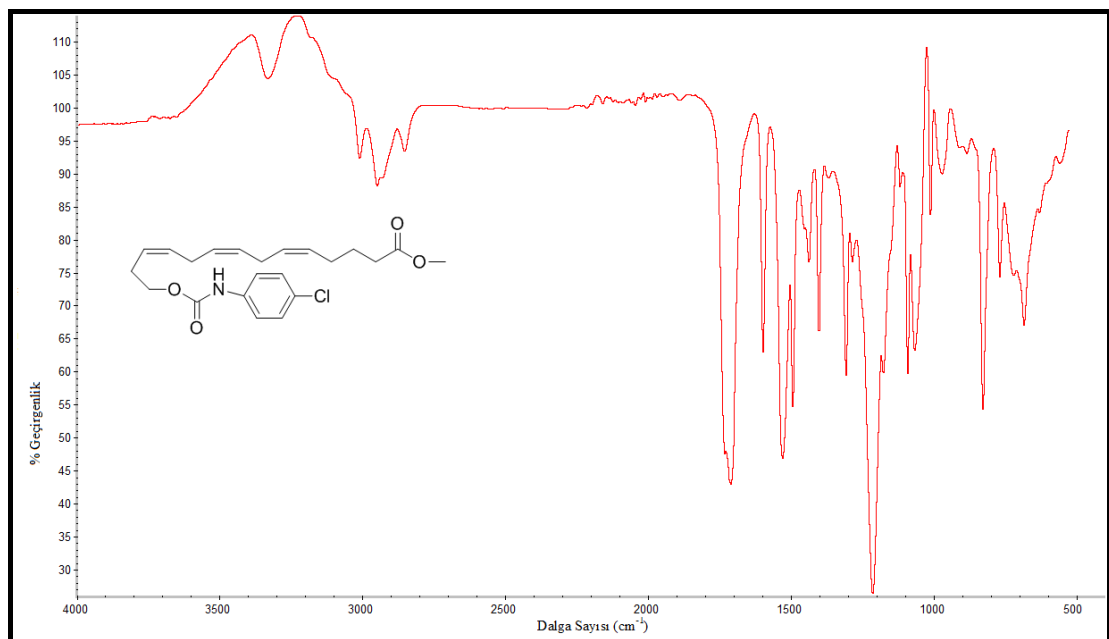


Şekil 5. 25. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5.11. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59b) bileşiminin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.11.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.27 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

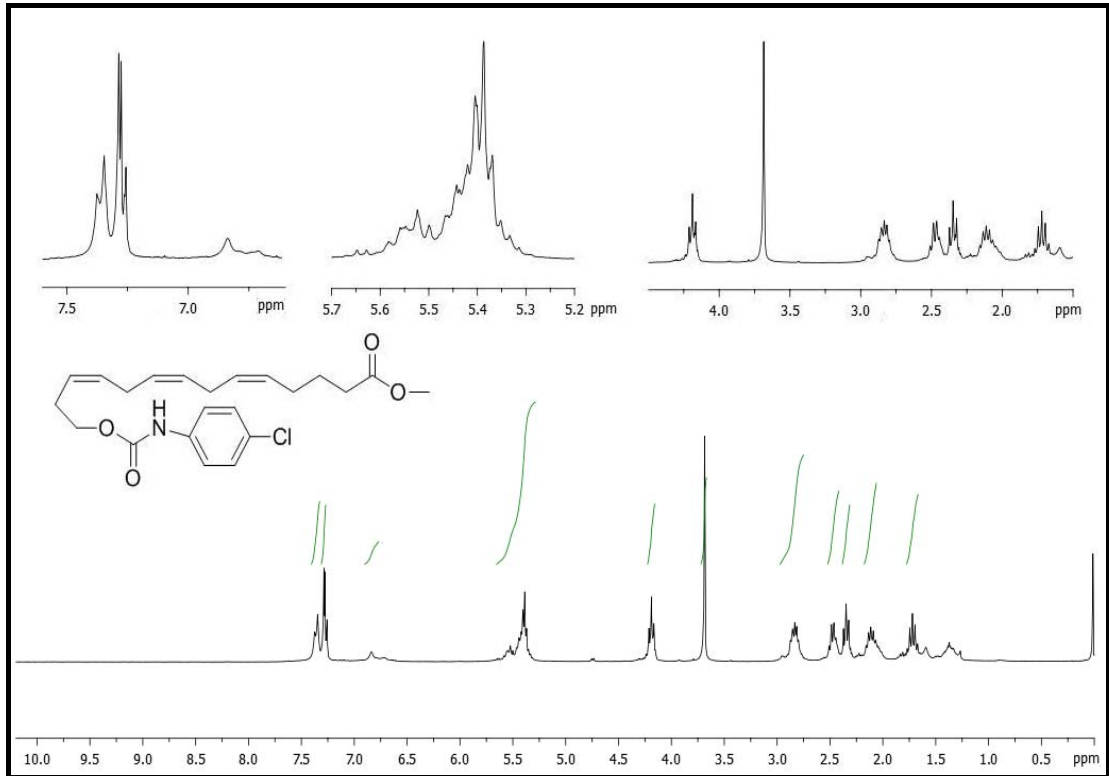


Şekil 5. 26. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiminin FT-IR spektrumu

3330 cm^{-1}	-NH' a ait gerilme piki
3020-3010 cm^{-1}	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2975-2810 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1731- 1710 cm^{-1}	-C=O gruplarına ait gerilme pikleri
1218 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme piki
1177 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.11.2. ^1H -NMR spektrum verileri

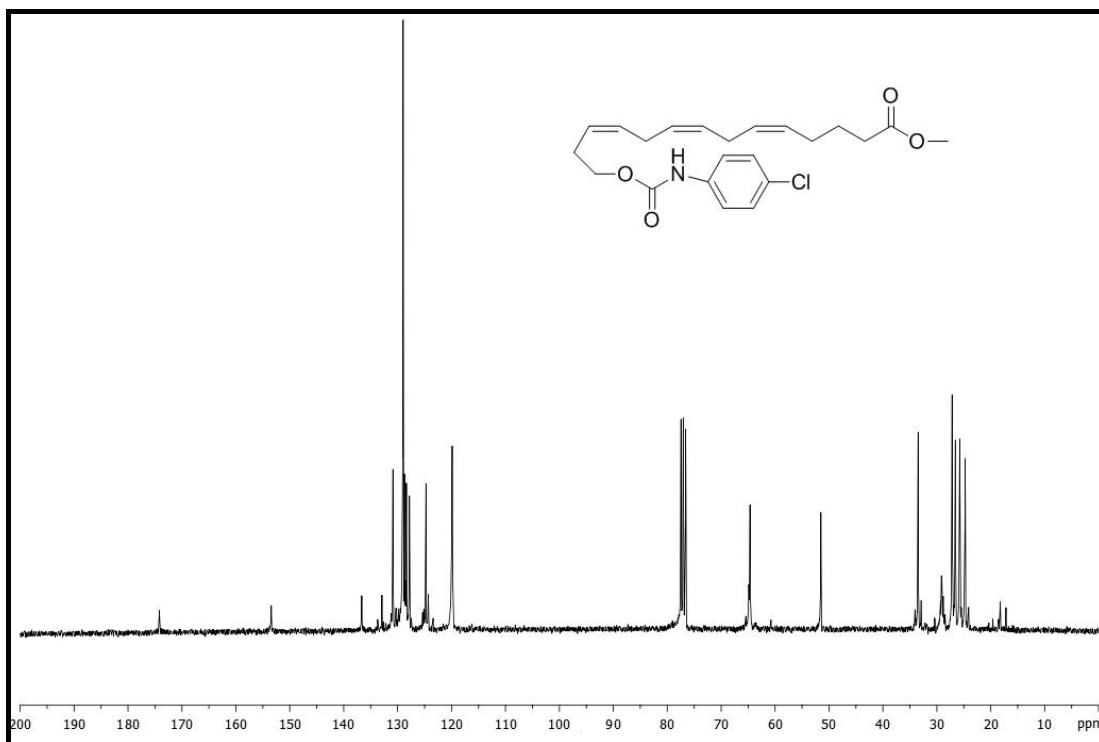
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.28 de görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik oksijen atomunu bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine, δ 2.80-2.95 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aittir. δ 1.72 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 2H) ve 2.35 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler diğer alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aittir. δ 3.68 ppm (s, 3H) deki pik $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.37-5.52 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.8 ppm deki yayvan pik $-\text{NH}$ hidrojenine aittir. δ 7.27 ppm (d, AB sistem B kısmı, 2H, $J= 8.8$ Hz) ve 7.36 ppm (d, AB sistem A kısmı, 2H, $J= 8.7$ Hz) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 27. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

5.11.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.29 da görülmektedir. δ 25,6 ve 25,7 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 24,7; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,5 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,6 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 119,9; 124,7; 127,8; 128,4; 128,7; 129,0 (2C); 130,9; 132,9 (C-Cl); 136,7 (Ar-NH) ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,4 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aitken δ 174,2 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.

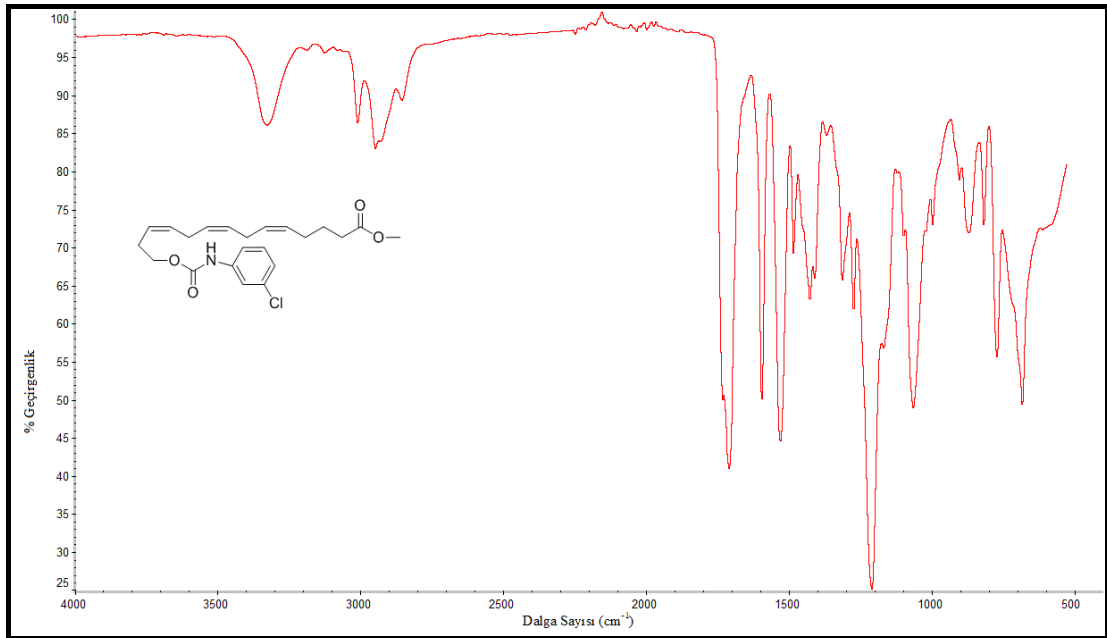


Şekil 5. 28. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-klorofenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5.12. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59c) bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.12.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.30 da görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

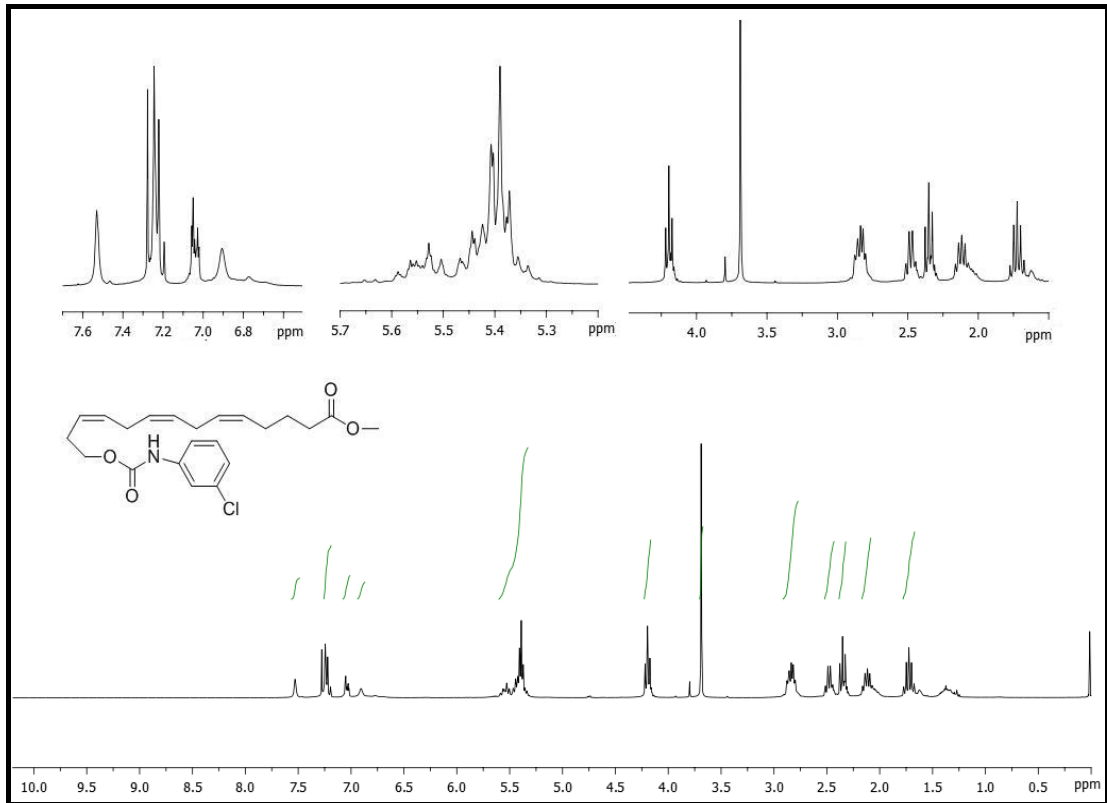


Şekil 5. 29. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu

3330 cm^{-1}	-NH' a ait gerilme pikleri
3020-3010 cm^{-1}	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2985-2800 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1713 cm^{-1}	-C=O' a ait gerilme piki.
1218 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme piki
1172 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.12.2. ^1H -NMR spektrum verileri

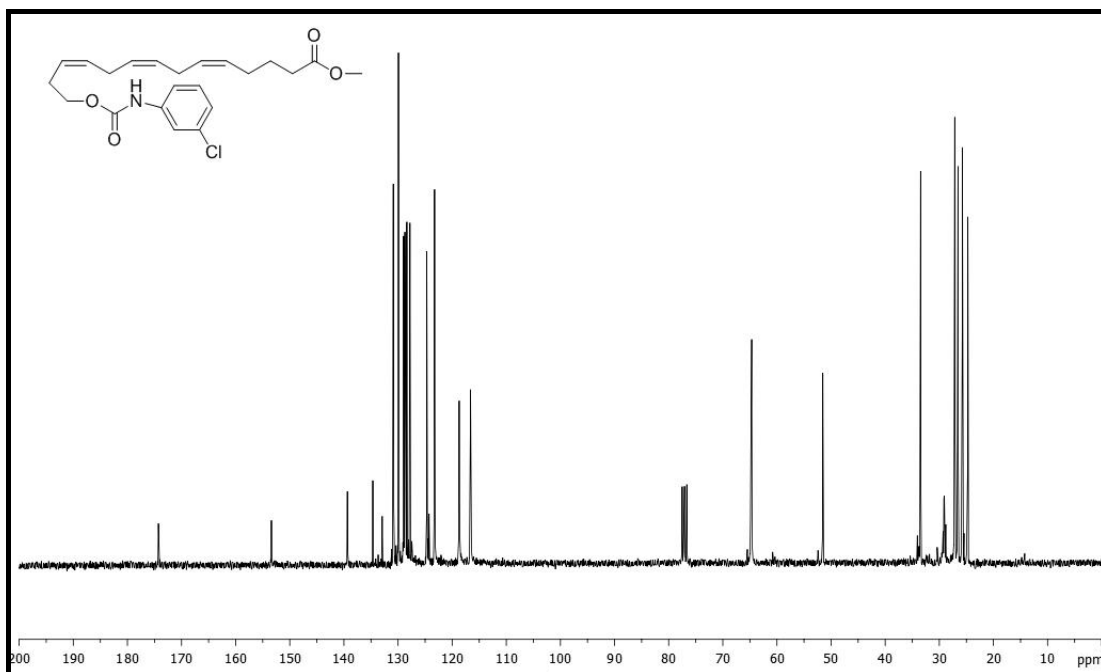
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.31 de görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik oksijen atomunu bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine, δ 2.80-2.91 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aitken δ 1.72 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H) ve 2.35 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler diğer alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aittir. δ 3.69 ppm (s, 3H) deki pik $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.37-5.52 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.9 ppm deki yayvan pik $-\text{NH}$ hidrojenine aittir. δ 7.03-7.06 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H) ve 7.53 ppm (s, 1H) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 30. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

5.12.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.32 de görülmektedir. δ 25,6 ve 25,7 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 24,7; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,5 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,7 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 116,6; 118,7; 123,2; 124,7; 127,8; 129,0; 130,0; 131,0; 134,7 (C-Cl); 139,4 (Ar-NH) ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,4 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aitken δ 174,3 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.

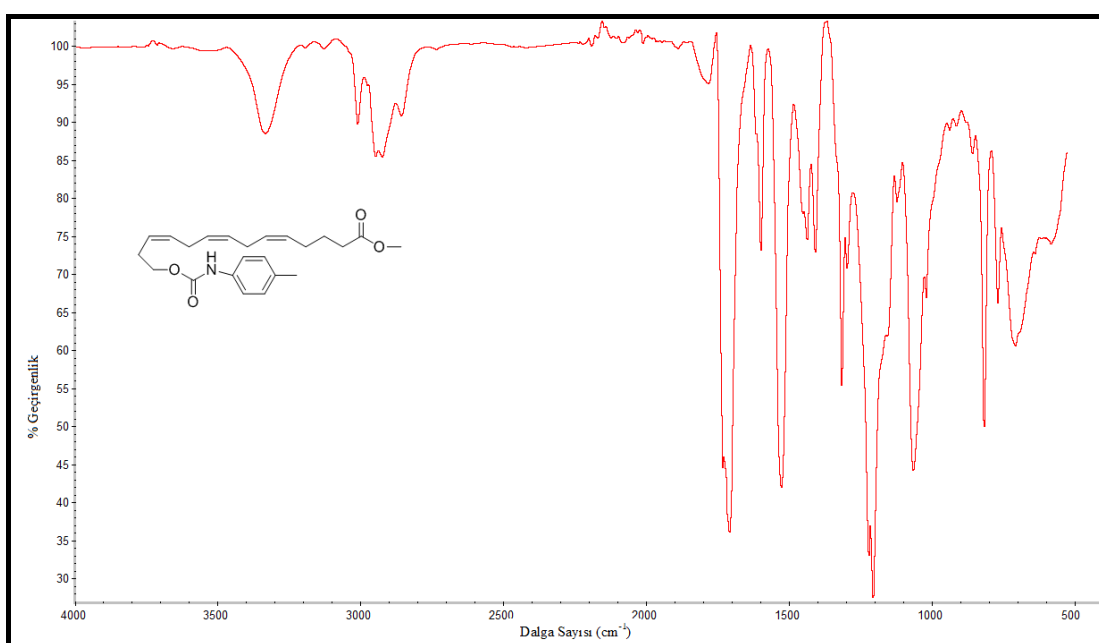


Şekil 5. 31. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((3-klorofenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5.13. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59d) bileşığının FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrum Verileri

5.13.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.33 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

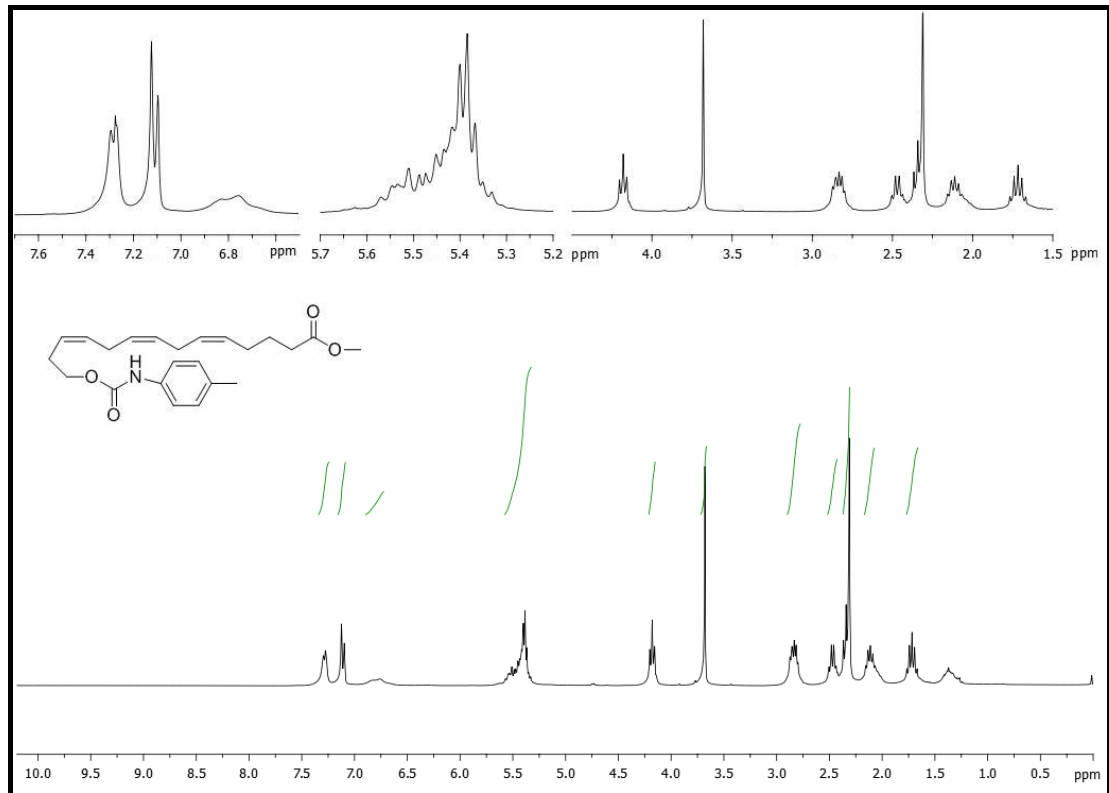


Şekil 5. 32. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşığının FT-IR spektrumu

3335 cm^{-1}	-NH' a ait gerilme pikleri
3020-3010 cm^{-1}	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2980-2790 cm^{-1}	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1735-1710 cm^{-1}	-C=O gruplarına ait gerilme pikleri
1224 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme piki
1208 cm^{-1}	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.13.2. ^1H -NMR spektrum verileri

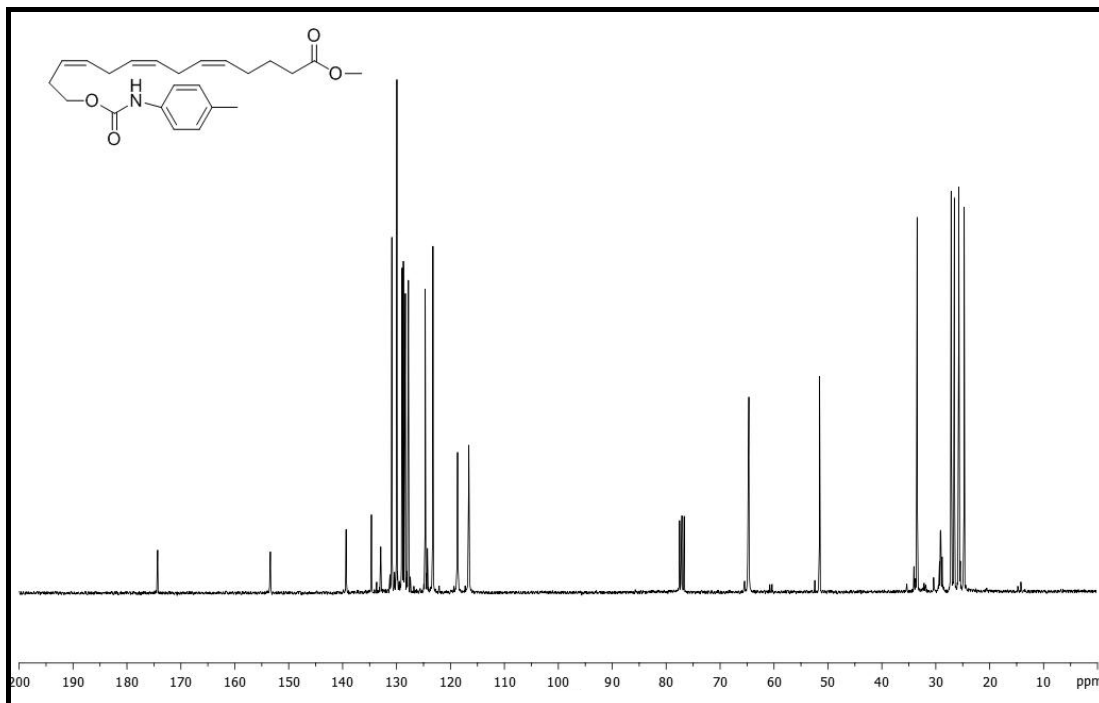
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.34 de görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine, δ 2.80-2.90 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aitken δ 1.72 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.07-2.12 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H) ve 2.35 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler diğer alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aittir. δ 2.31 ppm (s, 3H) deki pik benzen halkasındaki $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aitken δ 3.68 ppm (s, 3H) deki pik oksijen atomuna bağlı olan $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.37-5.54 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.8 ppm deki yayvan pik $-\text{NH}$ hidrojenine aittir. δ 7.10 ppm (d, AB sistem B kısmı, 2H, $J=8.2$ Hz) ve 7.29 ppm (d, AB sistem A kısmı, 2H, $J=8.0$ Hz) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 33. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((*p*-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

5.13.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.35 de görülmektedir. δ 20,7 ppm deki pik benzen halkasına bağlı olan $-\text{CH}_3$ karbon atomuna aittir. δ 25,6 ve 25,7 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 24,7; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,4 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,4 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 118,8; 124,9; 127,9; 128,4; 128,8; 128,9; 129,5 (2C); 130,7; 132,8 (Ar-NH); 135,4 ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,7 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aittir. δ 174,1 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.

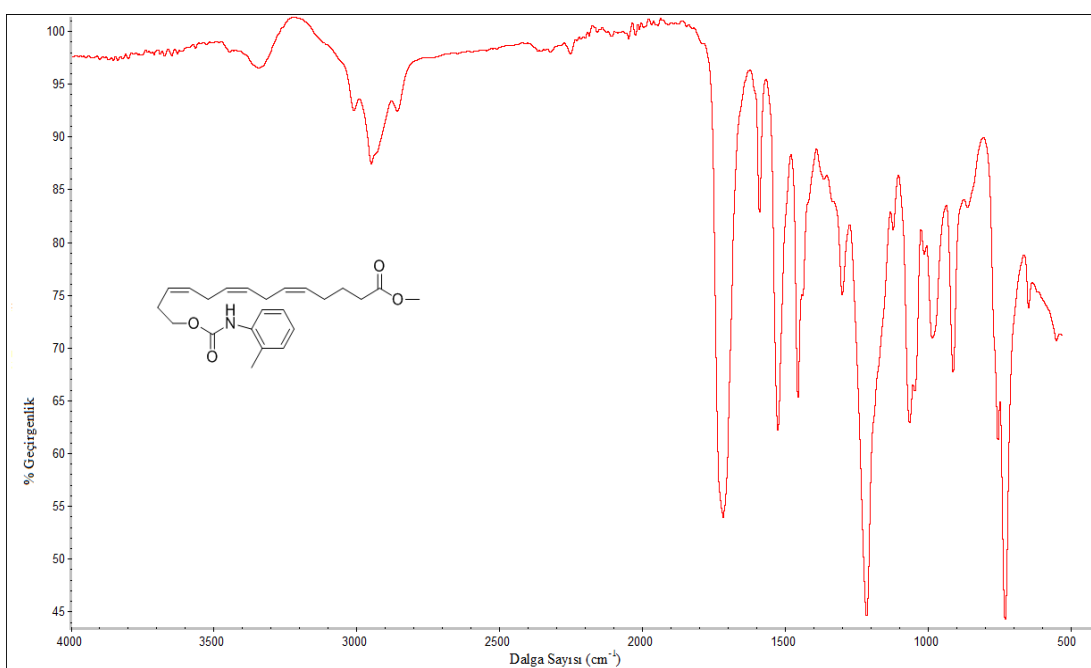


Şekil 5. 34. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5.14. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59e) bileşiğinin FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrum Verileri

5.14.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.36 da görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

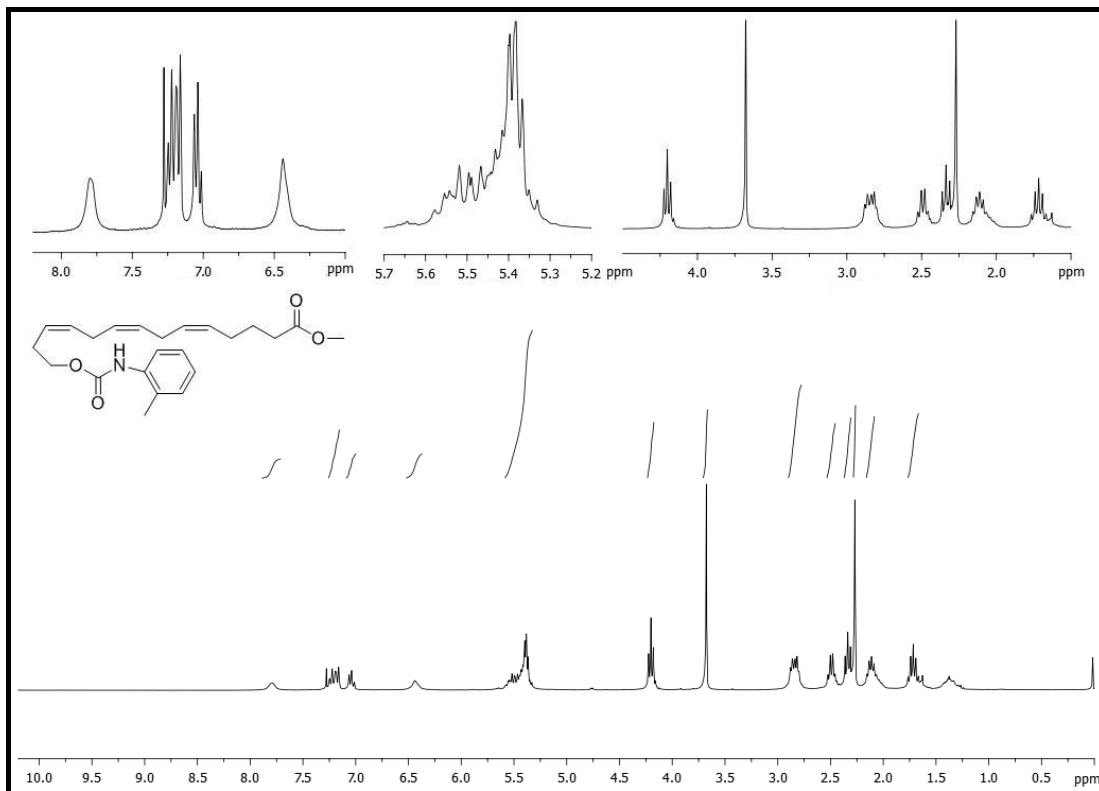


Şekil 5. 35. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin FT-IR spektrumu

3340 cm ⁻¹	-NH' a ait gerilme pikleri
3020-3010 cm ⁻¹	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2990-2780 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1718 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki
1213 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.14.2. ^1H -NMR spektrum verileri

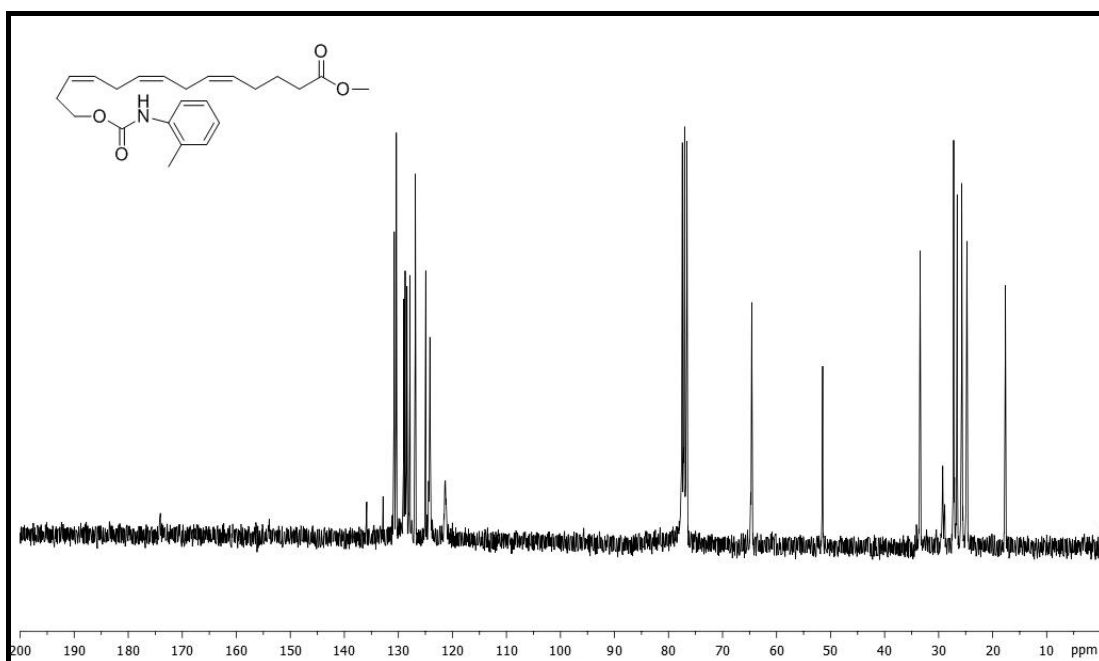
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.37 de görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik oksijen atomunu bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine, δ 2.82-2.88 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aitken δ 1.72 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H) ve 2.34 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler diğer alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aittir. δ 2.27 ppm (s, 3H) deki pik benzen halkasındaki $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aitken δ 3.68 ppm (s, 3H) deki pik oksijen atomuna bağlı olan $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.37-5.52 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.4 ppm deki yayvan pik $-\text{NH}$ hidrojenine aittir. δ 7.04 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.16-7.25 (m, 2H) ve 7.80 ppm (s, 1H) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 36. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

5.14.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.38 de görülmektedir. δ 17,7 ppm deki pik benzen halkasına bağlı olan $-\text{CH}_3$ karbon atomuna aittir. δ 25,6 ve 25,7 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 24,8; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,5 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,6 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 121,3; 124,2; 125,0; 127,0; 128,0; 128,4; 128,7; 129,0; 130,4; 130,8; 132,8; 136,0 (Ar-NH); 135,4 ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,4 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aittir. δ 174,0 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.

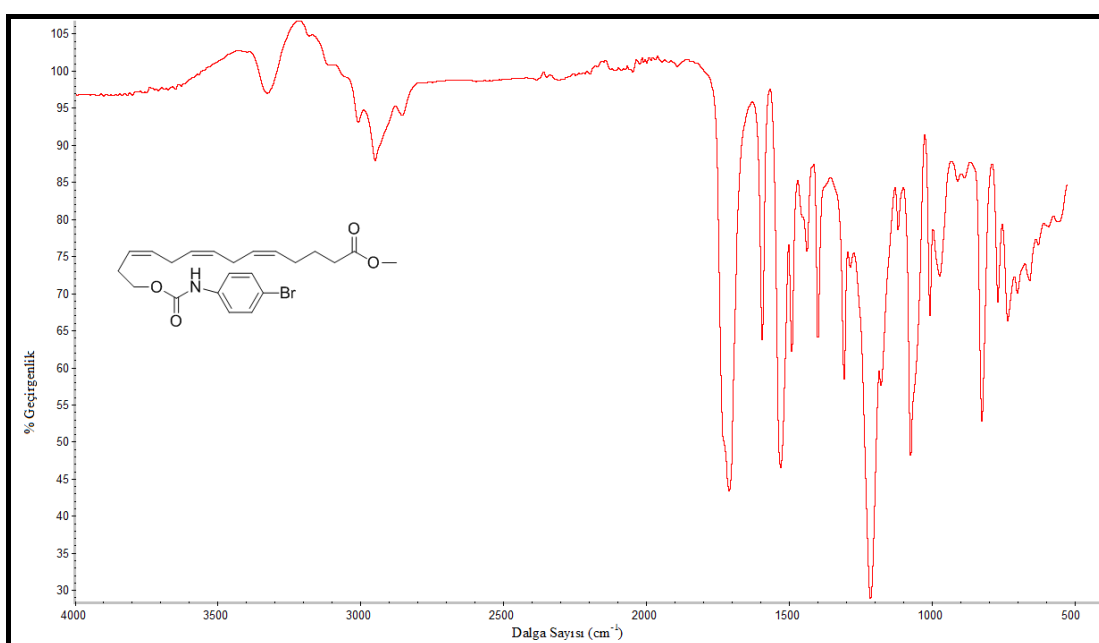


Şekil 5. 37. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-((o-tolilkarbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5.15. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59f) bileşiminin FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrum Verileri

5.15.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.39 da görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

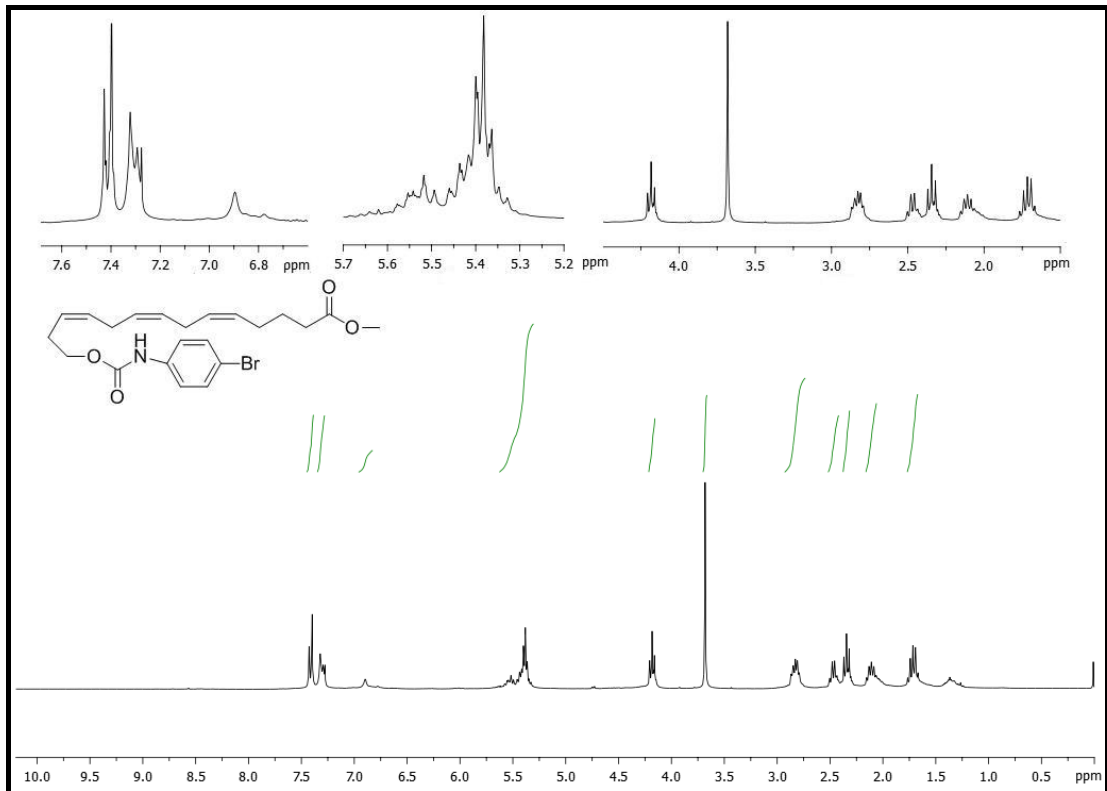


Şekil 5. 38. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiminin FT-IR spektrumu

3330 cm ⁻¹	-NH' a ait gerilme pikleri
3020-3010 cm ⁻¹	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2985-2815 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1713 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki
1218 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme piki
1177cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme piki
735 cm ⁻¹	-C-Br' ye ait gerilme pikidir.

5.15.2. ^1H -NMR spektrum verileri

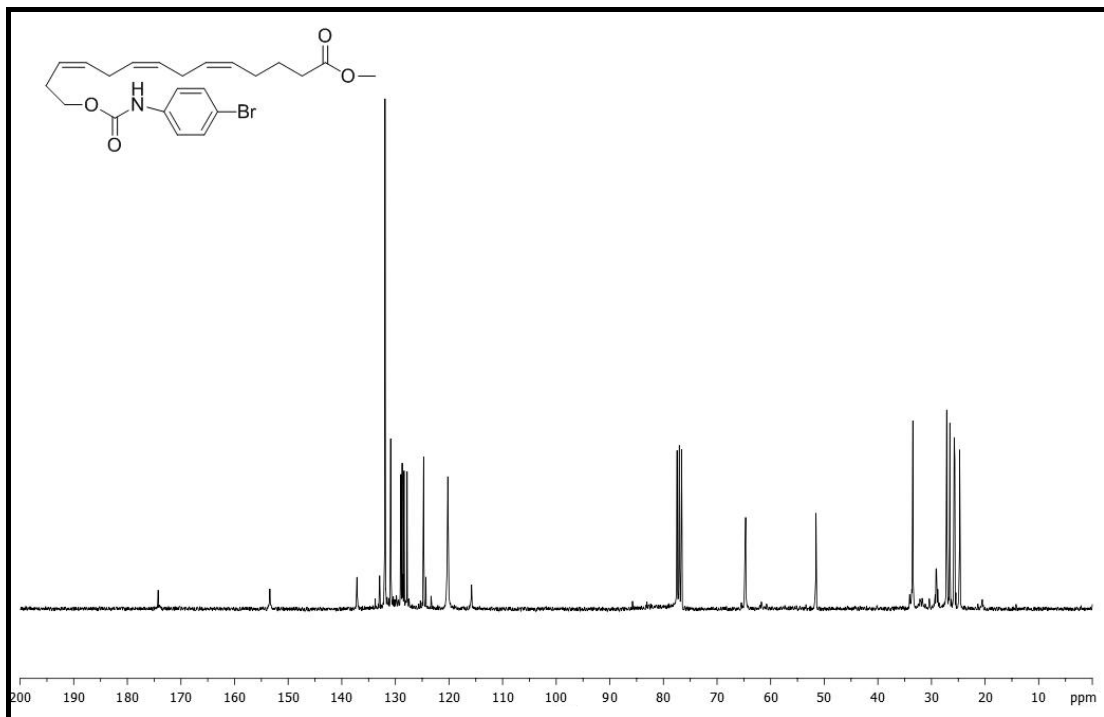
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.40 da görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik oksijen atomunu bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine, δ 2.80-2.87 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aitken δ 1.72 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.44-2.50 (m, 2H) ve 2.34 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler diğer alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aittir. δ 3.68 ppm (s, 3H) deki pik $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.36-5.52 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.9 ppm deki yayvan pik $-\text{NH}$ hidrojenine aittir. δ 7.31 ppm (d, AB sistem B kısmı, 2H, $J=8.8$ Hz) ve 7.41 ppm (d, AB sistem A kısmı, 2H, $J=8.8$ Hz) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 39. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

5.15.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.41 de görülmektedir. δ 25,6 ve 25,8 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 24,7; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,5 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,7 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona ait, δ 115,8; 120,2; 124,7; 127,8; 128,4; 128,7; 129,0; 131,0; 131,2 (2C); 132,8; 137,2 (Ar-NH) ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,4 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aitken δ 174,2 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.

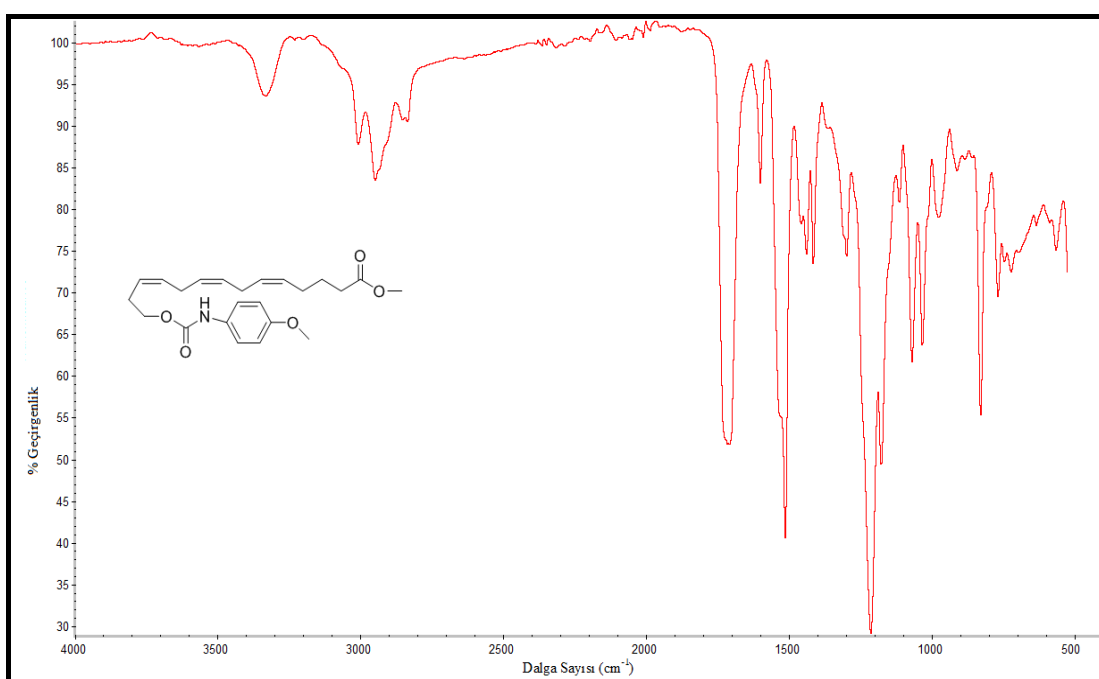


Şekil 5. 40. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-bromofenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

5.16. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59g) bileşiminin FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrum Verileri

5.16.1. FT-IR spektrum verileri

Sentezlenen maddenin FT-IR spektrumu Şekil 5.42 de görülmektedir. Gözlenen pikler ve yorumlar verilmiştir.

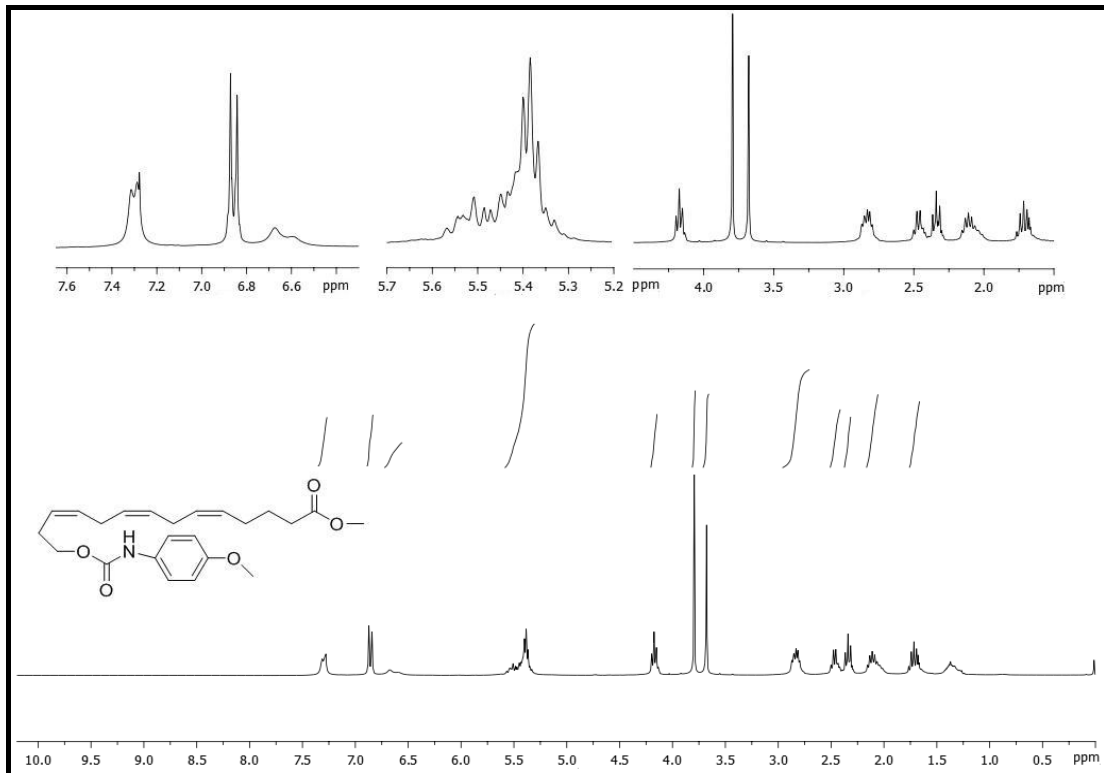


Şekil 5. 41. (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat FT-IR spektrumu

3335 cm ⁻¹	-NH' a ait gerilme pikleri
3020-3010 cm ⁻¹	=C-H gruplarına ait gerilme pikleri
2985-2800 cm ⁻¹	-C-H gruplarına ait gerilme pikleri
1713 cm ⁻¹	-C=O' a ait gerilme piki
1218 cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme piki
1177cm ⁻¹	-C-O' a ait gerilme pikidir.

5.16.2. ^1H -NMR spektrum verileri

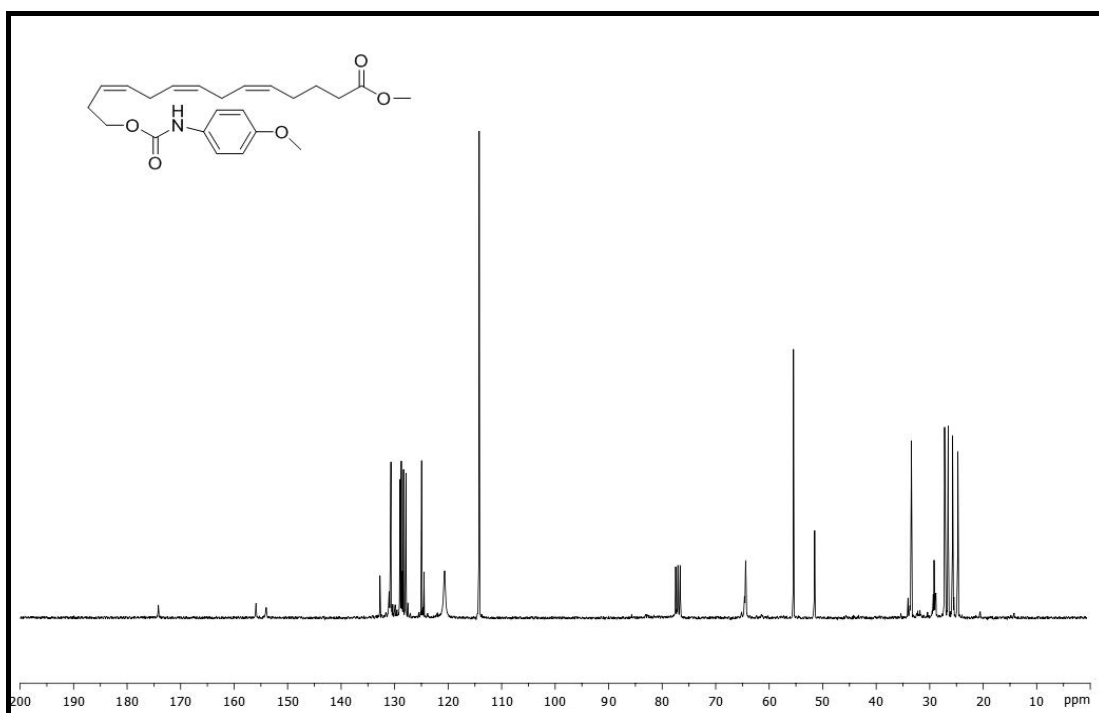
Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.43 de görülmektedir. δ 4.2 ppm (t, 2H, $J=6.8$ Hz) deki pik oksijen atomunu bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine, δ 2.80-2.87 ppm (m, 4H) deki pik ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ hidrojenlerine aitken δ 1.72 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H) ve 2.34 ppm (t, 2H, $J=7.5$ Hz) deki pikler diğer alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına aittir. δ 3.68 ppm (s, 3H) deki pik karbonil grubuna bağlı oksijen atomuna bağlı olan $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aitken 3.80 ppm (d, 3H, $J=0.5$ Hz) deki pik benzen halkasına bağlı oksijen atomuna bağlı olan $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojenlere aittir. δ 5.37-5.51 ppm (m, 6H) deki pikler ikili bağlardaki karbon atomlarına bağlı hidrojenlere aittir. δ 6.7 ppm deki yayvan pik $-\text{NH}$ hidrojenine aittir. δ 6.90 ppm (d, 2H, $J=8.9$ Hz) ve 7.30 ppm (m, 2H) deki pikler benzen halkasındaki hidrojenlere aittir.



Şekil 5. 42. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat ^1H -NMR spektrumu

5.16.3. ^{13}C -NMR spektrum verileri

Sentezlenen madde spektroskopik saflıktaki döterokloroform içerisinde çözülerek ^{13}C -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.44 de görülmektedir. δ 25,6 ve 25,7 ppm deki pikler ikili bağlar arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aitken δ 24,8; 26,6; 27,2 ppm deki pikler karbonil grubu ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomlarına aittir. δ 33,4 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ile ikili bağ arasındaki $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 64,4 ppm deki pik oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbon atomuna aittir. δ 51,5 ppm deki pik karbonil grubuna bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona aitken δ 55,5 ppm deki pik benzen halkasına bağlı olan $-\text{OCH}_3$ grubundaki karbona aittir. δ 114,2 (2C); 120,6; 124,5; 125,0; 127,9; 128,3; 128,8; 129,0; 130,7; 137,7 (Ar-NH); 156,0 ($=\text{C}-\text{OCH}_3$) ppm deki pikler ikili bağ karbonlarına aittir. δ 153,9 ppm deki pik $-\text{NH}$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna aitken δ 174,2 ppm deki pik $-\text{OCH}_3$ grubunun bağlı olduğu karbonil karbon atomuna aittir.



Şekil 5. 43. (5Z,8Z,11Z)-Metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoyl)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat ^{13}C -NMR spektrumu

Bu tez çalışması kapsamında ilk olarak, metil 5-hekzinoat (21) bileşiğinin 4-kloro-2-butin-1-ol (49) bileşiği ile kenetlenmesi sonucunda metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiği elde edildi. İkinci aşamada metil 10-hidroksideka-5,8-diinoat (50) bileşiğinin bromlanması sonucunda metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6) elde edildi. Üçüncü aşamada metil-10-bromo-deka-5,8-diinonat (6) bileşiği ile but-3-in-1-ol (51) bileşiğinin kenetlenme reaksiyonu sonucunda metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) elde edildi. Dördüncü aşamada metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğinin indirgenmesi sonucunda anahtar molekülümüz olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) elde edildi. İndirgenmenin gerçekleştiği ^1H -NMR spektrumunda ikili bağ bölgesinde δ 5.26-5.50 ppm arasında yeni sinyallerin gözlenmesiyle ve ^{13}C -NMR spektrumunda δ 125,7-130,8 ppm arasında yeni piklerin gözlenmesiyle anlaşıldı. Sonrasında anahtar molekülümüz olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) bileşiğinin hidrofobik zincirinin uç kısmına aromatik amin grubu takmak amacıyla iyotlanarak (5Z,8Z,11Z)-metil 14-iyodotetradeka-5,8,11-trienoat (52) elde edildikten sonra anilin ve 3-amino piridin bileşikleriyle sübstitüsyon tepkimeleri incelendi. Bu deneyler sonucunda beklenen yer değiştirme tepkimesi ile oluşacak alkilleme ürünleri gözlenmedi. Bu nedenle yer değiştirme tepkimesi gerçekleştirmek için metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-triinoat (22) bileşiğindeki hidroksil grubunu kolay ayrılan grup olan mesil grubuna dönüştürmek amacıyla metansülfonil klörür ile reaksiyona sokularak metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat (55) bileşiği elde edildi. Elde edilen metil 14-((metilsülfonil)oksi)tetradeka-5,8,11-triinoat bileşiği (55) ile anilin ve 2-aminofenol bileşiklerinin yer değiştirme reaksiyonları incelendi. Bu deneyler sonucunda da yer değiştirme ürünü yerine ayrılma ürünü olan metil tetradeka-13-en-5,8,11-triinoat (56) bileşiğinin oluştuğu gözlemlendi.

Anahtar molekülümüz (5Z,8Z,11Z)-metil 14-hidroksitetradeka-5,8,11-trienoat (23) ile çeşitli fenilizosiyanat türevlerinin (58a-g) reaksiyonu sonucunda anandamit birimi içeren karbamat türevi olan (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((fenilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59a), (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-klorfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59b), (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((3-klorfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59c), (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((p-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-

trienoat (59d), (5Z,8Z,11Z)-metil 14-((o-tolilkarbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59e), (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-bromfenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59f), (5Z,8Z,11Z)-metil 14-(((4-metoksifenil)karbamoil)oksi)tetradeka-5,8,11-trienoat (59g) bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezinin gerçekleştiği ¹H-NMR spektrumunda anahtar bileşiğimizdeki hidroksil grubunun bağlı olduğu –CH₂ protonlarının δ 3.58 ppm deki pikinin kaybolup δ 4.2 ppm de oksijen atomuna bağlı olan –CH₂ protonlarına ait olan yeni pikin gözlenmesi, δ 6.4-6.9 arasında –NH protonuna ait olan pikin gözlenmesi, aromatik bölgede δ 6.90-7.53 arasında benzen halkasındaki protonlara ait olan piklerin gözlenmesi ve ¹³C-NMR spektrumunda –OH grubunun bağlı olduğu –CH₂ karbon atomuna ait olan δ 62,1 ppm deki pikin δ 64-65 ppm arasına kayması ve δ 153,4-153,9 ppm arasında –NH grubunun bağlı olduğu karbonil karbonuna ait olan pikin gözlenmesi sonucunda anlaşılmıştır. Fenilizosiyanat bileşiğindeki benzen halkasına elektron verici grupların bağlanması sonucunda verimin arttığı gözlemlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Devane, W. A., Hanus, L.; Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., Mechoulam, R., "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor", **Science**, 258 (5090): 1946–9, (1992).
2. Mechoulam, R., Fride, E., "The unpaved road to the endogenous brain cannabinoid ligands, the anandamides", In Pertwee RG. *Cannabinoid receptors*. **Boston: Academic Press**, 233–258, (1995).
3. Wang, J., Ueda, N., "Biology of endocannabinoid synthesis system", **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, 89 (3–4):112–119, (2009).
4. Dasse, O., Mahadevan, A., Han, L., Martin, B. R., Di Marzo, V., Razdan, R. K., "The Synthesis of N-Vanillyl-arachidonoyl-amide (Arvanil) and its Analogs: An Improved Procedure for the Synthesis of the Key Synthon Methyl 14-Hydroxy-(all-cis)-5,8,11-tetradecatrienoate", **Tetrahedron**, 56:9195-9202, (2000).
5. Perveen, S., Yasmin, A., Khan, K. M., "Effect of successive increase in alcohol chains on reaction with isocyanates and isothiocyanates", **Natural Product Research**, 24 (1):18–23, (2010).
6. Pacher, P., Batkai, S., Kunos, G., "The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy", **Pharmacol Rev.**, 58 (3):389–462, (2006).
7. Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Bhattacharyya, S., "Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing", **Archives of General Psychiatry**, 66 (1):95–105, (2009).
8. Mallet, P. E., Beninger, R. J., "The endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide impairs memory in rats", **Behavioural Pharmacology**, 7 (3): 276–284, (1996).
9. Fride, E., Mechoulam, R., "Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide a brain constituent", **Eur. J. Pharmacol.**, 231:313-314, (1993).
10. Crowley, J.N., Corwin, R. L., Robinson, J. K., Felder, C. C., Devane, W. A., Axelrod, J., "Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents", **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 46:967-972, (1993).

11. Smith, P. B., Compton, D. R., Welch, S. P., Razdan, R. K., Mechoulam, R., Martin, B. R., "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270:219-227, (1994).
12. Di Marzo, V., Fontana, A., Cadas, H., Schinelli, S., Cimino, G., Schwartz, J. C., Piomelli, D., "Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons", *Nature*, 372:686-691, (1994).
13. Stella, N., Schweitzer, P., Piomelli, D., "A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation", *Nature*, 388, 773-778, (1997).
14. Beltramo, M., Stella, N., Calignano, A., Lin, S. Y., Makriyannis, A., Piomelli, D., "Functional of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition", *Science* 277, 1094-1097, (1997).
15. For recent reviews; see for example (a) Mechoulam, R., Hanus, L., Fride, E. Towards cannabinoid drugs-revisited. In *Progress in Medicinal Chemistry*; Ellis, G. P., Luscombe, D. K., Oxford, A. W., Eds.; *Elsevier*: Amsterdam, 35:199-243, (1998). (b) Di Marzo, V., Bisogno, L., De Petrocellis, L., Melck, D., Martin, B. R., *Curr. Med. Chem.*, 6:721-744, (1999). (c) Martin, B. R., Mechoulam, R., Razdan, R. K., *Life Sci.*, 65:573-595, (1999).
16. Di Marzo, V., Bisogno, T., Melck, D., Ross, R., Brockie, H., Stevenson, L., Pertwee, R., De Petrocellis, L., "Interactions between synthetic vanilloids and the endogenous cannabinoid system", *FEBS Lett.*, 436, 449-454, (1998).
17. Dray, A., "Neuropharmacological mechanisms of capsaicin and related substances", *Biochem. Pharmacol.*, 44, 611-615, (1998).
18. (a) Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., Julius, D., *Nature*, 389, 816-824, (1997). (b) Holze, P., *Pharmacol. Rev.*, 43, 143-201, (1991).
19. Dray, A., Dickenson, A., "Systemic capsaicin and olvanil reduce the acute algogenic and the late inflammatory phase following formalin injection into rodent paw", *Pain*, 47, 79-83, (1991).
20. Sietsema, W. K., Berman, E. F., Farmer, R. W., Maddin, C. S., "The antinociceptive effect and pharmacokinetics of olvanil following oral and subcutaneous dosing in the mouse", *Life Sci.*, 43, 1385-1391, (1988).
21. Liu, L., Lo, Y., Chen, I., Simon, S. A., "The responses of rat trigeminal ganglion neurons to capsaicin and two nonpungent vanilloid receptor agonists, olvanil and glyceryl nonamide", *J. Neurosci.*, 17, 4101-4111, (1997).

22. Melck, D., Bisogno, T., De Petrocellis, L., Chuang, H., Julius, D., Bifulco, M., Di Marzo, V., "Unsaturated long-chain N-acyl-vanillyl-amides (N-AVAMs): vanilloid receptor ligands that inhibit anandamide-facilitated transport and bind to CB1 cannabinoid receptors", **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 262:275-284, (1999).
23. Adams, I., Ryan, W., Singer, M., Thomas, B. F., Compton, D. R., Razdan, R. K., Martin, B. R., "Evaluation of cannabinoid receptor binding and in vivo activities for anandamide analogs", **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 273:1172-1181, (1995).
24. Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., Pertwee, R. G., "International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors", **Pharmacol Rev.**, 54:161-202, (2002).
25. Pertwee, R. G., "Pharmacology of cannabinoid receptor ligands", **Curr. Med. Chem.**, 6:635-664, (1999).
26. Razdan, R. K., Mahadevan, A., "Recent advances in the synthesis of endocannabinoid related ligands", **Chem. Phys. Lipids**, 121(1-2):21-33, (2002).
27. Khanolkar, A. D., Makriyannis, A., "Structure-activity relationships of anandamide, an endogenous cannabinoid ligand", **Life Sci.**, 65:607-616, (1999).
28. Ryan, W. J., Banner, W. K., Wiley, J. L., Martin, B. R., Razdan, R. K. **J. Med. Chem.**, 40:3617-3625, (1997).
29. Seltzman, H. H., Fleming, D. N., Thomas, B. F., Gilliam, A. F., McCallion, D. S., Pertwee, R. G., Compton, D. R., Martin, B. R., "Synthesis and pharmacological comparison of dimethylheptyl and pentyl analogs of anandamide", **J. Med. Chem.**, 40:3626-3634, (1997).
30. Martin, B. R., Jefferson, R., Winckler, R., Wiley, J. W., Huffman, J. W., Crocker, P. J., Saha, B., Razdan, R. K., "Manipulation of the tetrahydrocannabinol side chain delineates agonists, partial agonists, and antagonists¹", **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 290:1065-1079, (1999).
31. Altundas, R., Mahadevan, A., Razdan, R. K., 'A synthetic route to anandamide analogues carrying a substituent at the terminal carbon and an acetylene group in the end pentyl chain', **Tetrahedron Letters**, 45:5449-5451, (2004).

32. Di Marzo, V., Griffin, G., DePetrocellis, L., Brandi, I., Bisogno, T., Williams, W., Grier, M. C., Kulasegram, S., Mahadevan, A., Razdan, R. K., Martin, B. R., **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 300:984-991, (2002).
33. Di Marzo, V., Bisogno, T., DePetrocellis, L., Brandi, I., Jefferson, R. G., Winckler, R. L., Davis, J. B., Dasse, O., Mahadevan, A., Razdan, R. K., Martin, B. R., **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 281:444-451, (2001).
34. Li, C., Xu, W., Vadivel, S. K., Fan, P., Makriyannis, A., 'High affinity electrophilic and photoactivatable covalent endocannabinoid probes for the CB1 receptor', **J. Med. Chem.**, 48:6423-6429, (2005).
35. Yao, F., Li, C., Xu, W., Vadivel, S. K., Bowman, A. L., Makriyannis, A., 'Development of novel tail-modified anandamide analogs', **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 18:5912-5915, (2008).
36. Bourne, C., Roy, S., Wiely, J. L., Martin, B. R., Thomas, B. F., Mahadevan, A., Razdan, R. K., 'Novel, potent THC/anandamide (hybrid) analogs', **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 15:7850-7864, (2007).
37. Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., 'Karboksilik Asitler ve Türevleri', Organik Kimya, Okay, G., Yıldırım, Y., **Literatür Yayınları**, İstanbul, 847, (2002).
38. De Brabander, M. J., Van de Velre, R. M. L., Aerts, F. E. M., Borgers, M., Janssen, P. A. J., 'The Effects of Methyl [5-(2-Thienylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate, (R 17934; NSC 238159), a New Synthetic Antitumoral Drug Interfering with Microtubules, on Mammalian Cells Cultured *in Vitro*', **Cancer Research**, 36:905-916, (1976).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KALIN, Tuğçe Nuriye
Doğum tarihi ve yeri : 26.12.1986 / ÇORUM
Medeni hali : Evli
e-mail : tugceyalcin38@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2012
Lisans	Erciyes Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2008
Lise	Çorum Atatürk (Y.D.A.) Lisesi	2004

Yabancı Dil

İngilizce