

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BENZONORBORNADİEN VE NORBORNADİENİN
KATILMA TEPKİMELEİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Yadigar ADİLOĞLU

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet TUTAR

Ekim 2018

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

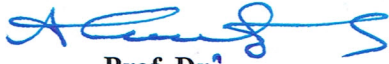
**BENZONORBORNADİEN VE NORBORNADİENİN
KATILMA TEPKİMLERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ
Yadigar ADİLOĞLU

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 01 / 10 / 2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Abdullah MENZEK
Jüri Başkanı



Prof. Dr.
Ahmet TUTAR
Üye



Prof. Dr.
Nevin ERK
Üye

Doç. Dr.
Namudar İzzet KURBANOĞLU



Üye

Dr. Öğr. Üyesi
Semra YILMAZER KESKİN



Üye

BEYAN

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

Yadigar ADİLOĞLU

01.10.2018

TEŞEKKÜR

Çalışmayı büyük bir titizlik ve sabırla yöneten, çalışma boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet TUTAR'a ve Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Abdullah MENZEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora öğrenimim boyunca ihtiyacım olan her konuda bana destek olan Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine, Dr. Raşit Fikret YILMAZ'a, Öğr. Gör. İbrahim Halil BAYDİLEK'e, Arş. Gör. Yavuz DERİN'e, laboratuvar arkadaşlarım Büşra ALBAYRAK'a ve Akın ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve koşulsuz yanımda olan annem Fatma GÜVELİOĞLU'na, eşim Uygur Emre ADİLOĞLU'na ve çocuklarım Zeynep Azra ve Yusuf Erdem ADİLOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yapılmasına maddi destek sağlayan SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna (Proje no: 2016-50-02-011) teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xxiii
ÖZET	xxiv
SUMMARY	xxv
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Siklokatılmalar	3
2.2. 1,1-, 1,2-, 1,3-, ve 1,4-Siklokatılma Reaksiyonları	4
2.2.1. 1,1-Siklokatılma reaksiyonu	4
2.2.1.1. Metal karben dönüşümleri için katalitik yöntemler	5
2.2.1.2. Karbenoit transformasyonları için katalizörler	7
2.2.2. 1,2-Siklokatılma reaksiyonu	10
2.2.3. 1,3-Siklokatılma reaksiyonu	10
2.2.3.1. Nitril oksitler ve nitril iminler	12
2.2.3.2. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının seçicilikleri	16
2.2.4. 1,4-Siklokatılma reaksiyonu	21
2.3. Bisiklik Alkenler	23

2.4. Bisiklik Sistemlerde Brominasyon	24
2.5. Çalışmanın Amacı ve Önemi	26
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT	28
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	28
3.1.1. Çözücü ve kurutucular	28
3.1.2. Kolon dolgu maddeleri	29
3.1.3. Araçlar	29
3.2. Kullanılan Yöntemler	30
3.2.1. Saflaştırma yöntemleri	30
3.2.1.1. İnce tabaka kromatografi	30
3.2.1.2. Kolon kromatografi	30
3.2.3. Kristallendirme	31
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	32
4.1. Benzonorbornadien (1)'in Sentezi	32
4.2. <i>Para</i> -Süstitüe Benzaldoksimlerin Sentezi İçin Genel Metot (GM1)	33
4.2.1. Benzaldoksim (51)	34
4.2.2. 4-Metoksibenzaldoksim (53)	35
4.2.3. 4-Bromobenzaldoksim (55)	37
4.2.4. 4-Nitrobenzaldoksim (57)	38
4.3. Benzonorbornadien ile Benzaldoksimlerin 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları İçin Genel Metot (GM2)	39
4.3.1. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9- metanonafto [2,3-d] izoksazol (58)	40
4.3.2. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a- tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (59)	41
4.3.3. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a- tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)	43

4.3.4. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (61)	45
4.4. Norbornadiene Etildiazoasetat Katılma Reaksiyonu	46
4.5. Homonorbornadien Ürünlerine Benzaldoksimlerin 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları	48
4.5.1. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (62) ve etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat sentezi (63)	49
4.5.2. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (64) ve Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (65)	52
4.5.3. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (66) ve Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (67)	56
4.6. Homonorbornadien Ürün Karışımının Tetrazin ile Siklokatılma Reaksiyonu İçin Genel Sentez Metodu (GM3)	59

4.6.1. <i>Exo</i> -etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (69) ve <i>Endo</i> -etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (70)	59
4.7. Norbornadien ile Benzaldoksimlerin 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu	63
4.7.1. Norbornadien ile benzaldoksimlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile monoizaksazol ürün sentezi	63
4.7.1.1. 3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (71)	63
4.7.1.2. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (72)	65
4.7.1.3. 3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (73)	66
4.7.2. Norbornadien ile benzaldoksimlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile diizaksazol ürün sentezi	68
4.7.2.1. 3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (74)	68
4.7.2.2. 3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)	70
4.8. Norbornadienin Monoizoksazol Ürünlerinin Tetrazin ile Siklokatılma Reaksiyonu	72
4.8.1. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (76)	72
4.8.2. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (77)	74

4.9. Norbornadien Molekülünün Monoizoksazol Türevlerinin	
Brominasyonu	76
4.9.1. Monoizoksazol türevlerinin oda sıcaklığındaki	
brominasyonu için genel sentez metodu (GM4)	76
4.9.1.1. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-	
Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-	
hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)	77
4.9.1.2. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-	
Dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-	
hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (79)	78
4.9.1.3. Bileşik 73'ün oda sıcaklığında brominasyonu ...	80
4.10. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-methanobenzo [d]	
izoksazol (72)'nin 77°C'deki Fotokimyasal Brominasyon	
Reaksiyonu Sentez Metodu (GM5)	81
4.11. Hidrazin Sentezi için Genel Sentez Metodu (GM6)	85
4.11.1. <i>N</i> -(Benzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (84)	85
4.11.2. <i>N</i> -(4-Metoksibenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (85)	87
4.11.3. <i>N</i> -(4-Nitrobenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (86)	88
4.12. Klorhidrazon Sentezi için Genel Sentez Metodu (GM7)	90
4.12.1. <i>N</i> -fenilbenzohidrazon klorür (89)	90
4.12.2. <i>N</i> -4-metoksi- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (90)	92
4.12.3. <i>N</i> -4-nitro- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (91)	93
4.13. Benzonorbornadienin ve <i>N</i> -Fenilbenzohidrazon Klorürler ile	
1,3 Dipolar Siklokataliz Reaksiyonu İçin Genel Sentez	
Metodu (GM8)	95
4.13.1. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-	
tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (92)	95
4.13.2. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-	
3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol	
(93)	97

4.13.3. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil- 3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (94)	99
4.14. Norbornadien ve <i>N</i> -fenilbenzohidrazon Klorür ile Mono Ürün Sentezi	101
4.14.1. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a- tetrahidro-1H-4,7-metano indazol (95)	101
4.14.2. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil- 3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (96)	102
4.15. Norbornadien Molekülünün Mono Türevinin <i>Invers</i> -Diels Alder Reaksiyonu İle Tetrazin Grubu İçeren Türevlerinin Sentezi	104
4.15.1. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2- il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4- g] ftalazin (97)	104
4.15.2. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil- 5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9- metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (98)	106
 BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR VE TARTIŞMA	108
 KAYNAKLAR	131
ÖZGEÇMİŞ	141

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

°C	: Santigrat derece
¹³ C NMR	: Karbon 13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
bd	: Geniş dublet
bs	: Geniş singlet
CDCl ₃	: Dötero-kloroform
cm	: Santimetre
d	: Dublet
DA	: Diels-Alder
DC	: Dipolar Siklokatılma
dd	: Dubletin dubleti
dk	: Dakika
E.N	: Erime noktası
EDG	: Elektron veren grup
ek	: Eşdeğer
EWG	: Elektron çeken grup
FMO	: Moleküler orbital teorisi
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektrofotometre
g	: Gram
h	: Saat
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
HRMS	: Yüksek Hassaslıkta Kütle Spektroskopisi
Hz	: Hertz
İTK (TLC)	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
L	: Litre

lit.	: Literatür
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
m	: Multiplet
M	: Molar
<i>m</i>	: meta
m/z	: Kütle/yük oranı
mg	: Miligram
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
<i>p</i>	: Para
ppm	: Milyonda bir kısım
q	: Kuartet
OS (RT)	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet
s	: Saniye
t	: Triplet
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
α	: Alfa
β	: Beta
δ_C	: ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kayma
δ_H	: ^1H NMR spektrumundaki kimyasal kayma
δ	: Kimyasal Kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Genel karben katılması	4
Şekil 2.2.	Singlet ve triplet karbenlerin elektronik yapısı	5
Şekil 2.3.	Elektrofilik metal-karben (metal stabilize karben)	6
Şekil 2.4.	Geçiş-metal katalizli çevrim	6
Şekil 2.5.	Bakır(I) triflatın alkenler ile koordinasyonu	8
Şekil 2.6.	Siklopropanasyondaki seçicilik karşılaştırmaları	8
Şekil 2.7.	<i>Cis (endo)</i> ve <i>trans (exo)</i> izomerlerin oluşumu	9
Şekil 2.8.	Diazo bileşiğinin 1,1-siklokatılması	10
Şekil 2.9.	Genel 1,2-siklokatılması	10
Şekil 2.10.	Genel 1,3-dipolar siklokatılması	11
Şekil 2.11.	Allil tip 1,3-dipol (a) ve propargil-allenil tip 1,3 dipol (b)	11
Şekil 2.12.	Nitril oksitin rezonans yapısı	13
Şekil 2.13.	Nitril oksit sentez yöntemleri	13
Şekil 2.14.	Genel nitril oksit 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu	14
Şekil 2.15.	$HOMO_{nitril\ oksit}-LUMO_{alken}$ etkileşimi	15
Şekil 2.16.	Nitril iminin rezonans yapısı	15
Şekil 2.17.	Nitril imin sentez yöntemleri	16
Şekil 2.18.	Nitril iminlerin 1,3-dipolar siklokatılması	16
Şekil 2.19.	<i>Trans</i> -2-bütenin 1,3-dipolar siklokatılması	18
Şekil 2.20.	Dipolün dienofile <i>endo/exo</i> yaklaşım mekanizması	19
Şekil 2.21.	FMO'lar bazında 1,3-DC reaksiyonlarının sınıflandırılması ...	20
Şekil 2.22.	Siklopentadien (33) ve <i>p</i> -benzokinon (34) arasındaki termal Diels-Alder reaksiyonu	21

Şekil 2.23.	Bir dien ve dienofil arasındaki sınır moleküler orbital (FMO) etkileşimleri	23
Şekil 2.24.	Benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2) yapıları	23
Şekil 2.25.	Benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2)'nin düşük sıcaklıkta brominasyonu	25
Şekil 2.26.	Norbornadien (2)'nin yüksek sıcaklıkta brominasyonu	26
Şekil 2.27.	Bazı doğal ürünler ve norbornadien türevleri	26
Şekil 4.1.	Benzonorbornadien (1)'in sentezi	32
Şekil 4.2.	Benzonorbornadien (1)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	33
Şekil 4.3.	Benzonorbornadien (1)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	33
Şekil 4.4.	Benzaldoksim (51)'in sentezi	34
Şekil 4.5.	Benzaldoksim (51)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	35
Şekil 4.6.	Benzaldoksim (51)'in ¹³ C NMR(75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	35
Şekil 4.7.	4-Metoksibenzaldoksim (53)'ün sentezi	35
Şekil 4.8.	4-Metoksibenzaldoksim (53)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	36
Şekil 4.9.	4-Metoksibenzaldoksim (53)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	36
Şekil 4.10.	4-Bromobenzaldoksim (55)'in sentezi	37
Şekil 4.11.	4-Bromobenzaldoksim (55)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	37
Şekil 4.12.	4-Bromobenzaldoksim (55)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	38
Şekil 4.13.	4-Nitrobenzaldoksim (57)'nin sentezi	38
Şekil 4.14.	4-Nitrobenzaldoksim (57)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	39
Şekil 4.15.	4-Nitrobenzaldoksim (57)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	39

Şekil 4.16.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (58)’in sentezi	40
Şekil 4.17.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (58)’in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	41
Şekil 4.18.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (58)’in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	41
Şekil 4.19.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izooksazol (59)’un sentezi	41
Şekil 4.20.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izooksazol (59)’un ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	42
Şekil 4.21.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izooksazol (59)’un ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	43
Şekil 4.22.	3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)’in sentezi ..	43
Şekil 4.23.	3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)’in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	44
Şekil 4.24.	3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)’in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	44
Şekil 4.25.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (61)’in sentezi	45
Şekil 4.26.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (61)’in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	46

Şekil 4.27.	(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (61)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	46
Şekil 4.28.	Bileşik 14 ve 15 'in sentezi	47
Şekil 4.29	Bileşik 14 ve 15 'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu ..	48
Şekil 4.30.	Bileşik 14 ve 15 'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu ..	48
Şekil 4.31.	Bileşik 62 ve 63 'ün sentezi	49
Şekil 4.32.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (62)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	50
Şekil 4.33.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (62)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	50
Şekil 4.34.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (63)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	51
Şekil 4.35.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (63)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	52
Şekil 4.36.	Bileşik 64 ve 65 'in sentezi	52
Şekil 4.37.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (64)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	53
Şekil 4.38.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (64)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	54

Şekil 4.39.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (65)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	55
Şekil 4.40.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (65)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	55
Şekil 4.41.	Bileşik 66 ve 67 'nin sentezi	56
Şekil 4.42.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (66)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	57
Şekil 4.43.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (66)'nin ¹³ C NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	57
Şekil 4.44.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (67)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	58
Şekil 4.45.	Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (67)'nin ¹³ C NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	59
Şekil 4.46.	Bileşik 69 ve 70 'in sentezi	59
Şekil 4.47.	<i>Exo</i> -etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (69)'un ¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) spektrumu ..	61
Şekil 4.48.	<i>Exo</i> -etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (69)'un ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu ..	61

Şekil 4.49.	<i>Endo</i> -etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (70)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu ..	62
Şekil 4.50.	<i>Endo</i> -etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (70)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu ...	62
Şekil 4.51.	3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (71)'in sentezi	63
Şekil 4.52.	3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (71)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	64
Şekil 4.53.	3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (71)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	64
Şekil 4.54.	3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (72)'nin sentezi	65
Şekil 4.55.	3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (72)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu ...	66
Şekil 4.56.	3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (72)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	66
Şekil 4.57.	3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (73)'ün sentezi	66
Şekil 4.58.	3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (73)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	67
Şekil 4.59.	3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (73)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	68
Şekil 4.60.	3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (74)'ün sentezi	68
Şekil 4.61.	3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (74)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	69
Şekil 4.62.	3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (74)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	70

Şekil 4.63.	3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)'in sentezi	70
Şekil 4.64.	3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	71
Şekil 4.65.	3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	71
Şekil 4.66.	(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (76)'nin sentezi	72
Şekil 4.67.	(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (76)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	73
Şekil 4.68.	(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (76)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	74
Şekil 4.69.	(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin bileşiği (77)'nin sentezi	74
Şekil 4.70.	(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin bileşiği (77)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	75
Şekil 4.71.	(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin bileşiği (77)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	76
Şekil 4.72.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)'in sentezi	77
Şekil 4.73.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	78

Şekil 4.74.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	78
Şekil 4.75.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (79)'un sentezi	78
Şekil 4.76.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (79)'un ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	79
Şekil 4.77.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (79)'un ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	80
Şekil 4.78.	Bileşik 80 ve 81 'in sentezi	80
Şekil 4.79.	Bileşik 80 ve 81 izomer karışımının ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	81
Şekil 4.80.	Bileşik 80 ve 81 izomer karışımının ¹³ C NMR(75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	81
Şekil 4.81.	Bileşik 78 ve 82 izomer karışımının sentezi	82
Şekil 4.82.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	83
Şekil 4.83.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	83
Şekil 4.84.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6S*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (82)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu ...	84
Şekil 4.85.	(3aR*, 4S*, 5S*, 6S*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (82) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	85
Şekil 4.86.	<i>N</i> -(Benzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (84)'ün sentezi	85

Şekil 4.87.	<i>N</i> -(Benzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (84) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	86
Şekil 4.88.	<i>N</i> -(Benzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (84) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	86
Şekil 4.89.	<i>N</i> -(4-metoksibenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (85)'in sentezi	87
Şekil 4.90.	<i>N</i> -(4-metoksibenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (85)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	88
Şekil 4.91.	<i>N</i> -(4-metoksibenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (85)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	88
Şekil 4.92.	<i>N</i> -(4-nitrobenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (86)'nın sentezi	88
Şekil 4.93.	<i>N</i> -(4-nitrobenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (86)'nın ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	89
Şekil 4.94.	<i>N</i> -(4-nitrobenzilidin)- <i>N'</i> -fenilhidrazin (86)'nın ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	89
Şekil 4.95.	<i>N</i> -fenilbenzohidrazon klorür (89)'un sentezi	90
Şekil 4.96.	<i>N</i> -fenilbenzohidrazon klorür (89)'un ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	91
Şekil 4.97.	<i>N</i> -fenilbenzohidrazon klorür (89)'un ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	91
Şekil 4.98.	<i>N</i> -4-metoksi- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (90)'in sentezi	92
Şekil 4.99.	<i>N</i> -4-metoksi- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (90)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	93
Şekil 4.100.	<i>N</i> -4-metoksi- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (90)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	93
Şekil 4.101.	<i>N</i> -4-nitro- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (91)'in sentezi	93
Şekil 4.102.	<i>N</i> -4-nitro- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (91)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	94
Şekil 4.103.	<i>N</i> -4-nitro- <i>N'</i> -fenilbenzohidrazon klorür (91)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	95
Şekil 4.104.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (92)'nin sentezi	95

Şekil 4.105.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (92)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	96
Şekil 4.106.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (92)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	97
Şekil 4.107.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (93)'ün sentezi	97
Şekil 4.108.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (93)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	98
Şekil 4.109.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (93)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	99
Şekil 4.110.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (94)'ün sentezi .	99
Şekil 4.111.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (94)'ün ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	100
Şekil 4.112.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (94)'ün ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	100
Şekil 4.113.	(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metano indazol (95)'in sentezi	101
Şekil 4.114.	(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metano indazol (95)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	102
Şekil 4.115.	(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (96)'nın sentezi	102

Şekil 4.116.	(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (96)'nın ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	103
Şekil 4.117.	(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (96)'nın ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	104
Şekil 4.118.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (97)'nin sentezi	104
Şekil 4.119.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (97)'nin ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	105
Şekil 4.120.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (97)'nin ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	106
Şekil 4.121.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (98)'in sentezi	106
Şekil 4.122.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (98)'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	107
Şekil 4.123.	(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (98)'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	107
Şekil 5.1.	Katılma ürünleri 58-61 sadece tek bir izomer ürün	108
Şekil 5.2.	Bileşik 58 'in ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) spektrumu	109
Şekil 5.3.	Bileşik 58 'in ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃) spektrumu	109
Şekil 5.4.	Bileşik 58 'in COSY-I spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	110
Şekil 5.5.	Bileşik 58 'in COSY-II spektrumu (400 MHz, CDCl ₃)	110

Şekil 5.6.	Bileşik 59 'un ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu	111
Şekil 5.7.	Bileşik 59 'un ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu	111
Şekil 5.8.	Bileşik 59 'un COSY-I spektrumu (400 MHz, CDCl_3)	112
Şekil 5.9.	Bileşik 59 'un COSY-II spektrumu (400 MHz, CDCl_3)	112
Şekil 5.10.	Bileşik 58 'in moleküler yapısı (Termal elipsoitler %40 olasılık seviyesinde çizildi.)	113
Şekil 5.11.	Karben katılma ürünleri (14 , 15 , 16)	114
Şekil 5.12.	İzomerler 62-67 ürünleri	114
Şekil 5.13.	Katılma ürünleri 58-61 ile 62 , 64 , 66 ve 63 , 65 , 67 'nin yapılarında etkiler (W etkileşimleri veya γ -gauche)	115
Şekil 5.14.	Siklopropan halkası dahil bazı bileşiklerde 101-104 γ -Gauche etkileri	116
Şekil 5.15.	Bileşikler (a) 62 , (b) 64 ve (c) 65 'in moleküler yapısı (Termal elipsoitler% 40 olasılık seviyesinde çizildi.)	117
Şekil 5.16.	69 ve 70 izomerik aromatik katılma ürünleri	118
Şekil 5.17.	Bileşik 69 'un moleküler yapısı (Termal elipsoitler% 30 olasılık seviyesinde çizildi.)	118
Şekil 5.18.	Katılma ürünleri 71-73 sadece tek izomer ürün	119
Şekil 5.19.	Dikatılma ürünü 74 sadece tek izomer ürün	119
Şekil 5.20.	Katılma ürünü 74 'ün izomerinin yapısı	120
Şekil 5.21.	Katılma ürünü 75 'in sadece tek bir izomerik ürün	121
Şekil 5.22.	Katılma ürünü 75 izomerinin yapısı	121
Şekil 5.23.	76 ve 77 aromatik katılma ürünleri	122
Şekil 5.24.	Bileşik 72 'nin fotokimyasal brominasyon ürünleri	123
Şekil 5.25.	Bileşik 78 'in W etkileşimi	123
Şekil 5.26.	Bileşik 82 'nin yapısı	124
Şekil 5.27.	Bileşik 82 'nin moleküler yapısı (Termal elipsoitler % 30 olasılık seviyesinde çizildi.)	124
Şekil 5.28.	Monoizoksazolin türevlerinin oda sıcaklığındaki brominasyonu	125

Şekil 5.29.	Bileşik 71 ve 79 'un yapısı	125
Şekil 5.30.	Bileşik 79 'un moleküler yapısı (Termal elipsoitler% 30 olasılık seviyesinde çizildi.)	126
Şekil 5.31.	Bileşik 79 'un ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrumu	126
Şekil 5.32.	Bileşik 79 'un ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrumu	127
Şekil 5.33.	Bileşik 79 'un COSY spektrumu (400 MHz, CDCl_3)	127
Şekil 5.34.	Katılma ürünleri 93-95 'in sadece tek bir izomer ürün	128
Şekil 5.35.	Monopirazolin katılma ürünleri 95-96 tek bir izomer ürün	129
Şekil 5.36.	Aromatik katılma ürünleri 97-98 tek bir izomer ürün	129



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1.	Azot ve oksijen merkezli alil (bükülmüş) anyon tipi 1,3-dipoller	12
Tablo 2.2.	Nitril ve diazonyum grubu içeren propargil-allenil (doğrusal) anyon tipi 1,3-dipoller	12
Tablo 3.1.	Kullanılan cihazlar	29
Tablo 5.1.	Katılma ürünleri 62-67 'nin bazı NMR verileri	115

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Norbornadien, Benzonorbornadien, Karben reaksiyonu, Diels-Alder reaksiyonu, *Invers*-Diels Alder reaksiyonu, brominasyon

Bu çalışmada, sentetik açıdan önemli olan benzonorbornadien (**1**) ve norbornadien (**2**) bileşikleri dienofil olarak alındı. Bazı aldehitlerden (**50-56**) çıkılarak elde edilen ilgili benzaldoksimler (**51** ve **57**) NaOCl varlığında dienofiller **1** ve **2** ile ayrı ayrı tepkimelerinden katılma ürünleri (**58-61**) saf olarak elde edildi.

Norbornadiene (**2**) etildiazoasetat (**11**) Pd(OAc)₂ varlığında tepkimeleri yapıldı ve katılma ürünleri **14** ve **15** bileşikleri karışım olarak elde edildi. Karışımdan her bir ürün ayrılamadığından, karışım olarak ayrı ayrı benzaldoksim **51**, **53** ve **57**'ler ile tepkimeleri yapıldı ve katılma ürünleri **62-67** elde edildi. Ayrıca, **14** ve **15**'in karışımına 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) katılarak, aromatik ürünler **69** ve **70** elde edildi. Nitril oksitlerin tepkimelerinden elde edilen **62-67** ve **69**, **70** katılma ürünlerinde γ -Gauche etkisi tartışıldı. Norbornadiene (**2**), ayrı ayrı **53**, **55** ve **57**'den oluşan birer ekivalent nitril oksitlerin katılmasıyla monoizaksazol ürünleri **71-73** ile **53** ve **55**'den oluşan nitril oksitlerin ikişer ekivalent katılmasıyla da diizaksazol ürünleri **74** ve **75** (tek bir ürün) elde edildi. Tüm siklokatılma reaksiyonlarında *exo* seçiciliğin olduğu görülmüştür.

Monoizaksazol katılma ürünleri olan **71** ve **72**'nin 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) ile tepkimesinden katılma ürünleri **76** ve **77** elde edildi. Ayrıca, monoizaksazol katılma ürünleri olan **71-73**'ün oda sıcaklığında bromlanmasıyla katılma ürünleri **78**, **79** tek bir izomerik ürün olarak elde edilirken **80** ve **81** izomer karışımı olarak elde edildi. Monoizoksazol ürün **72**'nin fotobrominasyonu sonucu iki izomerik ürün **78** ve **82** elde edildi.

N-Fenil hidrazon klorür bileşikleri **89-91** sırayla ilgili aldehit (**50**, **52**, **56**) ve *N*-fenilhidrazin bileşiklerinden (**84-86**) sentezlendi. *N*-Fenil hidrazon klorür bileşiklerinin baz varlığında norbornadien ve benzonorbornadienle tepkimelerinden ilgili mono katılma ürünleri **92-96** elde edildi. Bu ürünlerden **95** ve **96**'nın dien **68** ile tepkimelerinden dikatılma ürünleri **97** ve **98** elde edildi. Bu ürünler de *exo*-seçicilikle seçicilikle oluşmuştur.

INVESTIGATION OF BENZONORBORNADIEN AND NORBORNADIEN PARTICIPATION REACTIONS

SUMMARY

Keywords: Norbornadien, Benzonornbornadien, Carben reaction, Diels-Alder reaction, Invers-Diels Alder reaction, bromination

In this study, synthetically important benzonornbornadiene (**1**) and norbornadiene (**2**) compounds were taken as dienophil. The corresponding benzaldoximes (**51** and **57**) obtained from some aldehydes (**50-56**) were obtained in the form of pure products (**58-61**) from the separate reactions of dienophils **1** and **2** in the presence of NaOCl.

Norbornadiene (**2**) was reacted in the presence of ethyldiazoacetate (**11**) Pd(OAc) **2** and the compounds of adducts **14** and **15** were obtained as a mixture. Since each product could not be separated from the mixture, the mixture was reacted separately with benzaldoxime **51**, **53** and **57**, to give the addition products **62-67**. Further, 3,6-di-(2-pyridyl)-s-tetrazine (**68**) was added to the mixture of **14** and **15** to give aromatic products **69** and **70**. The effects of γ -Gauche on the addition of **62-67** and **69**, **70** products obtained from the nitrile oxydyl reactions were discussed. Norbornadiene (**2**), diacidase products **74** and **75** (single product) were obtained by two equivalents of nitrile oxides consisting of monoizaxazole products **71-73** and **53** and **55**, respectively, by the addition of an equivalent of nitrile oxides of **53**, **55** and **57**. All cyclochemical reactions have been shown to be exo selectivity.

The reaction products of monoisoxazole adducts **71** and **72** with 3,6-di-(2-pyridyl)-s-tetrazine (**68**) were obtained as **76** and **77**. Furthermore, by the bromination of monoisoxazole adducts **71-73** at room temperature, the adducts **78**, **79** were obtained as a single isomeric product, while **80** and **81** were obtained as a mixture of isomers. As a result of the photobromination of the monoisoxazole product **72**, two isomeric products **78** and **82** were obtained.

N-Phenyl hydrazone chloride compounds **89-91** were synthesized from the corresponding aldehyde (**50**, **52**, **56**) and *N*-phenylhydrazine compounds (**84-86**), respectively. The reaction of *n*-phenyl hydrazone chloride compounds with norbornadiene and benzonornbornadiene in the presence of base yielded the corresponding mono-additive products **92-96**. From these products **95** and **96** with diene **68** reaction products **97** and **98** were obtained. These products have also been selected with exo-selectivity.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Moleküllerin sentezi için yeni metodolojilerin geliştirilmesi sentetik organik kimyada ön plandadır. Siklokatılma reaksiyonları, organik kimyada hem sentetik hem de mekanistik açıdan önemlidir. Bir siklokatılma reaksiyonu, iki veya daha fazla konjuge π sistemi arasında iki veya daha fazla σ bağının uyumlu oluşumunu içerir. Diels-Alder (DA) reaksiyonları ve 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarındaki (1,3-DC) temel prensiplerin güncel anlayışı, teori ve deney arasındaki verimli bir etkileşimden kaynaklanmıştır (Padwa, 1984; Padwa, 1991; Wasserman, 1965; Fleming, 1999). Tarihsel olarak 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları heterosiklik bileşiklerin sentezinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Padwa ve Pearsoon, 2003) ve şu anda ilaç keşfi (Krasinski ve ark., 2005) kimyasal biyoloji (Seo ve ark., 2004) ve hatta materyal kimyası (Speers ve ark., 2003; Collman ve ark., 2004) gibi birçok kimya alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Siklokatılma reaksiyonlarından karben reaksiyonu, siklopropan üretmek için kullanılır. İşlevselleştirilmiş siklopropanlar, görülmemiş sentetik potansiyele sahip yapı taşlarıdır. Ayrıca, basit fonksiyonel grupları (hidroksi-, amino-, karboksilik-, 1-hidroksi-karboksilik veya 1-amino-karboksilik asitler, nükleositler...) taşıyan doğal veya sentetik siklopropanlar, antibiyotiklerden geniş bir yelpazede biyolojik özelliklere sahiptirler. Bu özellikler antiviral, antifungal, insektisidal, hormonal, nörokimyasal, kanserojen ya da antitümöral aktiviteler, bitki büyüme ve meyve olgunlaşma kontrolleri, enzim ve glukoneojenez inhibisyonları şeklinde sıralanabilir. Bir siklopropan halkasından etkilenen çeşitli biyolojik özelliklerden sorumlu mekanizmalar açık bir şekilde anlaşılmıştır (Boverie ve ark., 1997).

Bu nedenle siklopropanlı bileşiklerin ve türevlerinin sentezi önem arz etmektedir. Norbornadienin (2) siklopropanlı türevlerinin sentezi literatürde sınırlı sayıda kalmıştır.

Bilindiği gibi sentetik stratejilerde en önemli ve öncelikli hedef, istenilen grubun istenilen konuma (tercihen-seçici olarak) bağlanmasını sağlayabilmektir. Benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2) ve yapısı uygun ve seçici olarak çoklu işlevselleştirme yolları açabilir. Norbornadien (2) birden fazla işlevsel grubun bir araya getirilmesine olanak sağlayabilen bir moleküldür. Benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2) molekülleri, katılma reaksiyonları ile istediğimiz grubu tercihen ve seçici olarak istediğimiz bölgeye bağlanmasını sağlayacaktır.

Konuya bu açıdan bakılınca, geliştireceğimiz metodolojiler, birçok biyolojik aktif bileşik içinde yapıtaş olabilecek türevlerin sentezi için çok yönlü imkanlar sunabilir. Bu bağlamda bu çalışmanın oldukça özgün olduğu düşünülmektedir.

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Siklokatılmalar

Organik kimya disiplini, büyük oranda istenen bileşiklerin sentezi için kimyasal yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanması ile ilgilidir. Bu bilimin geniş bir bölümü, bilinen yapılara sahip ürünler üretmede sentetik bir araç olarak siklokatılmaların kullanılması üzerine odaklanmıştır. Siklokatılmalar, modern sentetik organik kimyada gittikçe daha önemli ve çok yönlü hale gelmiştir. Bu gerçekler, siklokatılmaların bugün yeni ürünler yaratmada kullanılan en güçlü yöntemlerden biri olmasına izin vermiştir (Carruthers, 1990).

Siklokatılma reaksiyonları birçok öngörülebilir regio- ve stereo-kontrol ile ilerlediğinden, bilinen stereokimyaya sahip bileşikler oluşturmak için, kullanılan en yaygın reaksiyonlardan biri olmuştur (Lautens ve ark., 1996).

Huisgen'e göre bir siklokatılma reaksiyonu aşağıdaki gereklilikleri yerine getirmek zorundadır (Huisgen, 1968). Siklokatılmalar, σ -bağlarının sayısının arttığı halka kapanmalarıdır. Siklokatılmalar, küçük moleküllerin veya iyonların yok edilmesi ile bağlantılı değildir. Eğer bir molekül, iskeletinde gerekli sayıda π bağı (retro katılmalar için σ bağları) içeriyorsa, siklokatılmalar moleküler içi de olabilir. İki bileşen birleştiğinde yalnızca halka oluşumuna yol açan reaksiyon basamağı bir siklokatılma değildir. Siklokatılma ürünleri kararlı (stabil) ya da izole edilebilir olmayabilir, ancak siklokatılma ürünleri en azından ara maddeler şeklinde olmalıdır.

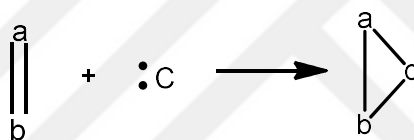
Genel olarak, bir siklokatılma reaksiyonu, her biri bir veya daha fazla konjuge çift bağ içeren iki molekülün birleşimidir. Onların π orbitalleri üst üste gelir ve siklokatılma meydana gelir.

2.2. 1,1-, 1,2-, 1,3-, ve 1,4-Siklokatılma Reaksiyonları

1,1-, 1,2-, 1,3-, ve 1,4-siklokatılma reaksiyonları, sırasıyla üç, dört, beş ve altı üyeli halkaların sentezinde yoğun bir şekilde kullanılır. Bu tepkimeler, sırayla 1+2 şeletropik, 2+2, 2+3 ve 2+4 (Diels-Alder) siklokatılma tepkimeleri olarak da adlandırılır. 19. yüzyılın başlarından beri bu reaksiyonlar bilinmektedir ve bu siklokatılma reaksiyonlarının mekanizmalarının açıklanmasında ilerlemeler kaydedilmiştir.

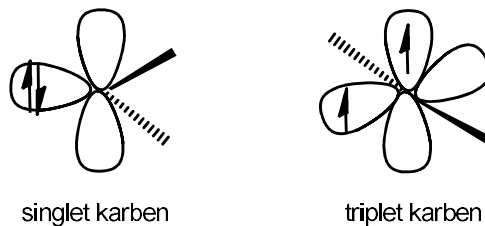
2.2.1. 1,1-Siklokatılma reaksiyonu

Karbenler, alkenlerin varlığında üretildiği zaman, siklopropan türevleri elde etmek için bir 1,1-siklokatılma reaksiyonuna uğrar (Kirmse, 1964), (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Genel karben katılması

Karbenler, altı valans elektronunu içeren iki değerli karbon ara maddeleri olarak tanımlanır. Elektronların dört tanesi bağ elektronlarıdır ve iki elektron bağ yapmamıştır. Karbenler, elektronik yapıları bakımından incelendiğinde iki kısma ayrılır. Bunlar singlet ve triplet karbenlerdir (Şekil 2.2.). Singlet karbenler, sp^2 hibritleşmesine sahiptir ve bağlanmayan iki elektron antiparalel spine sahiptir ve diğer 2p orbitalini boş bırakarak, bir 2p orbitalini işgal ederse, sonuçtaki karben singlet durumundadır. Triplet karbenler ise sp hibritleşmesine sahiptir ve bağlanmayan iki elektron paralel spine sahip olduğunda ve bağlanmayan 2p orbitallerin her biri bir elektron içerdiğinde, karben triplet bir durumdadır (Kirmse, 1964; Skell,1985).



Şekil 2.2. Singlet ve triplet karbenlerin elektronik yapısı

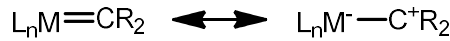
Katılma türü, tepkimeye giren karbenin singlet veya triplet durumunu yansıttığı düşünülmektedir. Singlet ve triplet karbenler, elektronların p orbitallerine dağılımlarındaki farklılıklara göre farklı reaksiyonlar gösterirler. Triplet karbenler, diradikaller gibi davranış gösterdiğinden genellikle reaksiyonları radikalik reaksiyonlardır. Singlet karbenler, boş bir orbital ve eşleşmemiş iki elektron çiftine sahip olduğu için bir elektrofil olarak aynı zamanda da bir nükleofil olarak davranabilir. Singlet karbenin reaksiyondaki durumu, reaksiyon vereceği bileşiğe ve bu bileşiğe bağlı fonksiyonel gruplara göre değişir (Moss, 1980).

Karbenler, reaktivliklerine göre elektrofilik, ambifilik veya nükleofilik karbenler olarak sınıflandırılır (Von ve Henderson, 1958). Diklorokarben gibi bir elektrofilik karben, elektronca zengin alkenler ile reaksiyona girerken dimetoksikarben gibi nükleofilik bir karben elektronca eksik olan alkenler ile reaksiyona girer. Ambifilik karbenler hem elektron eksikliği bulunan hem de elektronca zengin alkenlerle reaksiyona girerler (Von ve Henderson, 1958; Ishiwaka ve ark., 2000).

2.2.1.1. Metal karben dönüşümleri için katalitik yöntemler

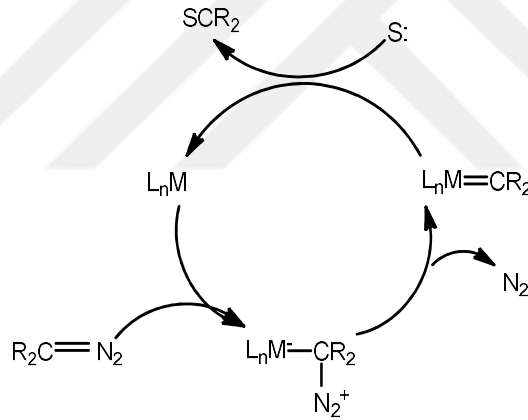
Karbenler ve karben türevlerini elde etmek için birçok yöntem vardır. Bunlardan biri diazo bileşiklerinden metal iyon katalizörleri, fotoliz ya da termoliz ile karben elde edilmesidir. Organik diazo bileşiklerinin karbenoit dönüşümleri için sentetik kullanımı son yıllarda yeni geçiş metali katalizörlerinin geliştirilmesi ve bunların uygulanması için etkili stratejilerin dizayn edilmesi sonucunda bir rönesans geçirmiştir. Katalitik metotlar, termal ve fotokimyasal planları tamamlamış ve siklopropanasyon, dipolar katılmalar, katılmalar için verimli prosedürler ortaya çıkmıştır (Doyle, 1986).

Başlangıçta Yates tarafından önerilen “geçiş metali katalizörlerinin geçici elektrofilik metal karben üretmek için diazo bileşikleriyle reaksiyona girdiğine dair” genel bir görüşü vardır (Yates, 1952). Geçiş metali bileşiklerinin katalitik aktivitesi metal merkezlerinde koordinasyon doymamışlığına bağlıdır ve bu da elektrofiller olarak diazo bileşikleri ile reaksiyona girmelerini sağlar. Elektrofilik katılma, N_2 (dinitrojen) kaybına ve metal-stabilize karbenin üretimine neden olur (Şekil 2.3.). Metal karben kompleksleri $L_nM=CR_2$ şeklinde gösterilebilir.



Şekil 2.3. Elektrofilik metal-karben (metal stabilize karben)

Karben varlığının elektronca zengin bir alt tabakaya aktarılması katalitik çevrimi tamamlar (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Geçiş-metal katalizli çevrim

Katalitik yöntemler, diazo karbonil bileşikleri kullanıldığında en etkilidir ancak sınırlı sayıda daha az stabil diazo bileşiği ile olan uygulamalar onların genel olarak karbenoit öncülleri olarak uygunluklarını belirtir. Katalitik reaksiyonlar için sentetik olarak yararlı olan alternatif karbenoit kaynakları şu anda mevcut değildir (Doyle, 1986).

Daha önce yapılan incelemelerde diazo karbonil bileşiklerinin kimyası vurgulanmış ve 1974 yılında Marchand ve Brockway tarafından diazo bileşiği olan moleküler yapılar için metal karbenlerin benzersiz önemi tartışılmıştır (Marchand ve Brockway,

1974). Katalitik siklopropanasyon reaksiyonlarının kısmi incelemeleri de ortaya çıkmıştır (Wenkert, 1980; Wenkert, 1980; Doyle, 1985).

2.2.1.2. Karbenoit transformasyonları için katalizörler

Diazo bileşiklerinin ayrışmasında metal katalizör yaklaşık 100 yıldır bilinmektedir (Silberrad ve Roy, 1906). Yates daha önce metalik bakırın diazo karbonil bileşiklerinden N_2 kaybı ile katıldığını ve sonuçta ortaya çıkan karbenin bakır yüzeye bağlı kaldığını ileri sürmüştür. Karbenoit formalizmi genel olarak kabul edilmesine rağmen, bu reaksiyonlardaki katalitik olarak aktif türlerin doğası tartışılmıştır (Dave ve Warnhoff, 1970). Katalizör olarak aktif türlerin gerçek kimliğine ilişkin belirsizlik sağlayan metallere orjinal bir şekilde bağlanmış ligandlarla karbenoit reaksiyonları ve reaksiyon karışımlarının metalik oluşumu ve fiziksel görünümündeki değişiklikler bu asenkron dönemde gözlemlenmiştir (Doyle, 1986).

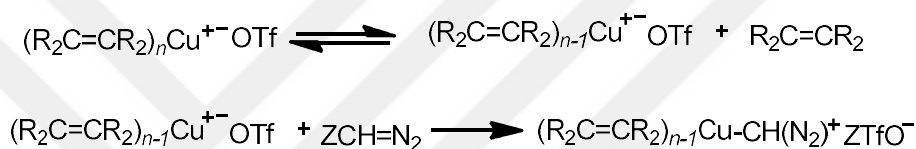
Salomon ve Kochi, karbenoit dönüşümlerindeki bakır katalizinin temel anlayışını büyük ölçüde etkileyen bir referans makale yayınladılar. Bakır triflatın (triflat = triflorometansülfonat, OTf) diazo bileşikleri ile olefinlerin siklopropanasyonu için çok aktif bir katalizör olduğunu ve diazo bileşiklerinin bakır(II)'yi bakır(I)'e indirgenmesine neden olduğunu keşfettiler (Salomon ve Kochi, 1973).

Bu son keşif Wittig ve Schwarzenbach tarafından daha önce yapılan gözlemle tutarlıydı, bakır(II) klorür diazo bileşikleri ile bakır(I) klorüre indirgenmiş ve bakır(II) yerine bakır(I)'in, karbenoit dönüşümlerinde aktif katalizör olduğu sonucuna varılmıştır (Wittig ve Schwarzenbach, 1961). Bununla birlikte, bakır(I) triflatın işlenmesi nispeten zordur (Salomon ve Kochi, 1973). Bakır(II) triflat, uygun şekilde hazırlanır (Salomon ve ark., 1975) ve diazo bileşikleri ile *in situ* indirgenir. Bakır(I) katalizörü, tercihen diazo bileşiklerinin karbojen dönüşümleri için kullanılır.

Nozaki'nin $Cu(acac)_2$ ve Kochi'nin karbenoit reaksiyonları için bakır triflat gelişimi raporu arasında, potansiyel olarak etkin birçok homojen katalizör araştırılmıştır, ama

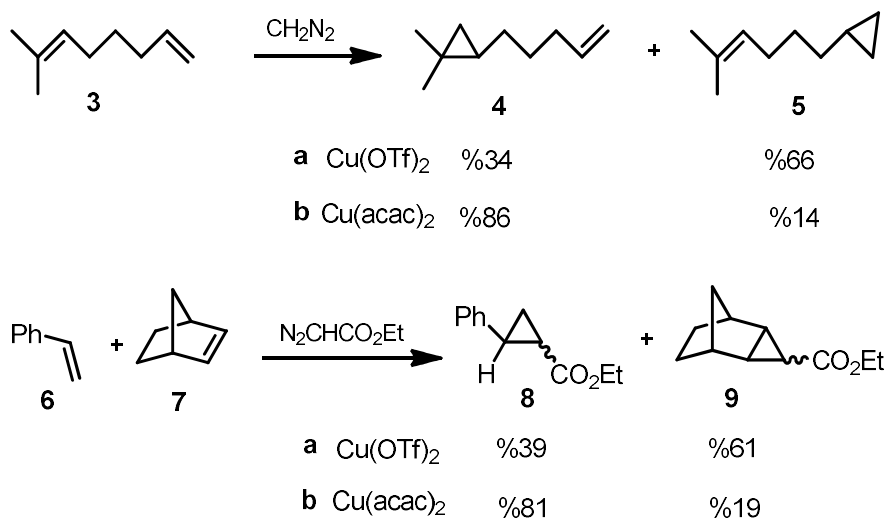
hiçbiri sentetik avantajı ya da benzersiz mekanistik anlayışı açığa çıkarma vaadinden daha da ileri gitmemiştir (Armstrong, 1966; Bogdanović ve ark., 1966).

Bakır(I) triflatın alkenler ile koordinasyon yeteneği, geleneksel malzeme olarak kullanılan diğer bakır katalizörlerinden ayrılmıştır (Salomon ve Kochi, 1973; Salomon ve Kochi, 1974; Wallraff ve ark., 1983). Bir alken varlığında diazo bileşiklerinden N_2 kaybı oranı, alken konsantrasyonunun, katalitik olarak aktif bakır(I) türlerinin diazo bileşiğine elektrofilik olarak katılmasından önce geldiğini öne süren alken konsantrasyonuna ters orantılıdır ($n \geq 2$), (Salomon ve Kochi, 1973), (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Bakır(I) triflatın alkenler ile koordinasyonu

Siklopropanasyondaki seçicilik karşılaştırmaları (Anciaux ve ark., 1980), olefin kompleksleri oluşturabilen katalizörlerin, tercihen daha az süstitüe edilmiş çift bağda karbenoit ilavesini teşvik ettiğini göstermiştir. $Cu(OAc)_2$ gibi olefin kompleksleri oluşturmayanlar ise daha fazla süstitüe edilmiş çift bağa ilave edilmesini tercih ederler (Şekil 2.6.).



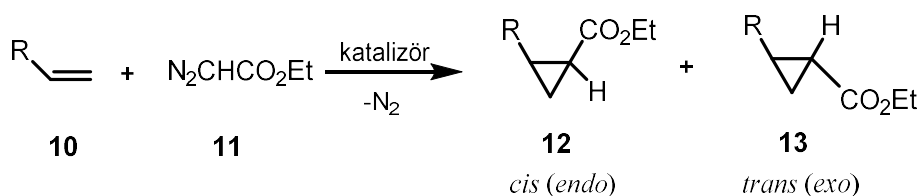
Şekil 2.6. Siklopropanasyondaki seçicilik karşılaştırmaları

Karbenoit dönüşümleri için bakır katalizörlerine alternatif olarak, paladyum(II) asetat ve rodyum(II) asetat, 1970'li yılların başlarında tanıtıldı (Paulissen ve ark., 1972; Paulissen ve ark., 1973; Hubert ve ark., 1976). Bu katalizörler birbirlerinden olefinleri koordine etme yetenekleri ile ayırt edilebilirdi (Anciaux ve ark., 1980).

Karboksi reaksiyonları için etkili olan paladyum katalizörleri arasında paladyum(II) asetat (Paulissen ve ark., 1972; Anciaux ve ark., 1980) ve paladyum(II) klorür (Nakamura ve ark., 1978; Doyle ve ark., 1984) bulunur. Katalizörler ile benzerlikleri not edilmiştir ve paladyum(II) bileşiklerinin olefin kompleksleri oluşturma yeteneği iyi bilinmektedir (Hartley, 1973; Wakatsuki ve ark., 1972; Baenziger ve ark., 1965; Harvilchuck ve ark., 1969).

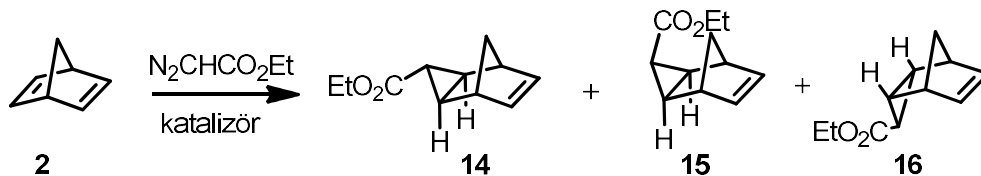
Karbenlerin diazo bileşiklerinden alkenlere doğrudan transferi muhtemelen en çok siklopropanlara yol açar. Bu reaksiyon geçiş metalleri ile katalizlenir ve çeşitli metal komplekslerinin kullanımı tarif edilmiştir (Mass, 1987; Tokunah ve ark., 1996).

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve PdCl_2 katalizörleri de dahil olmak üzere paladyum komplekslerinin, diazometan ve etil diazoasetatın, α,β -doymamış ketonlar ve esterler ile gergin aril ve alkil süstitüe alkenleride içeren hem elektron bakımından zengin hem de elektron bakımından eksik olefinler ile reaksiyona girme eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Paulissen ve ark., 1972; Anciaux ve ark., 1980). Diazoasetatın hızlandırılmış olarak eklenmesi, diazoasetatın daha yüksek miktarlarda karben dimerleri (dietil maleat ve dietil fumarat) ile ayrışmasına neden olmuştur. Tüm durumlarda, ester siklopropanın başarılı oluşumu, *cis* (*endo*) ve *trans* (*exo*) izomerlerinin bir karışımı ile sonuçlanmıştır (Şekil 2.7.), (Boverie ve ark., 1997).



Şekil 2.7. *Cis* (*endo*) ve *trans* (*exo*) izomerlerin oluşumu

Norbornadienin (**2**) diazo bileşiği olan N_2CHCO_2Et (**11**) ile $PdCl_2$, Cu ve CuCN katalizör reaksiyonlarının sırasıyla iki (**14** ve **15**), üç (**14**, **15** ve **16**) ve iki (**14** ve **16**) ürünleri verdiğini bildirmişlerdir (Krimse ve Olbrich, 1975; Sauers ve Sonnet, 1964; Alupei ve ark., 2004), (Şekil 2.8.).

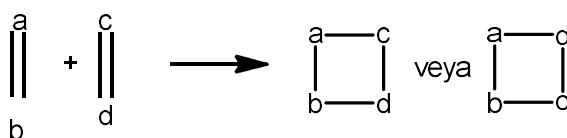


Şekil 2.8. Diazo bileşiğinin 1,1-siklokatılması

1,1-siklokatılmalarının birçoğu stereospesifik *cis* (*endo*) katılmalarıdır. Karben üretimindeki şartlar değiştirilerek *trans* (*exo*) siklokatılmalarda gerçekleştirilebilir.

2.2.2. 1,2-Siklokatılma reaksiyonu

Dört üyeli halka yapısını oluşturmak üzere alkenlerin 1,2-siklokatılma reaksiyonları kinetik ya da fotokimyasal yolla gerçekleşmiş olabilir (Şekil 2.9.), (Kan, 1966). Tepkime ara maddesi dönüşümlü olarak bir diradikal veya dipol olarak önerilmiştir.

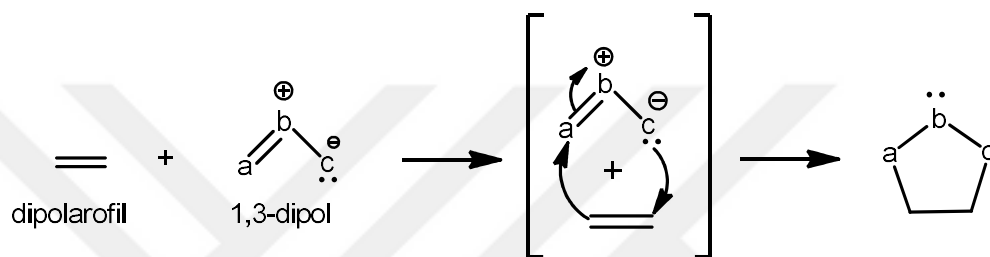


Şekil 2.9. Genel 1,2-siklokatılması

2.2.3. 1,3-Siklokatılma reaksiyonu

Beş üyeli heterosikliklerin sentezinde 1,3-siklokatılma reaksiyonu yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Yaygın olarak Huisgen'in siklokatılması olarak bilinen 1,3-dipolar döngü yükü organik kimyada, $3+2 \rightarrow 5$ 'lik siklokatılma formatını takip eden yüksüz beş elemanlı heterosikliklerin yapımını içeren belirgin bir reaksiyondur (Padwa, 1984).

1,3-Dipolar siklokatalıma kavramı ve gelişimi, 1960'lı yıllarda Rolf Huisgen ve arkadaşları tarafından yapılan muazzam araştırmaların sonucudur. 1,3-Dipolar siklokatalıma, dipolarofilin iki π elektronu ve 1,3-dipolün dört elektronunun, beş üyeli heterosiklik yapısının oluşumunda perisiklik bir şekilde katkıda bulunduğu 1,3-dipol ve dipolarofilin füzyonu olarak tanımlanır (Huisgen, 1963; Huisgen, 1963; Huisgen ve ark., 1964; Huisgen, 1968; Huisgen, 1976). Dipollerin eklediği alken ve alkin fonksiyonları dipolarofiller olarak adlandırılır. Dipolarofiller süstitüe edilmiş alkenler veya alkinler olabilir (Gilchrist ve ark., 1971), (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. Genel 1,3-dipolar siklokatalıması

Bu reaksiyon, formal yüke sahip olan bir reaktant veya ara ürün vasıtasıyla ilerler. Bu tepken (reaktant) ya da ara ürünler yani 1,3-dipoller, dört π -elektronunun üç atomlu yapıya sıkıştırılması ile meydana gelen yapılardır (Padwa ve ark., 1991).

1,3-Dipoller, basit bir şekilde allil (bükülmüş) ve propargil-allenil (doğrusal) olarak iki kısma ayrılır (Gothelf ve Jorgensen, 1998), (Şekil 2.11.).



Şekil 2.11. Allil tip 1,3-dipol (a) ve propargil-allenil tip 1,3 dipol (b)

Yapıları içinde karbon, oksijen ve azot atomlarının bir kombinasyonunu içeren çok çeşitli dipoller vardır. 1,3-Dipollerin yapısındaki a, b ve c atomları karbon, azot ve oksijenle sınırlanırsa, Tablo 2.1. ve Tablo 2.2.'de verildiği gibi 1,3-dipoller sınıflandırılabilir (Tablo 2.1. ve 2.2.).

Tablo 2.1. Azot ve oksijen merkezli alil (bükülmüş) anyon tipi 1,3-dipoller

Azot Merkezli		Oksijen Merkezli	
	Nitron		Karbonil Ylid
	Azometin İmin		Karbonil İmin
	Azometin Ylid		Karbonil Oksit
	Aziimin		Nitros İmin
	Azoksi Bileşiği		Nitros Oksit
	Nitro Bileşiği		Ozon

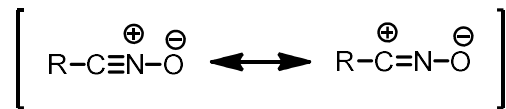
Tablo 2.2. Nitril ve diazonyum grubu içeren propargil-allenil (doğrusal) anyon tipi 1,3-dipoller

Nitril		Diazonyum	
	Nitriloksit		Diazoalkan
	Nitril İmin		Azid
	Nitril Yild		Nitroz Oksit

2.2.3.1. Nitril oksitler ve nitril iminler

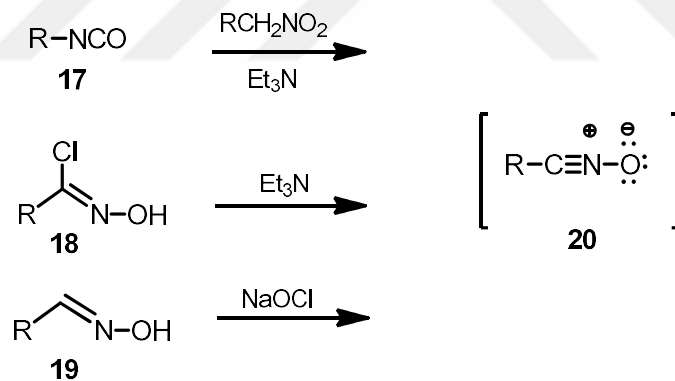
Nitril oksitler, geometrik olarak doğrusal olan propargil/allenil tip 1,3-dipollerdir. Fonksiyonel grup, bir karbon atomuna ve bir terminal oksijen atomuna üçlü bağ ile

bağlanmış bir merkezi azot atomundan oluşur (Carruthers, 1990). Nitril oksit, Şekil 2.12.'de verilen rezonans yapılarında görüldüğü gibi 1,3-dipol karakterine sahiptir (Mukaiyama ve Hoshino, 1960), (Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Nitril oksitin rezonans yapısı

Nitril oksit hazırlanmasında birçok yöntem kullanılmaktadır (Şekil 2.13.). Bunlardan biri, Mukaiyama'nın nitroalkan ve izosiyanatlar kullanılarak yapılan yöntem ile gerçekleştirilir (Mukaiyama ve Hoshino, 1960; Kantorowski ve ark., 1998). İkinci olarak, hidroksil klorürlerden hidroklorik asitin baz kaynaklı eliminasyonu ile elde edilmesi ve iki fazlı koşullar altında oksimler ve beyazlatıcı kullanılan yöntemdir (Liu ve ark., 1980; Weidner-Wells ve ark., 2004; Mineno ve Miller, 2003; Quan ve Kurth, 2004; Sammelson ve ark., 2000; Cheng ve Mjalli, 1998).

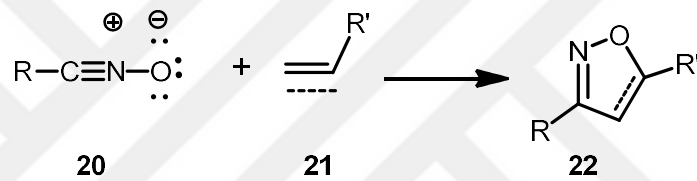


Şekil 2.13. Nitril oksit sentez yöntemleri

Oksimler ve klorooksimler hali hazırda temin edilebilen uygun aldehytlerden türetilbildiklerinden, nitril oksitlerin elde edildiği en yaygın öncüllerden biridir. Günümüzde oksimlerin hazırlanmasında kullanılan en basit ve uygun yöntem, bir baz varlığında aldehytin hidroksilamin hidroklorit ile yoğunlaştırılmasından elde edilir (Mineno ve Miller, 2003; Quan ve Kurth, 2004; Sammelson ve ark., 2000; Cheng ve Mjalli, 1998).

Dipolarofilin oksim ve ağartıcı ile işlenmesi, iki fazlı koşullar altında izoksazolin oluşturur. Katalitik miktarda bazın eklenmesi ürünün oluşumuna yardımcı olabilir (Lee, 1982). Alternatif olarak, oksimin elektrofilik bir klor kaynağıyla (*N*-klorosüksinimit, NCS) muamele edilmesi, ilgili hidroksil klorürü oluştururken dipolarofilin, baz varlığında hidroksimil klorit ile muamele edilmesiyle de, izoksazolin oluşumu gözlenir.

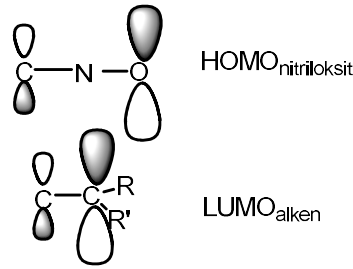
Örneğin, bir alken gibi uygun bir dienofilik tutucu maddenin varlığında, nitril oksitler izoksazolinleri verirler. Nitril oksitlerin 1,3-dipolar siklokatılmaları iyi şekilde belgelenmiştir ve izoksazolinlerin sentezine etkili bir giriş sağlamaktadır (Gothelf ve Jorgensen, 1998), (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. Genel nitril oksit 1,3-dipolar siklokatılması

1,1-Disüstitüe alkenlere nitril oksitin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu süstitüe izoksazolinleri verir (Houk ve ark., 1973). İzoksazolin oluşumu, 5,5-disüstitüe edilmiş ürünü vermek üzere regioselektif olarak ilerler (Houk ve ark., 1973; Houk ve ark., 1973). Bu seçicilik, nitril oksitin en yüksek dolu moleküler orbitalini (HOMO) ve alkenin en düşük boş moleküler orbitalini (LUMO) göz önünde bulundurarak, bir sınır moleküler orbital (FMO) perspektifinden rasyonalize edilebilir (Houk ve ark., 1973).

Şekil 2.15.'de gösterildiği gibi, nitril oksijeni, gözlenen regioselektiviteyi vermek üzere alkenin süstitüe edilmiş ucu ile daha güçlü bir şekilde etkileşir (Şekil 2.15.).



Şekil 2.15. HOMO_{nitril oksit}-LUMO_{alken} etkileşimi

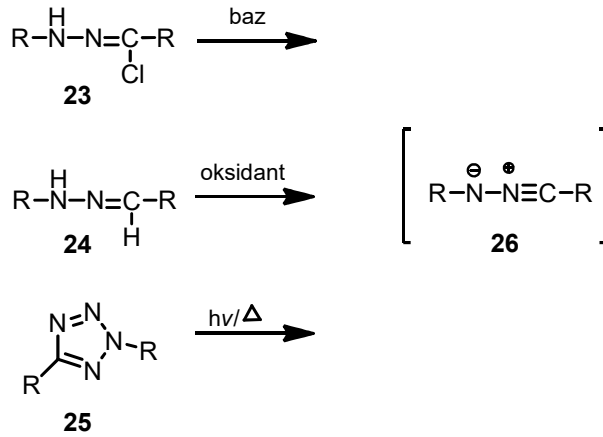
Nitril oksitin 1,3-dipolar siklokatılma tepkimesinin özellikle sentetik bir öneme sahip olduğu unutulmamalıdır. Çünkü bir aşamada yeni bir heterosiklik yaratır ve aynı zamanda kullanılacak nitril oksitlerin çeşitliliğine bağlı olarak bir çeşitlilik noktası getirir.

Nitril iminler, geometrik olarak doğrusal olan propargil/allenil tip 1,3-dipollerdir. Nitril imin, Şekil 2.16.'da verilen rezonans yapılarında görüldüğü gibi 1,3-dipol karakterine sahiptir (Şekil 2.16.).



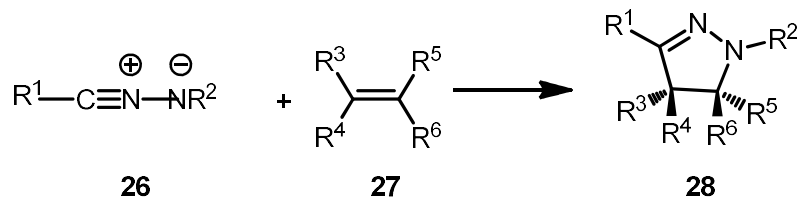
Şekil 2.16. Nitril iminin rezonans yapısı

Nitril iminleri elde etmek için yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardan biri, hidrazonil klorürlerin baz ile dehidroklorlanmasıdır. Nitril iminlerin hidrazonların oksidasyonu yoluyla da sentezlenebileceği bildirilmiştir (Huisgen, 1963). Nitril iminler, sırasıyla pirazolinler ve pirazoller oluşturmak için alkenler ve alkinler ile reaksiyona girer. Benzen gibi inert çözücüler tipik olarak kullanılır. Bu reaksiyonda, tri ve tetra sübstitüe edilmiş etilenlerin bu reaksiyonda başarısız olmasından dolayı, sterik etkinin önemli olduğu bulunmuştur (Huisgen, 1963; Bianchi ve Gandolfi, 1984), (Şekil 2.17.).



Şekil 2.17. Nitril imin sentez yöntemleri

Nitril iminler, organik sentezlerde reaktif ayraç olarak düşünülür ve alkenler, alkinler, azometinler, heterosiklik kalıntılar veya α , β doymamış karbonil bileşikleriyle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu yoluyla beş üyeli bir heterosiklik sistemin oluşturulması için kullanılırlar (El-Samahy, 2015). Nitril iminlerin olefinik alıcılara 1,3-dipolar siklokatılması, bu sınıftaki en az çalışılan reaksiyonlardan biridir. Olefinlere nitril iminin siklokatılması, bazı tıbbi uygulamalara sahip olduğu gösterilen dihidropirazollerin oluşumuna neden olur. Nitril iminlerin 1,3-dipolar siklokatılması, regioselektif olarak oluşan ve tek bir ürün olduğu bir çok literatürde bildirilmiştir (Girgis, 2000; Girgis ve ark., 2001), (Şekil 2.18.).



Şekil 2.18. Nitril iminlerin 1,3-dipolar siklokatılması

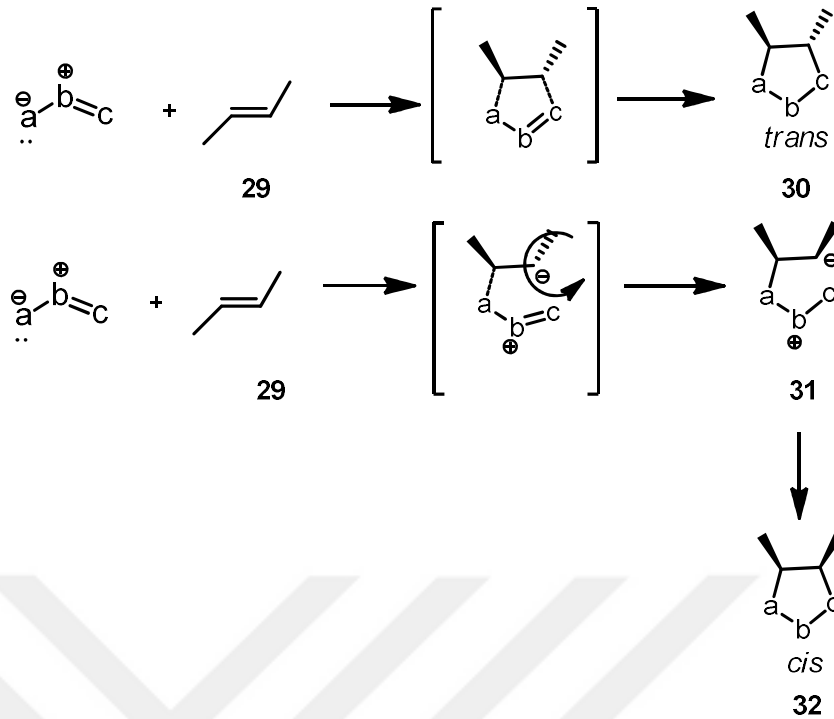
2.2.3.2. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının seçicilikleri

Genel olarak uyumlu 1,3-dipolar siklokatılma, dipolarofilin iki π -elektronu ve 1,3-dipolün dört π -elektronu ile birlikte, perisiklik bir geçişle katılırlar. Katılma, stereokonservatiftir (suprafacial) ve bu nedenle reaksiyon, bir $[4\pi+2\pi]$ siklokatılmasıdır (Pellisser, 2007). İlk olarak 1960'lı yıllarda tartışılan 1,3-dipolar

siklokatılma reaksiyonunun uyumlu mekanizması birçok deneysel test ile desteklendi ve genellikle kabul edildi (Huisgen, 1963; Huisgen, 1968).

1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının stereokimyası stereospesifiktir ve kullanılan dipolarofilin stereokimyasına bağlıdır. Reaksiyon çoğunlukla uyumlu bir şekilde ilerlemektedir, yani bütün bağlar aynı anda oluşmaktadır, ancak belirli bir zamanda aynı ölçüde olması gerekmemektedir. Sonuç olarak, dipolarofilin stereokimyası nihai üründe muhafaza edilir. Literatürde *trans*-2-bütenin yalnızca *trans*-ürün sağlayan varsayımsal dipol ile reaksiyona girdiği gösterilmiştir (Şekil 2.19.). Böylece bütenin *cis*-izomerinden de başlanarak *cis*-izomer ürünü elde edilir (Rispen ve ark., 1994; Sustmann, 1971; Sustmann, 1974).

Öte yandan, reaksiyon iki aşamalı bir mekanizma ile ilerliyorsa, başlangıç dipolarofilin stereokimyası mutlaka bütün reaksiyon boyunca muhafaza edilmez. Bununla birlikte dipol, komşu merkezli heteroatom (azot, oksijen veya kükürt) tarafından rezonans yoluyla dengelenebilir ve uyumlu olmayan bir reaksiyon yolu da ortaya çıkabilir. Bunun sonucu olarak, bazı durumlarda, alkenin orjinal stereokimyası, Şekil 2.19.'da gösterildiği gibi mutlak korunmuş değildir. *Trans*-2-bütenin başlangıç dipolarofil izomerleştirilmesi ile diastereoizomer *cis* ürününün oluştuğu iki aşamalı bir tarzda dipol ile reaksiyona girdiği gösterilmiştir (Şekil 2.19.). Sınır moleküler orbital teorisini (FMO) kullanarak, siklokatılmalar ya $\text{HOMO}_{\text{dipol}}-\text{LUMO}_{\text{dipolarofil}}$ etkileşimi ya da $\text{LUMO}_{\text{dipol}}-\text{HOMO}_{\text{dipolarofil}}$ arasındaki etkileşimle ortaya çıkmaktadır (Gothelf ve Jorgensen, 1998).



Şekil 2.19. *Trans*-2-bütenin 1,3-dipolar siklokatalması

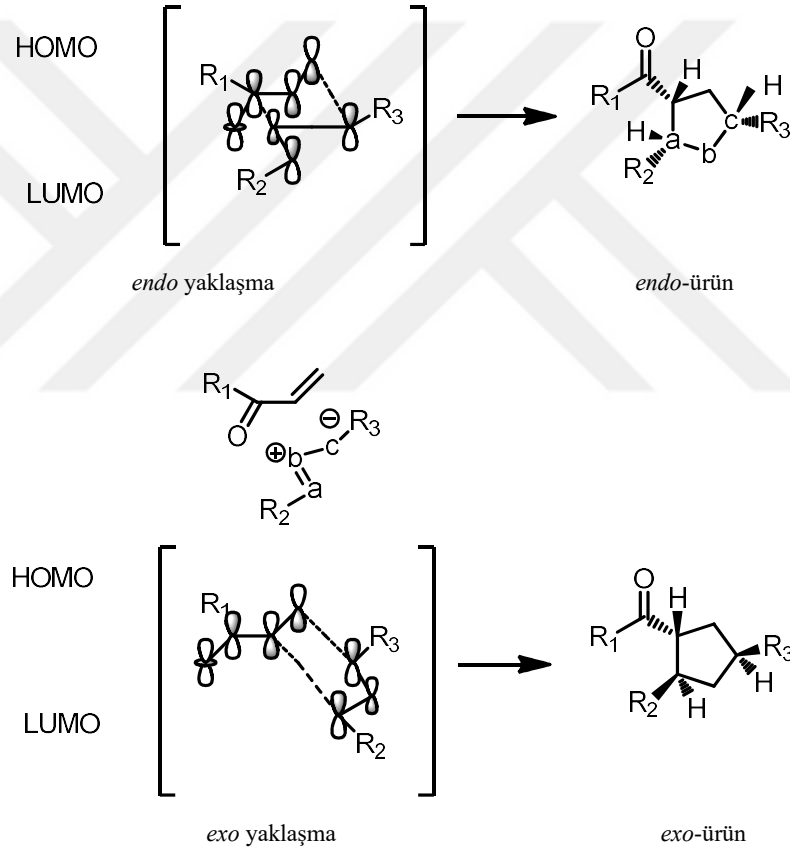
Bunun yanı sıra, 1,3-dipolar uyumlu reaksiyonda, dipol ve dipolarofilin FMO enerjileri çok benzerdir, her iki etkileşim modunun bir kombinasyonu meydana gelebilir ve *endo* veya *exo* olarak adlandırılır. Reaksiyona giren bileşenlerin süstitüent düzenine bağlı olarak, prosesin stereokimyasal sonucu ya *endo* ya da *exo* siklokatalmaların ortaya çıkmasına neden olur (Pellissier, 2007).

Exo kuralı Alder ve Stein tarafından, fenal azitin, bisiklo [2.2.1] heptan iskeletinin bir kısmıyla birlikte, sadece *exo* katılma vermek üzere, çeşitli bisiklik olefinlere, 1,3-dipolar siklokatalmalara uğradığı gerçeğine dayanarak çıkarılmıştır (Alder ve ark., 1931; Alder ve Stein, 1933; Alder ve Stein, 1935; Alder ve ark., 1960). Çoğu norbornadienlerde *exo* kuralı ile siklokatalmalara uğrarlar (Taniguchi ve ark., 1977).

Bu etkileşimler *exo* ya da *endo* olarak da ifade edilebilir. Burada *endo* geçiş durumu küçük sekonder π orbitali etkileşimleri veya böyle bir stabilizasyonu olmayan bir *exo* geçiş durumu yoluyla dengelenir. Bununla birlikte, sterik etkiler *endo/exo* seçiciliği için önemli faktörler olabilir ve sekonder π orbital etkileşimlerini geçersiz kılabilir (Rastelli ve ark., 1999).

Örneğin, 1,3-dipol ve dienofil allil anyon tipinin reaksiyonu, bir *endo* veya *exo* modunda 1,3-dipolün dienofile yaklaşmasından kaynaklanan iki diastereomerik *endo/exo* siklokatılmalara neden olur (Tufariello, 1984; Magnuson ve Pranata, 1998; Deshong ve ark., 1988; Torssell, 1998).

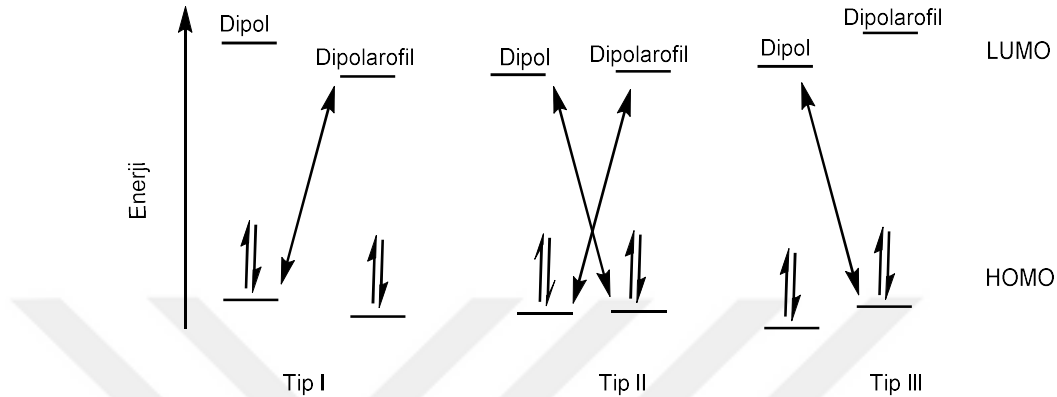
Dipol ve dipolarofil yapısına bağlı olarak, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ya bir $\text{LUMO}_{\text{dienofil}}\text{-HOMO}_{\text{dipol}}$ veya bir $\text{LUMO}_{\text{dipol}}\text{-HOMO}_{\text{dienofil}}$ etkileşimi olabilir, ancak bazı durumlarda, her iki etkileşimin bir kombinasyonu söz konusudur. $\text{LUMO}_{\text{dienofil}}\text{-HOMO}_{\text{dipol}}$ kontrollü reaksiyona bir örnek Şekil 2.20.'de gösterilmektedir.



Şekil 2.20. Dipolün dienofile *endo/exo* yaklaşım mekanizması

Dipol ve dipolarofil etkileşimleri arasındaki göreceli FMO enerjilerinin temeline göre, 1,3-siklokatılma reaksiyonları Sustman tarafından üç türe ayrılmıştır (Sustmann, 1971; Sustmann, 1974). Başlangıçtaki tip I, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu için, orbital etkileşim $\text{HOMO}_{\text{dipol}}\text{-LUMO}_{\text{dipolarofil}}$ olarak tarif edilir. 1,3-Dipolar siklokatılmaların tip III sınıfı için, bunun tersi dominant orbital etkileşim,

LUMO_{dipol}-HOMO_{dipolarofil} olarak kabul edilir. Tip II sınıfı incelendiğinde, her iki moleküler orbital etkileşimi, sınır moleküler orbitallerin enerjilerindeki benzerliklere bağlı olarak mümkündür. Bu döngü yüklerinin HOMO_{dipol}-LUMO_{dipolarofil} veya LUMO_{dipol}-HOMO_{dipolarofil} üzerinden ilerlemesine izin verir (Şekil 2.21.).



Şekil 2.21. FMO'lar bazında 1,3-DC reaksiyonlarının sınıflandırılması

Bu sınıflandırmalara uygun olarak, tüm 1,3-dipoller bu üç türden birine ait olarak tanımlanabilir. Ozonun tip III 1,3-dipol olduğu düşünülürken, nitronlar HOMO-LUMO moleküler orbital etkileşimle reaksiyona girebildikleri için tip II 1,3-dipol olarak kabul edilir. Diğer taraftan, nitril oksitler baskın bir LUMO_{dipol}-HOMO_{dipolarofil} etkileşimine sahiptir, fakat orbitallerin enerji seviyelerine bağlı olarak HOMO_{dipol}-LUMO_{dipolarofil} ile reaksiyona girebildikleri için tip III 1,3-dipol olarak sınıflandırılırlar. Bu, 1,3-dipollerin farklı enerji seviyelerine sahip alkenlerle reaksiyonunun neden olduğu değişen elektronik etkilere bağlı olarak 1,3-dipollerin atanmasında bazı belirsizliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte, çoğu durumda, 1,3-dipollerin farklı tipleri, o belirli siklokatılmaları tipik olarak belirleyen baskın moleküler orbital etkileşime dayanan tek bir reaksiyon tipi üzerinden ilerlemeyi tarif edebilir.

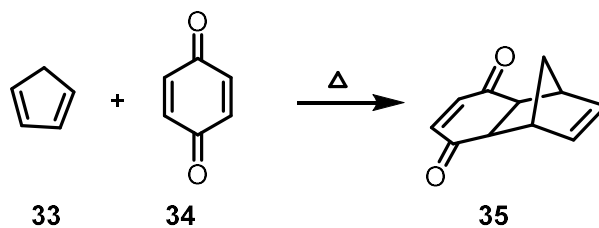
Woodward-Hoffmann kurallarına göre 1,3-dipolar siklokatılmaları veya daha kesin olarak, $[4\pi+2\pi]$ siklokatılmaları termal koşullar altında meydana gelir ve 1,3-dipolün doğasına bağlı olarak geniş bir sıcaklık aralığında oluşabilir (David, 1999; Patterson, 1999). Genel olarak, ozonoliz genellikle -78°C ile -40°C arasında çok düşük

sıcaklıklarda gerçekleştirilirken, nitronlar veya nitril oksitleri içeren reaksiyonlar yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilir.

Bu tepkimeler elbette 1,3-dipol ve dipolarafil enerji seviyeleri tarafından yönetilir, etkileşimde moleküler orbitaller arasındaki farkın küçük olması, reaksiyonun bir o kadar elverişli olmasını sağlar ve reaksiyonun devam etmesini sağlamak için daha az ısı enerjisi gerekir. Bununla birlikte etkileşen orbitaller arasında enerjide daha büyük bir fark varsa, yeterli miktarda ürün elde etmek için daha fazla ısı enerjisi gereklidir.

2.2.4. 1,4-Siklokatılma reaksiyonu

Günümüzde en iyi bilinen ve kullanılan siklokatılma Diels-Alder reaksiyonudur (Nicolaou ve ark., 2002). [4+2] siklokatılmanın ilk örnekleri, 19. yüzyılın sonuna kadar uzanır (Zincke ve Günther, 1893), ancak 1928'e kadar ürünün, siklopentadien (**33**) ve *p*-benzokinin (**34**) arasındaki bir termal reaksiyon sonucundan çıkarıldığı anlaşılmamıştır (Diels ve Alder, 1928), (Şekil 2.22.). Otto Diels ve Kurt Alder bu keşif için Kimya Nobel Ödülüne layık görüldü ve bugün bilinen en güçlü reaksiyonlardan biri haline geldi.



Şekil 2.22. Siklopentadien (**33**) ve *p*-benzokinin (**34**) arasındaki termal Diels-Alder reaksiyonu

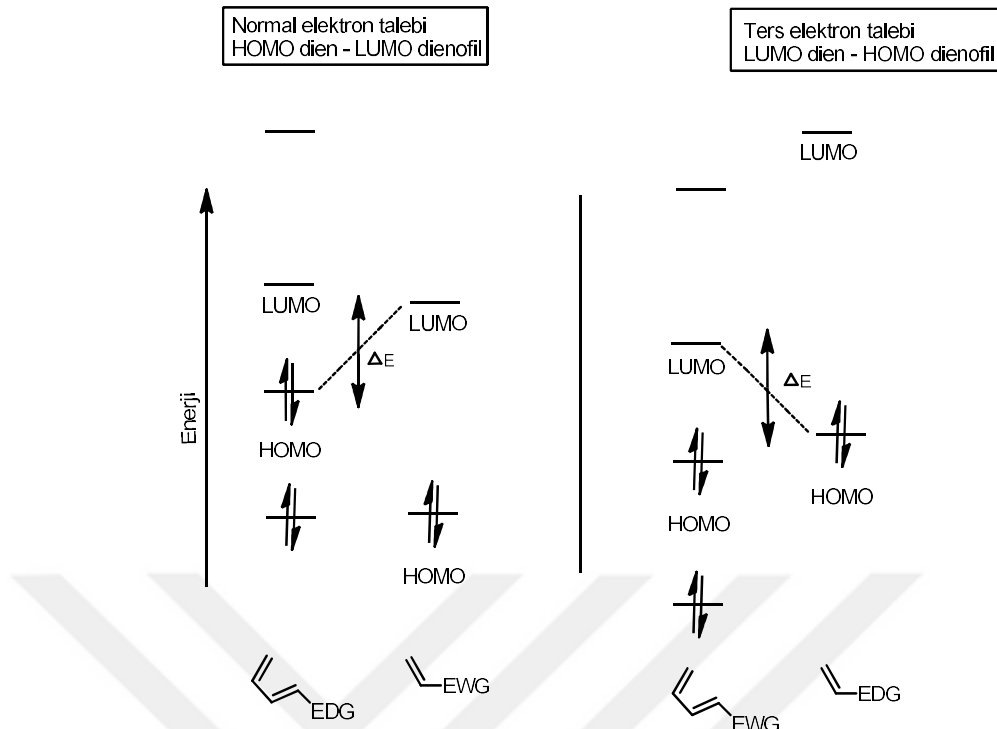
Diels-Alder reaksiyonu, bir 2 π -elektronu içeren dienofil ile bir adet 4 π -elektron içeren dien arasında [4+2] siklokatılmaları içerir, bu da regio ve diastereoselektif altı-üyelili ve polisiklik halka sistemlerini sağlar. Tek adımda, dört adede kadar stereojenik merkez oluşturulabilir (March, 1985; Pindur ve ark., 1993).

Stereoselektif karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonları, sentetik organik kimyada önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. 1928'de keşfedilmesinden bu

yana, Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu, yüksek stereokontrol ile karbon-karbon bağları oluşturmak için kullanılmıştır (Diels ve Alder, 1928).

Bu reaksiyon üzerinde, öngörülebilir reaktivite, regioselektiflik ve stereoselektiflik sağlayan kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Sistemler, sınır molekül orbital (FMO) teorisi kullanılarak analiz edilebilir. Frontier Moleküler Orbital (FMO) teorisi, Diels-Alder reaksiyonunun, en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) arasında bir örtüşme sonucu meydana geldiğini belirtir (Fleming, 1976). Bağ oluşumunda, bir reaktifin HOMO'su ikinci bir reaktif türün LUMO'suyla örtüşür. Süreç sadece örtüşen orbitaller simetrilerini tamamlarsa ve benzer enerjileri varsa oluşurlar. Orbitallerini enerjiye yaklaştırmak için, reaktiflerin elektronik özellikleri değiştirilebilir. Bu şekilde, HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı en aza indirgenebilir. Dien ve dienofile elektron verici gruplar (EDG) bağlandığında, onların orbitallerinin enerjilerini arttırırken, elektron çekici gruplar (EWG) bağlandığında da o orbitallerin enerjileri düşmektedir.

Diels-Alder reaksiyonundaki etkileşim, dienin en yüksek dolu moleküler orbitali (HOMO) ile dienofilin en düşük boş moleküler orbitali (LUMO) arasındadır. Eğer dienin en düşük boş moleküler orbitali (LUMO) ile dienofilin en yüksek dolu moleküler orbitali (HOMO) etkileşiyorsa bu reaksiyona *İnvers*-Diels-Alder reaksiyonu denir (Şekil 2.23.). Normal Diels-Alder tepkimelerinde diene bağlı elektron verici gruplar ile dienofile bağlı elektron çekici gruplar tepkime hızlarını arttırırlar. Bunların tersi olması durumunda (yani diendeki elektron çekici gruplar ile dienofildeki elektron verici gruplar) *İnvers* Diels-Alder tepkimelerinin hızını arttırır.

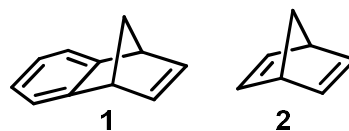


Şekil 2.23. Bir dien ve dienofil arasındaki sınır moleküler orbital (FMO) etkileşimleri

Reaktanların Diels-Alder reaksiyonundaki elektronik özellikleri, reaksiyondaki stereokontrolün doğasını da belirlemektedir. Regioselektiflik ve diastereoselektivite sırasıyla yörünge katsayıları ve sekonder orbital etkileşimler tarafından yönetilir.

2.3. Bisiklik Alkenler

Benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2) bisiklik alkenlerdir (Şekil 2.24.). Bu bileşikler gergin yapıları, di- π metan yeniden düzenlemesi, solvolitik reaktivite ve çok yönlü dönüşümler için ilgi çekicidir. Benzonorbornadien (1) ve türevleri, bazı mekanik olarak ilginç araştırmaların olasılığını ortaya koymaktadır (Menzek ve Gökmen, 2003).



Şekil 2.24. Benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2) yapıları

Norbornadien (2) olarak bilinen bisiklo [2.2.1] hepta-2,5-dienin en erken tanımı, 1951 tarihli patent literatüründe bulunabilir (Hyman, 1951). Norbornadien (2) siklokatılmaların meydana gelebileceği yüzleri farklılaştıran eşsiz bir kafes yapısına sahiptir. Metilen köprüsünün üstünden veya aşağısından gelen bir 1,3-dipol ile uyumlu bir eşzamanlı saldırı, karşıt akraba geometrileri olan iki farklı ürün üretebilir. Metilen köprüsüyle aynı yüzden ya da taraftan meydana gelen uyumlu bir döngüsel yük, *exo*-ürünü vermek olarak tarif edilirken, metilen köprüsünden uzağa saldırma, *endo*-ürününe yol açar.

Norbornadien (2) ticari kaynaklardan kolayca satın alınabilir ve nispeten ekonomiktir. Norbornadien (2) çeşitli süstitüe norbornadienleri sentezlemek için bir başlangıç malzemesi olarak veya basitçe bir reaksiyonda benzersiz bir alken olarak kullanılabilir.

2.4. Bisiklik Sistemlerde Brominasyon

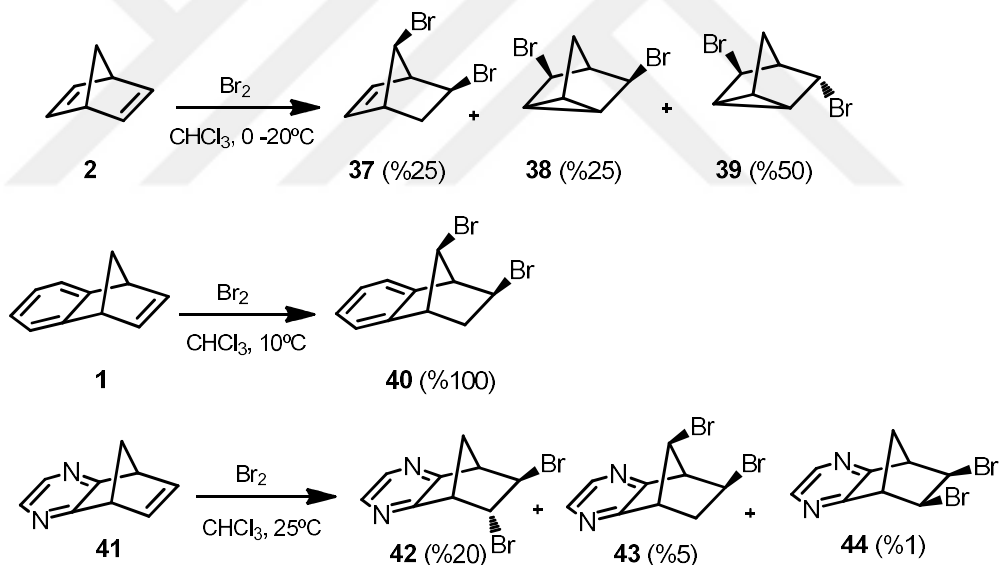
Alkenlerin brominasyonu, sentetik organik kimyada önemlidir. Brom stereospesifik olarak alkenlere katılabilir. Çeşitli organik ve organometalik türlerin sentezinde değerli öncüler olarak işlev gören *trans*-katılmalar oluşturabilir (Saikia ve ark., 2016; Cresswell ve ark., 2015; Eissen ve Lenoir , 2008; De La Mare ve Bolton, 1982; Brown, 1997; Ruasse, 1993; Lenoir ve Chiappe, 2003).

Bromun elektrofilik katılma mekanizması alkenlerle yoğun olarak çalışılmıştır. Mekanizma, bir bromonyum iyonunun oluşmasına ve bromür veya tribromür iyonunun bir siklik iyon *anti*-saldırısı ile bir *trans*-katılma ürününün oluşumuna dayanmaktadır (Barkhash, 1984).

Öte yandan benzonorbornadien (1) ve norbornadien (2) gibi gergin döngüsel sistemlerin bromlanması daha karmaşıktır. Benzonorbornadien (1), homonorbornadien ve norbornadien türevleri gergin yapıları nedeniyle brom gibi reaktiflerle yeniden düzenlenebilirler (Barkhash, 1984; Adam ve ark., 2002; Menzek

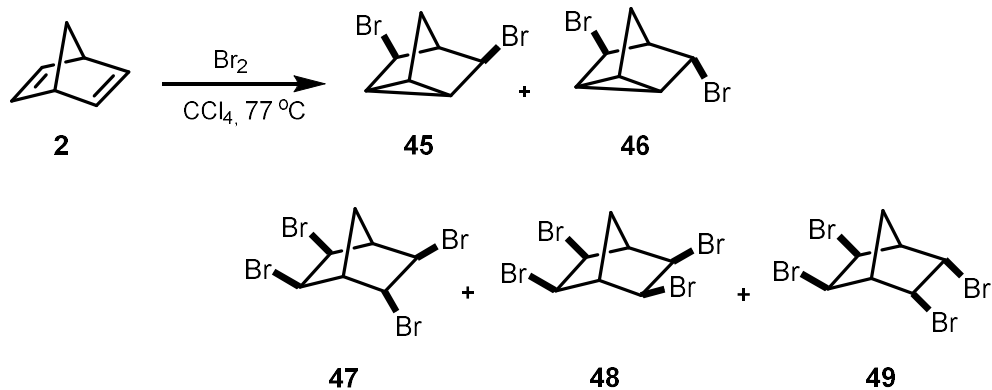
ve Gökmen, 2003; Menzek ve Karakaya, 2004; Menzek ve Altundaş, 2006; Tutar ve ark., 1996; Tutar ve Balcı, 2002; Taniguchi ve ark., 1977).

Norbornadien (**2**)'nin düşük sıcaklıktaki brominasyonu (Wagner-Meerwein yeniden düzenlenmesi) sonucunda dibrom molekülü ve homo allilik konjugasyon sonucu nortrisiklik moleküller oluşmuştur (Winstein ve Shatavsky, 1956; Winstein, 1961; Tutar ve ark., 1996). Bununla birlikte, 10°C'de bromun benzonorbornadien (**1**)'e elektrofilik olarak katılması, yeniden düzenlenmiş ürünü **40**, niceliksel verimde vermiştir (Geoghegan ve ark., 2013; Wittig ve Knauss, 1958; Wilt ve Chenier, 1970). Kobayashi ve Miki norbornadien ile kaynaştırılmış piridazin türevi **41**'i brom ile tepkimeye sokarak, ana ürün olarak, *trans*-ürün (**42**) Wagner-Meerwein tipi yeniden düzenleme ürünü (**43**) ve *cis*-ürün (**44**) sırasıyla, 20:5:1 oranında vermiştir (Kobayashi ve Miki, 1998), (Şekil 2.25.).



Şekil 2.25. Benzonorbornadien (**1**) ve norbornadien (**2**)'nin düşük sıcaklıkta brominasyonu

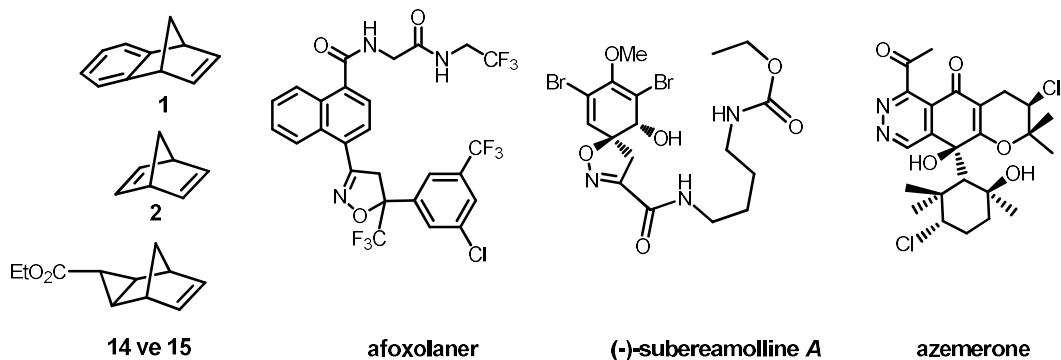
Doymamış bisiklik sistemlerin brominasyon reaksiyonu incelendiğinde, sıcaklığın ürün dağılımı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu hidrokarbonların daha yüksek sıcaklıklarda ($77\text{--}150^\circ\text{C}$) bromlanması, kısmen veya tamamen yeniden düzenlenmemiş ürünlerin oluşumuyla sonuçlanmıştır. Yüksek sıcaklıkta brominasyon, iskeletin yeniden düzenlemesini tamamen veya kısmen önlemiştir (Tutar ve ark., 1996), (Şekil 2.26.).



Şekil 2.26. Norbornadien (2)'nin yüksek sıcaklıkta brominasyonu

2.5. Çalışmanın Amacı ve Önemi

Azot-oksijen içeren izoksazolinler ve azot-azot içeren pirazolinler aynı şekilde iki azot atomu içeren piridazin, hedeflenen bileşikler ya da ara maddeler oldukları için önemli heterosiklik bileşikler sınıfındadır. Örneğin; böcek öldürücü madde olarak kullanılan afoxolaner, (-)-subereamolline A ve meme kanseri inhibitörü, azameron doğal ürünlerdir (Şekil 2.27.), (Hunter ve ark., 2014; Abou-Shoer ve ark., 2008; Kaurve ark., 2014; Winter ve ark., 2009).



Şekil 2.27. Bazı doğal ürünler ve norbornadien türevleri

Norbornadien (2) ve norbornadien türevleri gibi nitrit oksitleri ve nitril iminleri ve de tetrazinleri olan bazı gergin bileşiklerin siklokatılma reaksiyonları bildirilmiştir (Taniguchi ve ark., 1977; De Micheli ve ark., 1980; Warrenner ve Harrison, 2001; Menzek ve ark., 2004; Darvatkar ve ark., 2010; Dalkılıç ve Daştan, 2015; Koçak ve

ark., 2016; Şenol ve ark., 2016; Gül ve Tutar, 2014; Özer ve ark., 2005; Huisgen, 1963).

Bildiğimiz kadarıyla, homonorbornadienlerin (**14** ve **15**) nitril oksit ve tetrazin ile siklokatılma tepkimeleri ile benzonorbornadien (**1**) ile nitril oksitler ve nitril iminlerin siklokatılma tepkimeleri araştırılmamıştır. Bu tepkimelerin incelenmesi amaçlandı ve tepkimeler sonucunda katılma ürünleri olacak **58-67**, **69**, **70**, **93** ve **94** bileşiklerinin sentezleri düşünüldü. Sentezlenen izoksazolin ve piridazin türevleri, yeni ve gergin olduğu ve bu ürünlerde γ -Gauche etkisinin olduğu da belirlendi.

Bunun yanı sıra norbornadienin (**2**) nitril oksit ve nitril iminler ile olan mono türevleri monoizaksazolin ve monopirazolin türevleri bilinir (Prajapati ve ark., 2015; Huisgen, 1963). Monoizaksazolin ve monopirazolin türevlerinin tetrazin ile siklokatılma reaksiyonları da araştırılmamış olduğundan bu tepkimeler de incelendi.

Benzonorbornadien (**1**) ve homonorbornadien gibi norbornadien türevleri gergin yapıları nedeniyle brom gibi reaktifler ile düzenlenirler (Tutar ve ark., 1996; Barkhash, 1984; Adam ve ark., 2002; Tutar ve Balcı, 2002; Menzek ve Gökmen, 2003; Menzek ve Karakaya, 2004; Taniguchi ve ark., 1977; Menzek ve Altundaş, 2006). Azot-oksijen atomları içeren norbornadien türevi olan monoizaksazolin bileşikleri de gergin yapıları nedeni ile brom gibi reaktifler ile düzenlenebilirler. Bu yapıların brominasyonu araştırılmamıştır. Bu yeni bromlu türevler **78-82** lerin yapıları oldukça ilgi çekici olacaktır. Bundan dolayı, bu çalışmada ilgili bromun katılma tepkimeleri incelendi.

Bu çalışmada, **58-67**, **76-82**, **93**, **94**, **97** ve **98** ana bileşiklerinin yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D NMR, HRMS-TOF, X-RAY spektroskopisiyle karakterize edilmiştir.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

SAÜ-BAPK (2017-02-04-029) ve SAÜ-FBDTEZ (2016-50-02-011) tarafından desteklenen tez çalışması Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı-1’de gerçekleştirilmiştir.

Yapılan deneysel çalışmalarda sentezlenen ve saflaştırılan bileşiklerin yapı karakterizasyonu için Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü ve Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan cihazlardan faydalanılmıştır.

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

Norbornadien (Aldrich), izoamilnitrit (Merck), etil diazoasetat (Aldrich), benzaldehit (Aldrich), 4-bromobenzaldehit (Aldrich), 4-nitrobenzaldehyt (Aldrich), 4-metoksibenzaldehit (Aldrich), hidroksilamin hidroklorit (Aldrich), moleküler brom (Aldrich), Pd(OAc)₂ (Aldrich), 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (Aldrich), N-klorosüksinimit (Aldrich), fenil hidrazin (Aldrich), trietilamin (TEA) (Aldrich), etanol (Aldrich), dietil eter (Merck), metilen klorür (Aldrich), aseton (Merck), hekzan (Aldrich), metanol (Aldrich), petrol eteri (Aldrich), kloroform (Aldrich), etil asetat (Aldrich), benzen (Aldrich), NaOH (Merck), NaHCO₃ (Merck) bu reaktifler ticari olarak temin edilmiştir.

3.1.1. Çözücü ve kurutucular

Metilen klorür, kloroform, hekzan, karbontetraklorür, etilasetat, dietileter, benzen, metanol ve etanol literatürde (Perrin ve Armarego, 1997) belirtilen yöntemlere göre saflaştırılarak kullanılmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR analizlerini yapmak için

kullanılan CDCl_3 (Merck) ve $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (Merck) saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır.

3.1.2. Kolon dolgu maddeleri

Ayırma ve saflaştırma işlemlerinde silikajel kolon kromatografisi yöntemi kullanılmıştır. Kolon dolgu maddesi olarak silikajel 60-230 (Merck) mesh kullanılmıştır ve hareketli faz olarak dietil eter-hekzan, etil asetat-hekzan gibi çözücü sistemleri kullanılmıştır.

3.1.3. Araçlar

Tablo 3.1. Kullanılan cihazlar

Cihazlar	Bulunduğu Yer	Markası
^1H NMR (300 MHz)	SAÜ-Kimya Bölümü	VARIAN Infinity Plus 300 MHz
^1H NMR (400 MHz)	AÜ-Kimya Bölümü	VARIAN ve BRUKER 400 MHz
^{13}C NMR (75 MHz)	SAÜ-Kimya Bölümü	VARIAN Infinity Plus 300 MHz
^{13}C NMR (100 MHz)	AÜ-Kimya Bölümü	VARIAN ve BRUKER 400 MHz
FT-IR	SAÜ-Kimya Bölümü	PerkinElmer
N_2 Gaz Sistemi	SAÜ-Kimya Bölümü	
Soğutucu (-90°C)	SAÜ-Kimya Bölümü	Julabo FT902
Erime Noktası Tayini Cihazı	SAÜ-Kimya Bölümü	MPM-H1
Etüv	SAÜ-Kimya Bölümü	Thermo, Heraeus
Magnetik Karıştırıcı	SAÜ-Kimya Bölümü	Heidolph-MR Hei-Standard
Hassas Terazî	SAÜ-Kimya Bölümü	Precisa
Döner Buharlaştırıcı	SAÜ-Kimya Bölümü	Heidolph-Laborota 4003 Digital
HRMS	AÜ-DAYTAM	AGİLENT 1200/6210
X-RAY	AÜ-Kimya Bölümü	Rigaku R-AXIS RAPID-S

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Saflaştırma yöntemleri

Elde edilen ürünlerin ayırma ve saflaştırma işlemlerinde ince tabaka kromatografisi, kristallendirme ve kolon kromatografisi kullanılmıştır.

3.2.1.1. İnce tabaka kromatografisi

Rf değerleri birbirine çok yakın olan maddelerin saflaştırmasında, reaksiyon takibinde ve kolon kromatografide preparatif ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır (TLC: silikajel önceden kaplanmış (0.2 mm tabaka) alüminyum levhalar (Merck)).

Kapiler ile numune alınarak ince tabakaya uygulanır. Şale içerisine polaritesi belirlenmiş çözücü karışımı eklenerek numuneye ince tabaka yerleştirilir. Uygulanan numunenin belirli bir seviye kadar yürütülmesi sağlanır ve ince tabaka çıkartılarak oda sıcaklığında kurutulur. İnce tabaka UV ışığı altında gözlemlenir. Rf değerleri belirlenmesinde ve silikajel kolon kromatografisi takibinde de kullanılır.

3.2.1.2. Kolon kromatografisi

Kolon dolgu maddesi olarak silikajel 60 (Merck) ve yürütücü olarak hekzan, dietil eter ve etil asetat çözücü sistemleri kullanıldı.

Cam kolon, hekzan ile bulamaç haline getirilen dolgu maddesi (ayrılacak maddenin miktarına bağlı olarak) belirli miktarda doldurulur. Saflaştırılacak karışım konsantre şekilde yavaş bir şekilde yüklenir. Hareketli fazın çözücü sisteminin polaritesi, kolona yüklenen madde karışımındaki ürünlerin polaritesine göre ayarlanır. Ayırma işleminde öncelikle apolar çözücü olan hekzan ile başlanır. Çözücü polaritesi ayarlandıktan sonra bu çözücü ile yürütme işlemine devam edilir. Fraksiyonlar

toplanır ve toplanan fraksiyonlar ince tabaka kromatografi ile incelenir ve benzer olan eluentler birleştirilerek çözücü uzaklaştırılır.

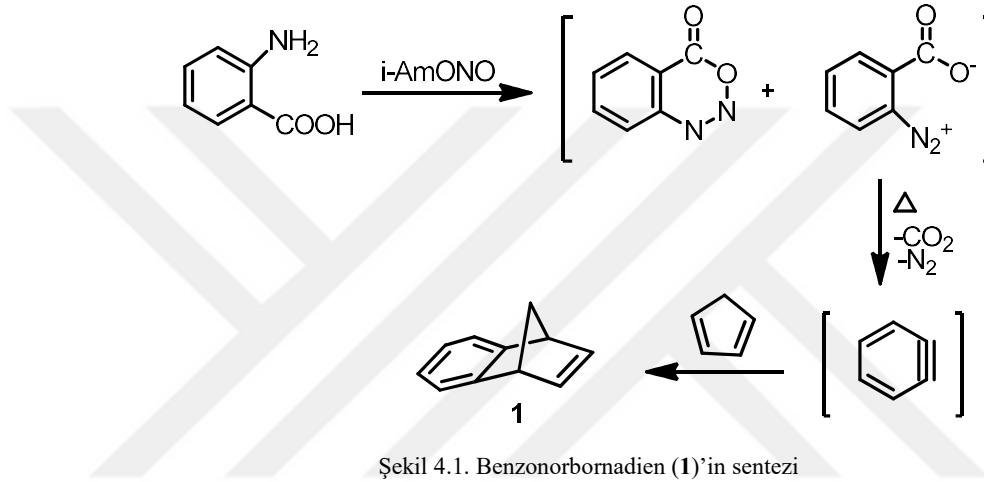
3.2.3. Kristallendirme

Oluşan ürünleri izole ettikten sonra etil asetat/hekzan, kloroform/hekzan ve eter/hekzan karışımlarında konsantre bir şekilde çözüldükten sonra oda sıcaklığında kristallendirmeye bırakılır. Kristallenme takibi yapılır ve kristallenme tamamlandıktan sonra kristal üstü alınır.



BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

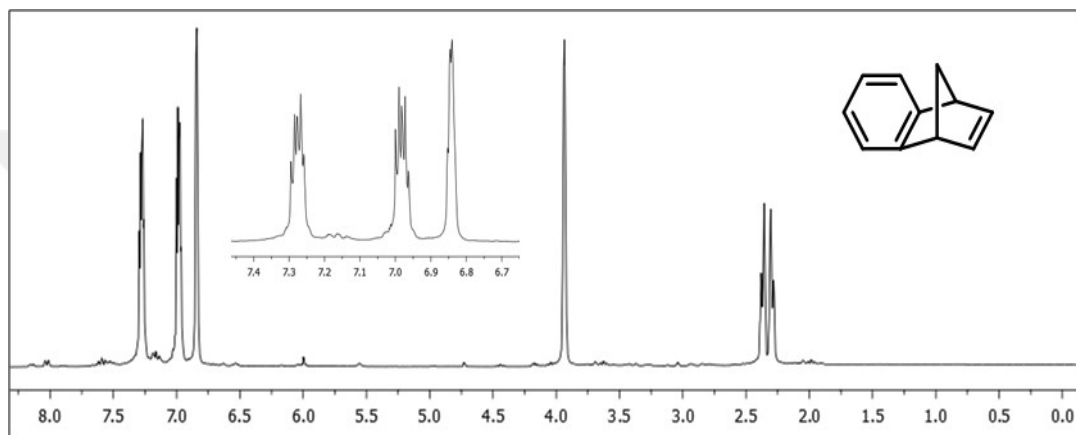
4.1. Benzonorbornadien (1)'in Sentezi



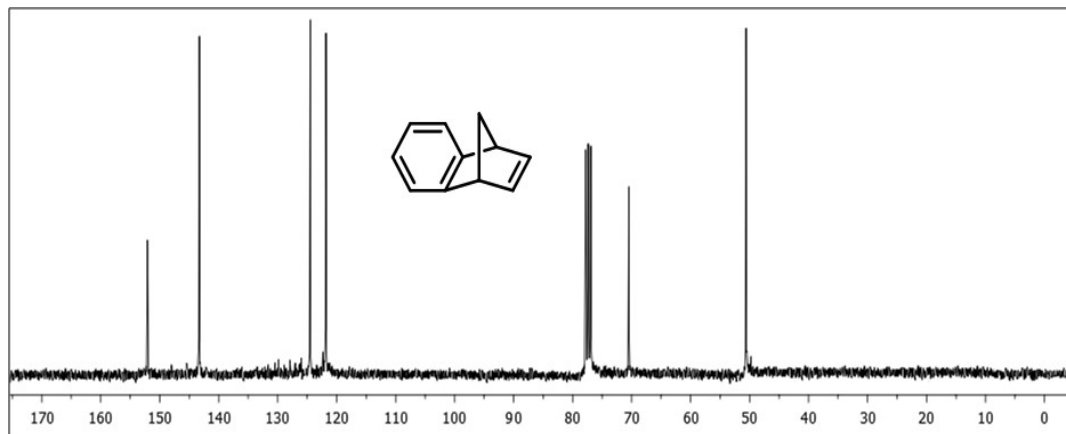
İki boyunlu reaksiyon balonuna (250 mL) izoamilnitritin (6.43 g, 0.55 mmol) diklorometan (80 mL) içerisindeki çözeltisi konuldu. Balonun boyunlarından birine geri soğutucu, diğerine ise damlatma hunisi yerleştirildi. Damlatma hunisi ile antranilik asit (6.85 g, 0.5 mmol) ve taze kraking edilmiş siklopentadienin (3.3 g, 0.5 mmol) asetondaki (30 mL) çözeltisi 1 saat içerisinde yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma işlemine başlanmadan önce balon ısıtıldı. Tepkime karışımı reflüks edildikten sonra ısıtmaya ara verildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 6 saat daha reflüks edildi. Çözücü düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntıya doymun NaHCO_3 (75 mL) çözeltisi ilave edilerek CO_2 çıkışı tamamlandıktan sonra petrol eteri (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz NaHCO_3 ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Organik faz düşük vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne vakum destilasyonu yapıldı. 72-81°C arasında gelen fraksiyonlar toplanarak benzonorbornadien (1) renksiz sıvı olarak (2.85 g, %40) elde edildi (Tanida ve ark., 1966), (Şekil 4.1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.31-7.24 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, aromatik, 2H), 7.01-6.95 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, aromatik, 2H), 6.86-6.83 (gs, olefinik, 2H), 3.96-3.92 (gs, köprübaşı, 2H), 2.37 (gd, $J = 7.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 2.37 (gd, $J = 7.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 152.07 (2C), 143.29, (2CH), 124.48 (2CH), 121.23 (2CH), 70.45, 50.61.



Şekil 4.2. Benzonorbornadien (1)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



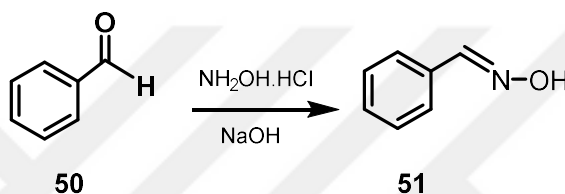
Şekil 4.3. Benzonorbornadien (1)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.2. Para-Süstitüe Benzaldoksimlerin Sentezi İçin Genel Metot (GM1)

İki boyunlu reaksiyon balonuna (250 mL) hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (4.17 g, 60 mmol) sudaki (40 mL) çözeltisi konuldu. Karışım NaOH çözeltisi (%10)

ile n  t  rle  tirildi. N  t  rle  tirilen kar    m içerisine, *para*-sübstitüe aldehitin (**50**, **52**, **54**, **56**) (50 mmol) etanol içerisindeki     ltisi, yavaş yavaş eklendi. Tepkime karşımı oda sıcaklığında kar    rıldı ve TLC ile reaksiyon takip edildi. Yaklaşık 1 saat kar    rıldıktan sonra etanol döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı, metilen klorür (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz tuzlu su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu.     c   d    k vakum altında uzaklaştırıldı. Aldoksimler (**51**, **53**, **55**, **57**) % 90-100 verimle elde edildi.

4.2.1. Benzaldoksim (**51**)



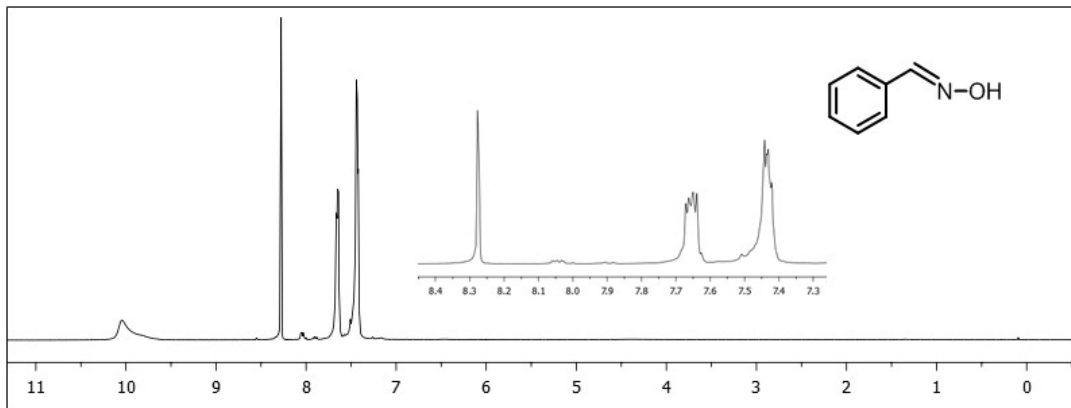
  kil 4.4. Benzaldoksim (**51**)'in sentezi

Bileşik **51**, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (4.17 g, 60 mmol) ve benzaldehit (**50**) (5.30 g, 50 mmol) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

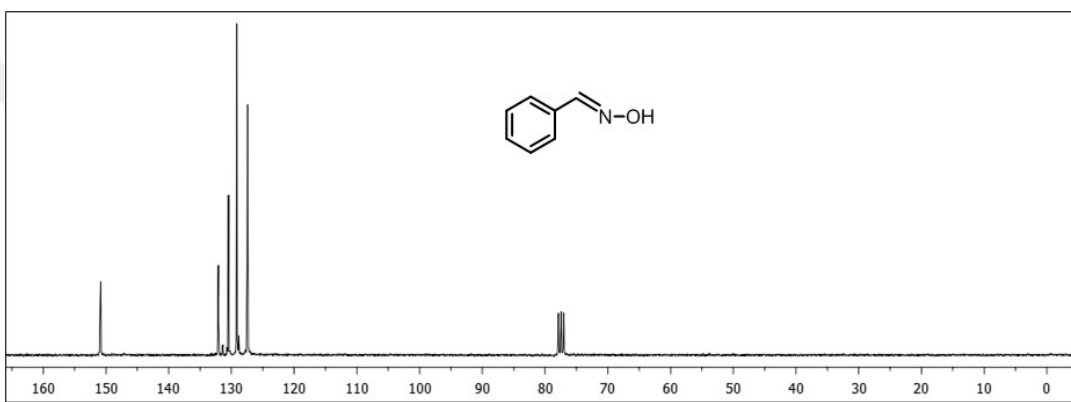
Benzaldoksim (**51**): Renksiz viskoz sıvı, 5.62 g. %92.

¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 10.15-9.90 (m, OH, 1H), 8.28 (s, oksim CH, 1H), 7.68-7.62 (m, aromatik, 2H), 7.46-7.40 (m, aromatik, 2H).

¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 150.84, 132.08, 130.47, 129.14, 127.44.

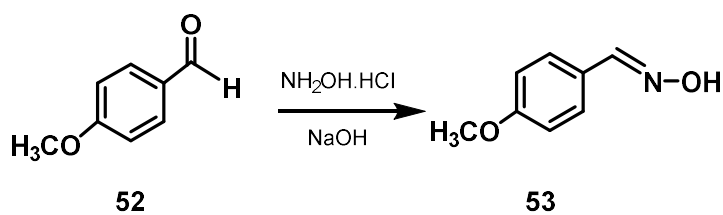


Şekil 4.5. Benzaldoksim (**51**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.6. Benzaldoksim (**51**)'in ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.2.2. 4-Metoksibenzaldoksim (**53**)



Şekil 4.7. 4-Metoksibenzaldoksim (**53**)'ün sentezi

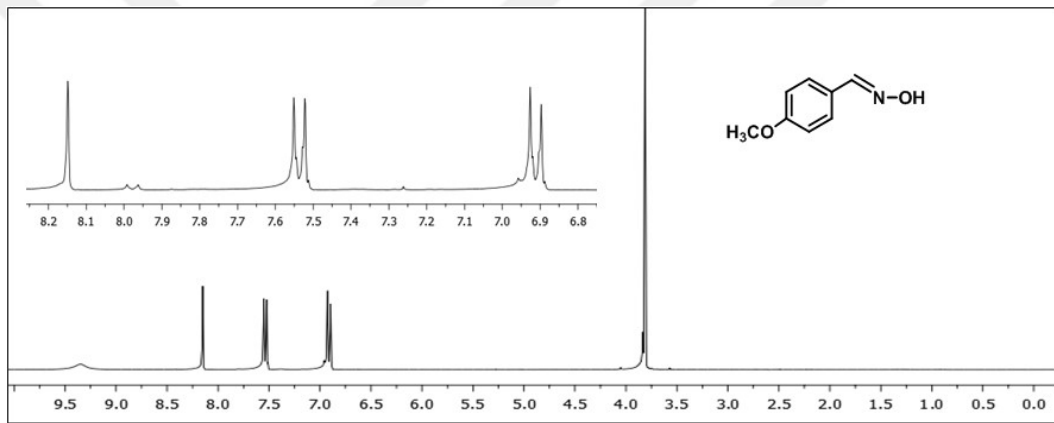
Bileşik **53**, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (4.17 g, 60 mmol) ve 4-metoksibenzaldehyd (**52**) (6.80 g, 50 mmol) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

4-Metoksibenzaldoksim (**53**): Renksiz viskos sıvı, 6.92, %91.

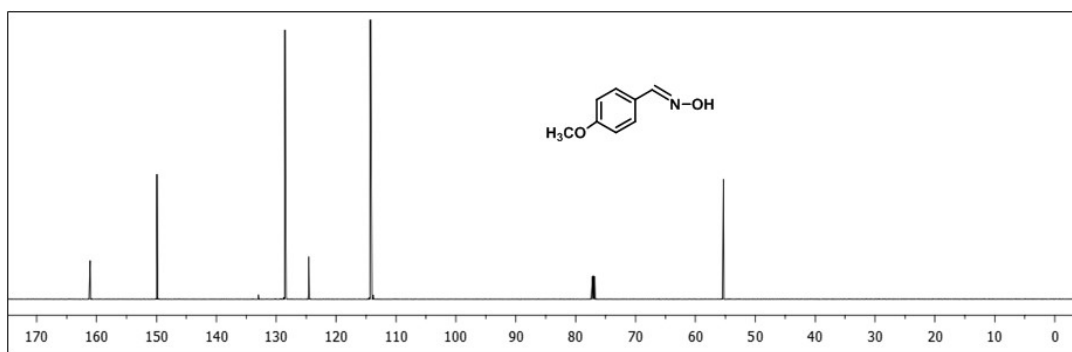
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 9.04-9.00 (m, OH, 1H), 8.15 (s, oksim CH, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 1H), 3.83 (s, OMe, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 161.07 (C), 149.92 (CH), 128.54 (CH), 124.58 (C), 114.27 (CH), 55.32 (OMe).

FT-IR (cm^{-1}): 3420 (O-H), 3043 (Ar, C-H), 2978-2835 (Aliph., C-H), 1605 (-C=N), 1577, 1512 (Ar., C=C), 1464-1384 (C-C), 1250 (Asym., Ar-O-R), 1172 (C-O), 1025 (Sym., Ar-O-R), 834.

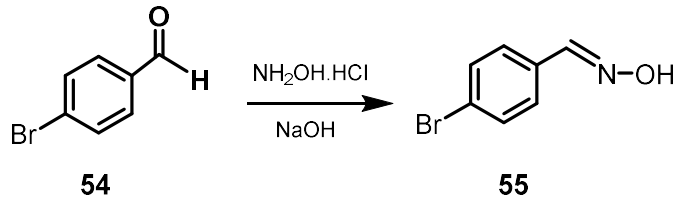


Şekil 4.8. 4-Metoksibenzaldoksım (53)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.9. 4-Metoksibenzaldoksım (53)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.2.3. 4-Bromobenzaldoksim (55)



Şekil 4.10. 4-Bromobenzaldoksim (55)'in sentezi

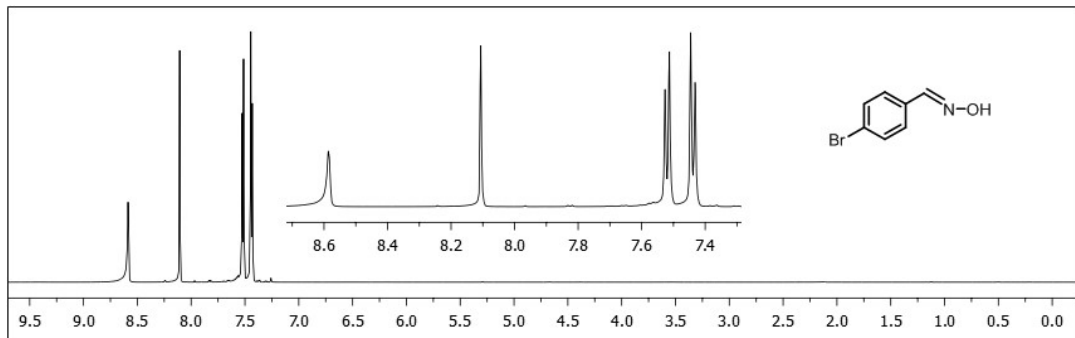
Bileşik **55**, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (4.17 g, 60 mmol) ve 4-bromobenzaldehit (**54**) (9.25 g, 50 mmol) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

4-Bromobenzaldoksim (**55**): Beyaz katı, 9.10 g, %90.

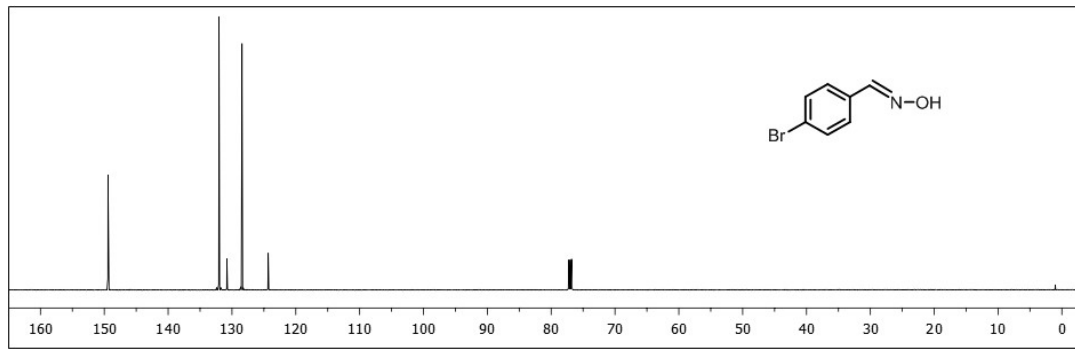
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.60-8.57 (m, OH, 1H), 8.11 (s, oksim CH, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 149.42 (CH), 132.03 (CH), 130.80 (C), 128.43 (CH), 124.32 (C).

FT-IR (cm^{-1}): 3294 (O-H), 3151, 3050 (Ar., C-H), 2991 (Aliph., C-H), 1589 (Ar., C=C), 1488-1397 (C-C), 1067, 967, 817.

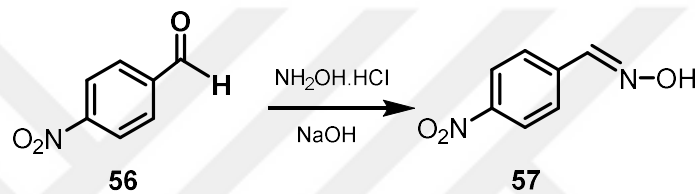


Şekil 4.11. 4-Bromobenzaldoksim (55)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.12. 4-Bromobenzaldoksim (**55**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.2.4. 4-Nitrobenzaldoksim (**57**)



Şekil 4.13. 4-Nitrobenzaldoksim (**57**)'nin sentezi

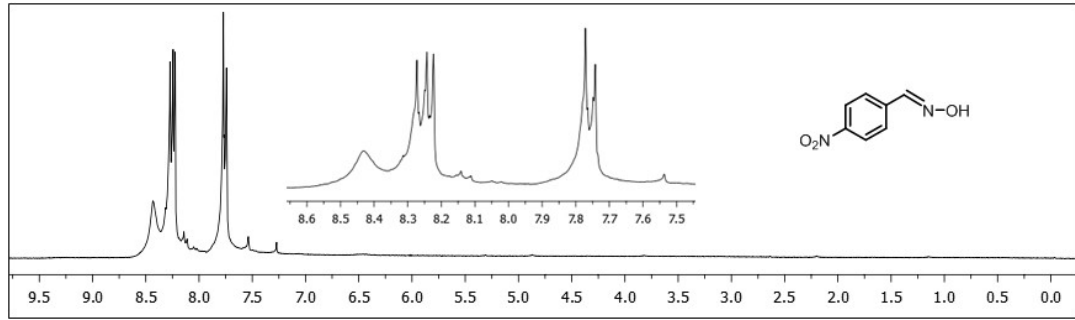
Bileşik **57**, hidroksilamin hidroklorür ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) (4.17 g, 60 mmol) ve 4-nitrobenzaldehit (**56**) (7.55 g, 50 mmol) kullanılarak, GM1'e göre sentezlenmiştir.

4-Nitrobenzaldoksim (**57**): Sarı katı, 7.65 g, % 92.

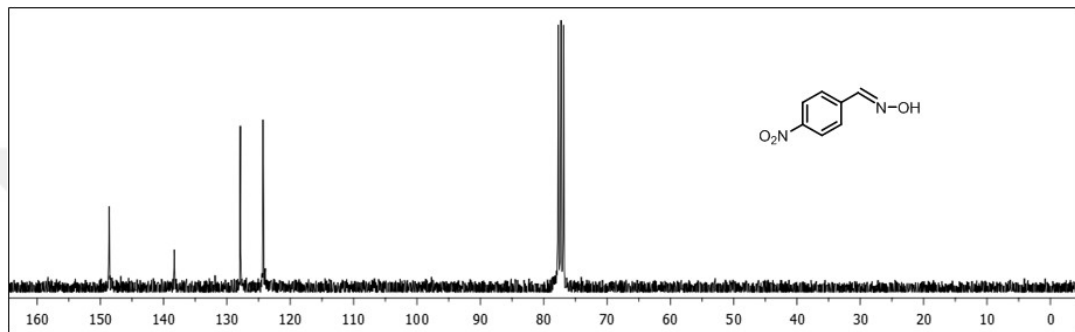
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.48-8.37 (m, OH, 1H), 8.25 (d, $J = 7.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 1H), 8.22 (s, oksim CH, 1H), 7.76 (d, $J = 7.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 148.69 (C), 148.60 (CH), 138.32 (C), 127.89 (CH), 124.31 (CH).

FT-IR (cm^{-1}): 3292 (O-H), 3102, 3073 (Ar., C-H), 2917 (Aliph., C-H), 1603 (-C=N), 1599 (Ar., C=C), 1521 (Asym., NO_2), 1406-1375 (C-C), 1345 (Sym., NO_2), 965, 942, 851, 843, 748.



Şekil 4.14. 4-Nitrobenzaldoksım (57)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

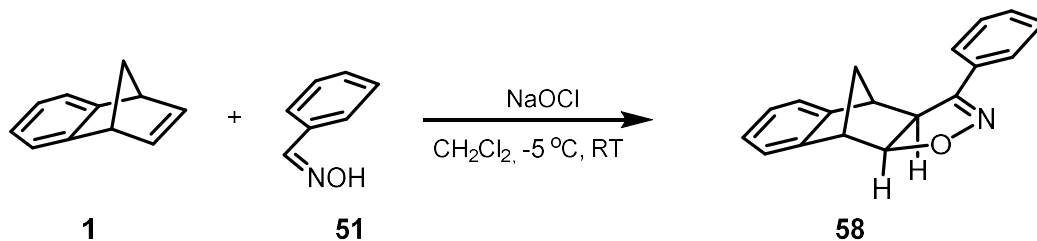


Şekil 4.15. 4-Nitrobenzaldoksım (57)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.3. Benzonorbornadien ile Benzaldoksımelerin 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları İçin Genel Metot (GM2)

İki boyunlu reaksiyon balonuna (250 mL) benzonorbornadienin (1) (0.14 g, 1 mmol) diklorometan (4 mL) içerisindeki çözeltisi üzerine 4-süstitüe benzaldoksım (51, 53, 55, 57) (1.3 mmol) diklorometadaki (4mL) çözeltisi oda sıcaklığında (RT (OS)) eklendi. Çözelti $-6 \pm 4^\circ\text{C}$ 'ye getirildikten sonra sulu sodyum hipoklorit (NaOCl) (%5, 25; 3.5 g; 2.5 mmol) çözeltisi reaksiyon ortamına enjektör yardımıyla damla damla 30 dakikada eklendi. Çözelti gece boyunca karıştırıldı (yaklaşık 15 saat). Tepkime sonunda oluşan iki fazlı sistem diklorometan (3x10 mL) ve dietil eter (1x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi. Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü düşük vakumda uzaklaştırıldı. Ürün (58-61) etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.3.1. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (58)



Şekil 4.16. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**58**)'in sentezi

Bileşik **58**, benzonorbornadien (**1**) (0.14 g, 1 mmol) ve benzaldoksim (**51**) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

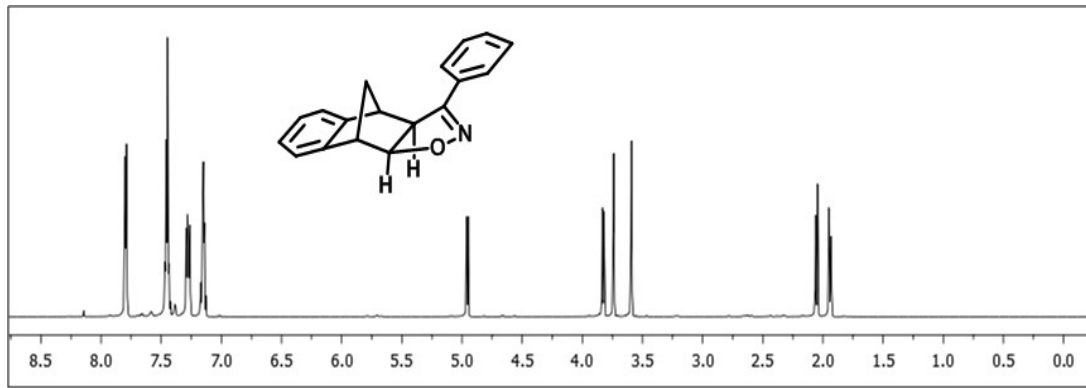
(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**58**): Renksiz kristaller, 0.14 g, %54. Erime noktası: 173-175°C; $R_f = 0.50$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hekzan}$ (3:2).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.79 (d, $J = 6.7$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 7.48-7.42 (m, aromatik, 3H), 7.30-7.25 (m, aromatik, 2H), 7.18-7.12 (m, aromatik, 2H), 4.96 (d, $J = 8.1$ Hz, OCH, 1H), 3.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.74 (gs, köprübaşı, 1H), 3.59 (gs, köprübaşı, 1H), 2.05 (d, $J = 9.9$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.94 (d, $J = 9.9$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

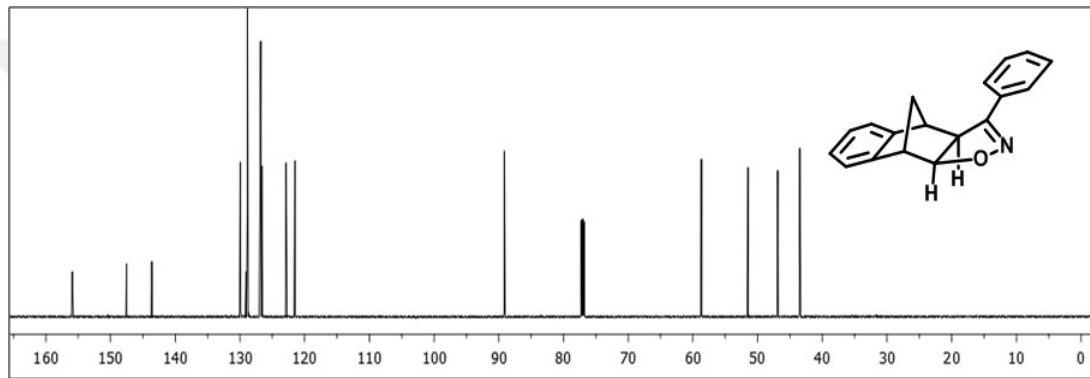
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 155.9 (C), 147.5 (C), 143.6 (C), 130.0 (CH), 129.1 (C), 128.8 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (CH), 121.5 (CH), 89.1 (OCH), 58.7, 51.4, 46.9, 43.5.

FT-IR (cm^{-1}): 3079, 3050 (Ar., C-H), 2989-2884 (Aliph., C-H), 1589 (-C=N), 1560 (Ar., C=C), 1496-1348 (C-C), 1270 (Asym., C-O-N), 1111 (Sym., C-O-N), 750, 692.

HRMS (APCI-Tof): hesaplanan $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$: $m/z = 262.1232$; bulunan: 262.1223.

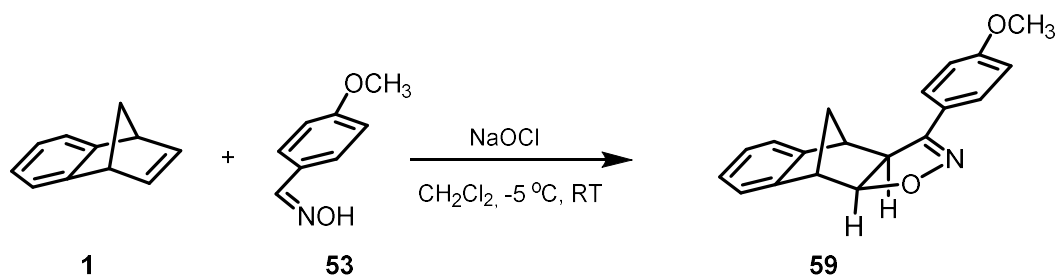


Şekil 4.17. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**58**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.18. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-Fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**58**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.3.2. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**59**)



Şekil 4.19. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**59**)'un sentezi

Bileşik **59**, benzonorbornadien (**1**) (0.14 g, 1 mmol) ve 4-metoksibenzaldoksim (**53**) (0.2 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

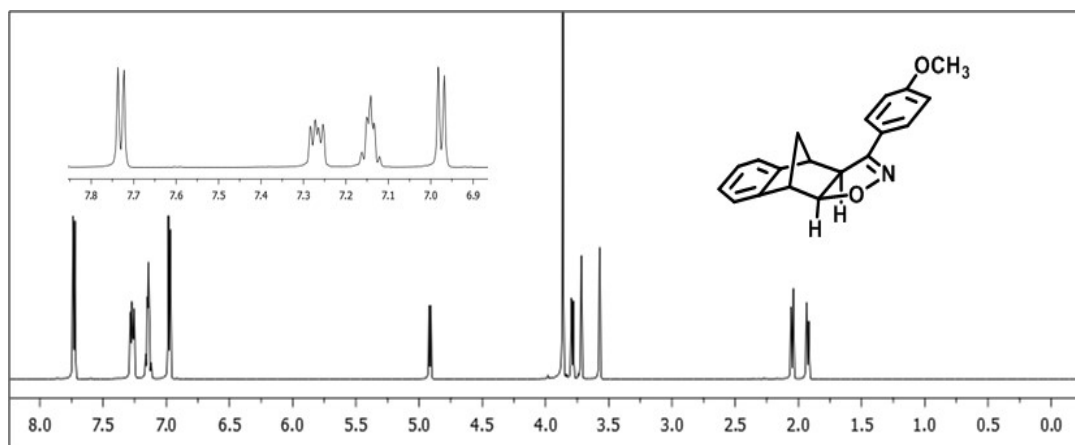
(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**59**): Renksiz kristaller, 0.17 g, %59. Erime noktası: 132-134°C; R_f = 0.53, CH_2Cl_2 /hekzan (4:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.73 (d, J = 8.7 Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 7.29-7.24 (m, aromatik, 2H), 7.16-7.12 (m, aromatik, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 2H), 4.91 (d, J = 8.1 Hz, OCH, 1H), 3.86 (s, OMe), 3.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72 (gs, köprübaşı, 1H), 3.57 (gs, köprübaşı, 1H), 2.05 (d, J = 9.9 Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.93 (d, J = 9.9 Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

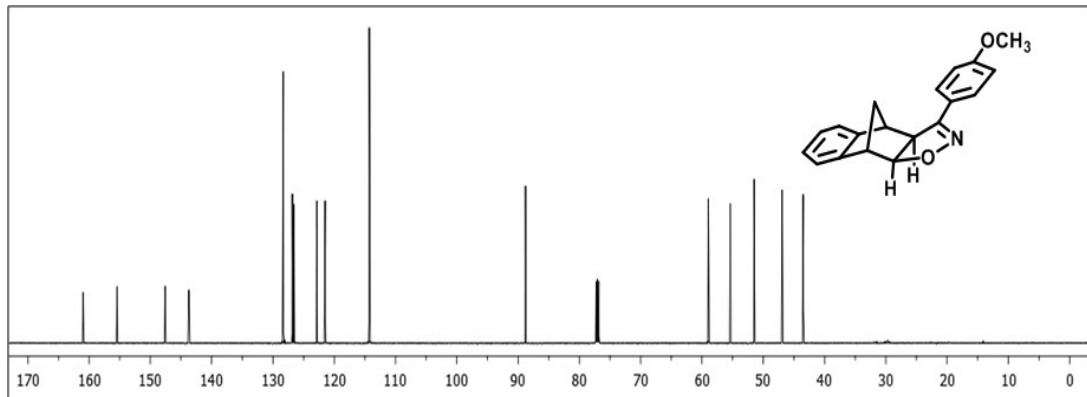
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 161.0 (C), 155.4 (C), 147.6 (C), 143.7 (C), 128.3 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (CH), 121.6 (C), 121.5 (CH), 114.3 (CH), 88.8 (OCH), 59.0, 55.4, 51.5, 46.9, 43.5.

FT-IR (cm^{-1}): 3070, 3040 (Ar., C-H), 2948-2835 (Aliph., C-H), 1607 (C=N), 1592-1510 (Ar., C=C), 1458-1346 (C-C), 1248 (Asym., Ar-O-R), 1177 (C-O-N), 1026 (Sym., Ar-O-R), 967, 883, 754.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: m/z = 292.1338; bulunan: 292.1325.

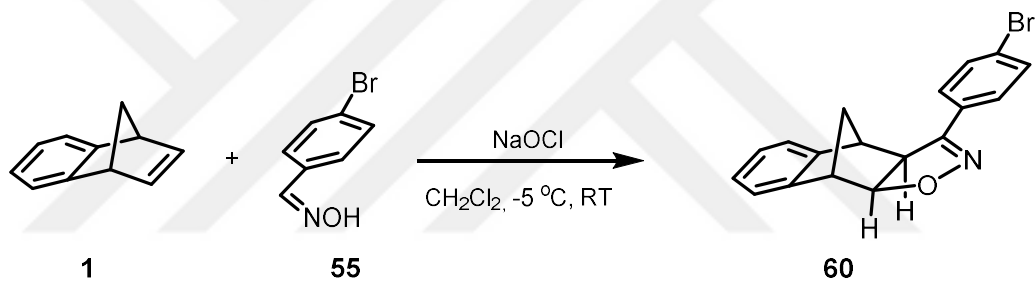


Şekil 4.20. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izooksazol (**59**)'un ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.21. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (59)'un ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.3.3. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)



Şekil 4.22. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)'ın sentezi

Bileşik **60**, benzonorbornadien (**1**) (0.14 g, 1 mmol) ve 4-bromobenzaldoksim (**55**) (0.26 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (**60**): Renksiz kristaller, 0.12 g, %36. Erime noktası: 155-157°C; R_f = 0.57, CH_2Cl_2 /hekzan (3:2).

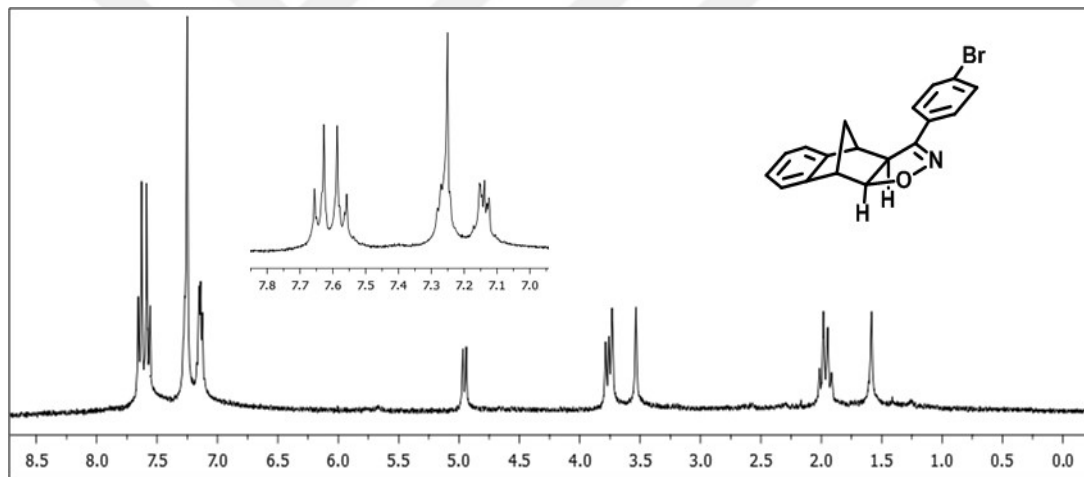
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.63 (d, J = 8.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 2H), 7.30-7.23 (m, aromatik, 2H), 7.18-7.11 (m, aromatik, 2H), 4.96 (d, J = 8.1 Hz, OCH, 1H), 3.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.73 (gs, köprübaşı, 1H), 3.54 (gs, köprübaşı, 1H), 1.99 (d, J =

9.6 Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.93 (d, $J = 9.6$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

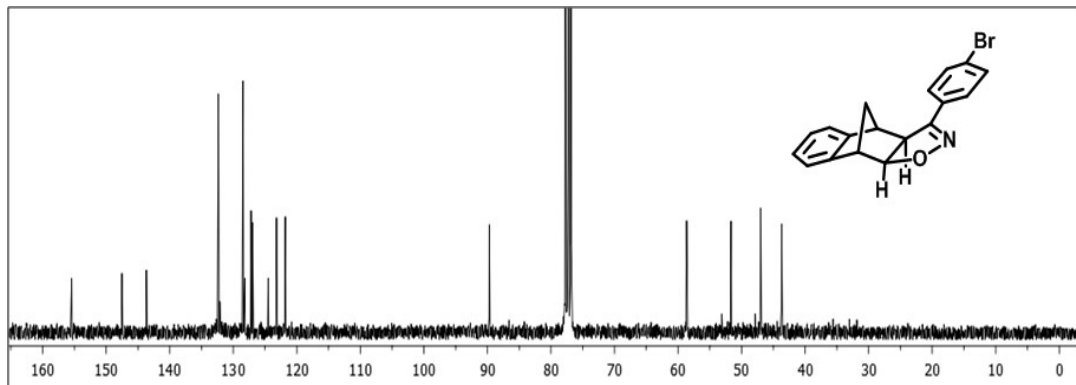
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 155.4 (C), 147.5 (C), 143.7 (C), 132.3 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 124.5 (C), 123.2 (CH), 121.8 (CH), 89.7 (OCH), 58.6, 51.7, 47.0, 43.7.

FT-IR (cm^{-1}): 3024 (Ar., C-H), 2998-2884 (Aliph., C-H), 1585 (-C=N), 1488-1397 (Ar., C=C ve C-C), 1272 (Asym., C-O-N), 1135 (Sym., C-O-N), 924, 896, 819, 752.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}^{79}\text{BrNO} + \text{H}]^+$: $m/z = 340.0337$; bulunan: 340.0323.

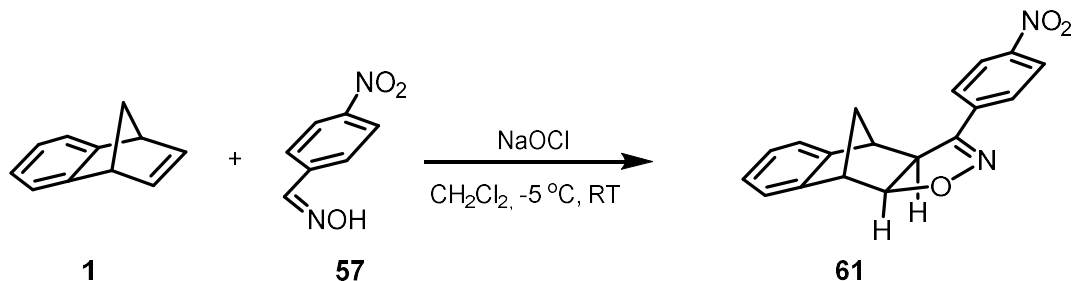


Şekil 4.23. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.24. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Bromofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9 metanonafto [2,3-d] izoksazol (60)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.3.4. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (61)



Şekil 4.25. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**61**)'in sentezi

Bileşik **61**, benzonorbornadien (**1**) (0.14 g, 1 mmol) ve 4-nitrobenzaldoksım (**57**) (0.21 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

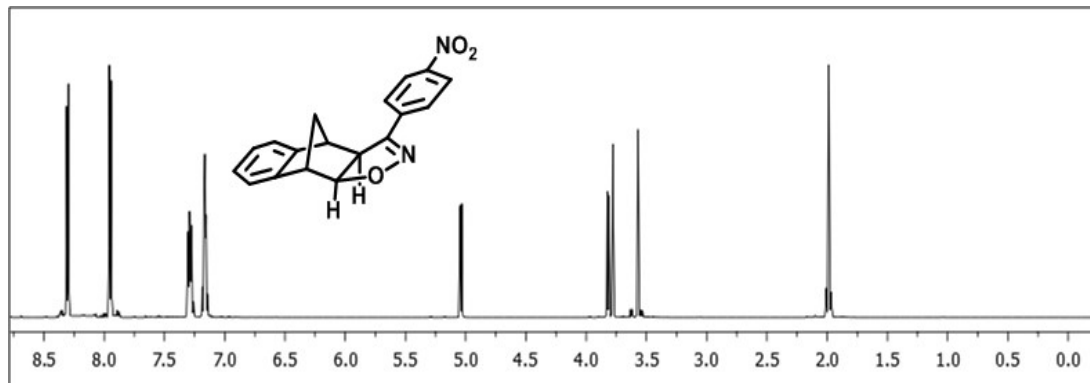
(3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**61**): Sarı kristaller, 0.20 g, %66. Erime noktası: 233-235°C; $R_f = 0.50$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hekzan}$ (3:2).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 2H), 7.31-7.27 (m, aromatik, 2H), 7.20-7.14 (m, aromatik, 2H), 5.04 (d, $J = 8.1$ Hz, OCH, 1H), 3.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.78 (gs, bköprübaşı, 1H), 3.57 (gs, köprübaşı, 1H), 2.01-1.96 (m, köprü, 2H).

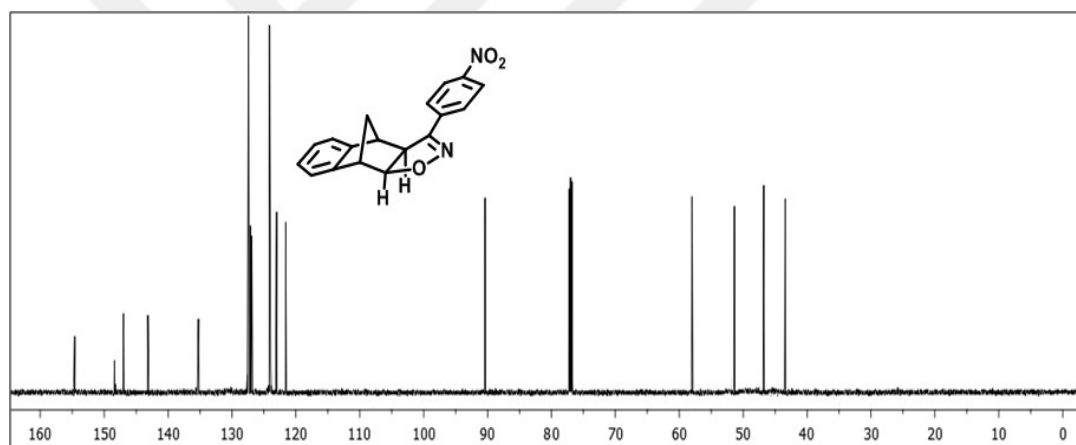
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 154.6 (C), 148.4 (C), 147.0 (C), 143.2 (C), 135.3 (C), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 124.1 (CH), 123.2 (CH), 121.6 (CH), 90.3 (OCH), 58.0, 51.4, 46.8, 43.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3109, 3084 (Ar., C-H), 2997-2891 (Aliph., C-H), 1598 (-C=N), 1565 (Ar., C=C), 1510 (Asym., NO_2), 1467-1385 (C-C), 1343 (Sym., NO_2), 1269 (Asym., C-O-N), 1107 (Sym., C-O-N), 943, 924, 851, 755.

HRMS (APCI–Tof) hesaplanan $[C_{18}H_{14}N_2O_3 + H]^+$: $m/z = 307.1083$; bulunan: 307.1064.



Şekil 4.26. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**61**)'in ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu

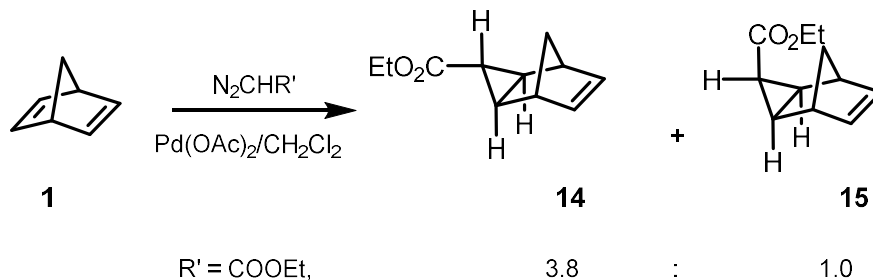


Şekil 4.27. (3aS*, 4S*, 9S*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanonafto [2,3-d] izoksazol (**61**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu

4.4. Norbornadiene Etildiazoasetat Katılma Reaksiyonu

İki boyunlu reaksiyon balonuna (250 mL) norbornadien (**2**), (1.8 g, 2 mL, 19.5 mmol) kuru diklorometan (10 mL) ve $Pd(OAc)_2$ (110 mg, 0.5 mmol, %2.5 mol) karışımına, etildiazoasetat (**11**) (%15 toluen içinde, 2 mL) oda sıcaklığında N_2 gazı atmosferi altında eklendi. Tepkime karışımı oda sıcaklığında gece boyunca (yaklaşık 15 saat) karıştırıldı. Çözücü düşük vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntı, Et_2O (2x25 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz su (20 mL) ve tuzlu su (15 mL) ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve çözücü düşük vakumda uzaklaştırıldı. Renksiz sıvı olan ürün

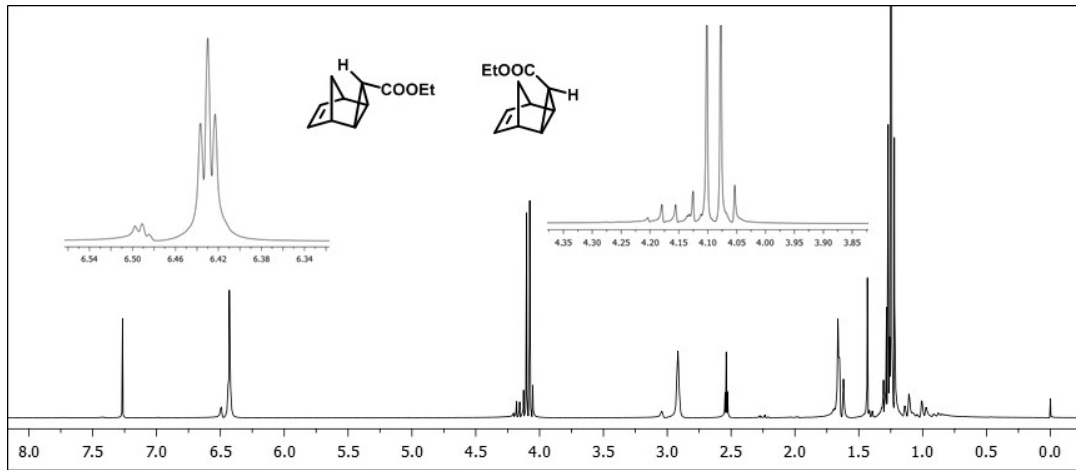
karışımı **14** ve **15** elde edildi (0.47 g, %14). ^1H NMR spektrumuna göre *Exo-anti* **14** ve *Exo-syn* **15** ürünlerinin oranı sırasıyla 3.8:1.0 (yaklaşık mol) şeklindedir. Bu nedenle, **14** ve **15** ürünlerinin yaklaşık miktarları 364 mg (%77) ve 96 mg (%21) olmalıdır (Şekil 4.28.).



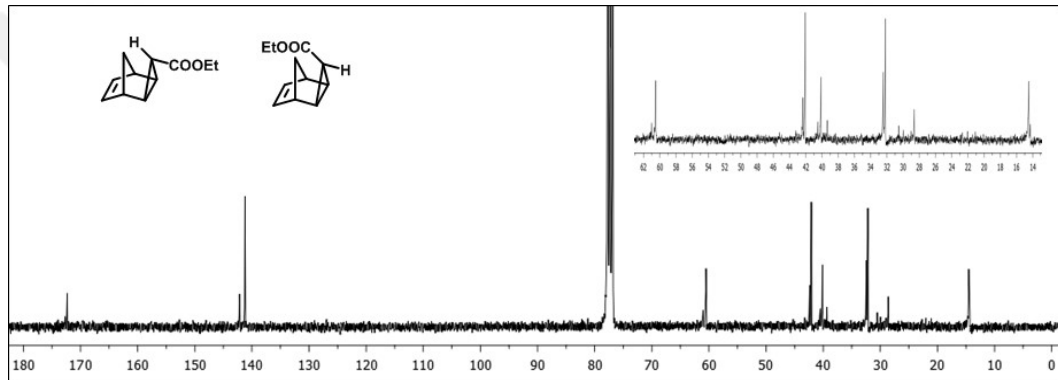
Şekil 4.28. Bileşik **14** ve **15**'in sentezi

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 6.49 (t, $J = 1.7$ Hz, *exo-syn*, 2H), 6.43 (t, $J = 1.7$ Hz, *exo-anti*, 2H), 4.21–4.13 (m, *exo-syn*, 2H), 4.13–4.05 (m, *exo-anti*, 2H), 3.04 (s, *exo-syn*, 1H), 2.92 (s, *exo-anti*, 1H), 2.54 (t, $J = 2.4$ Hz, *exo-anti*, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, *exo-syn*, 1H), 1.66 (d, $J = 1.9$ Hz, *exo-anti*, 1H), 1.13 (d, $J = 9.5$ Hz, *exo-anti*, 1H), 0.99 (d, $J = 9.5$ Hz, *exo-anti*, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 172.4 (*exo-syn*, 2C), 172.3 (*exo-anti*, 2C), 142.2 (*exo-syn*, 1C), 142.1 (*exo-anti*, 1C), 61.1 (*exo-syn*, 1C), 60.5 (*exo-anti*, 1C), 42.3 (*exo-anti*, 1C), 42.0 (*exo-syn*, 1C), 40.5 (*exo-anti*, 1C), 40.1 (*exo-syn*, 1C), 32.5 (*exo-anti*, 1C), 32.1 (*exo-anti*, 1C), 29.0 (*exo-syn*, 1C), 28.9 (*exo-syn*, 1C), 14.5 (*exo-anti*, 1C), 14.3 (*exo-syn*, 1C).



Şekil 4.29. Bileşik **14** ve **15**'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

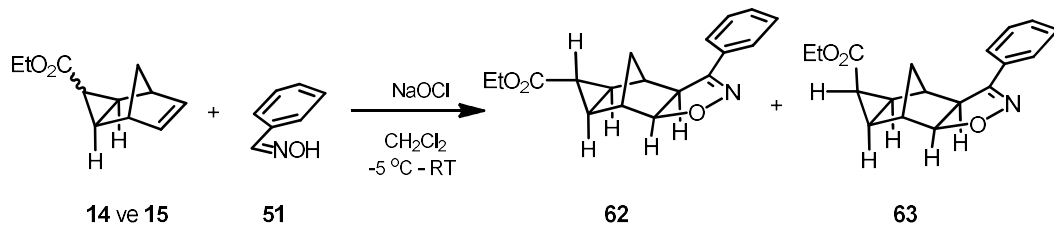


Şekil 4.30. Bileşik **14** ve **15**'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.5. Homonorbornadien Ürünlerine Benzaldoksimlerin 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları

GM2'ye göre, benzonorbornadien (**1**) yerine **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ürün karışımı kullanılarak, 4-süstitüe benzaldoksim (**51**, **53**, **55**, **57**) ile katılma ürünleri olan **62-67** sentezlendi. Elde edilen bu katılma ürünleri, silikajel kolon kromatografisi (66 g) üzerinden eter/hekzan (1/10) elüsyonu ile saflaştırıldı.

4.5.1. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (62) ve etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat sentezi (63)



Şekil 4.31. Bileşik 62 ve 63'ün sentezi

Bileşik 62, katılma ürünleri karışım halinde 14 (140 mg, 0.79 mmol) ve 15 (38 mg, 0.21 mmol) ve benzaldoksım (51) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir. Bu ürünlerin kolon kromatografisinde ayrılmasıyla 62 ve 63 elde edildi.

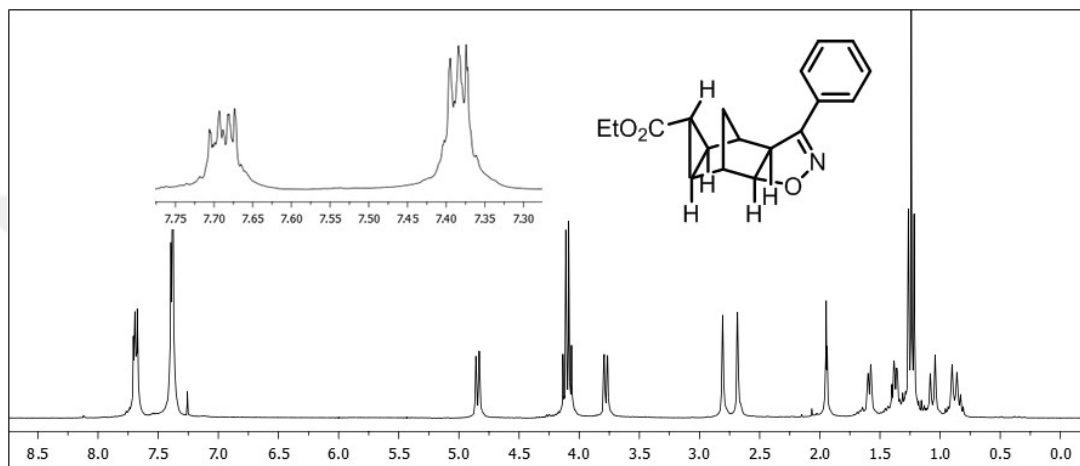
Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (62): Renksiz kristaller, 59 mg, %25. Erime noktası: 119-121°C; $R_f = 0.30$, eter/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.72-7.63 (m, aromatik, 2H), 7.42-7.35 (m, aromatik, 3H), 4.85 (d, $J = 8.3$ Hz, OCH, 1H), 4.08 (gq, $J = 7.2$ Hz, OCH_2 , 2H), 3.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.81 (gs, köprübaşı, 1H), 2.68 (gs, köprübaşı, 1H), 1.95 (t, $J = 2.4$ Hz, siklopropan, 1H), 1.61-1.57 (m, siklopropan, 1H), 1.40-1.34 (m, siklopropan, 1H), 1.24 (gt, $J = 7.2$ Hz, CH_3 , 3H), 1.06 (d, $J = 12.1$ MHz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 0.88 (d, $J = 12.1$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

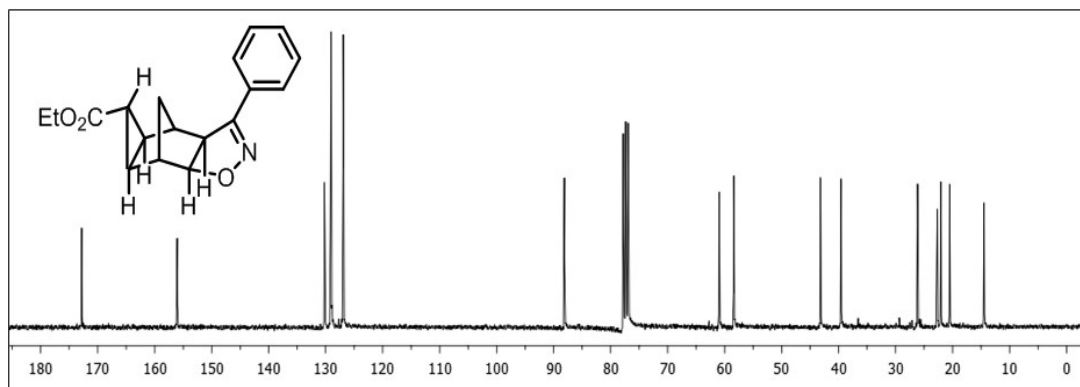
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 175.8 (CO), 156.1 (C), 130.2 (CH), 129.2 (C), 129.0 (CH), 126.9 (CH), 88.1 (OCH), 61.0, 58.4, 43.2, 39.6, 26.2, 22.7, 22.0, 21.0, 14.5.

FT-IR (cm^{-1}) : 3066, 3052 (Ar., C-H), 2987-2894 (Aliph., C-H), 1720 (C=O), 1590 (-C=N), 1562 (Ar., C=C), 1488-1382 (C-C), 1270 (Asym., Ar-O-R), 1172 (C-O), 1150 (Sym., Ar-O-R), 896, 760.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: $m/z = 298.1443$; bulunan: 298.1425.



Şekil 4.32. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**62**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.33. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-fenil-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**62**)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

Bileşik **63**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ve benzaldoksim (**51**) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

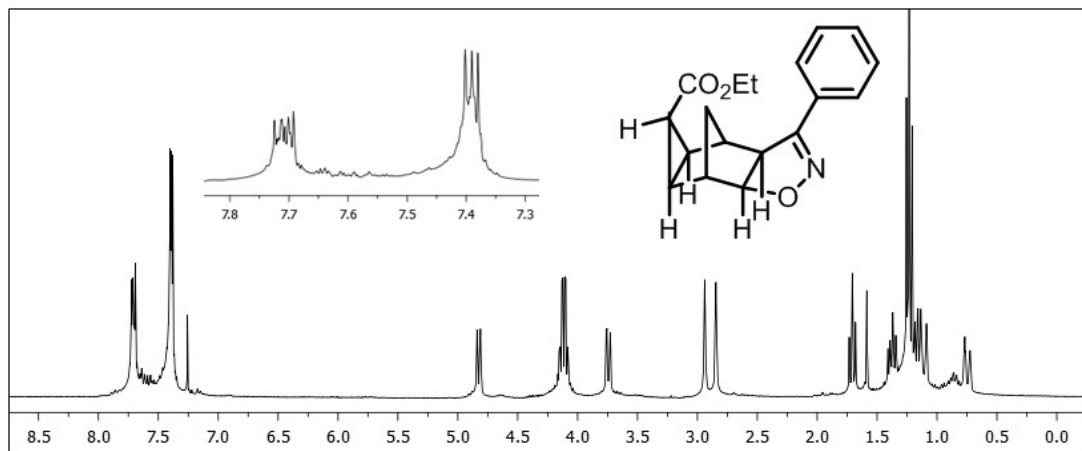
Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**63**): Renksiz kristaller, 11 mg, %17. Erime noktası: 109-111°C; $R_f = 0.22$, eter/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_H 7.74-7.68 (m, aromatik, 2H), 7.42-7.38 (m, aromatik, 3H), 4.85 (gd, $J = 8.3$ Hz, OCH, 1H), 4.16-4.06 (m, OCH_2 , 2H), 3.74 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.94 (gs, köprübaşı, 1H), 2.85 (gs, köprübaşı, 1H), 1.71 (t, $J = 7.7$ Hz, siklopropan, 1H), 1.41-1.34 (m, siklopropan, 1H), 1.40-1.34 (m, siklopropan, 1H), 1.32 (gt, $J = 7.1$ Hz, CH_3 , 3H), 1.27-1.08 (m, 2H), 0.70-0.71 (m, 1H).

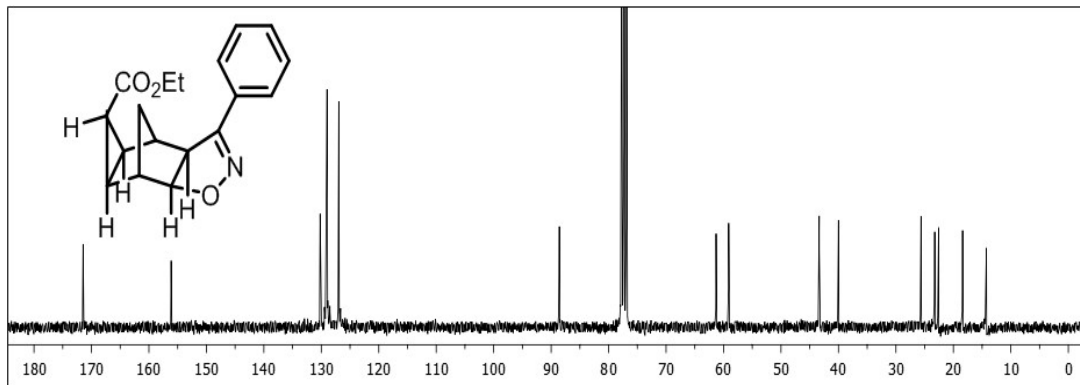
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_C 174.4 (CO), 156.1 (C), 130.2 (C), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 127.0 (CH), 88.6 (OCH), 61.3, 59.1, 43.4, 40.0, 25.6, 23.3, 22.6, 18.4, 14.3.

FT-IR (cm^{-1}): 3060, 3030 (Ar., C-H), 2971-2848 (Aliph., C-H), 1724 (C=O), 1590 (-C=N), 1562 (Ar., C=C), 1447-1365 (C-C), 1228 (Asym., Ar-O-R), 1105 (C-O), 1027 (Sym., Ar-O-R), 885, 770, 760.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 298.1443$; bulunan: 298.1426.

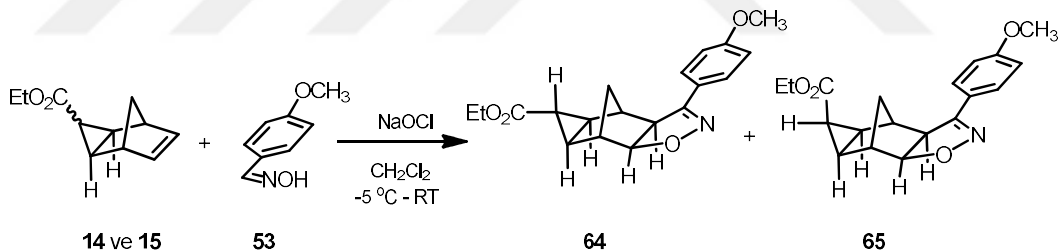


Şekil 4.34. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**63**)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.35. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4,6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**63**)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.5.2. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (64**) ve Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**65**)**



Şekil 4.36. Bileşik **64** ve **65**'in sentezi

Bileşik **64**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ve 4-metoksibenzaldoksım (**53**) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir. Tepkime ürünlerinin ayrılmasıyla **64** ve **65** elde edildi.

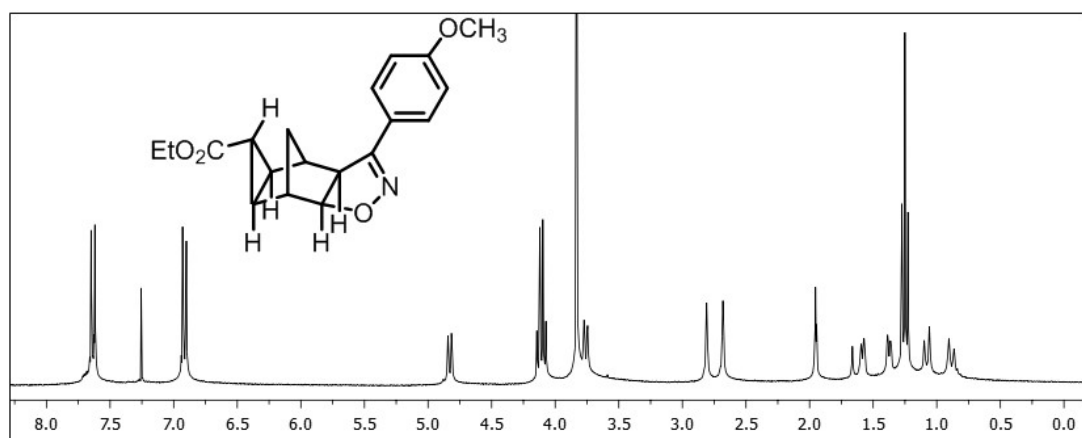
Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**64**): Renksiz kristaller, 73 mg, %25. Erime noktası: 173-175°C; R_f = 0.36, eter/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.63 (bd, $J = 9.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 1H), 6.91 (gd, $J = 9.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 1H), 4.83 (gd, $J = 8.3$ Hz, OCH, 1H), 4.11 (gq, $J = 6.9$ Hz, OCH_2 , 2H), 3.83 (s, OMe, 3H), 3.76 (gd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.81 (gs, köprübaşı, 1H), 2.68 (gs, köprübaşı, 1H), 1.95 (gt, $J = 2.4$ Hz, siklopropan, 1H), 1.62-1.55 (m, siklopropan, 1H), 1.41-1.33 (m, siklopropan, 1H), 1.25 (gt, $J = 6.9$ Hz, CH_3 , 3H), 1.07 (gd, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 0.88 (gd, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

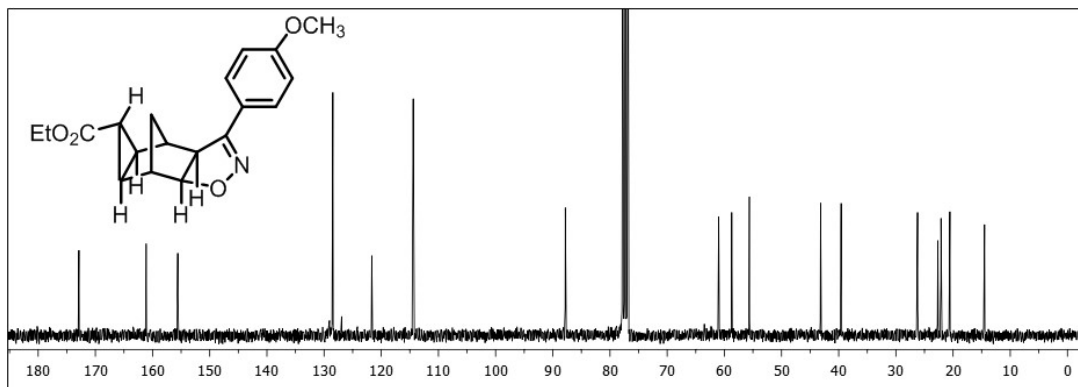
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 172.9 (CO), 161.1 (C), 155.6 (C), 128.5 (CH), 121.7 (C), 114.4 (CH), 87.8 (OCH), 61.0, 58.7, 55.6, 43.17, 39.6, 26.2, 22.7, 22.1, 20.6, 14.5.

FT-IR (cm^{-1}): 3079-3021 (Ar., C-H), 2983-2839 (Aliph., C-H), 1717 (C=O), 1607 (C=N), 1590, 1511 (Ar., C=C), 1462-1355 (C-C), 1244 (Asym., Ar-O-R), 1178 (C-O), 1023 (Sym., Ar-O-R), 896, 830, 760.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 328.1549$; bulunan: 328.1534.



Şekil 4.37. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropan [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**64**)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.38. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropano [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**64**)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

Bileşik **65**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ve 4-metoksibenzaldoksım (**53**) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

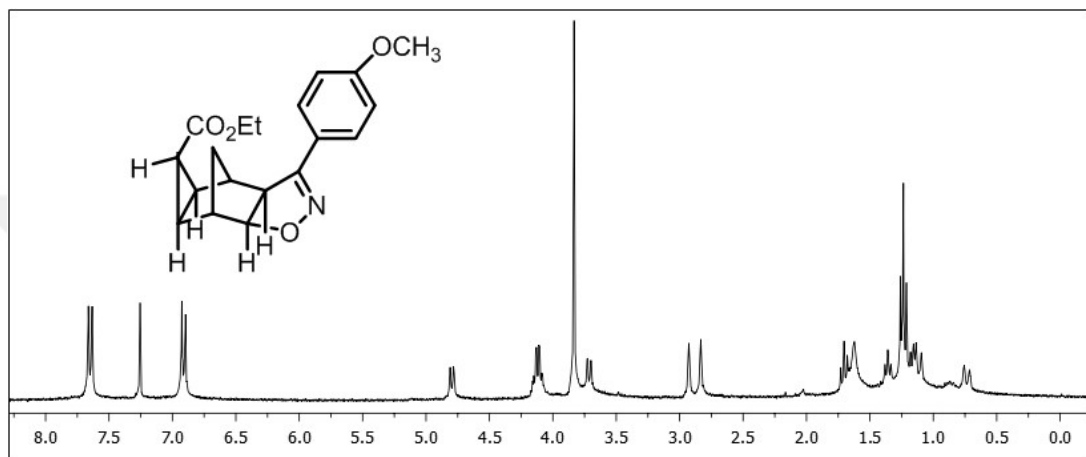
Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropano [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**65**): Renksiz kristaller, 15 mg, %21. Erime noktası: 114-116°C; $R_f = 0.17$, eter/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.55 (gd, $J = 9.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 1H), 6.90 (gd, $J = 9.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 1H), 4.80 (gd, $J = 7.8$ Hz, OCH, 1H), 4.17-4.06 (m, OCH_2 , 2H), 3.83 (s, OMe, 3H) 3.72 (gd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.93 (gs, köprübaşı, 1H), 2.83 (gs, köprübaşı, 1H), 1.73-1.66 (m, siklopropan, 1H), 1.39-1.33 (m, siklopropan, 1H), 1.23 (gt, $J = 7.2$ Hz, CH_3 , 3H), 1.22-1.08 (m, 2H), 1.23 (gt, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 0.74 (gd, $J = 12.2$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

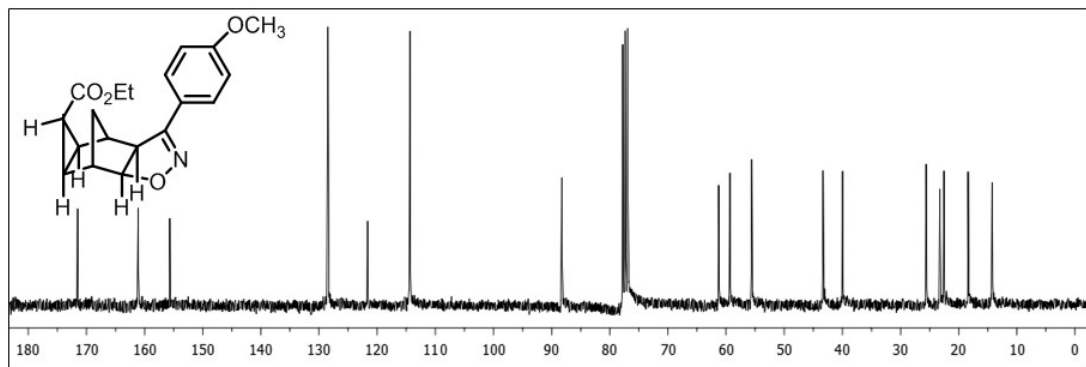
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 171.5 (CO), 161.1 (C), 155.7 (C), 128.5 (CH), 121.7 (C), 114.4 (CH), 88.2 (OCH), 61.3, 59.4, 55.6, 43.3, 40.0, 25.6, 23.2, 22.6, 18.4, 14.3.

FT-IR (cm^{-1}): 3082-3030 (Ar., C-H), 2976-2839 (Aliph., C-H), 1728 (C=O), 1606 (-C=N), 1589 (Ar., C=C), 1475-1346 (C-C), 1249 (Asym., Ar-O-R), 1140 (C-O), 1021 (Sym., Ar-O-R), 896, 882, 839, 763.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 328.1549$; bulunan: 328.1536.

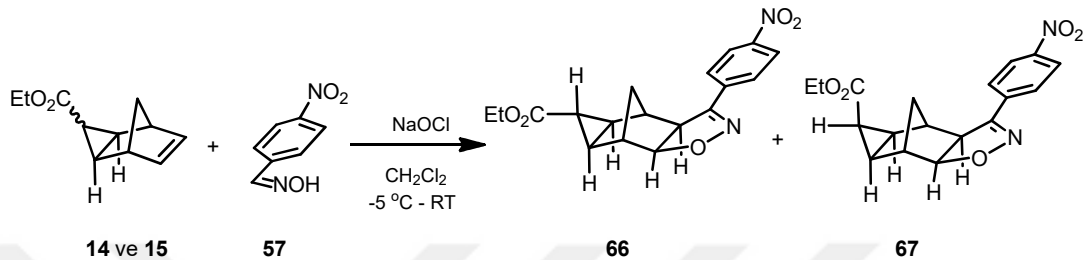


Şekil 4.39. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**65**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.40. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-metoksifenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-heksahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**65**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.5.3. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (66) ve Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (67)



Şekil 4.41. Bileşik **66** ve **67**'nin sentezi

Bileşik **66**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ve 4-nitrobenzaldoksım (**57**) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

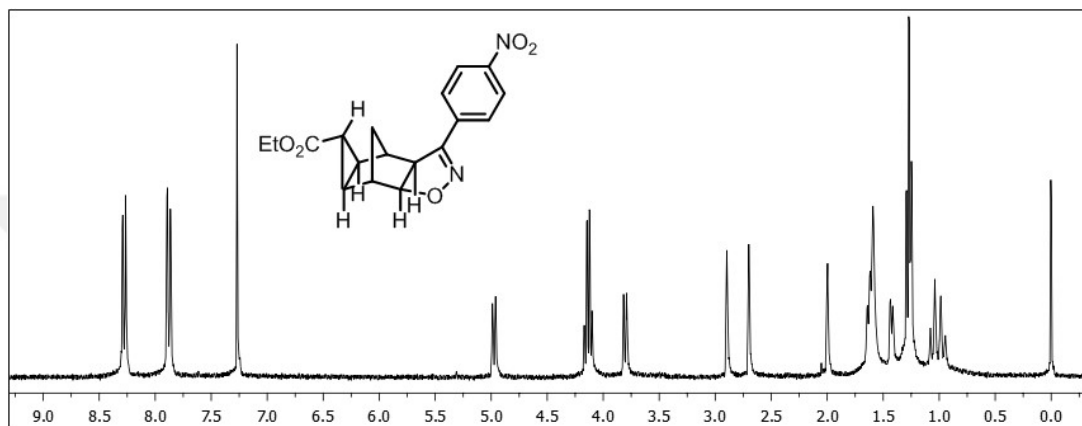
Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**66**): Renksiz kristaller, 77 mg, %30. Erime noktası: 187-189°C; $R_f = 0.31$, eter/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.28-8.21 (m, aromatik, 2H), 7.90-7.82 (m, aromatik, 2H), 4.94 (gd, $J = 8.3$ Hz, OCH, 1H), 4.15-4.05 (m, OCH_2 , 2H), 3.79 (gd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.86 (gs, köprübaşı, 1H), 2.68 (gs, köprübaşı, 1H), 2.00-1.95 (m, siklopropan, 1H), 1.65-1.58 (m, siklopropan, 1H), 1.42-1.37 (m, siklopropan, 1H), 1.28-1.20 (m, CH_3 , 3H), 1.02 (gd, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 0.94 (gd, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

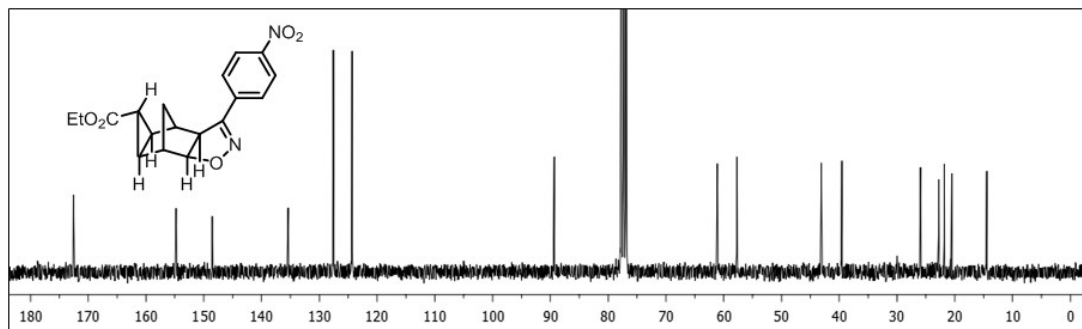
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 172.6 (CO), 154.8 (C), 148.5 (C), 135.4 (C), 127.6 (CH), 124.3 (CH), 89.3 (OCH), 61.1, 57.7, 43.1, 39.6, 25.9, 22.8, 21.8, 20.5, 14.5.

FT-IR (cm^{-1}): 3079-3028 (Ar., C-H), 2980-2891 (Aliph., C-H), 1722 (C=O), 1600 (-C=N), 1566 (Ar., C=C), 1509 (Asym., NO_2), 1473-1386 (C-C), 1327 (Sym., NO_2), 1227 (Asym., Ar-O-R), 1145 (C-O), 1103 (Sym., Ar-O-R), 917, 851.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 343.1294$; bulunan: 343.1278.



Şekil 4.42. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**66**)'nın ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.43. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5R*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**66**)'nın ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

Bileşik **67**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ve 4-nitrobenzaldoksım (**57**) (0.16 g, 1.3 mmol) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

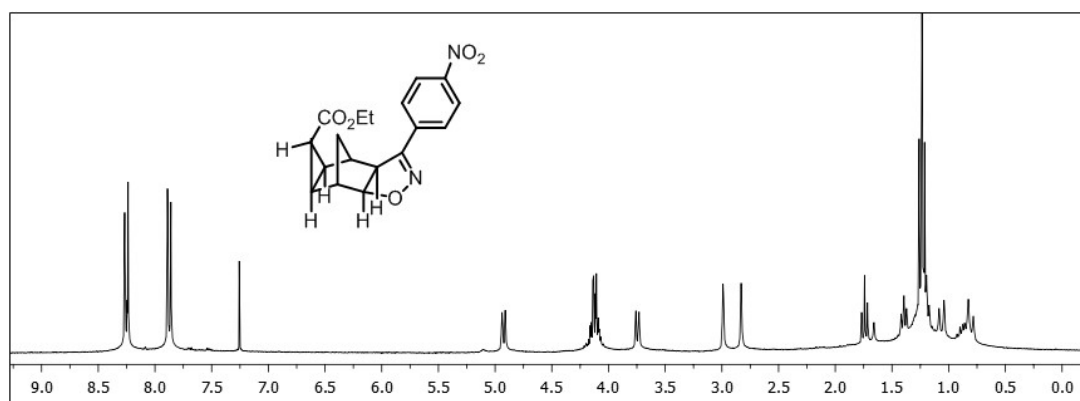
Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**67**): Renksiz kristaller, 16 mg, %23. Erime noktası: 180-182°C; $R_f = 0.28$, eter/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.28-8.22 (m, aromatik, 2H), 7.90-7.84 (m, aromatik, 2H), 4.95-4.91 (m, OCH, 1H), 4.16-4.08 (m, OCH_2 , 2H), 3.74 (gd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.99 (gs, köprübaşı, 1H), 2.83 (gs, köprübaşı, 1H), 1.74 (gt, $J = 7.2$ Hz, siklopropan, 1H), 1.42-1.36 (m, siklopropan, 1H), 1.24-1.15 (m, siklopropan, 1H), 1.24 (gt, $J = 7.1$ Hz, CH_3 , 3H), 1.05 (gd, $J = 13.2$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 0.81 (gd, $J = 12.0$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

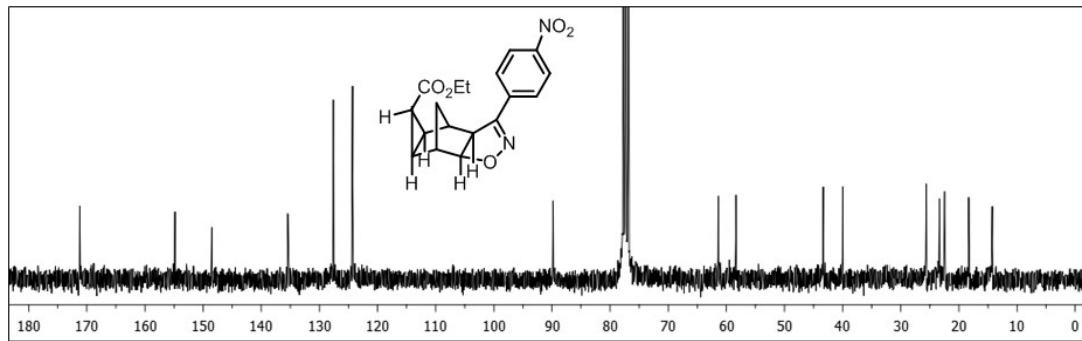
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 171.2 (CO), 154.9 (C), 148.5 (C), 135.4 (C), 127.6 (CH), 124.3 (CH), 89.8 (OCH), 61.4, 58.4, 43.3, 40.0, 25.6, 23.3, 22.5, 18.3, 14.3.

FT-IR (cm^{-1}): 3122, 3073 (Ar., C-H), 2975-2855 (Aliph., C-H), 1713 (C=O), 1597 (C=N), 1568 (Ar., C=C), 1512 (Asym., NO_2), 1465-1385 (C-C), 1345 (Sym., NO_2), 1270 (Asym., Ar-O-R), 1178 (C-O), 1107 (Sym., Ar-O-R), 898, 851.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$: $m/z = 343.1294$; bulunan: 343.1291.



Şekil 4.44. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**67**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

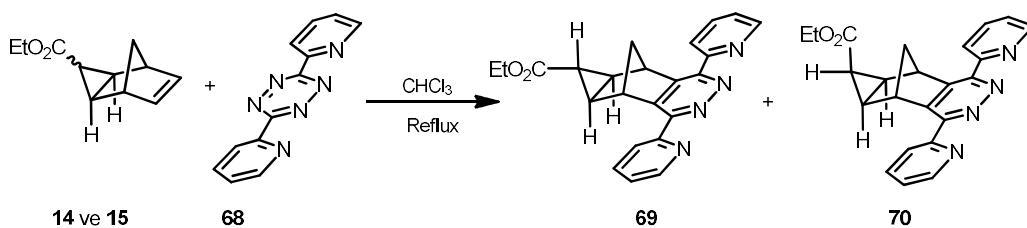


Şekil 4.45. Etil (3aS*, 4R*, 4aS*, 5S*, 5aS*, 6S*, 6aS*)-3-(4-nitrofenil)-3a,4a,5,5a,6,6a-hekzahidro-4H-4, 6-metansiklopropa [4,5] benzo [1,2-d] izoksazol-5-karboksilat (**67**)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.6. Homonorbordien Ürün Karışımının Tetrazin ile Siklokatılma Reaksiyonu İçin Genel Sentez Metodu (GM3)

Bir reaksiyon balonuna (25 mL) **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ürün karışımı ve 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) (0.23 g, 1.0 mmol) ile CHCl_3 (5 mL) konularak gece boyunca geri soğutucu altında reflüks edildi. İTK incelemesi ile başlangıç maddelerinin bittiği görüldü. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katılma ürünleri silikajel kolon kromatografisi (48 g) üzerinden eter/hekzan (1/10) elüsyonu ile saflaştırılarak bileşik **69** (52 mg, % 17) ve **70** (12 mg, % 15) elde edildi.

4.6.1. *Exo*-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**69**) ve *Endo*-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**70**)



Şekil 4.46. Bileşik **69** ve **70**'in sentezi

Bileşik **69**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ve 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) (0.23 g, 1.0 mmol) kullanılarak, GM3'e göre sentezlenmiştir.

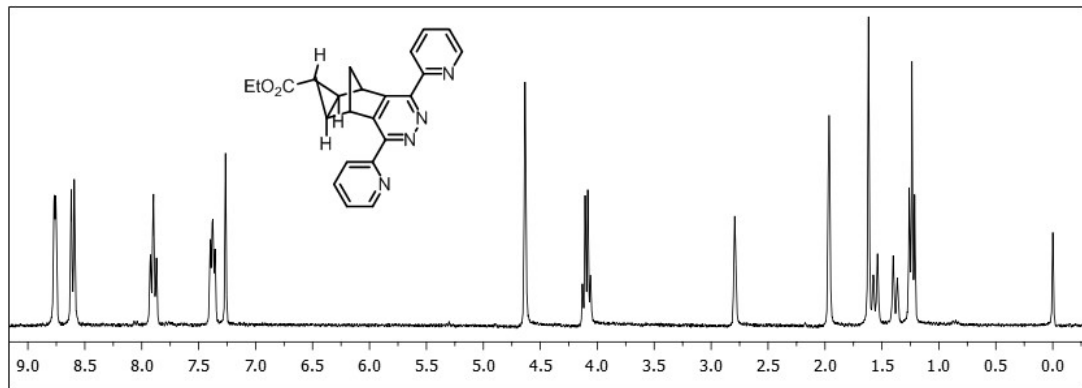
Exo-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**69**): Renksiz kristaller, 52 mg, %17. Erime noktası: 200-202°C; $R_f = 0.21$, etil asetat/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.76 (bd, $J = 3.7$ Hz, aromatik, 2H), 8.61 (gd, $J = 8.0$ Hz, aromatik, 2H), 7.97-7.85 (m, aromatik, 2H), 7.41-7.34 (m, aromatik, 2H), 4.64 (gs, köprübaşı, 2H), 4.10 (gq, $J = 7.2$ Hz, OCH_2 , 2H), 2.79 (gs, siklopropan, 1H), 1.96 (gs, siklopropan, 2H), 1.56 (gd, $J = 10.9$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.38 (gd, $J = 10.9$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H), 1.24 (gt, $J = 7.2$ Hz, CH_3 , 3H).

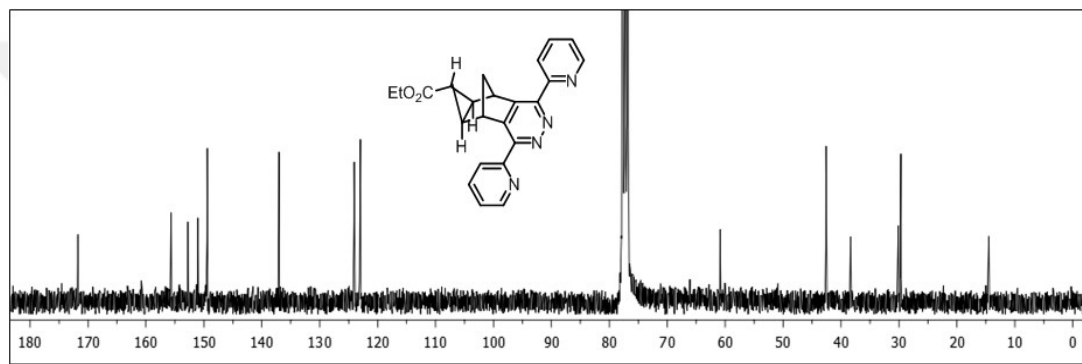
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 171.7 (CO), 155.7 (C), 152.8 (C), 151.0 (C), 149.4 (CH), 137.0 (CH), 125.1 (CH), 123.0 (CH), 60.9 (OCH_2), 42.6, 38.3, 30.1, 29.7, 14.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3063, 3053 (Ar., C-H), 2982-2900 (Aliph., C-H), 1708 (C=O), 1575 (Ar., C=C), 1475-1371 (C-C), 1223 (Asym., Ar-O-R), 1176 (C-O), 1023 (Sym., Ar-O-R), 994, 735.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 385.1665$; bulunan: 385.1647.



Şekil 4.47. *Exo*-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**69**)'un ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.48. *Exo*-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**69**)'un ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

Bileşik **70**, katılma ürünleri karışım halinde **14** (140 mg, 0.79 mmol) ve **15** (38 mg, 0.21 mmol) ürün karışımı ve 3,6-di-(2-piridin)-s-tetrazin (**68**) (0.23 g, 1.0 mmol) kullanılarak, GM3'e göre sentezlenmiştir.

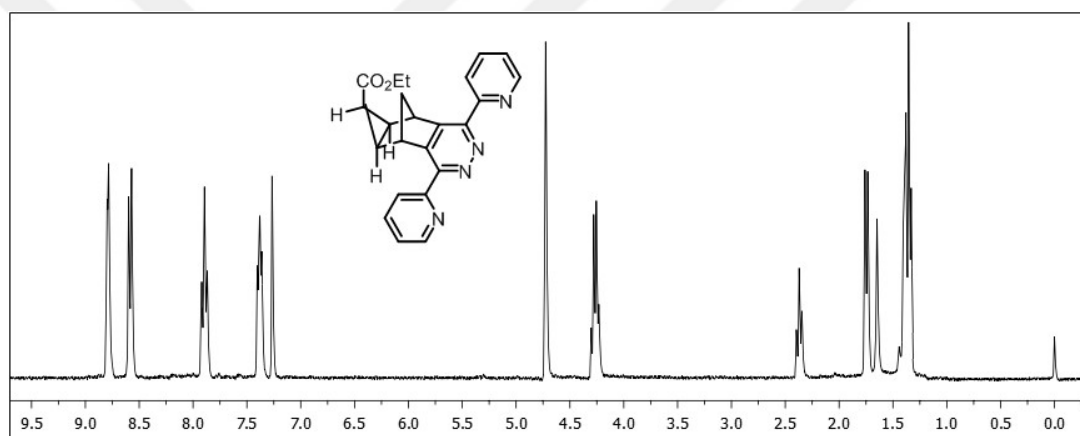
Endo-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**70**): Renksiz kristaller, 12 mg, %15. Erime noktası: 186-189°C; R_f = 0.18, etil asetat/n-hekzan (1:10).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_H 8.82-8.75 (m, aromatik, 2H), 8.59 (gd, J = 7.6 Hz, aromatik, 2H), 7.89 (gt, J = 7.7 Hz, aromatik, 2H), 7.41-7.34 (m, aromatik, 2H), 4.73 (gs, köprübaşı, 2H), 4.27 (gq, J = 6.9 Hz, OCH_2 , 2H), 2.37 (gt, J = 7.5 Hz, siklopropan, 1H), 1.75 (gd, J = 7.5 Hz, siklopropan, 2H), 1.42-1.20 (m, köprü ve CH_3 , 5H).

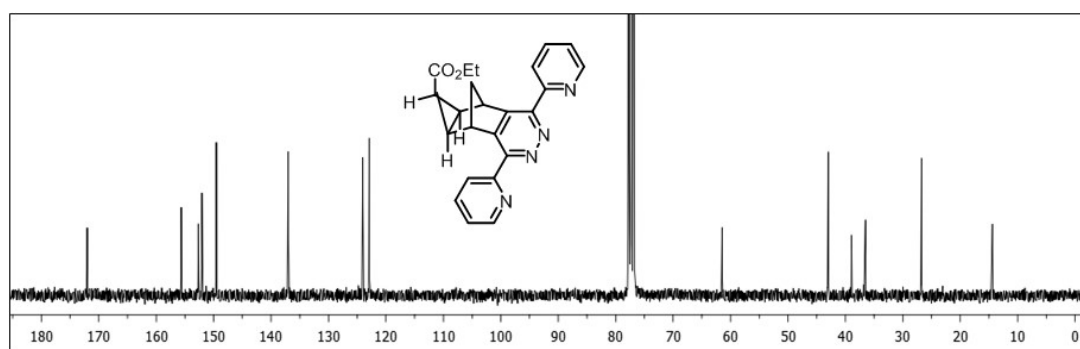
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 172.0 (CO), 155.6 (C), 152.7 (C), 152.0 (C), 149.5 (CH), 137.0 (CH), 124.0 (CH), 122.9 (CH), 61.5 (OCH_2), 43.0, 38.9, 36.5, 26.7, 14.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3109, 3057 (Ar., C-H), 2975-2930 (Aliph., C-H), 1719 (C=O), 1590, 1574 (Ar., C=C), 1473-1369 (C-C), 1213 (Asym., Ar-O-R), 1139 (C-O), 1019 (Sym., Ar-O-R), 992, 792.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 385.1665$; bulunun: 385.1646.



Şekil 4.49. *Endo*-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**70**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



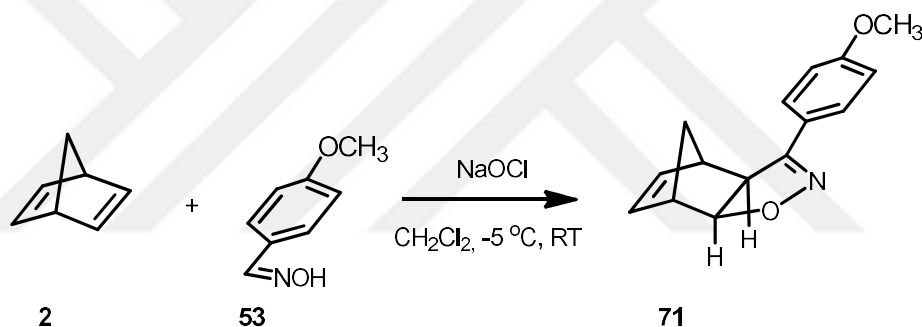
Şekil 4.50. *Endo*-etil (5R, 5aS, 6aS, 7S)-1,4-di-(piridin-2-il)-5a,6,6a,7-tetrahidro-5H-5,7-metanosiklopropa [g] ftalazin-6-karboksilat (**70**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.7. Norbornadien ile Benzaldoksimlerin 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu

4.7.1. Norbornadien ile benzaldoksimlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile monoizaksazol ürün sentezi

GM2'ye göre, benzonorbornadien (**1**) yerine norbornadien (**2**)'nin (1 g, 2 mmol, 2 ek) ile 4-sübstitüe benzaldoksim (**53**, **55**, **57**) (1.3 mmol, 1 ek) kullanılarak, monoizaksazol katılma ürünü (**71-73**) sentezlendi. Bu katılma ürünü, etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.7.1.1. 3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**71**)



Şekil 4.51. 3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**71**)'in sentezi

Bileşik **71**, norbornadien (**2**) (1 g, 2 mmol, 2 ek) ve 4-metoksibenzaldoksim (**53**) (1.07 g, 1.3 mmol, 1 ek) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

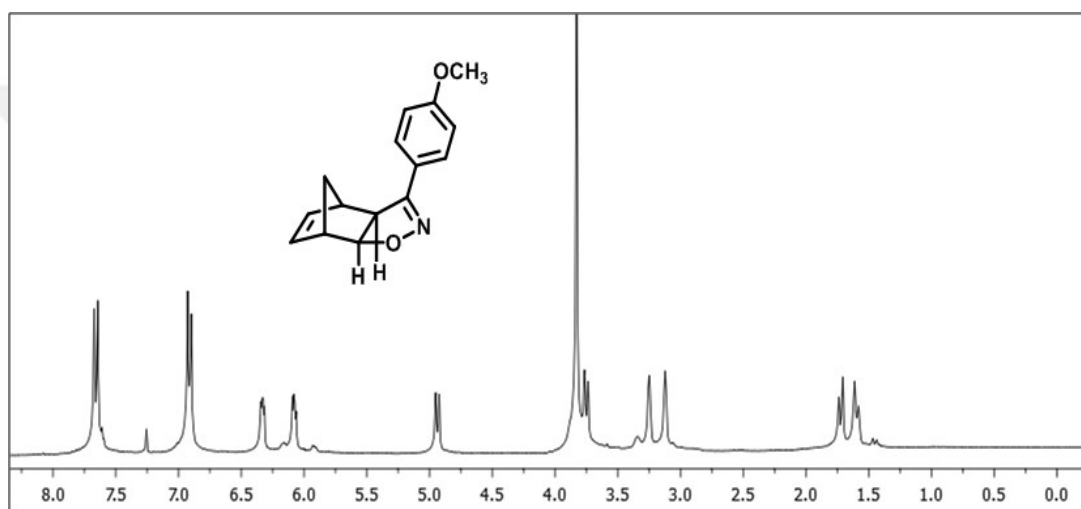
3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**71**): Beyaz katı, 0.93 g, %54. Erime noktası: 82-84°C (Prajapti ve ark., 2015).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H 7.66 (d, J = 8.8 Hz, AB sisteminin A kısmı, aromatik, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, AB sisteminin B kısmı, aromatik, 2H), 6.33 (dd, J = 5.6 Hz, 2.9 Hz, olefinik, 1H), 6.08 (dd, J = 5.6 Hz, 3.2 Hz, olefinik, 1H), 4.94 (d, J = 8.1 Hz, OCH, 1H), 3.83 (s, OMe, 3H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 (gs,

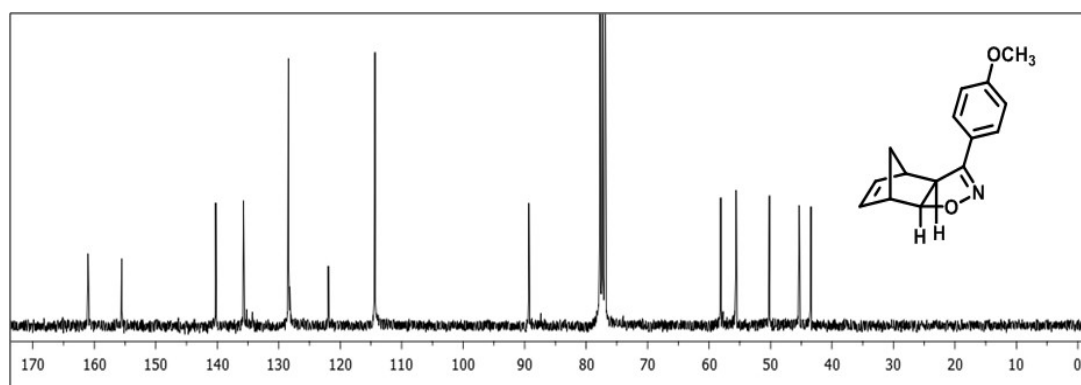
köprübaşı, 1H), 3.12 (gs, köprübaşı, 1H), 1.72 (d, $J = 9.3$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.60 (d, $J = 9.3$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 161.0 (C), 155.5 (C), 140.2 (CH), 135.7 (CH), 128.4 (CH), 121.9 (C), 114.3 (CH), 89.3 (OCH), 58.1, 55.5, 50.1, 45.3, 43.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3065 (Ar., C-H), 2973, 2836 (Aliph., C-H), 1608 ($-\text{C}=\text{N}$), 1595, 1456, 1420, 1027.

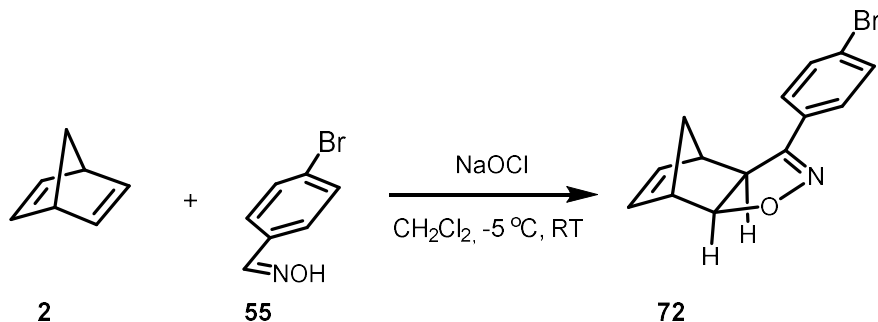


Şekil 4.52. 3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**71**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.53. 3-(4-Metoksifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**71**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.7.1.2. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (72)



Şekil 4.54. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**72**)’nin sentezi

Bileşik **72**, norbornadien (**2**) (1 g, 2 mmol, 2 ek) ve 4-bromobenzaldoksım (**55**) (1.41 g, 1.3 mmol, 1 ek) kullanılarak, GM2’ye göre sentezlenmiştir.

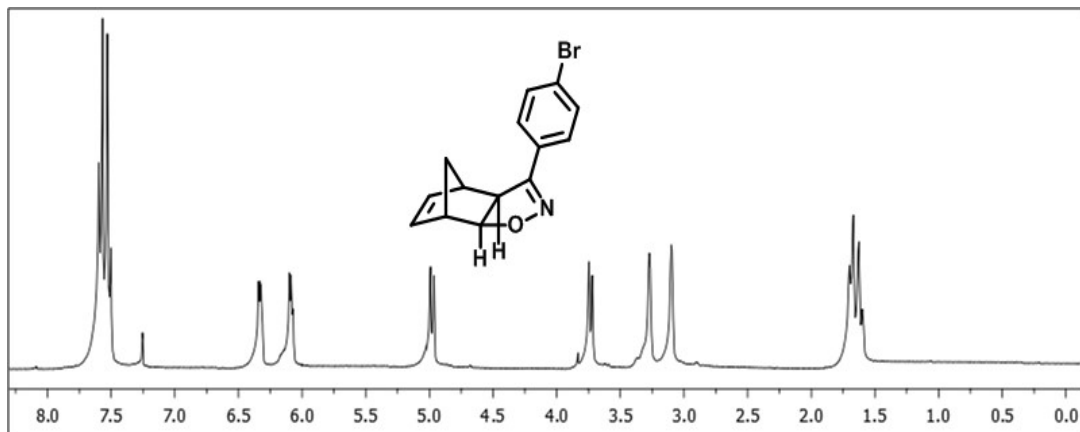
3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**72**): Beyaz katı, 0.96 g, %46. Erime noktası: 140-141°C (Prajapti ve ark., 2015).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_H 7.62-7.52 (m, aromatik, 4H), 6.33 (dd, *J* = 5.7, 3.0 Hz, olefinik, 1H), 6.08 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, olefinik, 1H), 4.98 (d, *J* = 8.2 Hz, OCH, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (gs, köprübaşı, 1H), 3.10 (gs, köprübaşı, 1H), 1.73-1.58 (m, köprü, 2H).

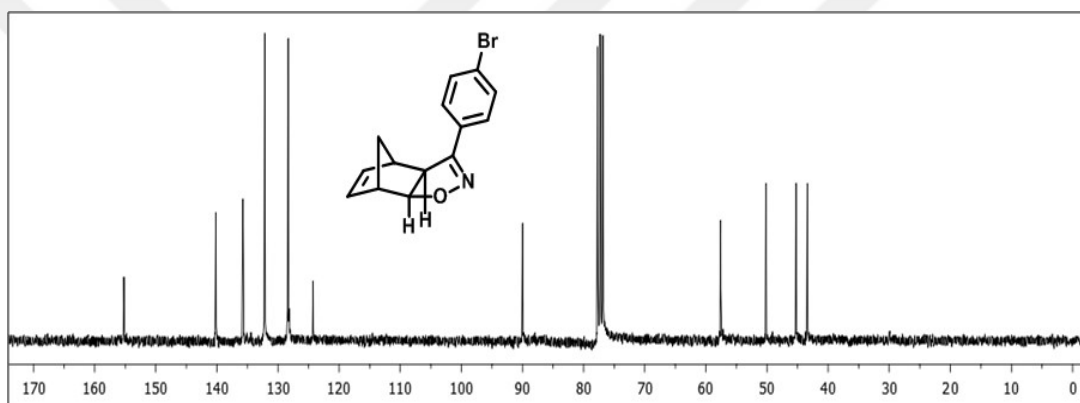
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ_C 155.2 (C), 140.1 (CH), 135.7 (CH), 132.1 (2CH), 128.3 (C), 128.1 (2CH), 124.2 (C), 90.0 (OCH), 57.5, 50.1, 45.2, 43.3.

FT-IR (cm⁻¹): 3071 (Ar., C-H), 2985-2875 (Aliph., C-H), 1587 (-C=N), 1492, 1069.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan [C₁₄H₁₂⁷⁹BrNO + H]⁺: *m/z* = 290.0181; bulunan: 290.0218.

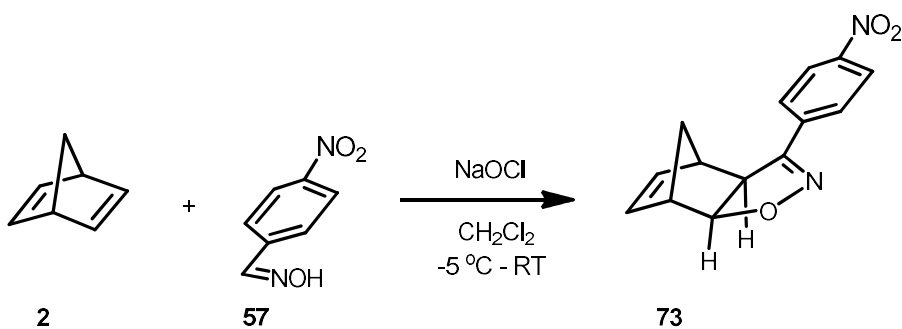


Şekil 4.55. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**72**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.56. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**72**)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.7.1.3. 3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**73**)



Şekil 4.57. 3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**73**)'ün sentezi

Bileşik **73**, norbornadien (**2**) (1 g, 2 mmol, 2 ek) ve 4-nitrobenzaldoksım (**57**) (1.17 g, 1.3 mmol, 1 ek) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

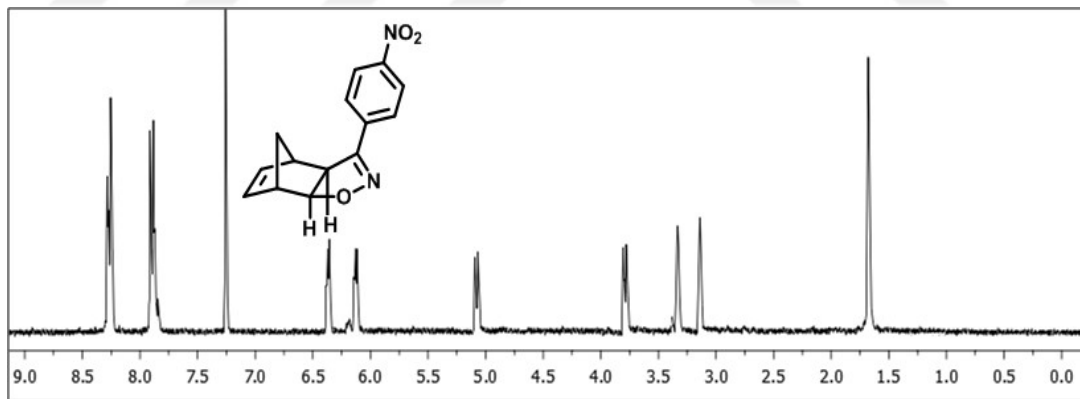
3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**73**): Sarı katı, 1.07 g, %59.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.26 (dd, $J = 9.0$ Hz, 3.4 Hz, aromatik, 2H), 7.88 (dd, $J = 12.0$ Hz, 8.6 Hz, aromatik, 2H), 6.37 (dd, $J = 5.8$ Hz, 3.1 Hz, olefinik, 1H), 6.13 (dd, $J = 5.6$ Hz, 3.2 Hz, olefinik, 1H), 5.08 (d, $J = 7.4$ Hz, OCH, 1H), 3.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.33 (gs, köprübaşı, 1H), 3.14 (gs, köprübaşı, 1H), 1.68 (gs, köprü, 1H), 1.55 (d, $J = 9.5$ Hz, köprü, 1H).

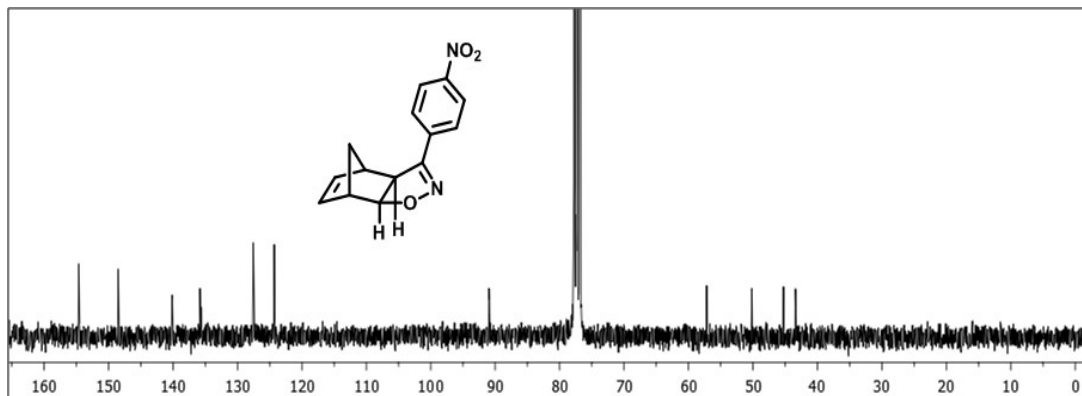
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 154.7, 149.5, 140.1, 135.8, 135.6, 127.5, 124.3, 90.9 (OCH), 57.1, 50.1, 45.2, 43.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3077 (Ar., C-H), 2946 (Aliph., C-H), 1599 (-C=N), 1566, 1340, 1106.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: $m/z = 257.0926$; bulunan: 257.0937.



Şekil 4.58. 3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**73**)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

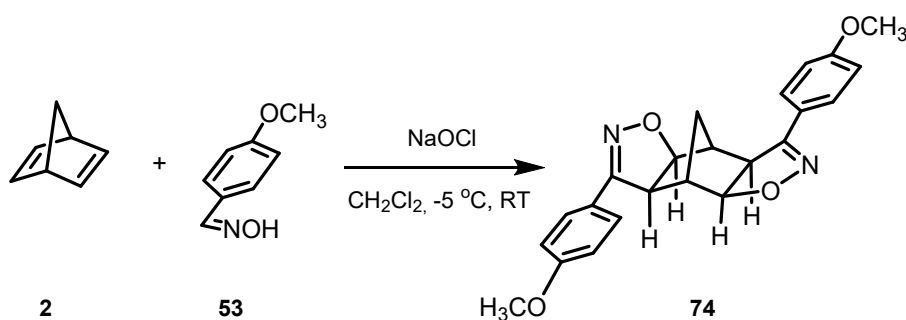


Şekil 4.59. 3-(4-Nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**73**)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.7.2. Norbornadien ile benzaldoksimlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile diizoksazol ürün sentezi

GM2'ye göre, benzonorbornadien (**1**) yerine norbornadien (**2**)'nin (1 g, 2 mmol, 1 ek) ile 4-sübstitüe benzaldoksim (**53**, **55**) (2.6 mmol, 2 ek) kullanılarak, diizoksazol katılma ürünü (**74**, **75**) sentezlendi. Bu katılma ürünü, etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.7.2.1. 3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (**74**)



Şekil 4.60. 3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (**74**)'ün sentezi

Bileşik **74**, norbornadien (**2**) (0.20 g, 1 mmol, 1 ek) ve 4-metoksibenzaldoksim (**53**) (0.85 g, 2.6 mmol, 2 ek) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

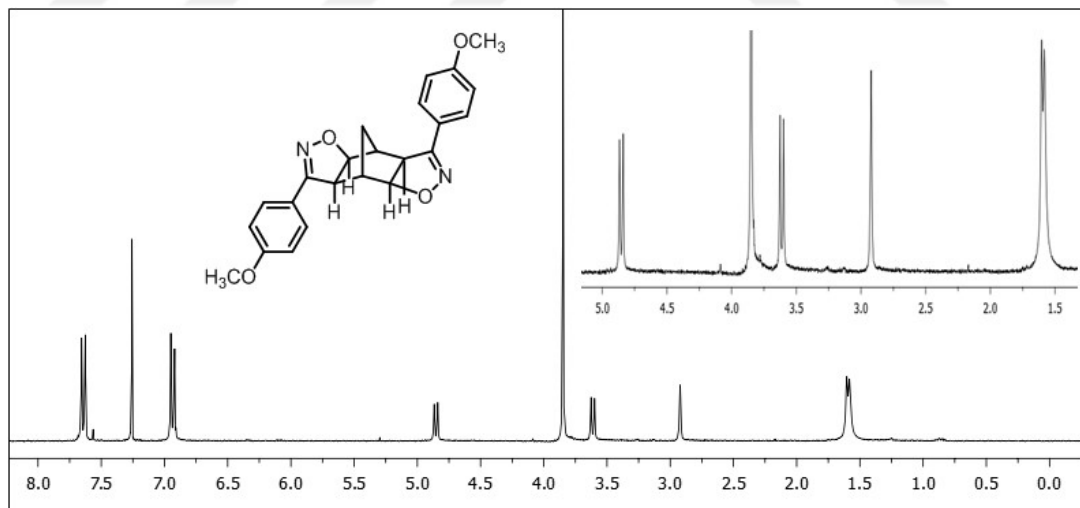
3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (**74**): Beyaz katı, 0.45 g, %5. Erime noktası: 228-230°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.68-7.61 (d, AB sisteminin A kısmı, 4H), 6.99-6.88 (d, AB sisteminin B kısmı, 4H), 4.85 (d, $J = 8.2$ Hz, OCH, 2H), 3.85 (s, OMe, 6H), 3.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.92 (gs, köprübaşı, 2H), 1.59 (d, köprü, $J = 6.2$ Hz, 2H).

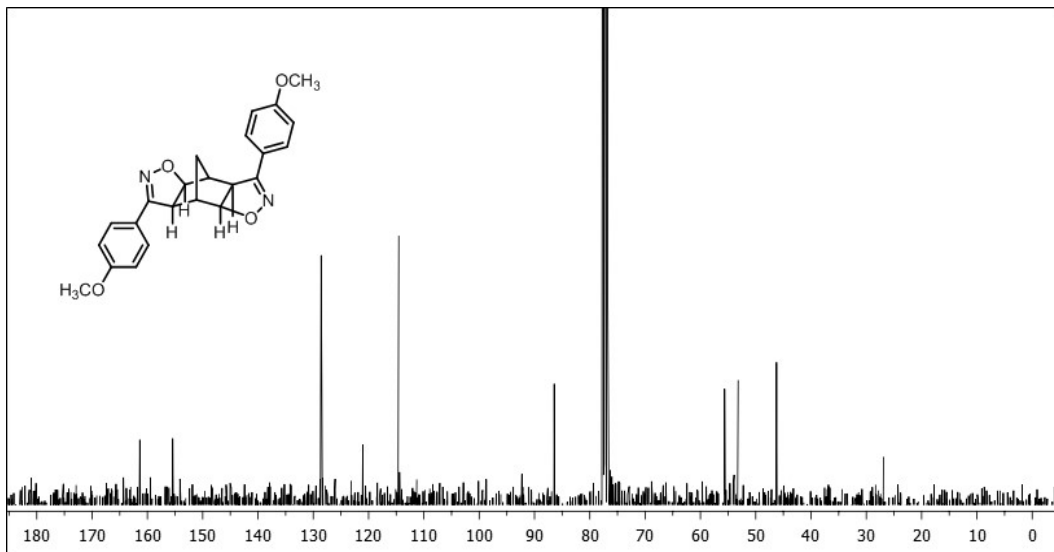
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 161.6 (2C), 155.7 (2C), 128.5 (4CH), 121.3 (2C), 114.3 (4CH), 85.5 (OCH), 55.6, 53.2, 46.2, 27.1.

FT-IR (cm^{-1}): 3061(Ar., C-H), 2976-2839 (Aliph., C-H), 1608 (-C=N), 1525 (Ar., C=C), 1455-1355 (C-C), 1253, 1170, 1021, 950, 920, 876, 826.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 391.1658$; bulunan: 391.1665.

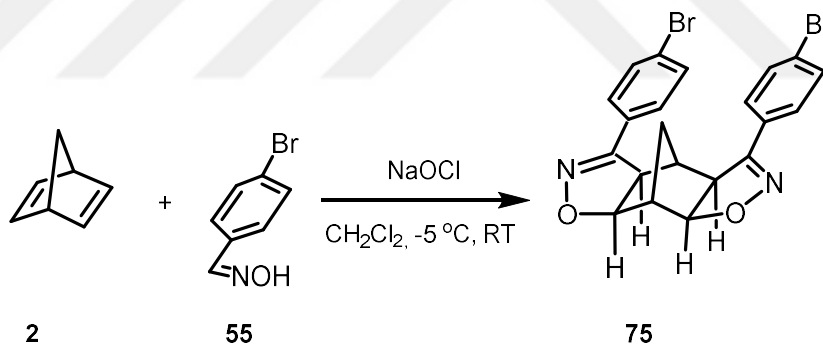


Şekil 4.61. 3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-hekzahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (**74**)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.62. 3,5-Bis-(4-metoksifenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (74)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.7.2.2. 3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)



Şekil 4.63. 3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)'in sentezi

Bileşik **75**, norbornadien (**2**) (0.2 g, 1 mmol, 2 ek) ve 4-bromobenzaldoksim (**55**) (1.13 g, 2.6 mmol, 1 ek) kullanılarak, GM2'ye göre sentezlenmiştir.

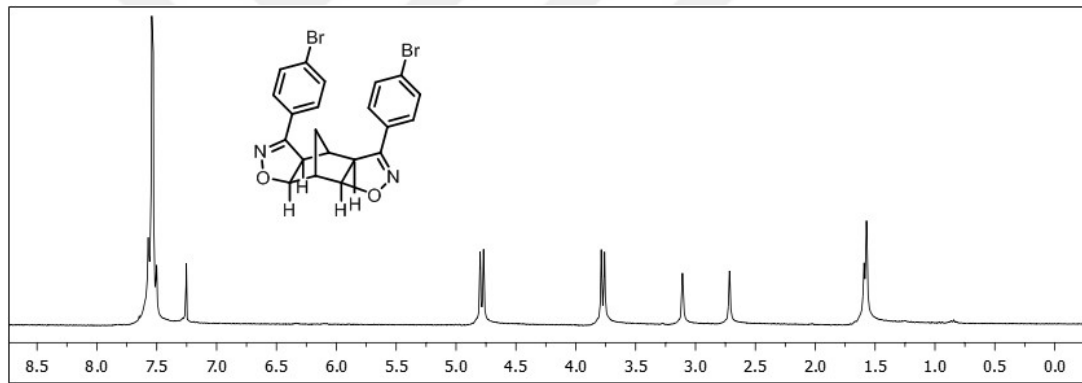
3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (**75**): Beyaz katı, 0.43 g, %40. Erime noktası: 138-140°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.61-7.50 (m, aromatik, 8H), 4.78 (d, $J = 8.3$ Hz, OCH, 2H), 3.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.11 (gs, köprübaşı, 1H), 2.72 (gs, köprübaşı, 1H), 1.58 (d, köprü, $J = 6.0$ Hz, 2H).

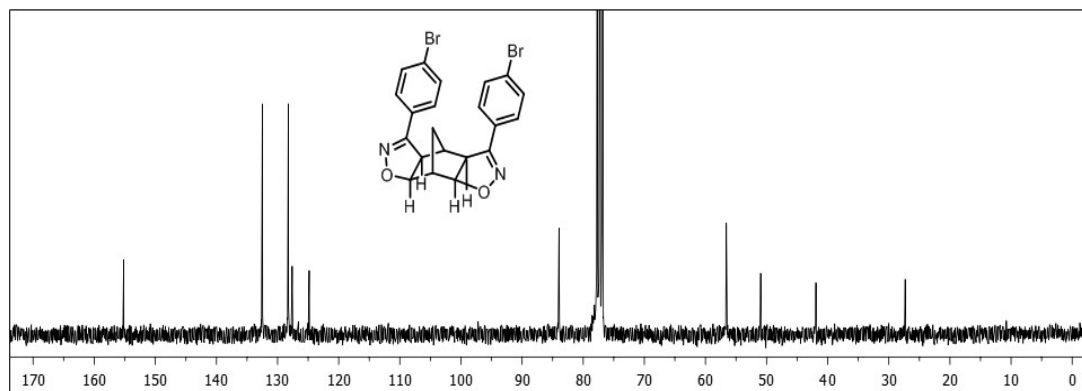
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 155.3 (2C), 132.4 (4CH), 128.3 (4CH), 127.6 (2C), 124.7 (2C), 83.9 (OCH), 56.6, 50.8, 41.9, 27.3.

FT-IR (cm^{-1}): 3001 (Ar., C-H), 2977, 2949, 1589 (-C=N), 1488-1398, 1283, 1189, 911, 893, 820, 709.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{21}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 488.9636$; bulunan: 488.9665.



Şekil 4.64. 3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

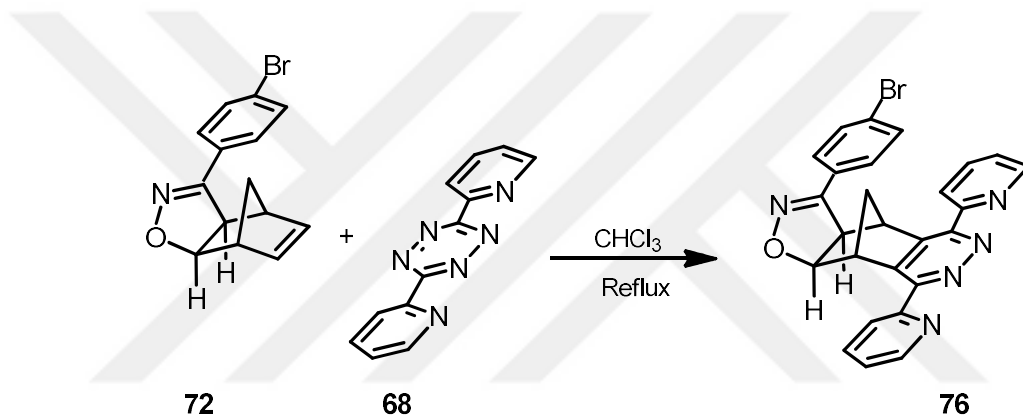


Şekil 4.65. 3,5-Bis-(4-bromofenil)-3a,4,4a,7a,8,8a-heksahidro-4,8-metanobenzo [1,2-d: 5,4-d'] diizoksazol (75)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.8. Norbornadienin Monoizoksazol Ürünlerinin Tetrazin ile Siklokatılma Reaksiyonu

GM3'e göre, monoizoksazol ürünü (**71**, **72**) (1.0 mmol) ve 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) (0.23 g, 1.0 mmol) kullanılarak, katılma ürünü (**76** ve **77**) sentezlendi. Elde edilen katılma ürünü (**76**, **77**) silikajel kolon kromatografisi (50 g) üzerinde etil asetat/hekzan (1/10) elüsyonu ile saflaştırıldı.

4.8.1. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (**76**)



Şekil 4.66. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo[4,5-g] ftalazin (**76**)'nın sentezi

Bileşik **76**, **72** molekülü (0.1 g, 1 mmol) ve 3,6-di (2-piridil)-s-tetrazin (**68**) (0.08 g, 1 mmol) kullanılarak, GM3'e göre sentezlenmiştir.

(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (**76**): Renksiz katı, 0.11 g, %64. Erime noktası: 278-280°C.

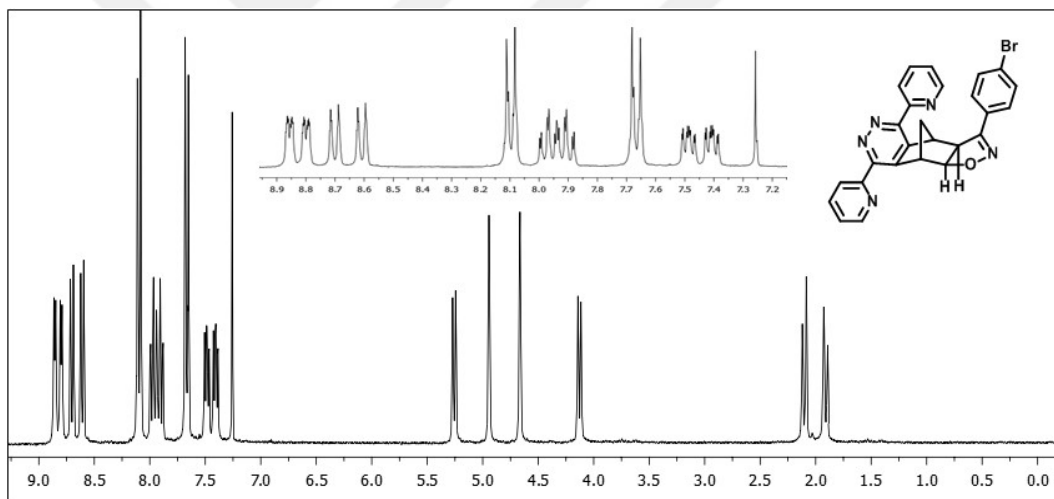
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.87-8.84 (m, aromatik, 1H), 8.82-8.78 (m, aromatik, 1H), 8.70 (d, $J = 8.0$ Hz, aromatik, 1H), 8.61 (gd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, aromatik, 2H), 7.98 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, aromatik, 2H), 7.49 (ddd, $J = 7.6$ Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, aromatik, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, aromatik, 1H), 5.26 (gd, $J = 8.1$ Hz, CHO, 1H), 4.94 (gs, köprübaşı, 1H),

4.66 (gs, köprübaşı, 1H), 4.13 (gd, $J = 8.2$ Hz, CHC, 1H), 2.10 (gd, $J = 10.7$ Hz, köprü, 1H), 1.91 (d, $J = 10.6$ Hz, köprü, 1H).

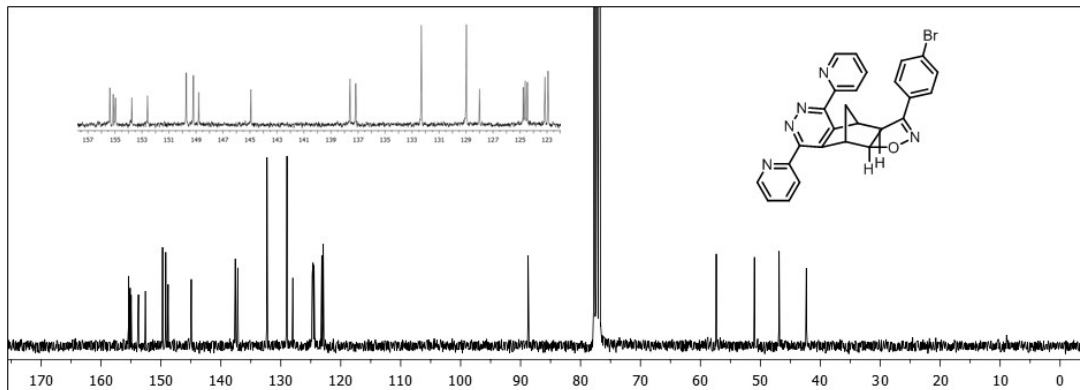
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 155.3 (C), 155.1, 154.9, 153.7, 152.5, 149.7, 149.1, 148.7, 144.9, 137.5, 137.1, 132.3 (2CH), 128.9 (2CH), 127.9, 124.7, 124.6, 124.4, 123.1, 122.3, 88.6 (OCH), 57.4, 50.8, 46.9, 42.3.

FT-IR (cm^{-1}): 3086-3006 (Ar., C-H), 2961-2866, 1590 (-C=N), 1474-1375, 1218, 1069, 971, 879, 745.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{26}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_5\text{O} + \text{H}]^+$: $m/z = 496.0773$; bulunan: 496.0763.

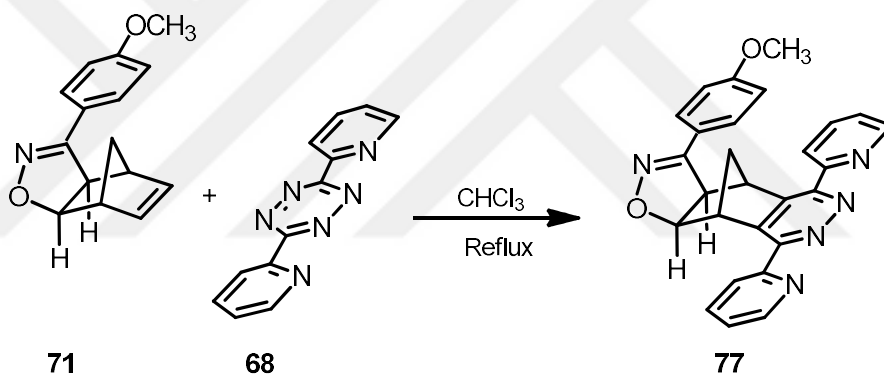


Şekil 4.67. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (**76**)'nın ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.68. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Bromofenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (76)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.8.2. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin (77)



Şekil 4.69. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin bileşiği (77)'nin sentezi

Bileşik 77, 71 molekülü (0.1 g, 1 mmol) ve 3,6-di-(2-piridin)-s-tetrazin (68) (0.1 g, 1 mmol) kullanılarak, GM3'e göre sentezlenmiştir.

(3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo [4,5-g] ftalazin bileşiği (77): Beyaz katı, 0.09 g, %48. Erime noktası: 256-260°C.

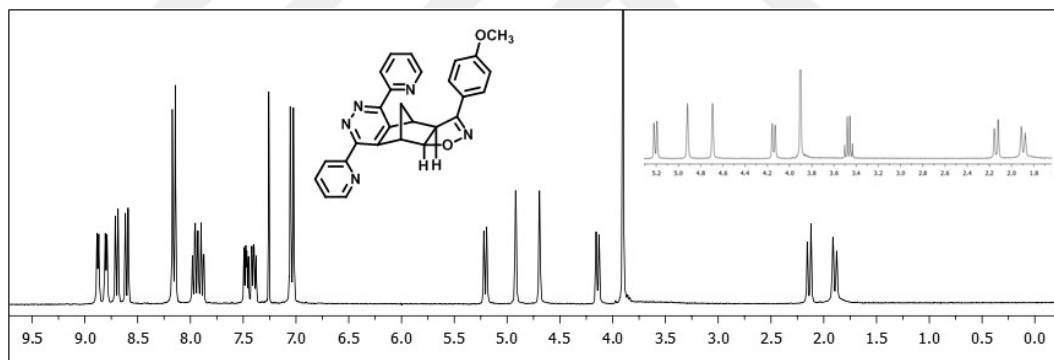
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.90-8.85 (m, aromatik, 1H), 8.81-8.78 (m, aromatik, 1H), 8.72-8.68 (m, aromatik, 1H), 8.62-8.57 (m, aromatik, 1H), 8.19-8.14 (m, aromatik, 2H), 7.99-7.85 (m, aromatik, 2H), 7.47 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 4.8 Hz, 1.2

Hz, aromatik, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.5$ Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz, aromatik, 1H), 7.08-7.01 (m, aromatik, 2H), 5.21 (d, $J = 8.1$ Hz, OCH, 1H), 4.92 (gs, köprübaşı, 1H), 4.69 (gs, köprübaşı, 1H), 4.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, OMe, 3H), 3.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 10.6$ Hz, köprü, 1H), 1.91-1.86 (m, köprü 1H).

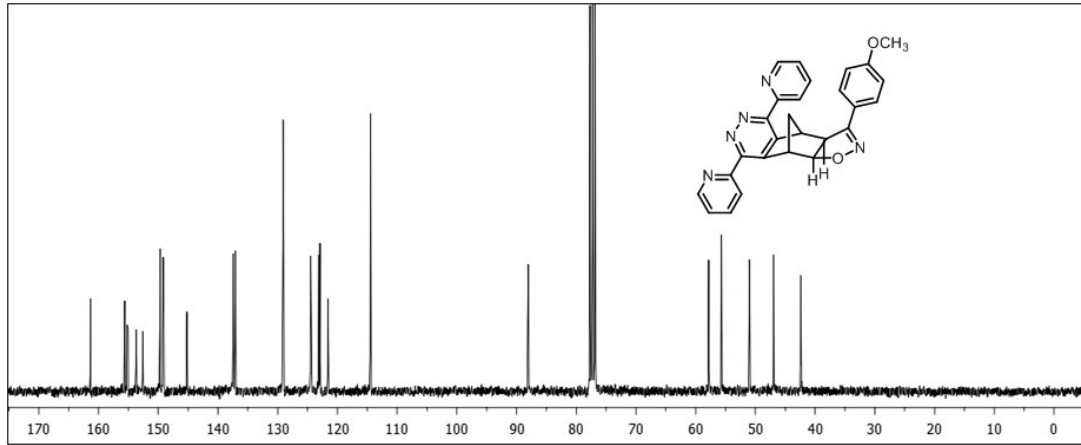
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_c 161.3 (C), 155.6 (C), 155.2, 155.0, 153.7, 152.6, 149.6, 149.1, 149.0, 145.1, 137.4, 137.1, 129.0 (2CH), 124.4, 124.3, 123.0, 122.9, 121.5, 114.4 (2CH), 88.0 (OCH), 57.8, 55.6, 51.0, 46.9, 42.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3042-3003 (Ar., C-H), 2934-2833, 1609 (Ar., C-H), 1587-1515, 1477-1355, 1256, 1185, 1024, 881, 733.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 448.1773$; bulunan: 448.1782.



Şekil 4.70. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo[4,5-g] ftalazin bileşiği (77)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



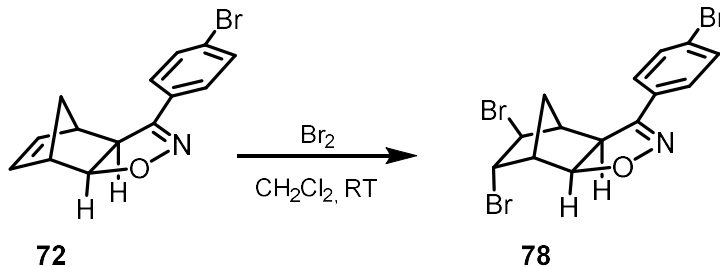
Şekil 4.71. (3aR*, 4S*, 9S*, 9aR*)-3-(4-Metoksifenil)-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-metanoizoksazolo[4,5-g] ftalazin bileşiği (77)'nin ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) spektrumu

4.9. Norbornadien Molekülünün Monoizoksazol Türevlerinin Brominasyonu

4.9.1. Monoizoksazol türevlerinin oda sıcaklığındaki brominasyonu için genel sentez metodu (GM4)

İki boyunlu bir reaksiyon balonuna (100 mL) norbornadien (**2**) ve monoizoksazol türevi (**71-73**) (1 mmol) kuru CH₂Cl₂ (30 mL) içerisinde çözüldü. CH₂Cl₂ (5 mL) içerisinde çözülmüş olan moleküler brom (1 g, 1.05 mmol) çözeltisi, damlatma hunisi yardımı ile oda sıcaklığında (RT (OS)) 5 dakikada damla damla ilave edildi. Tepkime karışımı 10 dakika daha karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Düşük vakum altında çözücü uzaklaştırılırken aşırı bromunda uzaklaşması sağlandı. Katılma ürünleri (**78-81**) metilen klorür/hekzan (2/1) elüsyonu ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.9.1.1. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (78)



Şekil 4.72. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo[d] izoksazol (**78**)'in sentezi

Bileşik **78**, **72** bileşiği (1.82 g, 1 mmol) ve moleküler brom (1 g, 1.05 mmol) kullanılarak, GM4'e göre sentezlenmiştir.

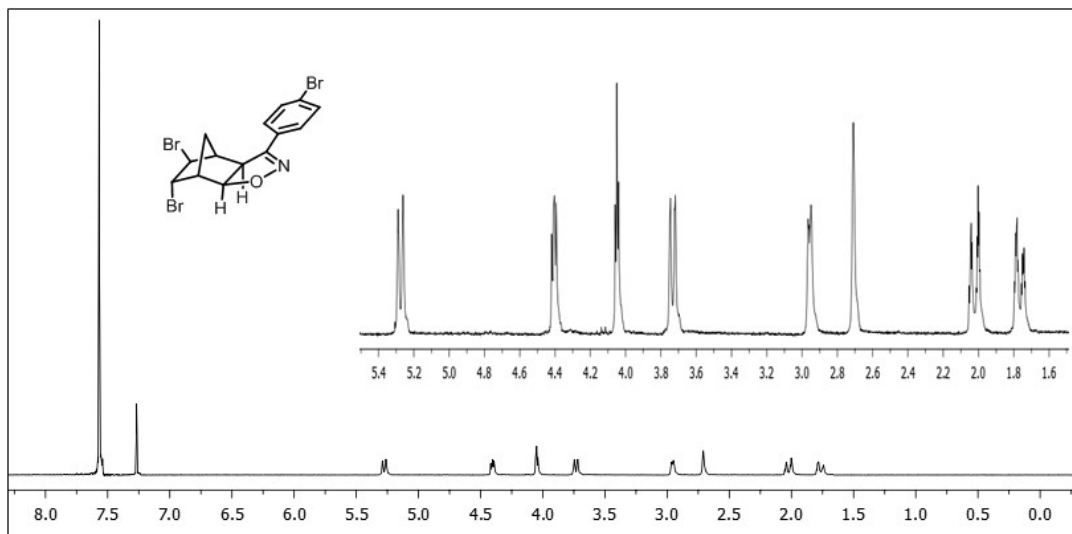
(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**78**): Renksiz kristaller, 0.56 g, %20. Erime noktası: 198-200°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.59-7.57 (gs, aromatik, 4H), 5.28 (gd, $J = 8.2$ Hz, OCH, 1H), 4.41 (dd, $J = 4.7$ Hz, 2.9 Hz, HCB, 1H), 4.05 (t, $J = 2.9$ Hz, HCB, 1H), 3.73 (gd, $J = 8.3$ Hz, CHC, 1H), 2.96 (gd, $J = 4.7$ Hz, köprübaşı, 1H), 2.71 (gs, köprübaşı, 1H), 2.05-1.99 (m, köprü, 1H), 1.79-1.74 (m, köprü, 1H).

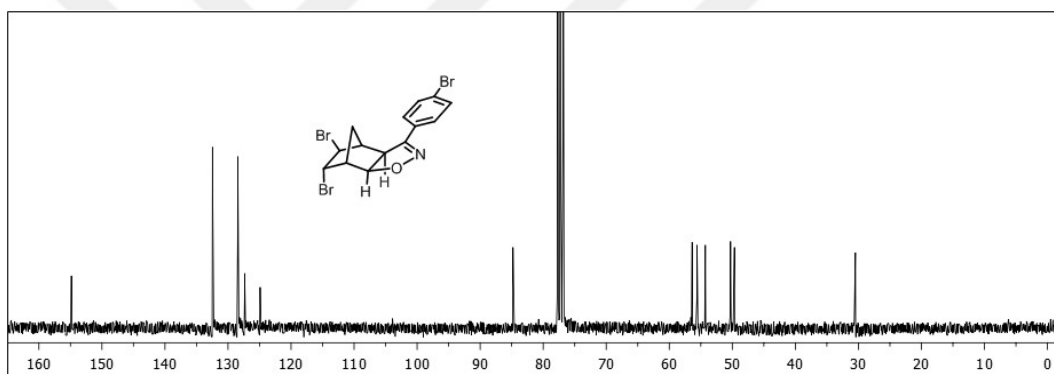
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 154.9 (C), 132.5 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (C), 124.9 (C), 84.8 (CHO), 56.3, 55.6, 54.2, 50.2, 49.6, 30.5.

FT-IR (cm^{-1}): 3000 (Ar., C-H), 2985, 1587 (-C=N), 1489-1399, 1292, 1167, 1075, 1010, 908, 831, 819.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}_2^{81}\text{BrNO} + \text{H}]^+$: $m/z = 449.8527$; bulunan: 449.8544.

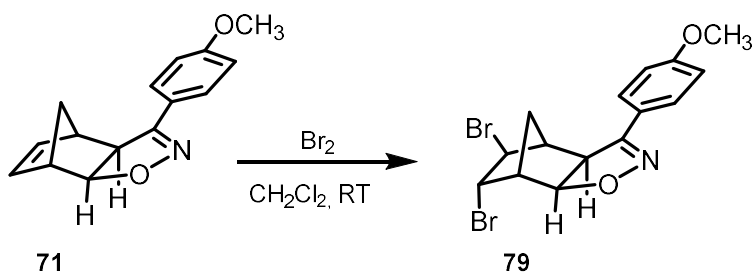


Şekil 4.73. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo[d] izoksazol (**78**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.74. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo[d] izoksazol (**78**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.9.1.2. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**79**)



Şekil 4.75. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**79**)'un sentezi

Bileşik **79**, bileşik **71** (1.51 g, 1 mmol) ve moleküler brom (1 g, 1.05 mmol) kullanılarak, GM4'e göre sentezlenmiştir.

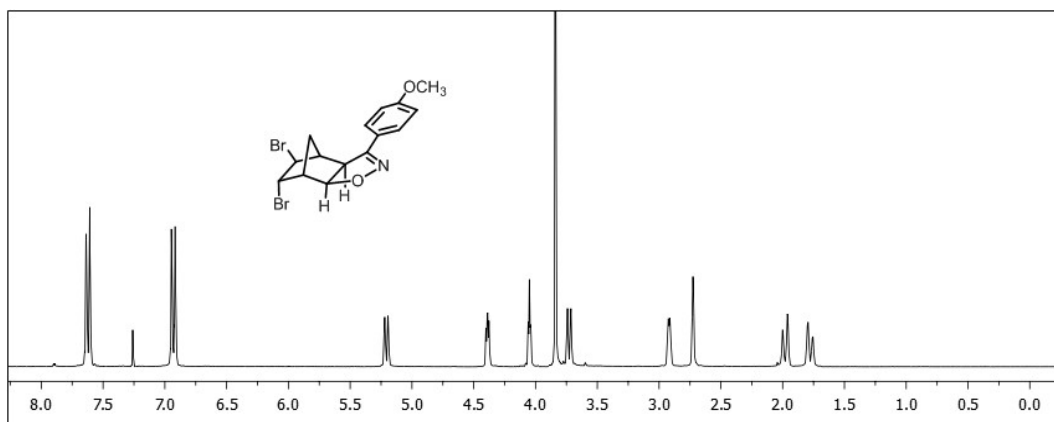
(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**79**): Beyaz kristaller, 0.47 g, %19. Erime noktası: 203-205°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.65-7.59 (m, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 6.96-6.90 (m, AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 5.21 (gd, $J = 8.2$ Hz, CHO, 1H), 4.41-4.35 (m, HCB, 1H), 4.05 (t, $J = 2.7$ Hz, HCB, 1H), 3.84 (s, OMe, 3H), 3.73 (gd, $J = 8.2$ Hz, CHC, 1H), 2.92 (gd, $J = 3.8$ Hz, köprübaşı, 1H), 2.73 (gs, köprübaşı, 1H), 1.98 (gd, $J = 11.8$ Hz, köprü, 1H), 1.78 (gd, $J = 11.8, 1.7$ Hz, köprü, 1H).

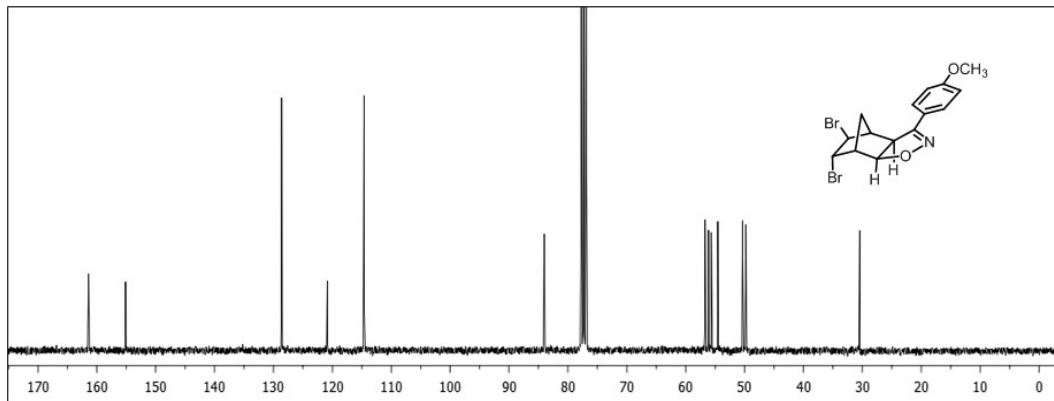
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 161.3 (C), 155.1 (C), 135.2 (C), 128.6 (CH), 120.8 (C), 114. (CH), 84.0 (CHO), 56.7, 56.1, 55.6, 54.5, 50.3, 49.7, 30.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3051 (Ar., C-H), 2964-2839, 1605 (-C=N), 1515, 1462, 1352, 1251, 1173, 1024, 884, 834.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}_2^{81}\text{BrNO}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 401.9527$; bulunan: 401.9542.

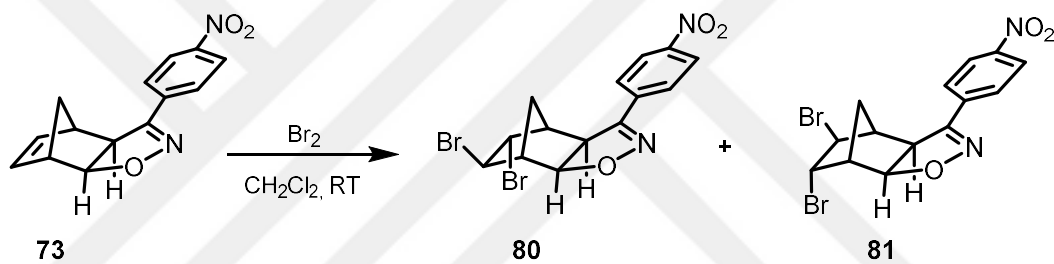


Şekil 4.76. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**79**)'un ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.77. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-dibromo-3-(4-metoksifenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**79**)'un ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.9.1.3. Bileşik 73'ün oda sıcaklığında brominasyonu



Şekil 4.78. Bileşik **80** ve **81**'in sentezi

Bileşik **73** (1.6 g, 1 mmol) ve moleküler brom (1 g, 1.05 mmol) kullanılarak, GM4'e göre bileşik **80** ve **81** sentezlenmiştir.

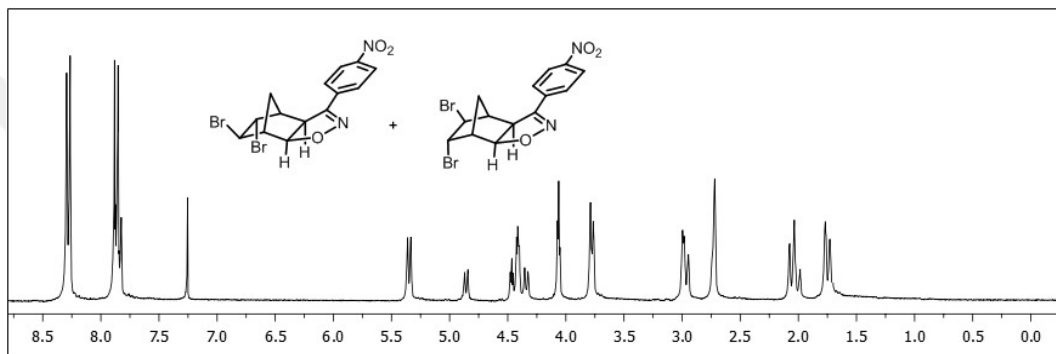
Bileşik **80** ve **81**: Sarı kristaller, 0.61 g, %23. ^1H NMR spektrumuna göre **80** ve **81** ürünlerinin oranı sırasıyla 2.3:1.0 (yaklaşık mol) dür. Bu nedenle **80** ve **81** ürünlerinin yaklaşık miktarları sırasıyla 420 mg (%68) ve 180 mg (%29) olmalıdır ve bu karışım kolon kromatografide ayırlamamıştır.

(3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-nitrofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (**80**): Sarı kristaller, 420 mg, %68.

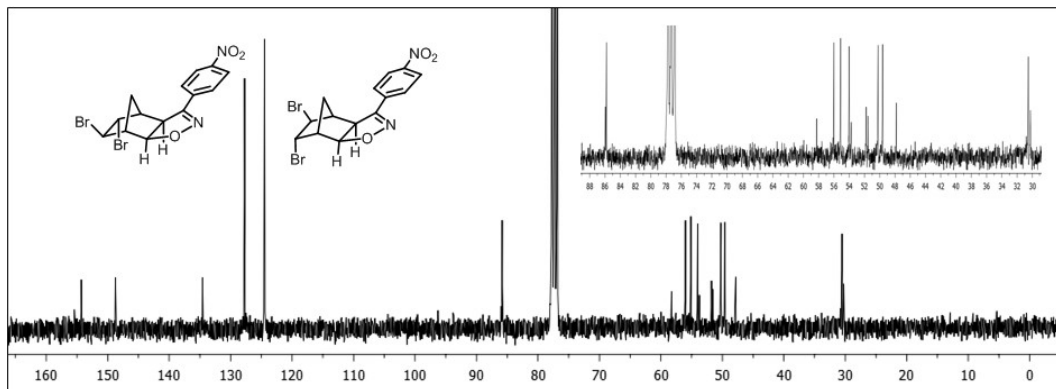
(3aR*, 4S*, 5S*, 6S*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-nitrofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (**81**): Sarı kristaller, 180 mg, %29.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.33-8.24 (m, aromatik, 2H), 7.93-7.80 (m, aromatik, 2H), 5.35 (d, $J = 8.4$ Hz, OCH, 1H), 4.86 (d, $J = 8.4$ Hz, OCH, 1H), 4.46 (dd, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.44–4.39 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.10–1.98 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 154.3, 148.7, 134.5, 127.7, 124.4, 85.9, 85.8, 58.2, 56.0, 55.1, 54.0, 53.7, 51.7, 51.5, 50.2, 49.6, 47.8, 30.5, 30.2.



Şekil 4.79. Bileşik **80** ve **81** izomer karışımının ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

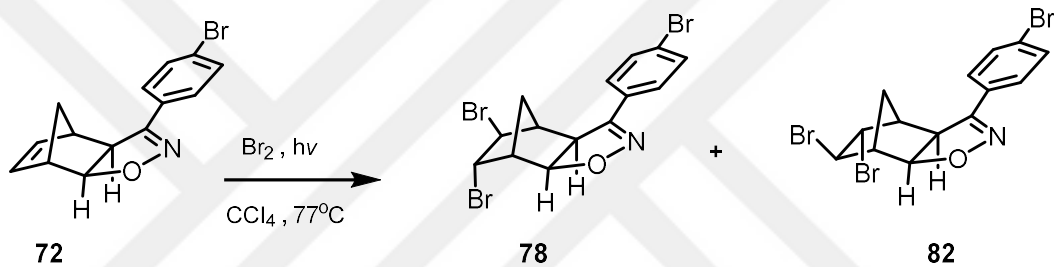


Şekil 4.80. Bileşik **80** ve **81** izomer karışımının ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.10. 3-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (72)'nin 77°C'deki Fotokimyasal Brominasyon Reaksiyonu Sentez Metodu (GM5)

Karbon tetraklorürde (20 mL) çözülen, 3-(4-bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (**72**) (0.6 g, 1 mmol) molekülü, özel yaptırılan içten

ışıklandırılmalı fotobrominasyon reaktörü içerisindeki aparata, reaksiyon çözeltisi konuldu. Tepkime karışımı geri soğutucu altında refluks edildi. Refluks olan çözeltiye damlatma hunisi içerisindeki karbon tetraklorürde (20 mL) çözünmüş moleküler brom (1 g, 3 mmol), 800 W'lık projektör lambası vasıtasıyla ışınlama gerçekleştirilirken, 30 dakikada damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra 60 dakika daha ışınlamandırma işlemine devam edildi. Oda sıcaklığına (RT) getirilen çözeltinin düşük vakum altında çözcüsü uzaklaştırılırken ortamda kalan aşırı bromun uzaklaşması sağlandı. Ham ürünün ^1H NMR spektrumunda iki ürün olduğu anlaşıldı ve silikajel kolon kromatografisi (60 g) üzerinden etilasetat/hekzan (1/10) elüsyonu ile saflaştırıldı. Ürünler **78** (0.12 g, %13) ve **82** (0.08 g, %8.5) elde edildi.



Şekil 4.81. Bileşik **78** ve **82** izomer karışımının sentezi

Dibromür **78**, katılma ürünü **72** (0.6 g, 1 mmol) ve moleküler brom (1 g, 3 mmol) kullanılarak, GM5'e göre sentezlenmiştir.

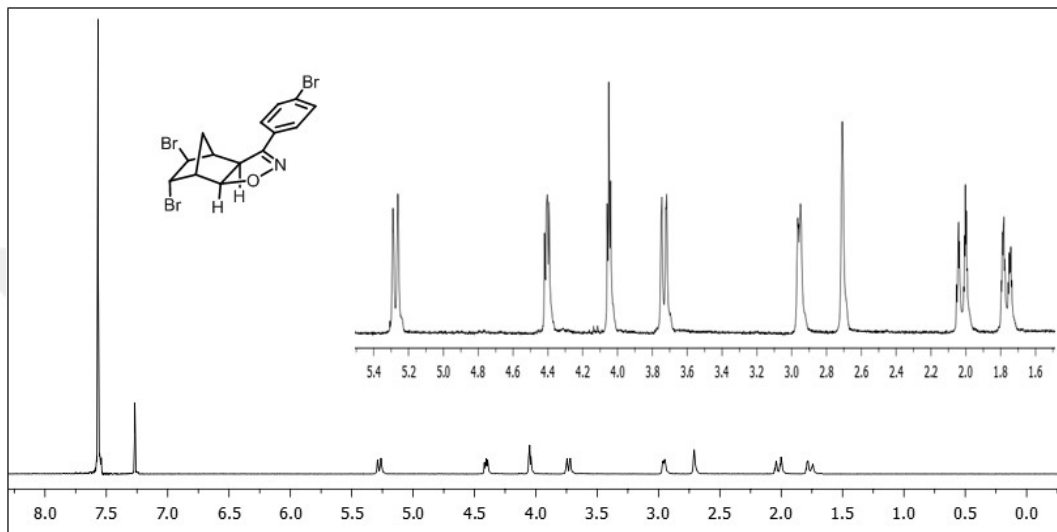
3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo [d] izoksazol (**78**): Renksiz kristaller, 0.12 g, %13. Erime noktası: 198-200°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.58 (gs, aromatik, 4H), 5.28 (gd, $J = 8.2$ Hz, OCH, 1H), 4.41 (dd, $J = 4.7$ Hz, 2.9 Hz, HCB, 1H), 4.05 (t, $J = 2.9$ Hz, HCB, 1H), 3.73 (gd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.96 (gd, $J = 4.7$ Hz, köprübaşı, 1H), 2.71 (gs, köprübaşı, 1H), 2.05-1.99 (m, köprü, 1H), 1.79-1.74 (m, köprü, 1H).

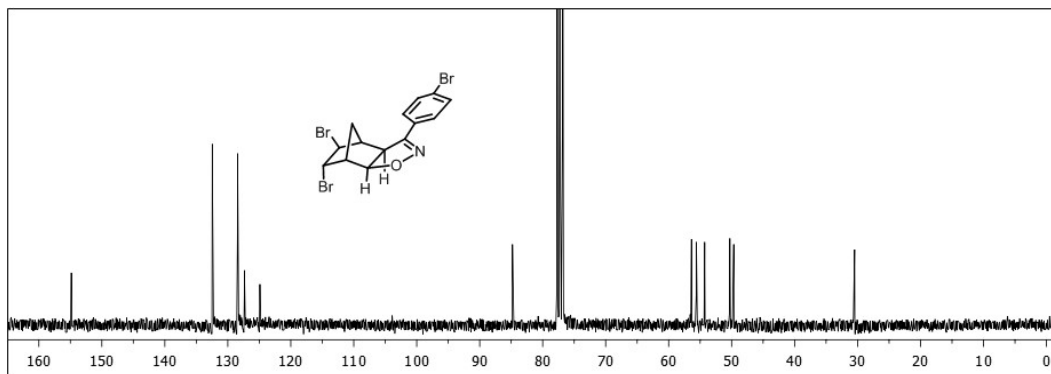
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 154.9 (C), 132.5 (C), 128.5 (C), 127.3, 124.9, 84.8 (CHO), 56.3, 55.6, 54.2, 50.2, 49.6, 30.5 (CH_2).

FT-IR (cm⁻¹): 3000 (Ar., C-H), 2985, 1587 (-C=N), 1489-1399, 1292, 1167, 1075, 1010, 908, 831, 819.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan [C₁₄H₁₂⁷⁹Br₂⁸¹BrNO + H]⁺: m/z = 449.8527; bulunan: 449.8544.



Şekil 4.82. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo[d] izoksazol (**78**)'in ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) spektrumu



Şekil 4.83. (3aR*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-hekzahidro-4,7-metanobenzo[d] izoksazol (**78**)'in ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) spektrumu

Bileşik **82**, katılma ürünü **72** (0.6 g, 1 mmol) ve moleküler brom (1 g, 3 mmol) kullanılarak, GM5'e göre sentezlenmiştir.

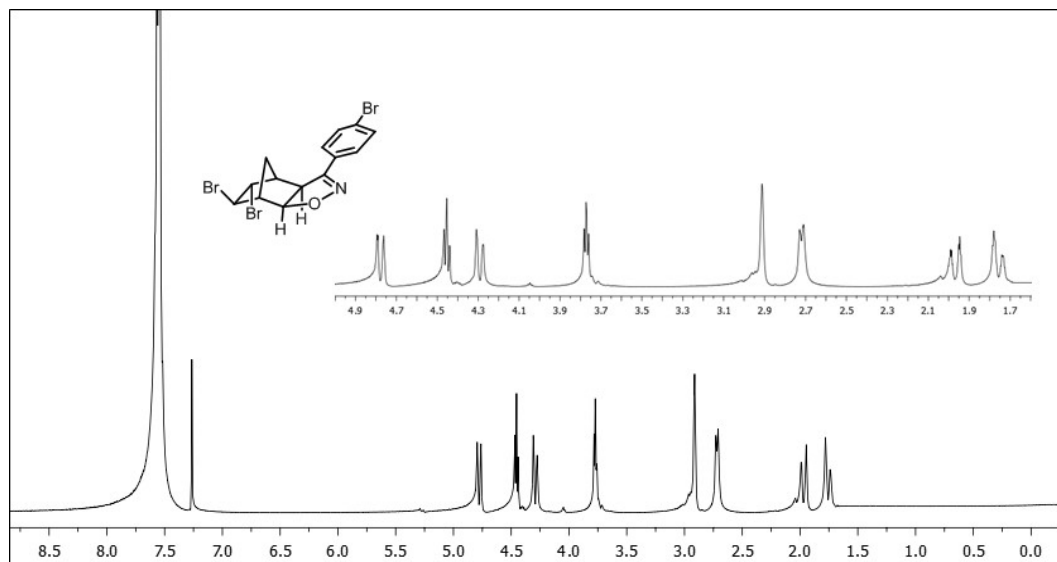
(3aR*, 4S*, 5S*, 6S*, 7R*, 7aS*)-5,6-dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (**82**): Renksiz kristaller, 0.08 g, %8.5. Erime noktası: 199-201°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.55 (gs, $J = 3.3$ Hz, aromatik, 4H), 4.78 (gd, $J = 8.4$ Hz, CHO, 1H), 4.45 (t, $J = 3.8$ Hz, HCB, 1H), 4.29 (gd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, HCB, 1H), 2.91 (gs, köprübaşı, 1H), 2.71 (gs, köprübaşı, 1H), 1.97 (gd, $J = 11.9$ Hz, köprü, 1H), 1.76 (gd, $J = 11.7$ Hz, köprü, 1H).

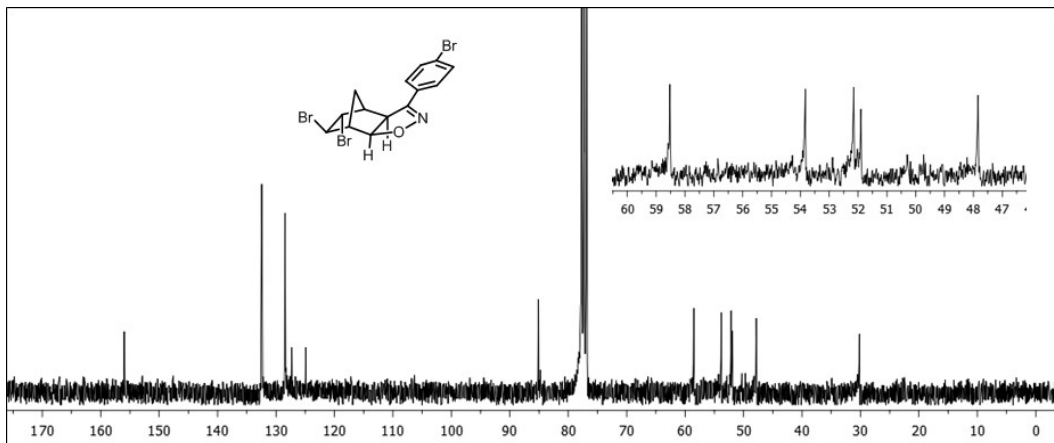
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 155.9 (C), 132.3 (C), 128.4 (C), 127.2, 125, 85.1 (CHO), 58.8, 53.8, 52.1, 51.8, 47.8, 30.1.

FT-IR (cm^{-1}): 3056 (Ar., C-H), 2982-2851, 1587 (-C=N), 1486-1396, 1259, 1170, 1072, 929, 884, 834, 816.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrNO} + \text{H}]^+$: $m/z = 449.8527$; bulunan: 449.8589.



Şekil 4.84. (3aR*, 4S*, 5S*, 6S*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (**82**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

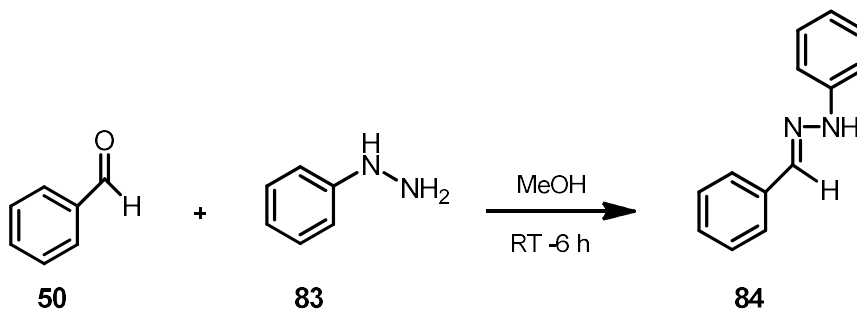


Şekil 4.85. (3aR*, 4S*, 5S*, 6S*, 7R*, 7aS*)-5,6-Dibromo-3-(4-bromofenil)-3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-4,7-methanobenzo [d] izoksazol (**82**)'nin ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) spektrumu

4.11. Hidrazin Sentezi için Genel Sentez Metodu (GM6)

İki boyunlu bir reaksiyon balonuna (100 mL) MeOH (25 mL) içerisinde çözünmüş fenil hidrazin (**83**) (3.2 g, 29.7 mmol) konuldu. Tepkime ortamına damlatma hunisi yardımı ile aldehitin (**50**, **52**, **56**) (3 g, 28.25 mmol) MeOH (10 mL) içerisinde çözünmüş çözeltisi yavaş bir şekilde damlatıldı. Tepkime karışımı oda sıcaklığında (RT (OS)) 6 saat karıştırıldı. ITK (TLC) incelemesinde başlangıç maddelerin bittiği görüldü ve reaksiyon sonlandırıldı. MeOH düşük vakum altında uzaklaştırıldı. Ürün (**84-86**) tekrar MeOH ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.11.1. *N*-(Benzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**84**)



Şekil 4.86. *N*-(Benzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**84**)'ün sentezi

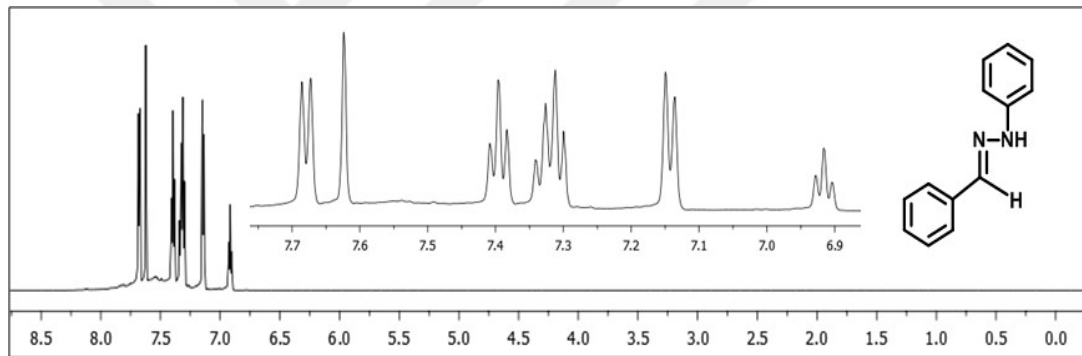
Bileşik **84**, benzaldehit (**50**) (3 g, 28.25 mmol) ve fenil hidrazin (**83**) (3.21 g, 29.7 mmol) kullanılarak, GM6'ya göre sentezlenmiştir.

N-(Benzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**84**): Kahve rengi kristaller, 4.2 g, %75. Erime noktası: 160-161°C (Yatham ve ark., 2016).

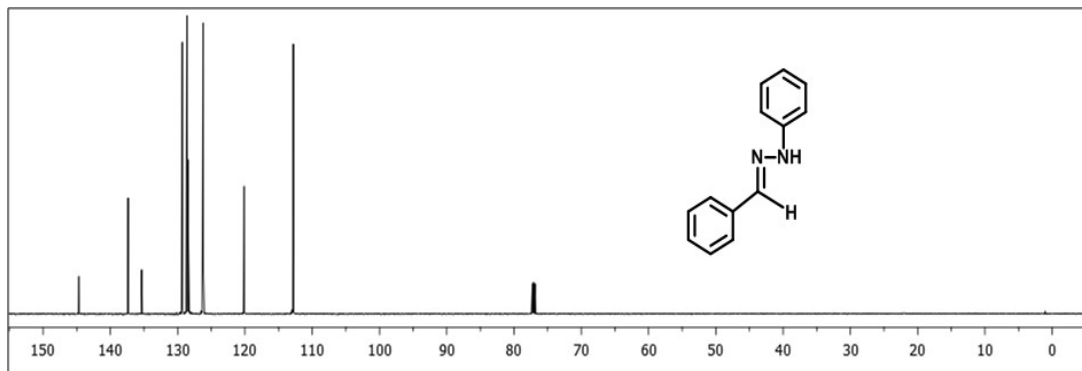
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, aromatik, 3H), 7.62 (s, aromatik, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, aromatik, 2H), 7.35-7.29 (m, aromatik, 3H), 7.16-7.11 (m, aromatik, 2H), 6.93-6.90 (m, aromatik, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 144.6, 137.4, 135.3, 124.3, 128.6, 128.4, 126.2, 120.0, 112.8.

FT-IR (cm^{-1}): 3312 (N-H), 3053, 3024, 1590 ($-\text{C}=\text{N}$), 1566, 1521, 1492, 1444, 1358, 1289, 1256, 1132, 1066, 929, 881, 748.

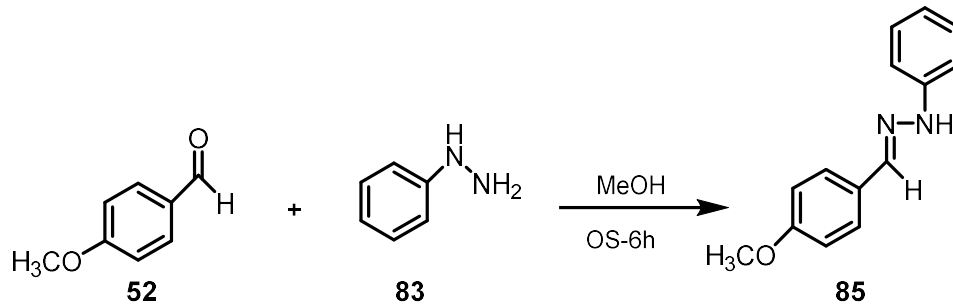


Şekil 4.87. *N*-(Benzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**84**) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.88. *N*-(Benzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**84**) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.11.2. *N*-(4-Metoksibenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**85**)



Şekil 4.89. *N*-(4-metoksibenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**85**)'in sentezi

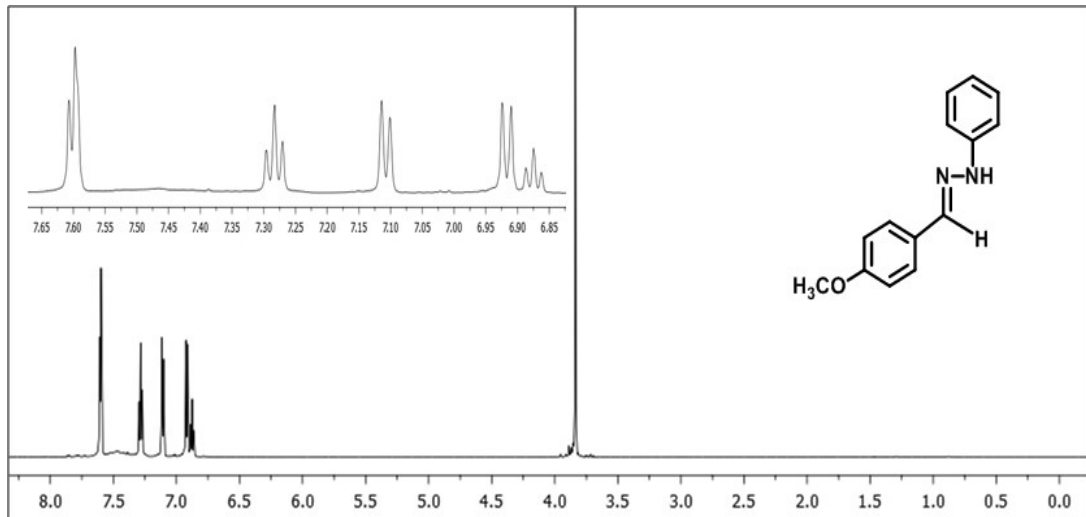
Bileşik **85**, 4-metoksibenzaldehyd (**52**) (3 g, 28.25 mmol) ve fenil hidrazin (**83**) (2.51 g, 29.7 mmol) kullanılarak, GM6'ya göre sentezlenmiştir.

N-(4-Metoksibenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**85**): Sarı renkli kristaller, 4.35 g, %87.

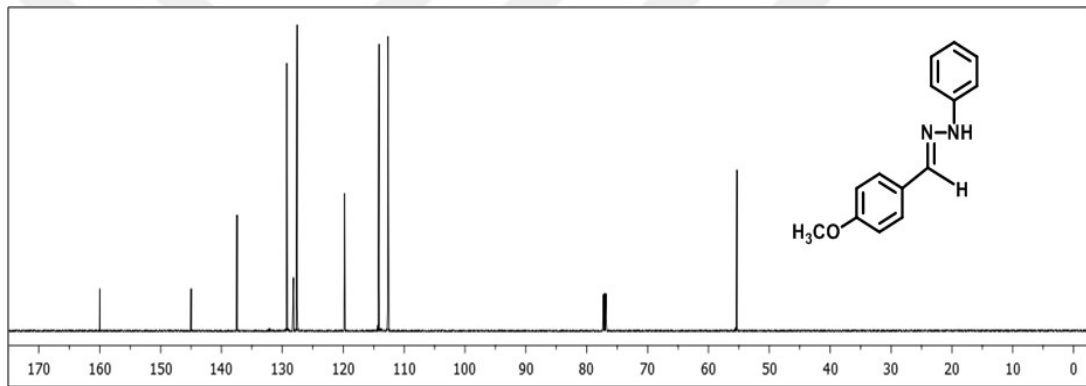
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.29 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 3H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, OMe, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 160.1, 145.1, 137.7, 129.5, 128.4, 127.8, 119.9, 114.3, 112.7, 55.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3315 (N-H), 3021-2836, 1593 ($-\text{C}=\text{N}$), 1497, 1438, 1364, 1295, 1268, 1242, 1173, 1126, 1105, 1069, 837, 819, 745.

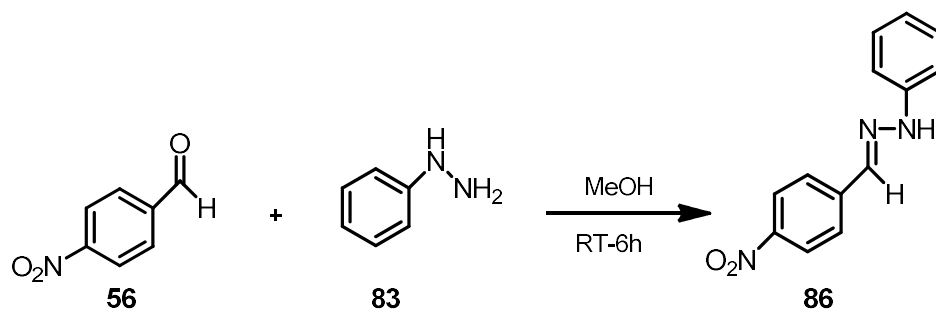


Şekil 4.90. *N*-(4-Metoksibenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**85**)'in ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) spektrumu



Şekil 4.91. *N*-(4-Metoksibenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**85**)'in ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) spektrumu

4.11.3. *N*-(4-Nitrobenzylidin)-*N'*-fenilhidrazin (**86**)



Şekil 4.92. *N*-(4-Nitrobenzylidin)-*N'*-fenilhidrazin (**86**)'nın sentezi

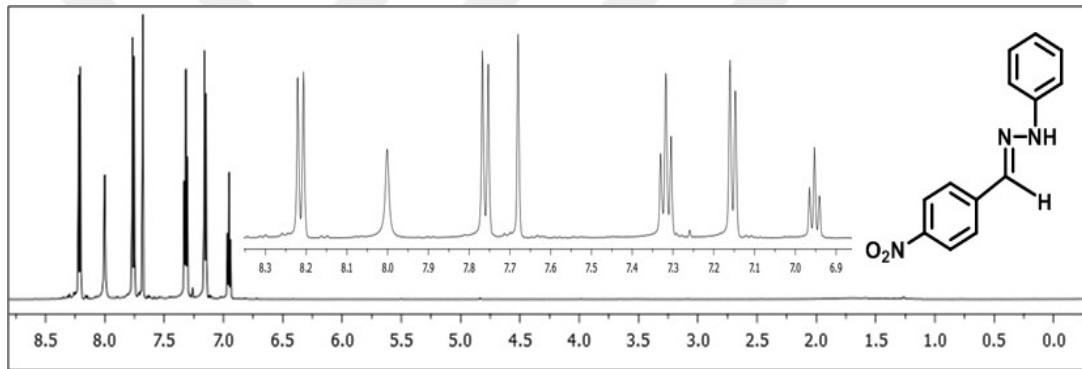
Bileşik **86**, 4-nitrobenzalhit (**56**) (3 g, 28.25 mmol) ve fenil hidrazin (**83**) (2.26 g, 29.7 mmol) kullanılarak, GM6'ya göre sentezlenmiştir.

N-(4-Nitrobenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**86**):Turuncu renkli kristaller, 4.15 g, %86.

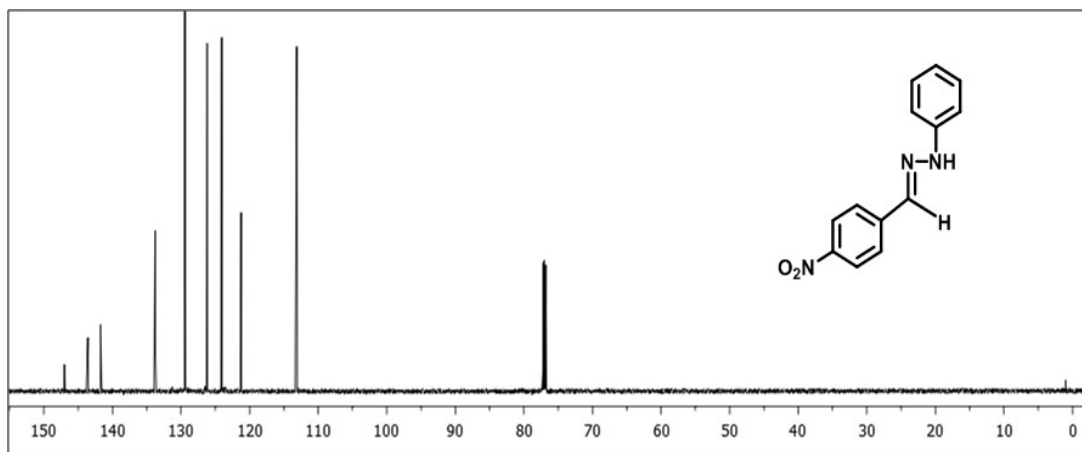
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, AB sisteminin A kısmı, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, AB sisteminin B kısmı, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 147.0, 143.5, 141.7, 133.9, 129.4, 126.2, 124.0, 121.1, 113.1.

FT-IR (cm^{-1}): 3297 (N-H), 3010-2986, 1593 ($-\text{C}=\text{N}$), 1536, 1492, 1322, 1271, 1158, 1099, 1069, 949, 914, 743.



Şekil 4.93. *N*-(4-Nitrobenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**86**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

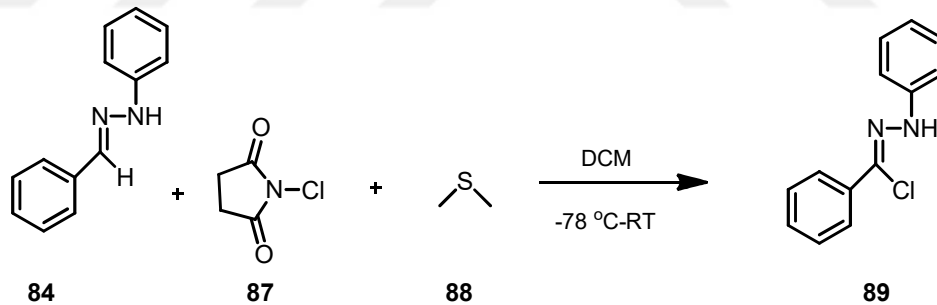


Şekil 4.94. *N*-(4-Nitrobenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**86**)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.12. Klorhidrazon Sentezi için Genel Metot (GM7)

İki boyunlu reaksiyon balonundan (250 mL) azot gazı geçirilerek, NCS (**87**) (8.2 g, 61.1 mmol) metilen klorür (100 mL) içerisinde çözüldü. Tepkime sıcaklığı 0°C'ye getirildi ve bir damlatma hunisi yardımı ile dimetil sülfid (**88**) (9 mL) çözeltisi 5 dakikada yavaş yavaş ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra, 15 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı -78°C'ye getirildi. Daha sonra, metilen klorür (70 mL) içerisinde çözülmüş *N*-fenil benzohidrazin (**84-86**) (4.0 g, 20.4 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Tepkime -78°C'de 1 saat karıştırıldı. Daha sonra yavaş bir şekilde sistemin sıcaklığının oda sıcaklığına (RT (OS)) gelmesi sağlanarak 3 saat daha karıştırıldı. Organik faz soğuk su (100 mL) ile yıkandı. Daha sonra 50 mL doymuş tuzlu su, 50 mL doymuş Na₂SO₃ ve 100 mL su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Klorhidrazonlar **89-91** flash silikajel kolon kromatografisi (30 g) ile süzülerek saflaştırıldı.

4.12.1. *N*-fenilbenzohidrazon klorür (**89**)



Şekil 4.95. *N*-fenilbenzohidrazon klorür (**89**)'un sentezi

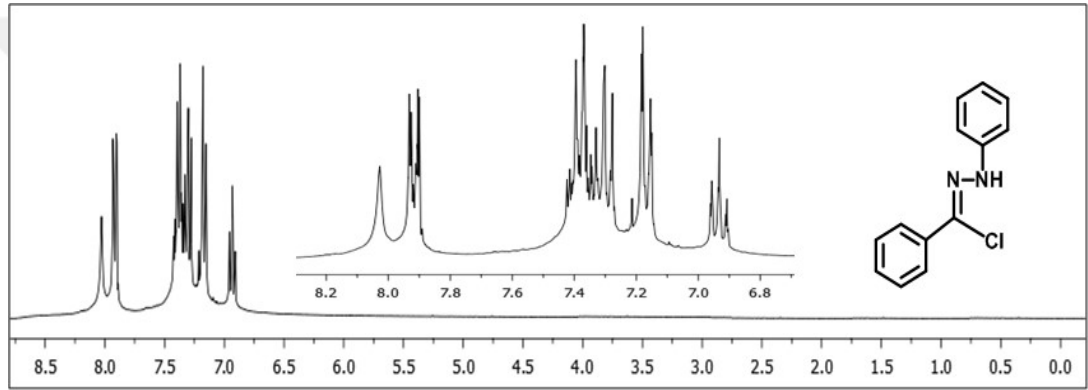
Bileşik **89**, *N*-(benzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**84**) (4 g, 20.4 mmol), NCS (**87**) (8.2 g, 61.1 mmol) ve dimetil sülfid (**88**) (9 mL, 122 mmol) kullanılarak, GM7'ye göre sentezlenmiştir.

N-fenilbenzohidrazon klorür (**89**): Sarı renkli katı, 2.3 g, %49. Erime noktası 127-128°C (Yatham ve ark., 2016).

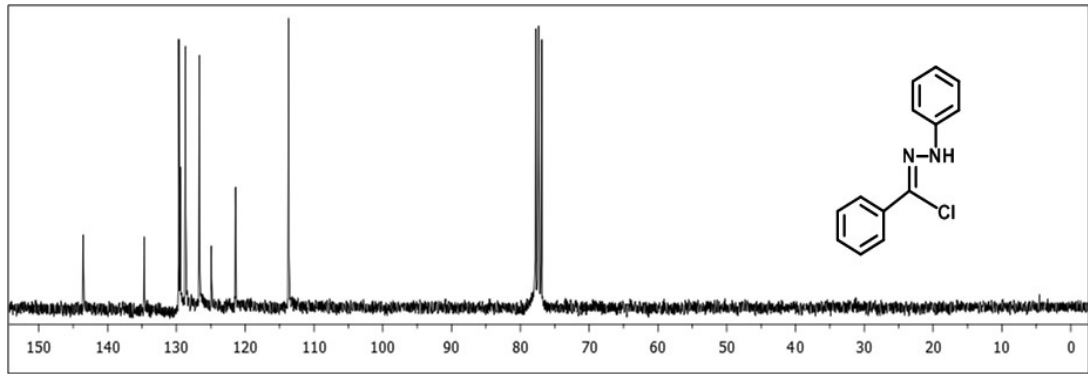
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.03 (s, NH, 1H), 7.94-7.89 (m, aromatik, 2H), 7.43-7.27 (m, aromatik, 5H), 7.20-7.15 (m, aromatik, 2H), 6.97-6.90 (m, aromatik, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 143.5, 134.6, 129.6, 129.4, 128.6, 126.6, 124.9, 121.4, 113.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3306 (N-H), 3053-2851, 1596 ($-\text{C}=\text{N}$), 1582, 1503, 1489, 1447, 1439, 1313, 1268, 1230, 1134, 1069, 941, 834, 754.

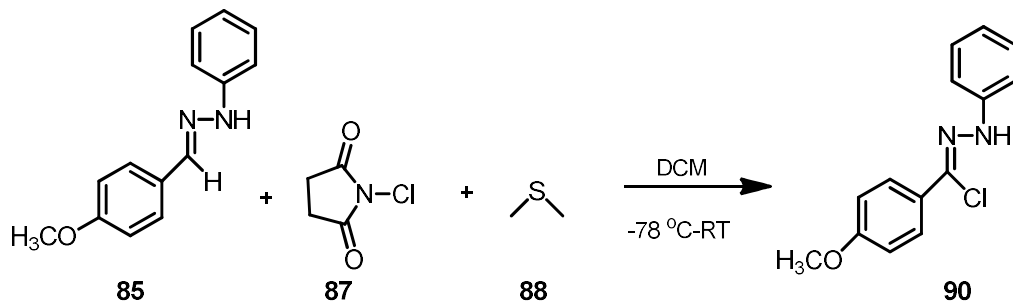


Şekil 4.96. *N*-fenilbenzohidrazon klorür (89)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.97. *N*-fenilbenzohidrazon klorür (89)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.12.2. *N*-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (90)



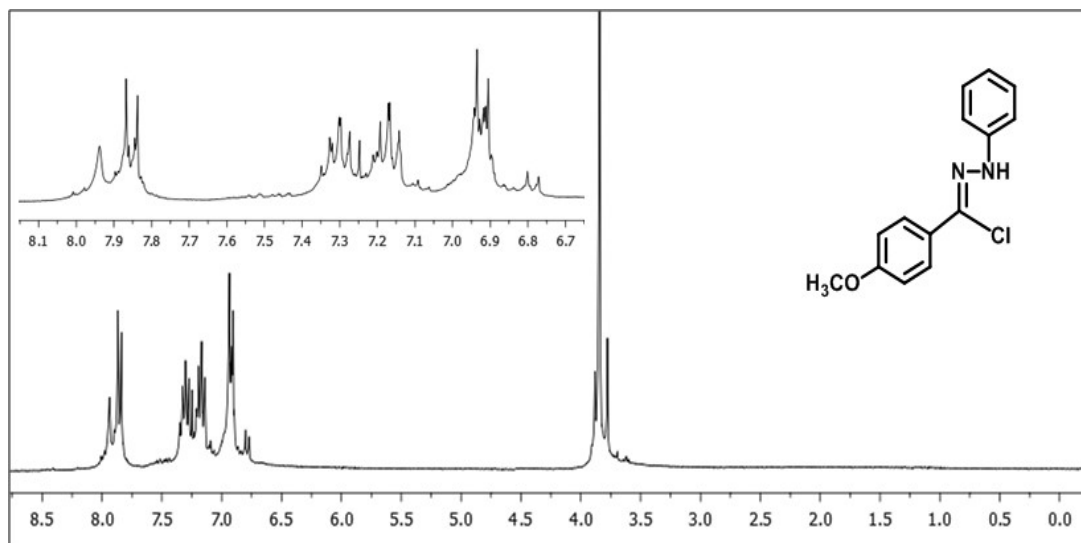
Şekil 4.98. *N*-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**90**)'ın sentezi

Bileşik **90**, *N*-(4-metoksibenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**85**) (4 g, 20.4 mmol), NCS (**87**) (7.08 g, 61.1 mmol) ve dimetil sülfid (**88**) (9 mL, 6.59 g, 122 mmol) kullanılarak, GM7'ye göre sentezlenmiştir.

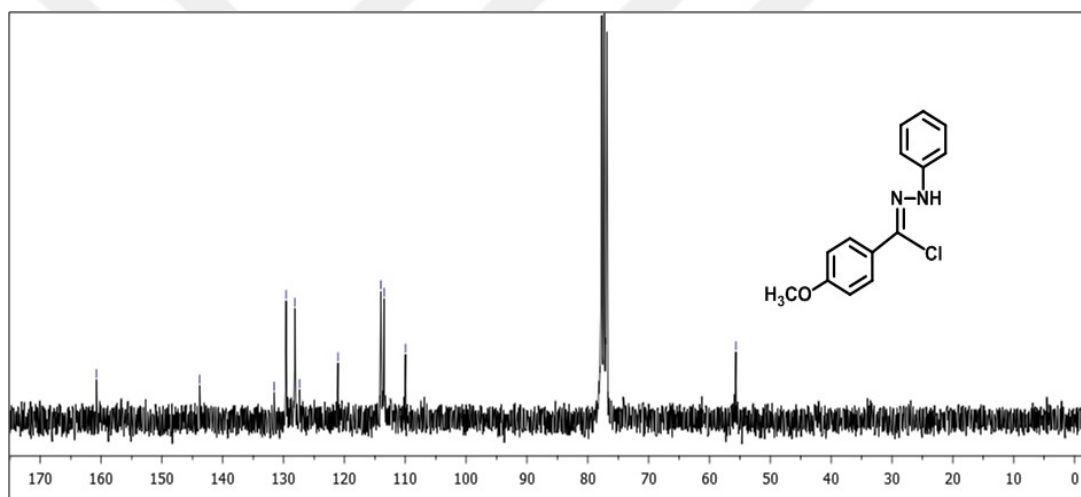
N-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**90**): Yeşil renkli katı, 2.81 g, %61.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.94 (s, NH, 1H), 7.89-7.82 (m, aromatik, 2H), 7.34-7.24 (m, aromatik, 2H), 7.22-7.13 (m, aromatik, 2H), 6.96-6.88 (m, aromatik, 3H), 3.84 (s, OMe, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 160.7, 143.7, 131.5, 129.5, 128.0, 127.3, 121.3, 114.0, 113.4, 55.6.

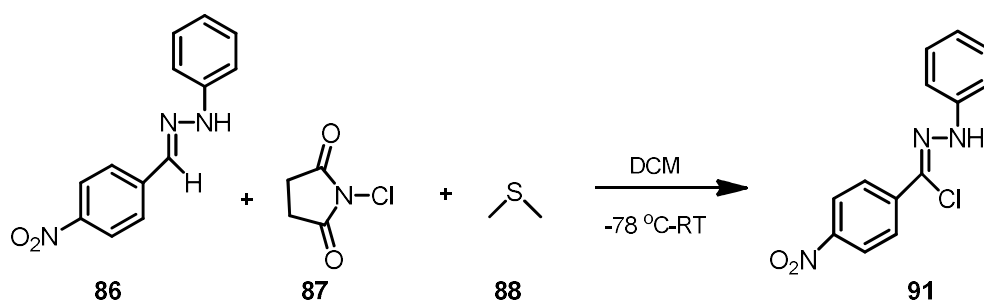


Şekil 4.99. *N*-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (90)'ın ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.100. *N*-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (90)'ın ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.12.3. *N*-4-nitro-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (91)



Şekil 4.101. *N*-4-nitro-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (91)'in sentezi

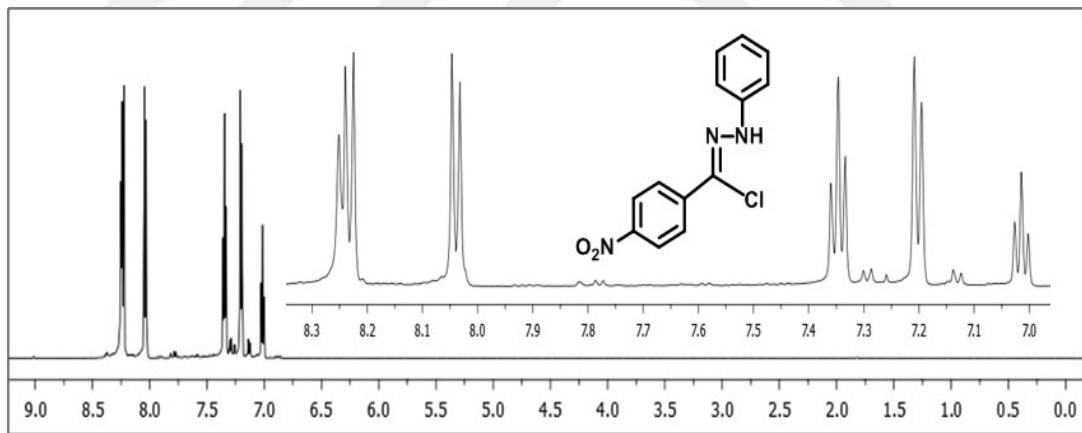
Bileşik **91**, *N*-(4-nitrobenzilidin)-*N'*-fenilhidrazin (**86**) (4 g, 20.4 mmol), NCS (**87**) (6.18 g, 61.1 mmol) ve dimetil sülfid (**88**) (9 mL, 6.59 g, 122 mmol) kullanılarak, GM8'e göre sentezlenmiştir.

N-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**91**): Turuncu renkli katı, 2.68 g, %59.

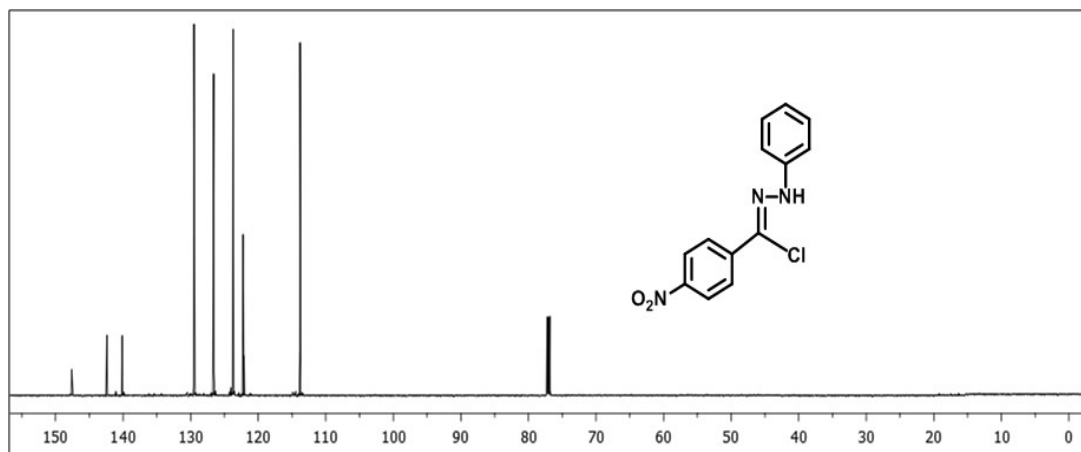
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.26-8.22 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 8.9$ Hz, aromatik, 2H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, aromatik, 2H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, aromatik, 2H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, aromatik, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 147.6, 142.3, 140.1, 129.5, 126.5, 123.7, 122.2, 122.0, 113.8.

FT-IR (cm^{-1}): 3315 (N-H), 3101, 3056, 1602 (-C=N), 1548, 1503, 1441, 1408, 1334, 1277, 1230, 1167, 1105, 947, 952, 742.



Şekil 4.102. *N*-4-nitro-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**91**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

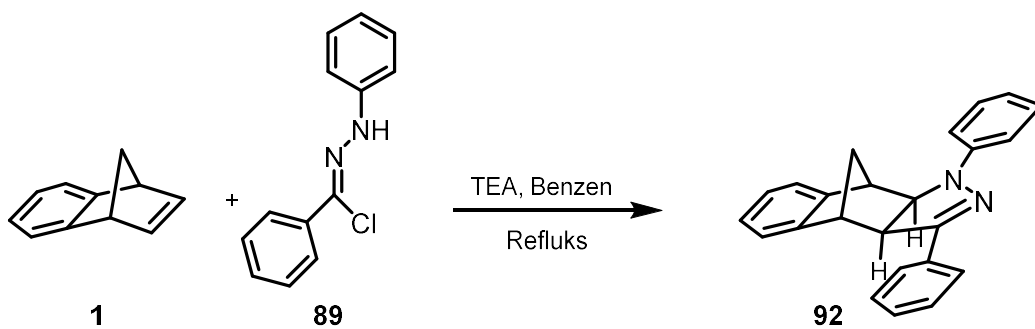


Şekil 4.103. *N*-4-nitro-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**91**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.13. Benzonorbornadienin ve *N*-Fenilbenzohidrazon Klorürler ile 1,3 Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu İçin Genel Sentez Metodu (GM8)

İki boyunlu reaksiyon balonundan (50 mL) azot gazı geçirilerek, *N*-fenilbenzohidrazon klorür (**89-91**) (0.5 g, 1 mmol) ile benzonorbornadien (**1**) (0.3 g, 1 mmol) ve kuru benzen (15mL) içerisinde çözünmüş trietilamin (0.5 mL) konuldu. Geri soğutucu altında gece boyunca refluks edildi. İTK (TLC) ile inceleme yapıldıktan sonra tepkime sonlandırıldı. Tepkime ortamında oluşan trietilamin klorit tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Düşük vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Katılma ürünü (**92-94**) etil asetat/hekzan (1/1) elüsyonu ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.13.1. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo[f] indazol (**92**)



Şekil 4.104. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**92**)'nin sentezi

Bileşik **92**, *N*-fenilbenzohidrazon klorür (**89**) (0.3 g, 1 mmol) ve benzonorbornadien (**1**) (0.5 g, 1 mmol) kullanılarak, GM8'e göre sentezlenmiştir.

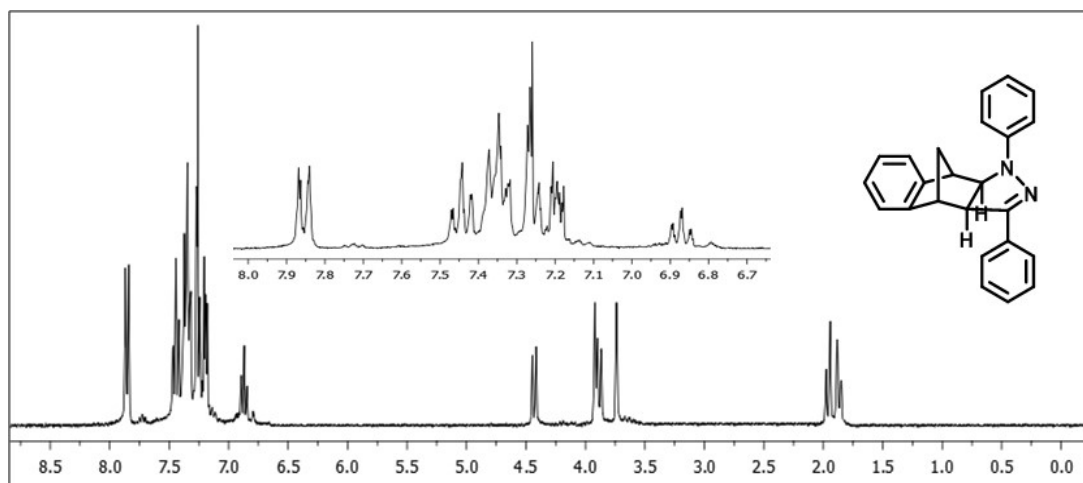
(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**92**): Sarı renkli kristaller, 0.43 g, %60. Erime noktası: 153-155°C; $R_f = 0.76$, CHCl_3 /hekzan (2:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, aromatik, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, aromatik, 2H), 7.37 (m, aromatik, 5H), 7.29 (m, aromatik, 2H), 7.22 (m, aromatik, 2H), 6.90 (t, $J = 7.2$ Hz, aromatik, 1H), 4.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.94 (gs, köprübaşı, 1H), 3.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.75 (gs, köprübaşı, 1H), 1.98 (d, $J = 9.8$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.89 (d, $J = 9.8$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

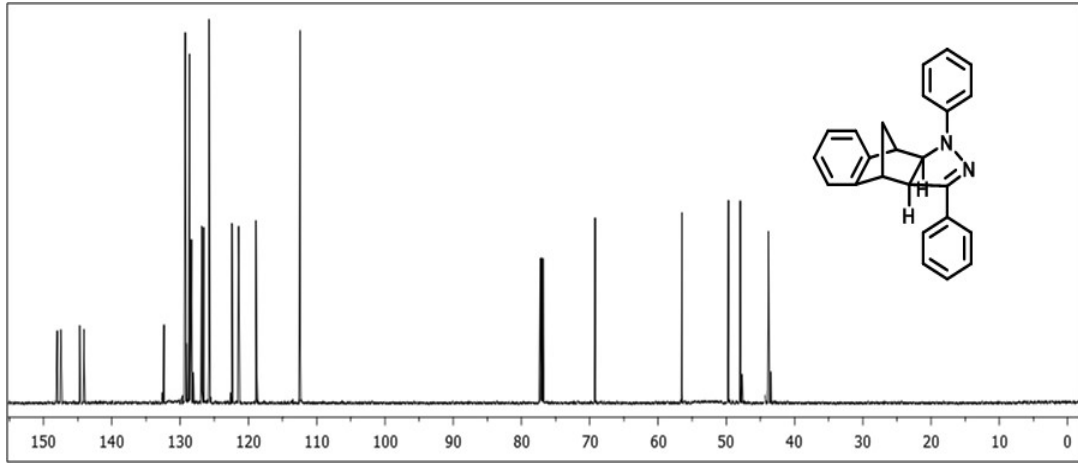
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 148.0, 147.4, 144.7, 144.0, 132.3, 129.2, 128.6, 128.3, 126.8, 126.5, 125.7, 122.3, 121.4, 118.8, 112.4, 69.2, 56.5, 49.6, 47.9, 43.8.

FT-IR (cm^{-1}); 3048 (Ar., C-H), 2976-2851, 1593 (-C=N), 1492, 1334, 1274, 1134, 1039, 965, 887, 745.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 337.1705$; bulunan: 337.1714.

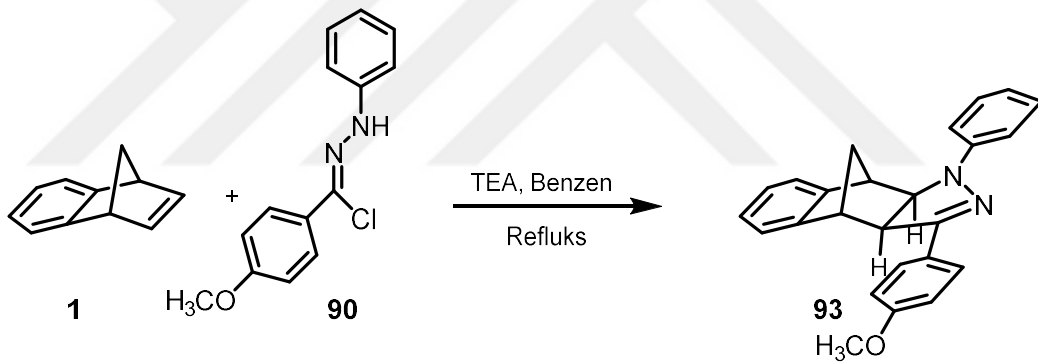


Şekil 4.105. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**92**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.106. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-3a,4,9,9a-tetrahydro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**92**)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.13.2. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahydro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**93**)



Şekil 4.107. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahydro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**93**)'ün sentezi

Bileşik **93**, *N*-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**90**) (0.3 g, 1 mmol) ve benzonorbornadien (**1**) (0.55 g, 1 mmol) kullanılarak, GM8'e göre sentezlenmiştir.

(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahydro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**93**): Yeşil renkli kristaller, 0.28 g, %36. Erime noktası: 208-210°C; R_f = 0.57, CHCl_3 /hekzan (2:1).

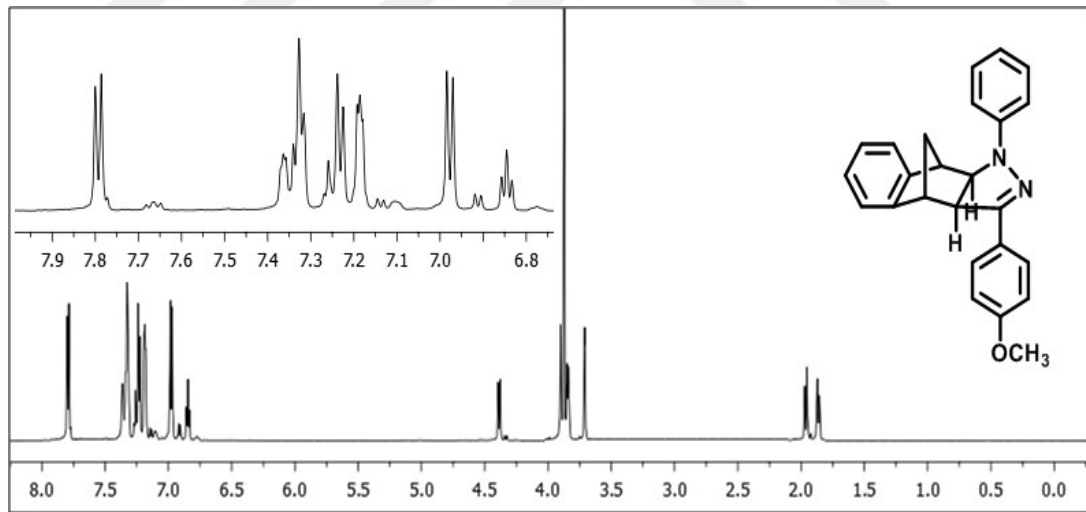
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.79 (d, J = 8.4 Hz, AB sisteminin A kısmı, 2H), 7.36 (m, aromatik, 2H), 7.33 (m, aromatik, 2H), 7.24 (m, aromatik, 2H), 7.20-

7.18 (m, aromatik, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, AB sisteminin B kısmı, 2H), 6.85 (t, $J = 7.2$ Hz, aromatik, 1H), 4.39 (d, $J = 9.2$ Hz, CHN, 1H), 3.90 (s, köprübaşı, 1H), 3.87 (s, OMe, 3H), 3.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, köprübaşı, 1H), 1.96 (d, $J = 9.8$ Hz, AB sisteminin A kısmı, köprü, 1H), 1.86 (d, $J = 9.8$ Hz, AB sisteminin B kısmı, köprü, 1H).

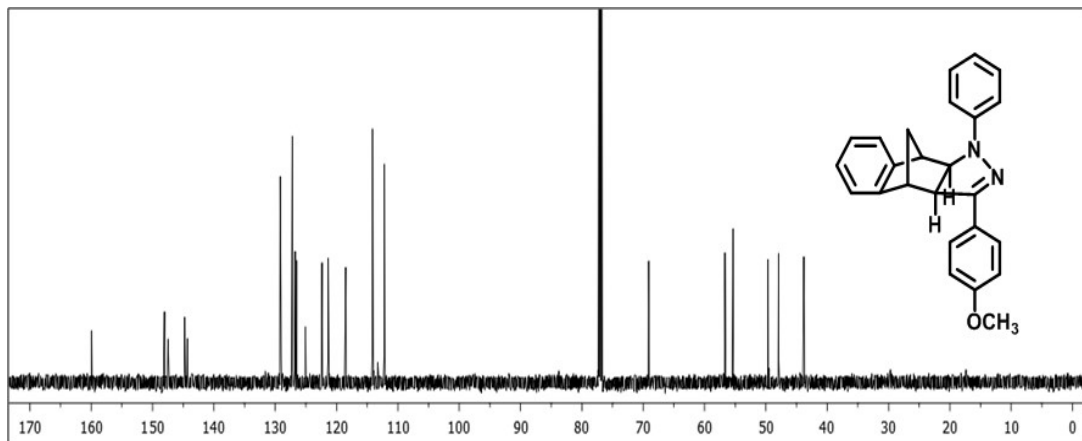
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 159.9, 148.0, 147.4, 144.7, 144.3, 129.2, 127.3, 126.7, 126.5, 125.0, 122.3, 121.3, 118.4, 114.1, 112.1, 69.0, 56.6, 55.3, 49.6, 47.9, 43.8.

FT-IR (cm^{-1}): 3048 (Ar., C-H), 2923, 2851, 1593 (C=N), 1497, 1396, 1334, 1251, 1174, 1132, 1033, 831.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: $m/z = 367.1810$; bulunan: 367.1820.

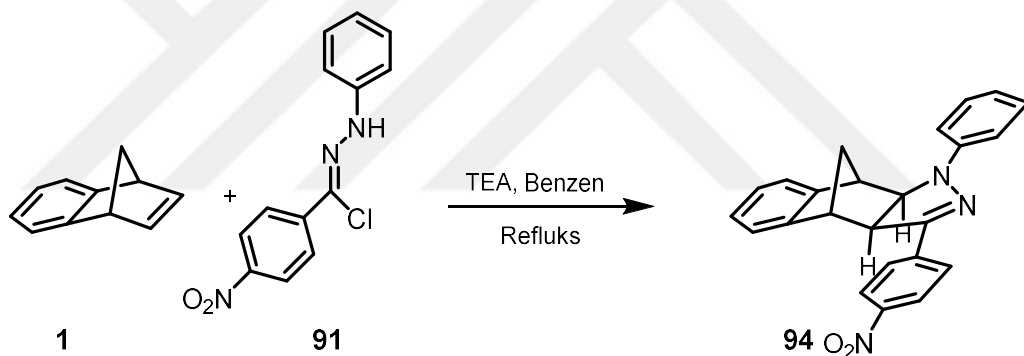


Şekil 4.108. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**93**)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.109. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**93**)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.13.3. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**94**)



Şekil 4.110. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**94**)'ün sentezi

Bileşik **94**, *N*-4-nitro-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**91**) (0.3 g, 1 mmol) ve benzonorbornadien (**1**) (0.58 g, 1 mmol) kullanılarak, GM8'e göre sentezlenmiştir.

(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**94**): Turuncu renkli kristaller, 0.37 g, %49. Erime noktası: 228-230°C; R_f = 0.60, CHCl_3 /hekzan (2:1).

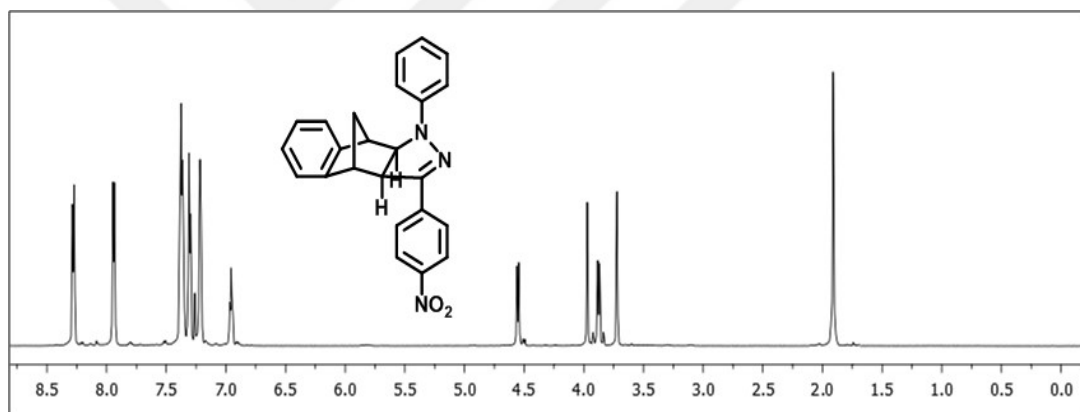
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 8.30-8.26 (m, aromatik, 2H), 7.96-7.92 (m, aromatik, 2H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, aromatik, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, aromatik, 2H),

7.26 (d, $J = 1.5$ Hz, aromatik, 2H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, aromatik, 2H), 6.96 (t, $J = 6.7$ Hz, aromatik, 1H), 4.55 (d, $J = 9.4$ Hz, CHN, 1H), 3.97 (gs, köprübaşı, 1H), 3.88 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.72 (gs, köprübaşı, 1H), 1.91 (s, köprü, 2H).

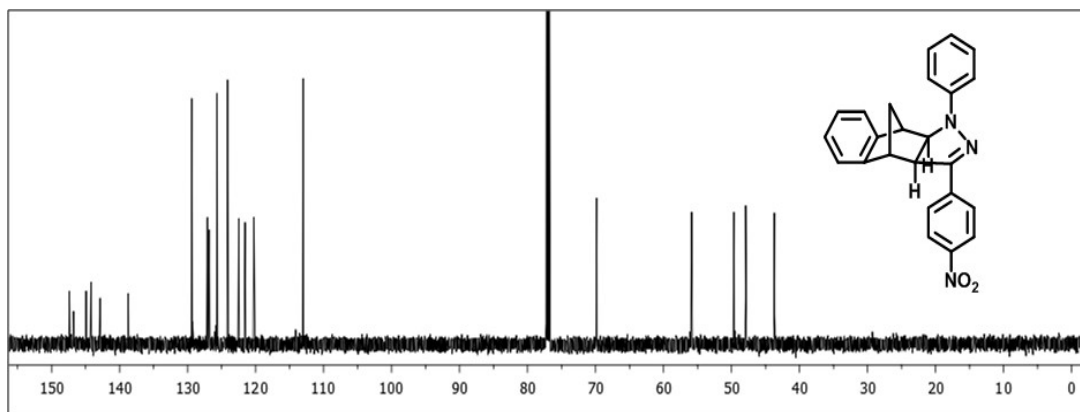
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 147.3, 146.7, 144.9, 144.2, 142.8, 138.7, 129.3, 127.3, 126.9, 125.6, 124.1, 122.4, 121.5, 120.2, 113.0, 69.8, 55.8, 49.6, 47.9, 43.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3059 (Ar., C-H), 2982-2923, 1590 (-C=N), 1539, 1497, 1393, 1331, 1251, 1164, 1137, 1105, 952, 742.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$: $m/z = 382.1556$; bulunan: 382.1565.



Şekil 4.111. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahydro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**94**)'ün ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

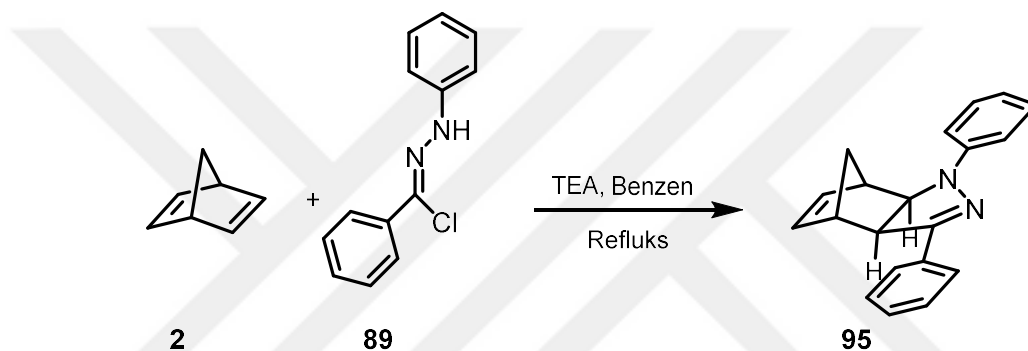


Şekil 4.112. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-3a,4,9,9a-tetrahydro-1H-4,9-methanobenzo [f] indazol (**94**)'ün ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.14. Norbornadien ve *N*-fenilbenzohidrazon Klorür ile Mono Ürün Sentezi

GM8'e göre, *N*-fenilbenzohidrazon klorür (**89**, **90**) (0.5 g, 1 mmol, 1 ek) ile norbornadien (**1**) (0.2 g, 2 mmol, 2 ek) reaksiyona sokularak monokatılma ürünü (**95**, **96**) sentezlendi. Elde edilen bu katılma ürünü (**95**, **96**) etil asetat/hekzan (1/1) elüsyonu ile ve kristallendirilerek saflaştırıldı.

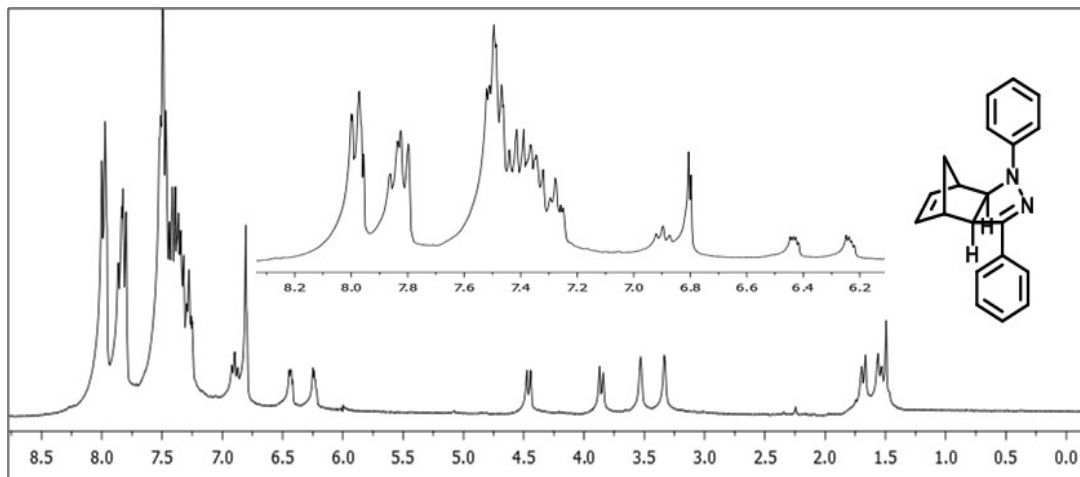
4.14.1. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metano indazol (**95**)



Şekil 4.113. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metano indazol (**95**)'in sentezi

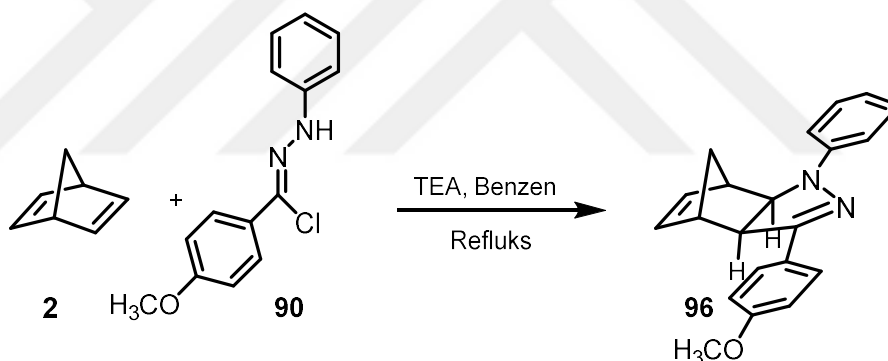
Bileşik **95**, *N*-fenilbenzohidrazon klorür (**89**) (0.25 g, 1 mmol, 1 ek) ve norbornadien (**2**) (0.2 g, 2 mmol, 2 ek) kullanılarak, GM8'e göre sentezlenmiştir (Huisgen, 1963).

(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metano indazol (**95**): Sarı renkli katı, 0.19 g, %61. Bileşik **89** ile karışım şeklinde elde edildi.



Şekil 4.114. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-1,3-Difenil-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metanoindazol (**95**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.14.2. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metanoindazol (**96**)



Şekil 4.115. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metanoindazol (**96**)'nin sentezi

Bileşik **96**, *N*-4-metoksi-*N'*-fenilbenzohidrazon klorür (**90**) (0.28 g, 1 mmol, 1 ek) ve norbornadien (**2**) (0.2 g, 2 mmol, 2 ek) kullanılarak, GM8'e göre sentezlenmiştir.

(3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metanoindazol (**96**): Yeşil renkli katı, 0.15 g, %48.

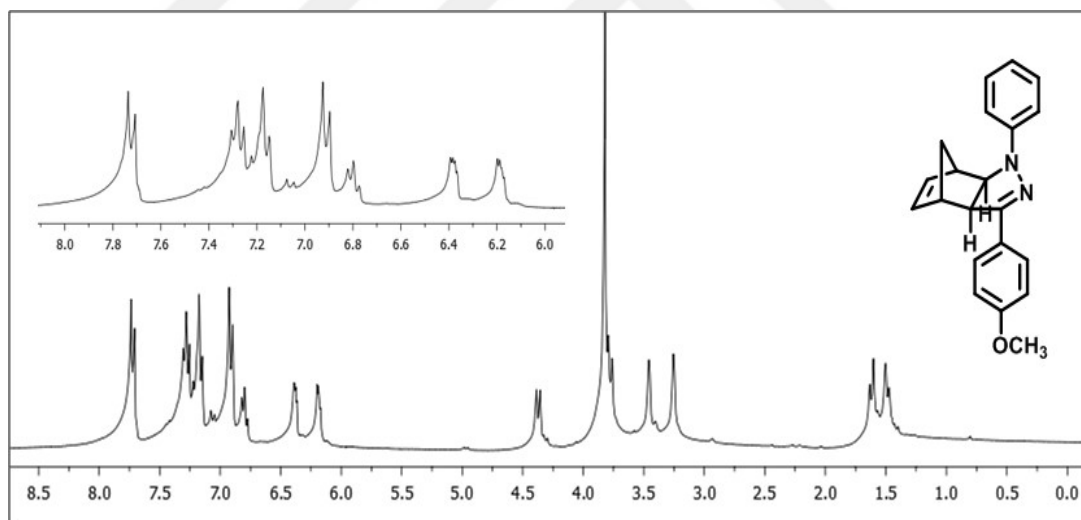
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 7.72 (d, $J = 9.2$ Hz, aromatik, 2H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, aromatik, 2H), 7.17 (t, $J = 6.8$ Hz, aromatik, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz,

aromatik, 2H), 6.80 (dd, $J = 9.5$ Hz, 5.1 Hz, aromatik, 1H), 6.38 (gd, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.18 (gd, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, OMe, 3H), 3.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.46 (gs, köprübaşı, 1H), 3.26 (gs, köprübaşı, 1H), 1.62 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.1$ Hz, köprü, 1H), 1.49 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.0$ Hz, köprü, 1H).

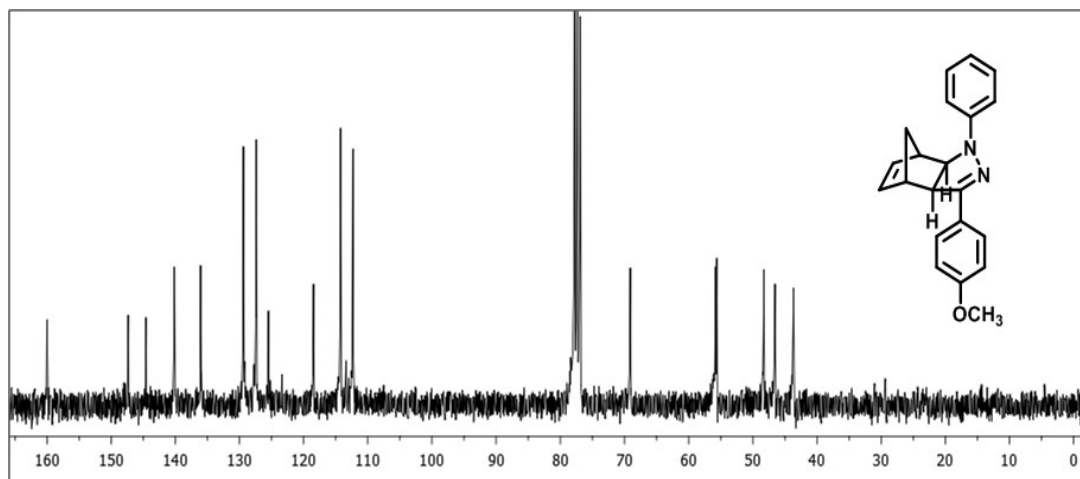
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 160.0, 147.3, 144.5, 140.1, 136.0, 129.3, 127.3, 125.4, 118.4, 114.2, 112.3, 69.0, 55.7, 55.6, 48.2, 46.5, 43.6.

FT-IR (cm^{-1}): 3053 (Ar., C-H), 2988-2839, 1599 ($-\text{C}=\text{N}$), 1500, 1393, 1325, 1251, 1170, 1129, 1024, 828, 745.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: $m/z = 317.1654$; bulunan: 317.1661.



Şekil 4.116. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metanoindazol (96)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu

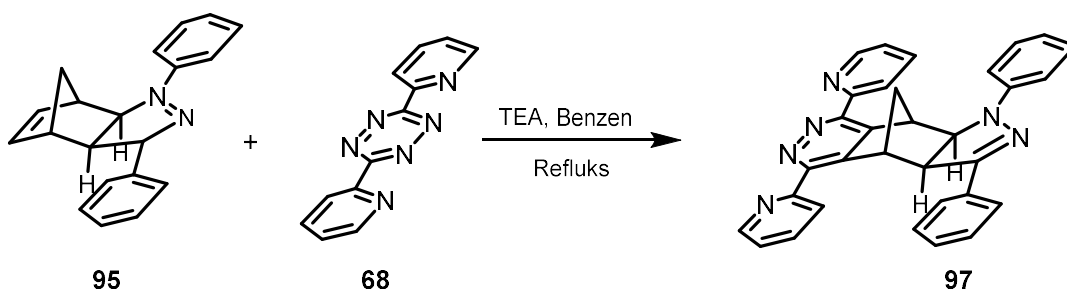


Şekil 4.117. (3aS*, 4S*, 7R*, 7aR*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (96)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.15. Norbornadien Molekülünün Mono Türevinin *İnvers*-Diels Alder Reaksiyonu İle Tetrazin Grubu İçeren Türevlerinin Sentezi

GM3'e göre, monopirazol türevi (95, 96) (1 mmol) ve 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (68) (0.23 g, 1 mmol) tepkimeye sokularak elde edilen katılma ürünü (97, 98) silikajel kolon kromatografi (50 g) üzerinden etil asetat/hekzan (1/10) elüsyonu ile saflaştırıldı.

4.15.1. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (97)



Şekil 4.118. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (97)'nin sentezi

Bileşik 97; bileşik 95 (0.15 g, 1 mmol) ve 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (68) (0.12 g, 1 mmol) kullanılarak, GM3'e göre sentezlenmiştir.

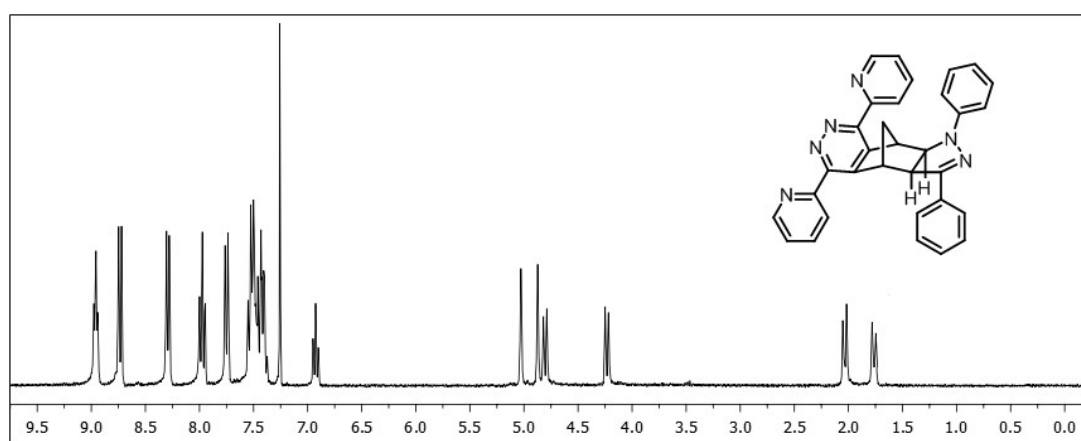
(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (**97**): Sarı katı, 0.09 g, %35. Erime noktası: 251-253°C; $R_f = 0.69$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hekzan}$ (4:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_{H} 9.00-8.92 (m, aromatik, 2H), 8.73 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz, aromatik, 2H), 8.34-8.26 (m, aromatik, 2H), 7.98 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.7 Hz, aromatik, 2H), 7.78-7.72 (m, aromatik, 2H), 7.57-7.45 (m, aromatik, 7H), 6.93 (t, $J = 7.3$ Hz, aromatik, 1H), 5.03 (gs, köprübaşı, 1H), 4.87 (gs, köprübaşı, 1H), 4.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 9.1$ Hz, köprü, 1H), 1.76 (d, $J = 10.6$ Hz, köprü, 1H).

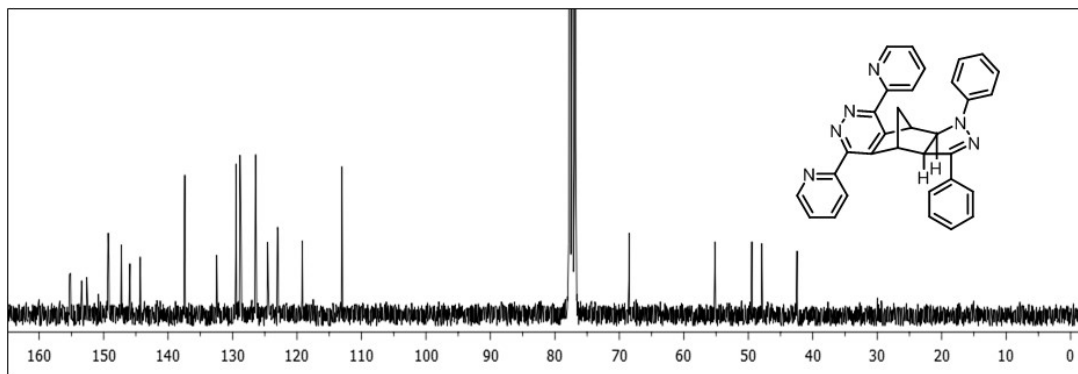
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 155.2, 155.1, 153.4, 152.6, 149.3, 149.2, 149.1, 147.2, 145.9, 144.3, 137.4, 132.4, 129.4, 128.8, 128.6, 126.4, 124.5, 124.4, 123.0, 122.9, 119.1, 113.0, 68.4, 55.1, 49.4, 47.9, 42.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3053 (Ar., C-H), 2929-2851, 1596 (C=N), 1494, 1471, 1372, 1340, 1274, 1215, 1134, 1099, 890, 792, 739.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$: $m/z = 493.2141$; bulunan: 493.2147.

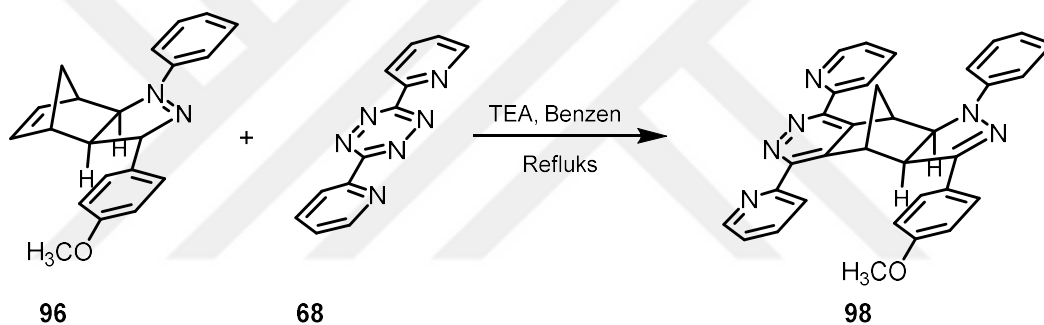


Şekil 4.119. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] ftalazin (**97**)'nin ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.120. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-1,3-Difenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4- g] fitalazin (**97**)'nin ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

4.15.2. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] fitalazin (**98**)



Şekil 4.121. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] fitalazin (**98**)'in sentezi

Bileşik **98**; bileşik **96** (0.15 g, 1 mmol) ve 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) (0.11 g, 1 mmol) kullanılarak, GM3'e göre sentezlenmiştir.

(3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] fitalazin (**98**): Yeşil renkli katı, 0.12 g, %48. Erime noktası: 235-236 °C; R_f = 0.72, CH_2Cl_2 /hekzan (4:1).

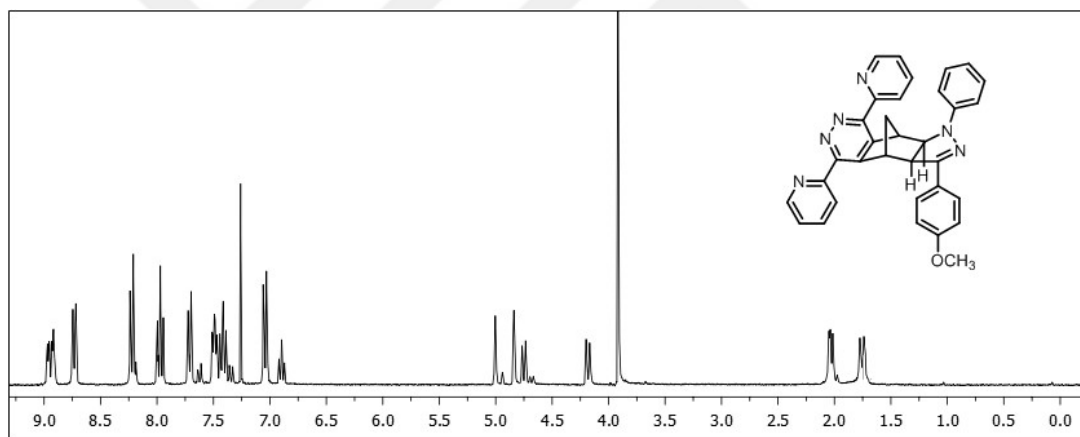
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ_H 8.94 (dd, J = 11.8 Hz, 4.0 Hz, aromatik, 2H), 8.73 (d, J = 7.9 Hz, aromatik, 2H), 8.22 (dd, J = 8.8 Hz, 1.9 Hz, aromatik, 2H), 8.01-7.94 (m, aromatik, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, aromatik, 2H), 7.53-7.46 (m, aromatik, 2H), 7.45-7.38 (m, aromatik, 2H), 7.04 (dd, J = 8.9 Hz, 2.0 Hz, aromatik, 2H), 6.90

(t, $J = 7.3$ Hz, aromatik, 1H), 5.00 (gs, köprübaşı, 1H), 4.84 (gs, köprübaşı, 1H), 4.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, OMe, 3H), 2.06-2.00 (m, köprü, 1H), 1.76 (d, $J = 10.5$ Hz, köprü, 1H).

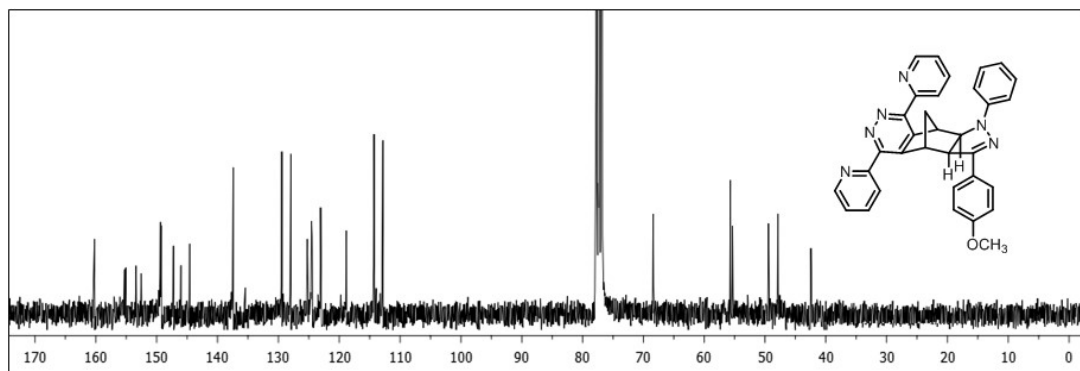
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, ppm) δ_{C} 160.2, 155.2, 155.0, 153.4, 152.5, 149.3, 149.2, 147.2, 146.0, 144.3, 137.3, 129.4, 127.9, 125.2, 124.5, 124.4, 123.0, 122.9, 118.8, 114.2, 68.3, 55.6, 55.3, 49.4, 47.8, 42.4.

FT-IR (cm^{-1}): 3053 (Ar., C-H), 2988-2836, 1596 (C=N), 1500, 1474, 1396, 1372, 1251, 1134, 1033, 890, 834, 792, 739.

HRMS (APCI-Tof) hesaplanan $[\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} + \text{H}]^+$: $m/z = 523.2246$; bulunan: 523.2259.



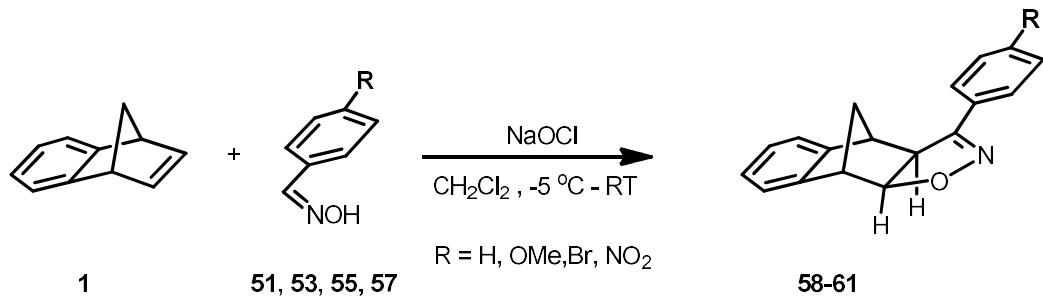
Şekil 4.122. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] fitalazin (**98**)'in ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 4.123. (3aR*, 4R*, 9R*, 9aS*)-3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-5,8-di-(piridin-2-il)-3a,4,9,9a-tetrahidro-1H-4,9-metanopirazolo [3,4-g] fitalazin (**98**)'in ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) spektrumu

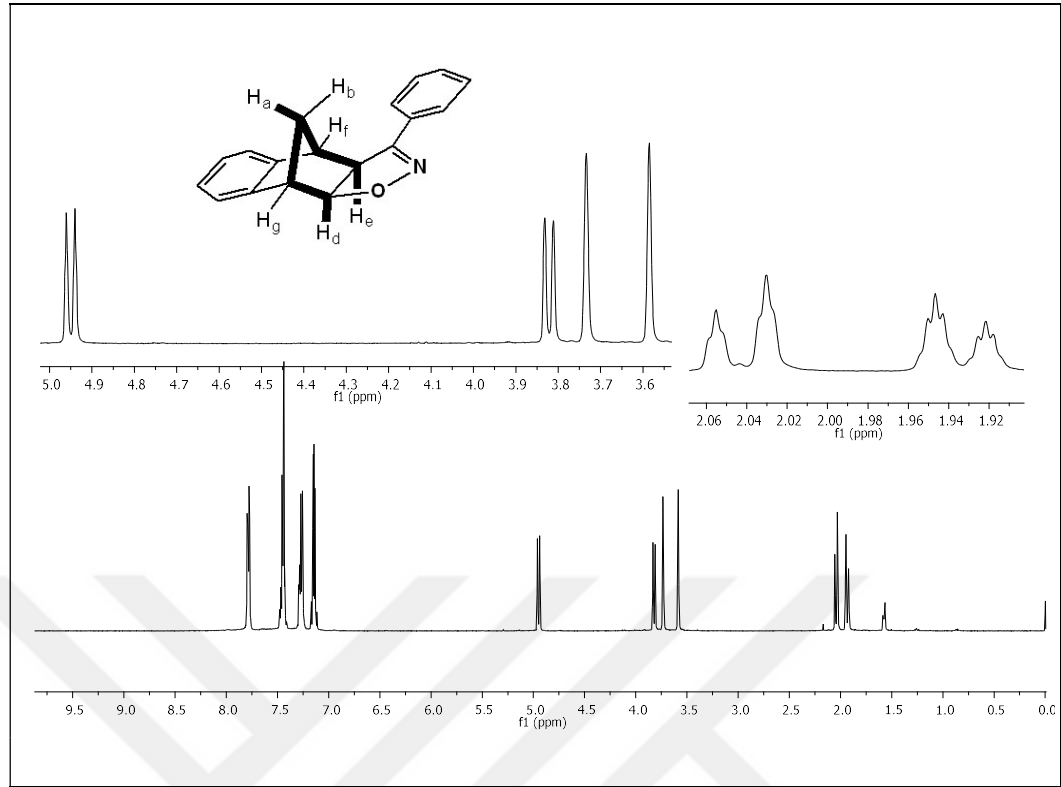
BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, benzonorbornadien (**1**) ve ticari olarak elde edilen norbornadien (**2**) ile uygun ve seçici sentez yöntemleri geliştirilmiştir. Benzonorbornadien (**1**) ve aldoksimler (**51**, **53**, **55**, **57**), literatürde bildirilen yöntemlerle sentezlenmiştir (Mich ve ark., 1968; İsmail ve ark., 2008; Da Rosa ve ark., 2015; Schwarz ve ark., 2014; Tanida ve ark., 1966). Daha sonra ilgili aldoksimler (**51**, **53**, **55**, **57**) ve NaOCl ile one-pot reaksiyon yöntemi kullanılarak ara ürünler olarak sentezlendi. Her bir aldoksim ile benzonorbornadien (**1**)'in reaksiyonu yaklaşık 15 saatte düşük sıcaklıklarda ($-6\pm 4^\circ\text{C}$ ve oda sıcaklığında (RT (OS)) NaOCl varlığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1.). **58-61** katılma ürünlerinin, her bir reaksiyonunda sadece tek bir izomer elde edildiği görülmüştür. Elde edilen ürünler **58-61** kristallendirme yöntemi ile saflaştırılarak yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

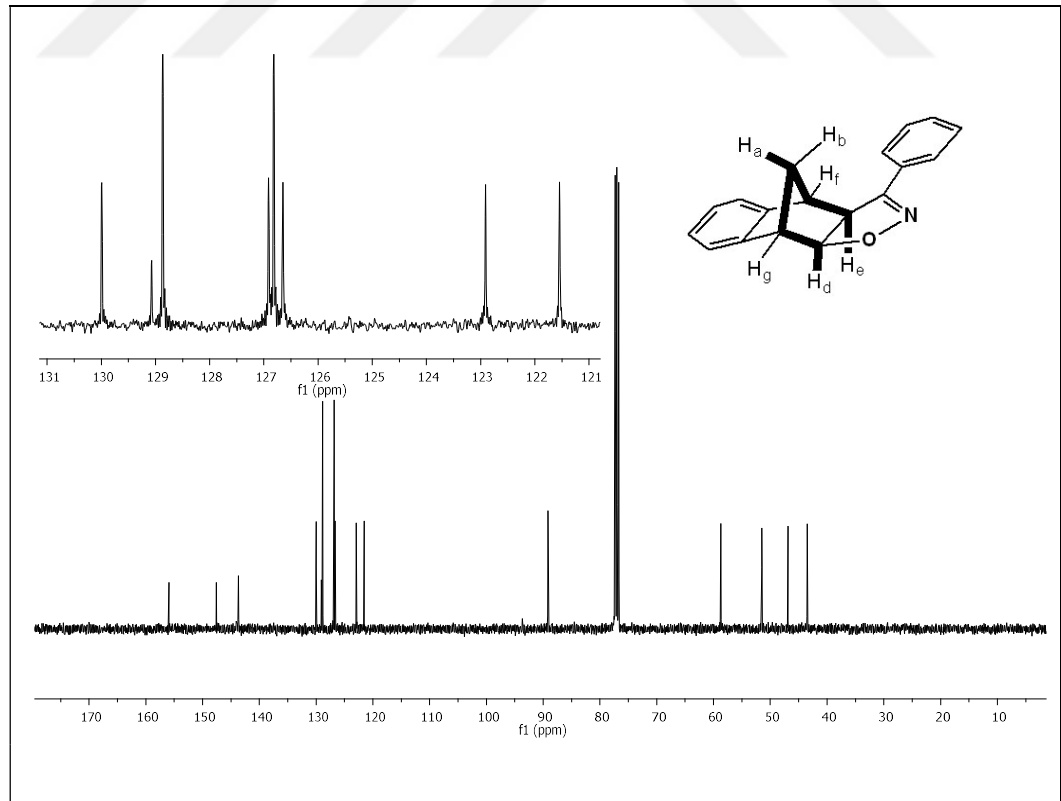


Şekil 5.1. Katılma ürünleri **58-61** sadece tek bir izomer ürün

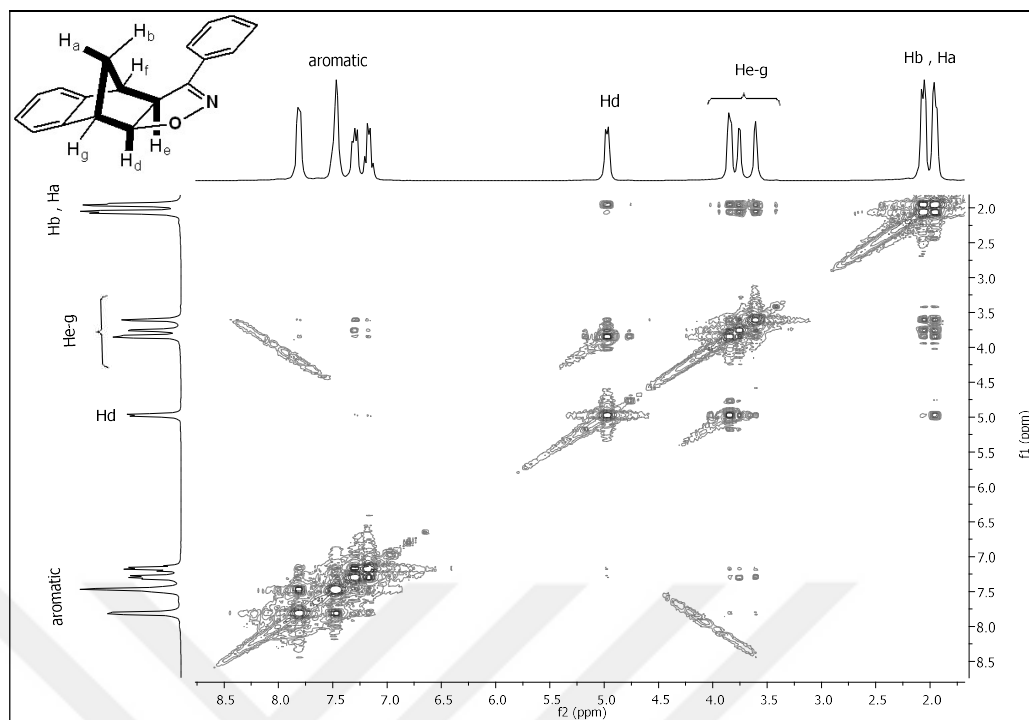
Bileşik **58-61** katılmalarının izoksazolin halkarındaki CHO ve CHC visinal hidrojenler, sırasıyla δ 4.91-5.04 ve 3.73-3.79 ppm'de ($J = 8.1$ Hz) dublet olarak rezonansa girmiştir (Şekil 5.2. ve Şekil 5.3.). Ayrıca, ürünler **58-59**'un COSY spektrumları da alındı ve H_c ve H_e 'nin H_a köprü protonu ile "W" etkileşimleri gözlenmiştir (Şekil 5.4., Şekil 5.5., Şekil 5.8., Şekil 5.9.).



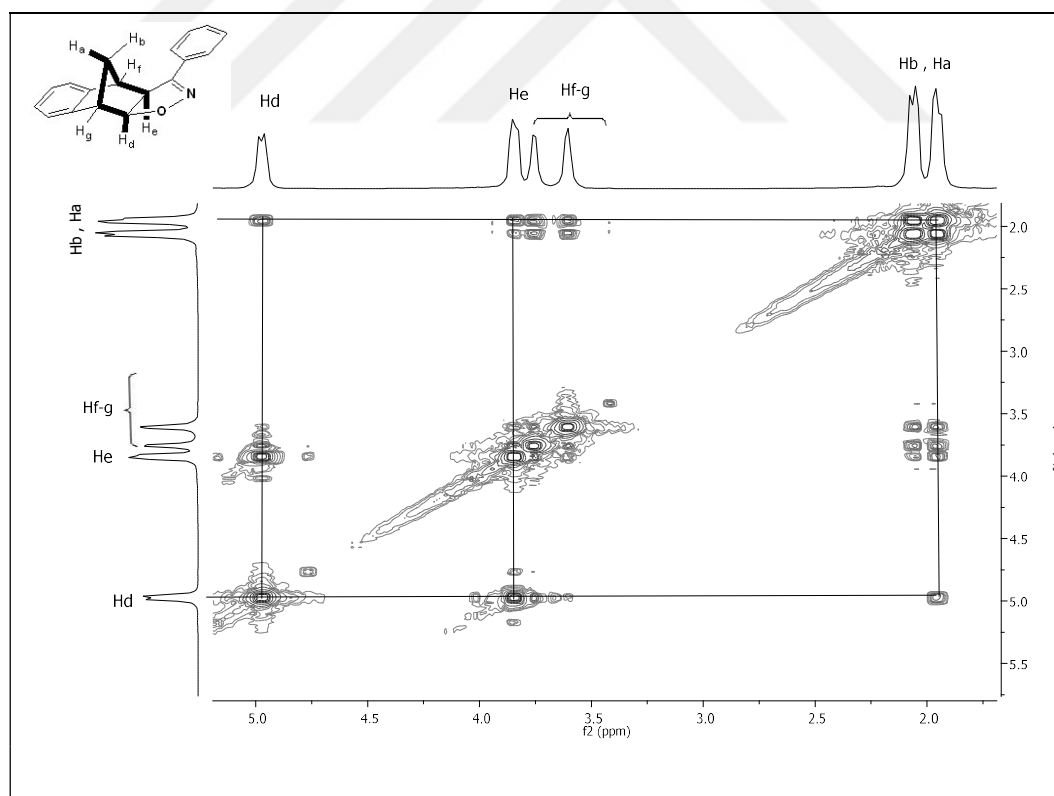
Şekil 5.2. Bileşik **58**'in ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrumu



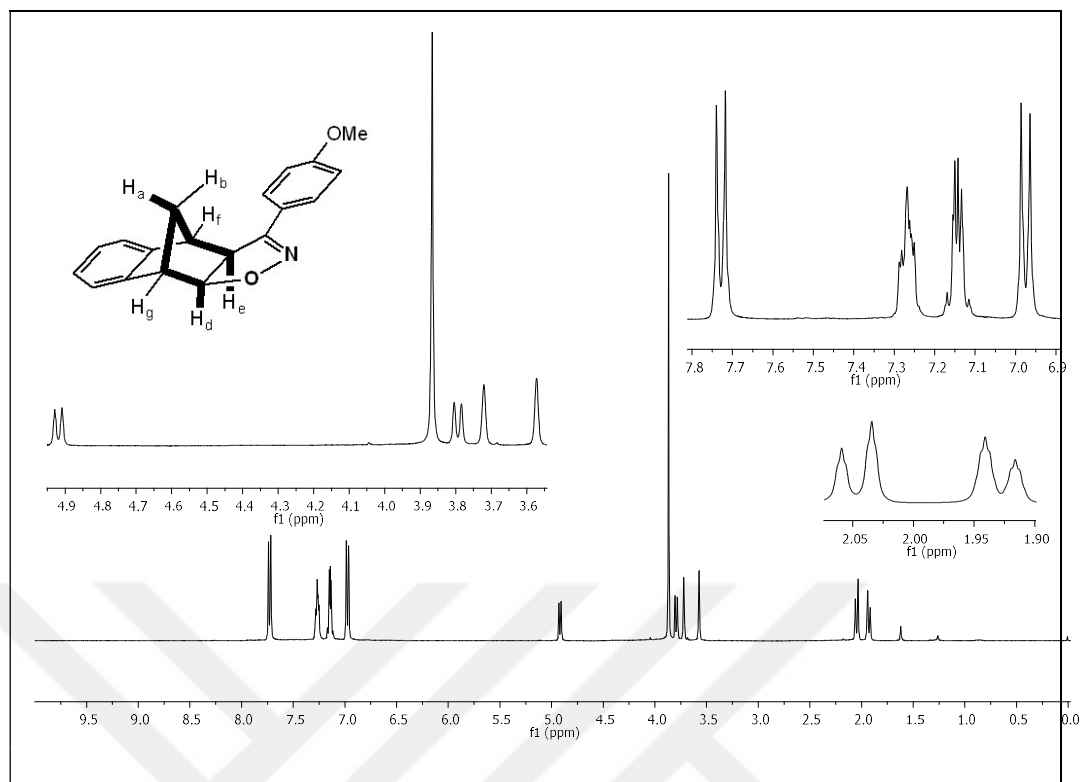
Şekil 5.3. Bileşik **58**'in ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrumu



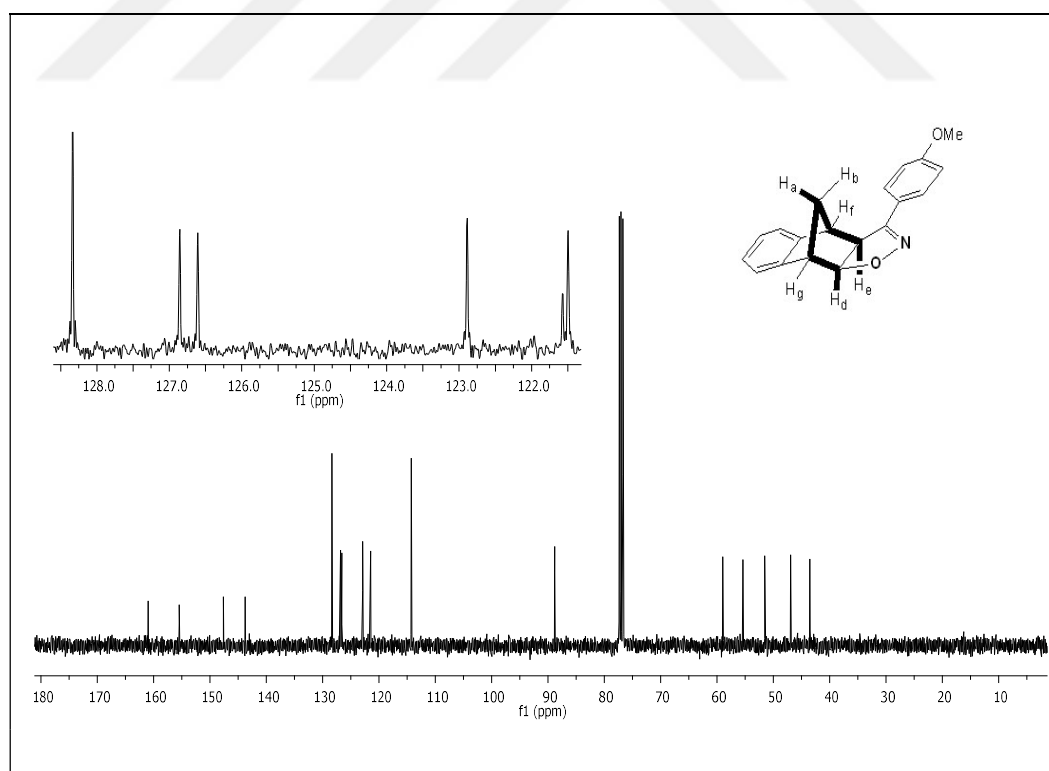
Şekil 5.4. Bileşik **58**'in COSY-I spektrumu (400 MHz, $CDCl_3$)



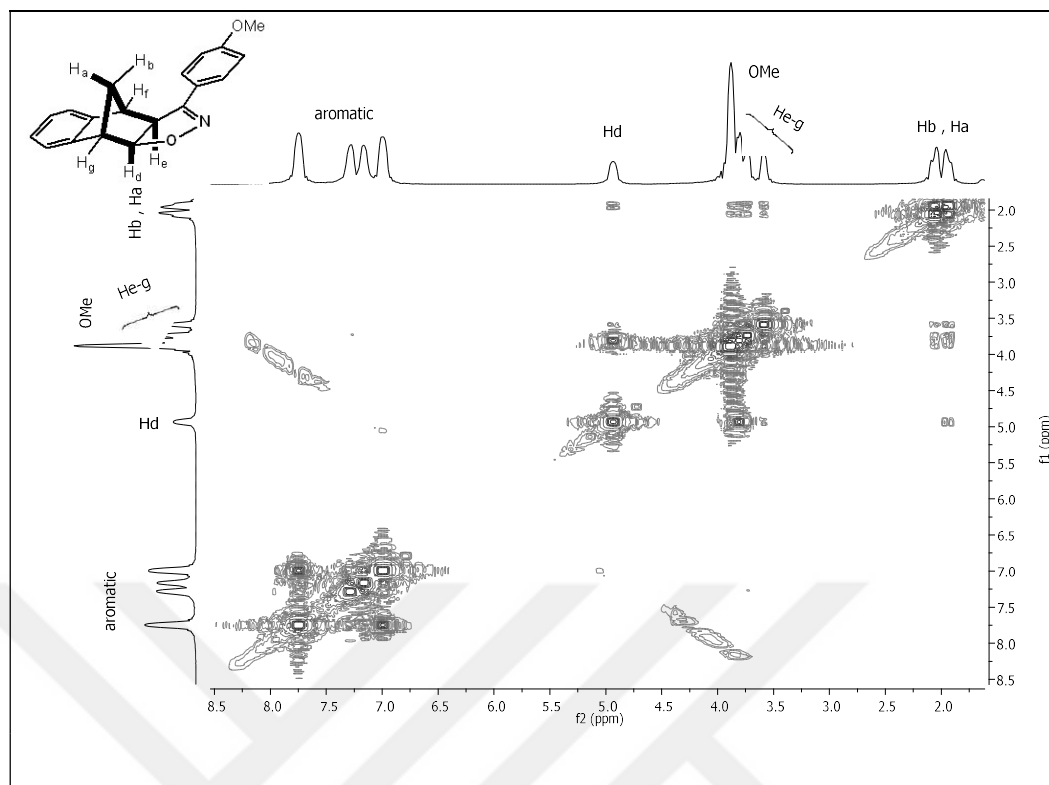
Şekil 5.5. Bileşik **58**'in COSY-II spektrumu (400 MHz, $CDCl_3$)



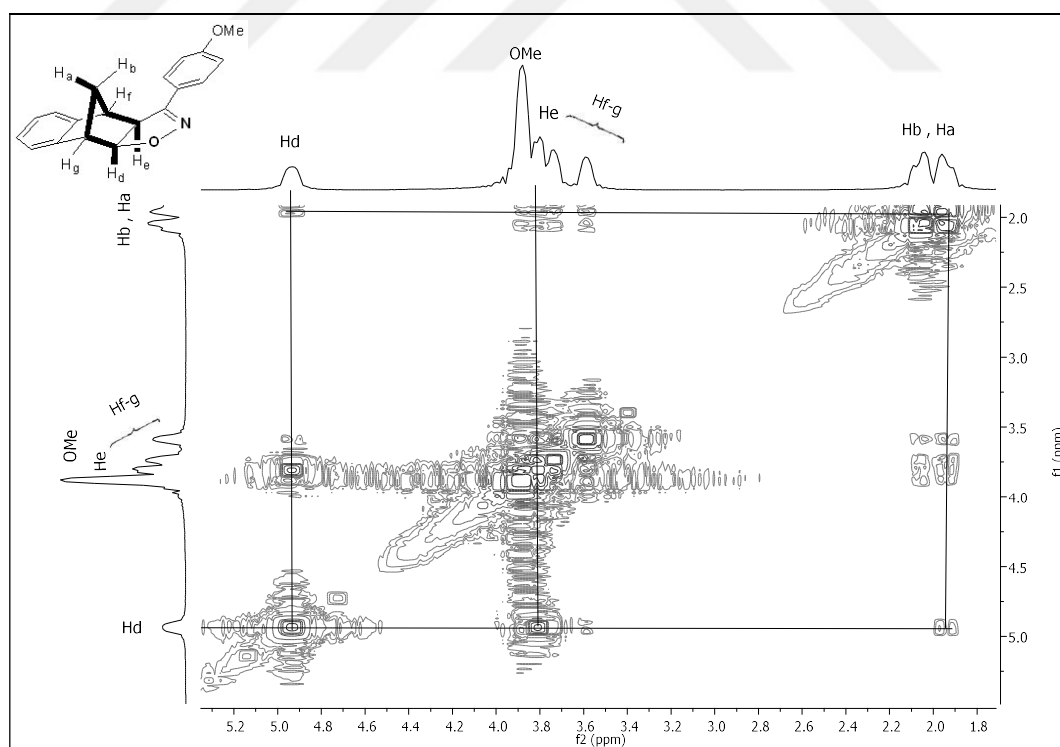
Şekil 5.6. Bileşik **59**'un ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrumu



Şekil 5.7. Bileşik **59**'un ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrumu

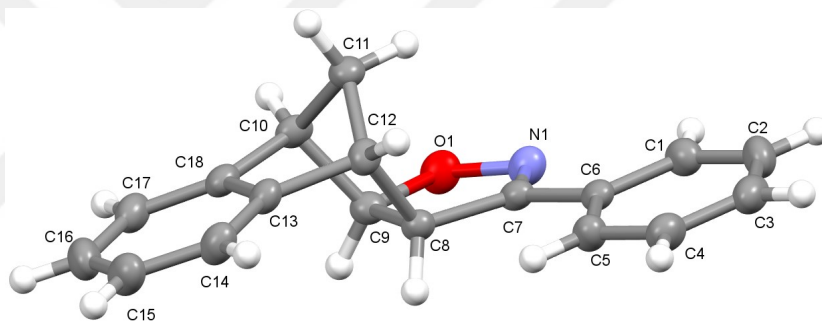


Şekil 5.8. Bileşik 59'un COSY-I spektrumu (400 MHz, $CDCl_3$)



Şekil 5.9. Bileşik 59'un COSY-II spektrumu (400 MHz, $CDCl_3$)

Norbornadien türevleri gibi bileşiklerin çift bağına siklokatılması, elektron yoğunluğu nedeniyle *exo* yüzleri şeklinde ortaya çıkmıştır (Tutar ve ark., 1996; Barkhash, 1984; Adam ve ark., 2002; Tutar ve Balcı, 2002; Menzek ve Gökmen, 2003; Menzek ve Karakaya, 2004; Menzek ve Altundaş, 2006; Taniguchi ve ark., 1977; De Micheli ve ark., 1980; Warrener ve Harrison, 2001; Menzek ve ark., 2004; Darvatkar ve ark., 2010; Dalkılıç ve Daştan, 2015; Koçak ve ark., 2016; Borden, 1989; Paquett ve Shen, 1990). Benzonorbornadien **1**'de izole çift bağ norbornaden halkasında ve katılma tepkimelerinde bu çift bağdan olur. Bu bağda elektron yoğunluğu üstte (CH₂ yönünde) olduğundan katılmalar seçimli olarak da üstten gerçekleşir. Bileşik **58-61**'in verileri (NMR ve HRMS) önerilen yapılar ile tutarlıdır. Bileşik **58**'in X-Ray kristalografik analizi, **58-61** ürünlerinin önerilen yapılarını teyit etmiştir (Şekil 5.10.).

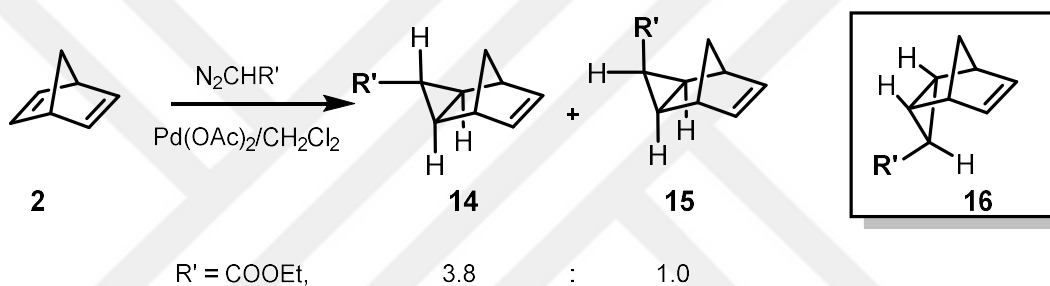


Şekil 5.10. Bileşik **58**'in moleküler yapısı (Termal elipsoitler % 40 olasılık seviyesinde çizildi.)

Bileşik **58** katılma ürününün X-Ray yapı analizi, önerilen yapıyı doğrulamak için gerçekleştirildi. Atom etiketlemesi ile moleküllerin kristal yapısı Şekil 5.10.'da gösterilmektedir. (3aS *, 4S *, 9S *, 9aS *)-3-fenil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-methanonaphtho [2,3-d] izoksazol (**58**), Pbc_a, P-1 ve P21/c merkez-simetrik grupları kristalleşirler. C=N (oksazol) mesafeleri tipik çift bağ aralığı olan [1.282 (3)-1.285 (3) Å] aralığındadır. Yapı dört asimetric karbon atomu içerir ve hepsi R konfigürasyonuna sahiptir.

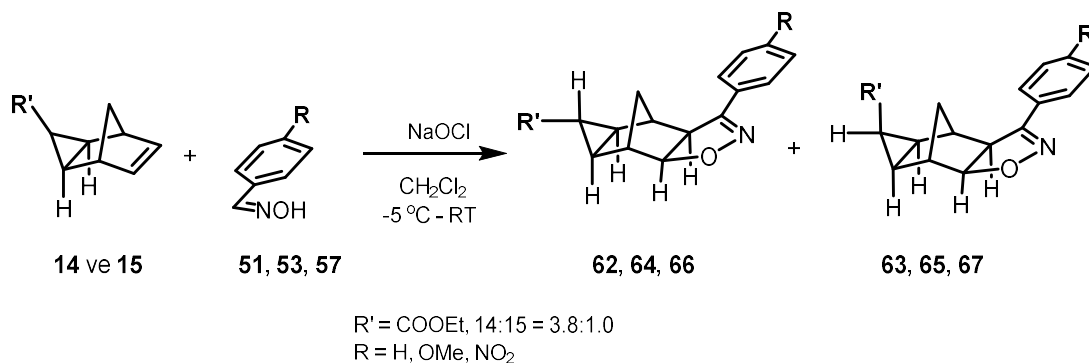
Siklopropan halkası içeren homonorbornadien türevlerinin (**14-15**) sentezlenmesi için, norbornadienin (**2**) etil diazoasetat (**11**) ile reaksiyonu, CH₂Cl₂ çözeltisi içinde Pd(OAc)₂ varlığında gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımında bir çift bağa sahip iki homonorbornadien türevinin (**14-15**) bulunduğu gözlemlendi. Homonorbornadien

türevlerini (**14-15**) izole etmeye çalıştık, ancak mevcut koşullarda izole edemedik. Reaksiyon karışımının ^1H NMR spektrumuna göre, ana ürünün diğerine oranı 3.8:1.0'dir (mol olarak), (Şekil 4.29.). İki homonorbornadien türevi (**14-15**), *exo-anti* (**14**), *exo-syn* (**15**), *endo-anti* (**16**) ve *endo-syn* gibi dört stereoizomerik yapılardan biri olarak tasarlanabilir. *Endo-syn* yapı, bir tepkime ürünü olmamalıdır, çünkü diğerlerinden daha kararsız olacaktır. Norbornadienin (**2**) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ (**11**) ile PdCl_2 , Cu ve CuCN-katalizli reaksiyonlarının sırasıyla iki (**14** ve **15**), üç (**14**, **15** ve **16**) ve iki (**14** ve **16**) ürün verdiğini bildirmiştir (Şekil 5.11.), (Kirmse ve Olbricht, 1975; Sauers ve Sonnet, 1964; Alupej ve ark., 2004). Ana ürünün homonorbornadien türev **14** olduğu kabul edilebilir, çünkü üç reaksiyonda da meydana gelmiştir.



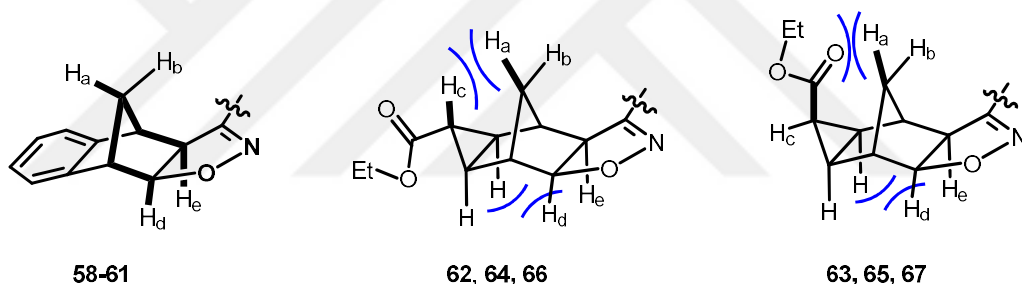
Şekil 5.11. Karben katılma ürünleri (**14**, **15**, **16**)

Her bir aldoksim (**51**, **53**, **57**) ile iki homonorbornadien türevinin (**14** ve **15**) (karışım olarak) siklokatılma reaksiyonları, yaklaşık 15 saat boyunca düşük sıcaklıklarda ($-6 \pm 4^\circ\text{C}$ ve RT arasında) NaOCl varlığında gerçekleştirilmiştir. İki izomerik siklopropan katılma ürünü, her bir reaksiyon karışımından silikajel kolon kromatografiyle izole edildi ve eter/n-hekzan çözeltisinden kristallendirildi (Şekil 5.12.).



Şekil 5.12. İzomerler **62-67** ürünleri

Ana ürünlerinin (**62**, **64**, **66**) ve minor ürünlerinin (**63**, **65**, **67**) siklopropan halkalarındaki ester grubu ile geminal olan H_c hidrojenlerinin etkileşme sabitleri (^3J) sırasıyla 2.4 Hz ve 7.2-7.7 Hz'dir (Şekil 5.13. ve Tablo 5.1.). Siklopropan halkalarındaki, hidrojenlerin etkileşme sabitleri (^3J), iki izomerik ürün gibi bileşiklerin yapılarını belirlemek için önemlidir, çünkü $^3J_{cis}$, $^3J_{trans}$ 'dan daha yüksektir (Balcı, 2005; Menzek ve Balcı, 1993; Menzek, 2000). Daha yüksek ve daha küçük etkileşme sabitleri (^3J) sırasıyla $^3J_{cis}$ ve $^3J_{trans}$ olmalıdır. Minor ürünler, **63**, **65**, **67** olmalıdır, çünkü H_c, siklopropan halkalarında diğer hidrojeni ile *cis* pozisyonundadır. Ana ürünler de **62**, **64**, **66** olmalıdır. Bunlara ek olarak, katılma ürünleri **62-67** sterik itme nedeniyle γ -gauche etkileri olduğu gözlenmiştir. Tablo 5.1. ve Şekil 5.13.'te görüldüğü gibi, bu itme kuvveti aşağıdakilerdir: (a) siklopropan halkalarında H_c ile köprü hidrojeni H_a; (b) altı hidrojen halkasındaki hidrojenler arasında (siklopropan hidrojeni ve H_d ve H_e hidrojeni arasında).



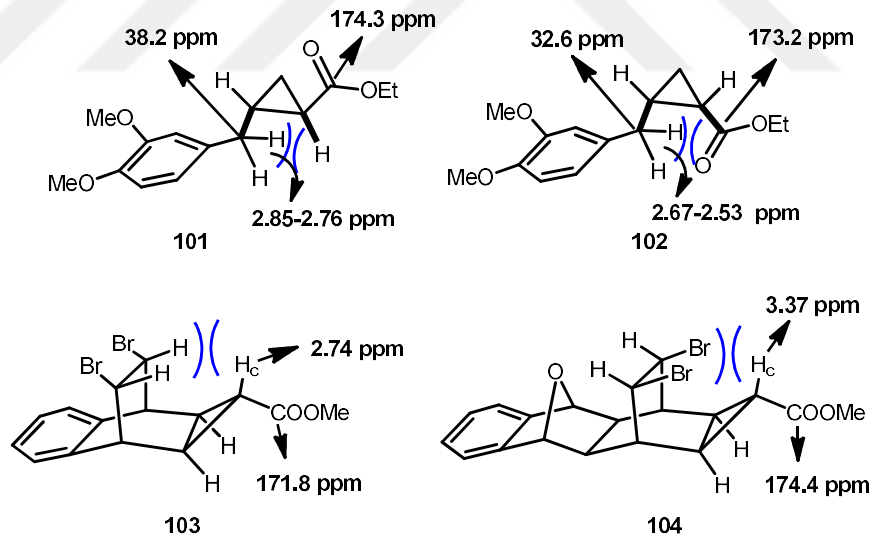
Şekil 5.13. Katılma ürünleri **58-61** ile **62**, **64**, **66** ve **63**, **65**, **67**'nin yapılarında etkiler (W etkileşimleri veya γ -gauche).

Tablo 5.1. Katılma ürünleri **62-67**'nin bazı NMR verileri

Bileşik	H _d (ppm)	H _e (ppm)	H _c (ppm), ^3J	B (ppm)	CO (ppm)
62	4.85	3.78	1.95 (t, $J = 2.4$ Hz)	1.06-0.88	175.8
63	4.85	3.73	1.74 (t, $J = 7.7$ Hz)	Belirsiz (m)	174.5
64	4.83	3.76	1.95 (bt, $J = 2.4$ Hz)	1.07-0.88	172.9
65	4.80	3.72	1.73-1.66 (m)	1.23-0.74	171.5
66	4.94	3.79	2.00-1.95 (m)	1.02-0.94	172.6
67	4.95-4.91 (m)	3.74	1.74 (bt, $J = 7.2$ Hz)	1.05-0.81	171.7

Tablo 5.1.'de izoksazolin halkalarında sırasıyla H_d (OCH) ve H_e (CCH) kimyasal değişimleridir. H_c , siklopropan halkalarında ester grubu olan geminal olan kimyasal kayma ve etkileşme sabiti (^3J) CH'dir. B , köprü hidrojeni (H_a ve H_c) ve karbonil karbonlarının (CO) kimyasal kaymalarıdır.

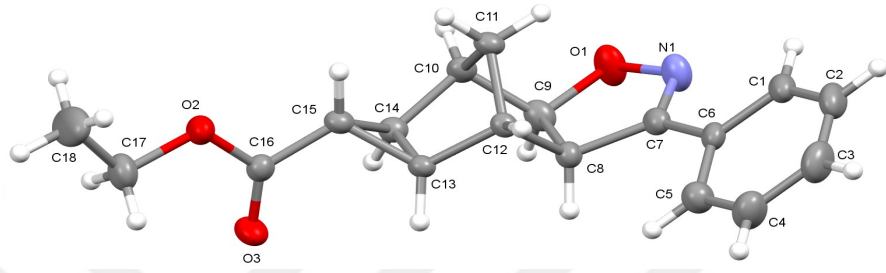
γ -Gauche etkisi nedeniyle hidrojenlerin kimyasal kaymaları daha aşağı alana kayarken, bu hidrojenlerin bağlı oldukları karbonların kimyasal kaymaları daha yukarı alana kayar (Gheorghiu ve Olteanu, 1987; Çakmak ve Balcı, 1989; Menzek ve ark., 1995). Tablo 5.1. ve Şekil 5.13.'te görüldüğü gibi, H_c 'nin **62**, **64**, **66**'daki kimyasal kaymaları **63**, **65**, **67**'de H_c 'ninkinden daha yüksek alanlardadır ve **62**, **64**, **66**'daki H_a köprü protonlarının kimyasal kaymaları **63**, **65**, **67**'de H_a köprü protonlarından daha düşük alandadır. **63**, **65**, **67**'deki γ -gauche etkilerinin **62**, **64**, **66**'daki γ -gauche etkilerinden daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca **62**, **64**, **66** ve **63**, **65**, **67** numaralı ürünlerdeki H_d ve H_e 'nin kimyasal değişimlerdeki küçük değişikliklerin de bu etkilerden kaynaklanabileceğini söyleyebiliriz.



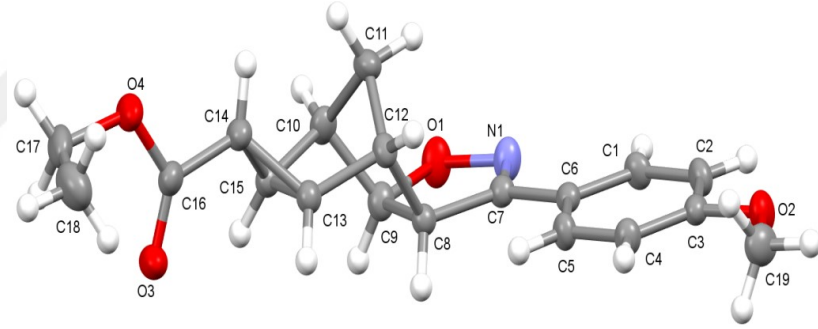
Şekil 5.14. Siklopropan halkası dahil bazı bileşiklerde **101-104** γ -Gauche etkileri

Yapısında siklopropan halkaları bulunan bazı ürünler **101-104**'de γ -gauche etkilerini bildirilmiştir (Şekil 5.14.), (Menzek ve ark., 2004; Boztaş ve ark., 2015; Menzek ve ark., 1997). Bileşik **101** ve **102**'nin siklopropan halkalarında γ -gauche etkisi *cis*-bileşik **102**'de *trans*-bileşik **101**'inkinden daha yüksektir (Boztaş ve ark., 2015). **104**'deki γ -gauche etkisinin **103**'dekinden daha yüksek olduğu söylenebilir. Çünkü

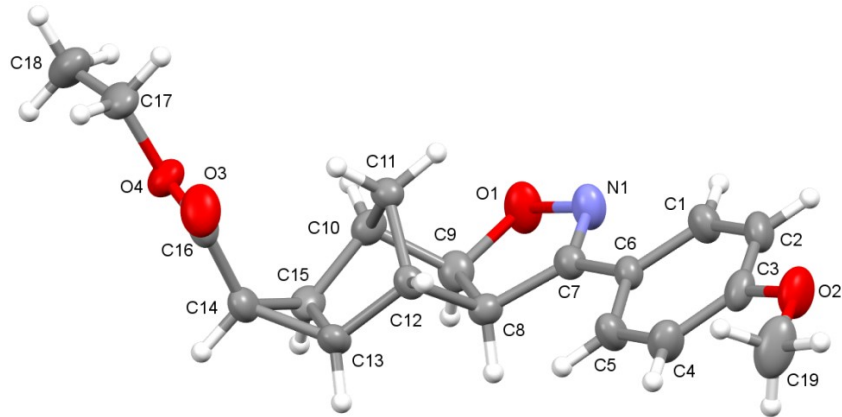
bileşik **103**'de H_c'nin (2.74 ppm) kimyasal değişimleri **104**'den (3.37 ppm) daha küçüktür. *trans*-Bileşik **101**'lere (174.3 ppm) göre *cis*-bileşik **102** içindeki CO gruplarının daha yüksek alandaki rezonansının (173.2 ppm), sterik itme nedeniyle meydana geldiğini açıklanmıştır (Boztaş ve ark., 2015; Menzek ve ark., 1997; Menzek ve ark., 2004). Benzer olaylar **62- 67** bileşiklerinde de gözlenmiştir (Tablo 5.1.).



(a)



(b)

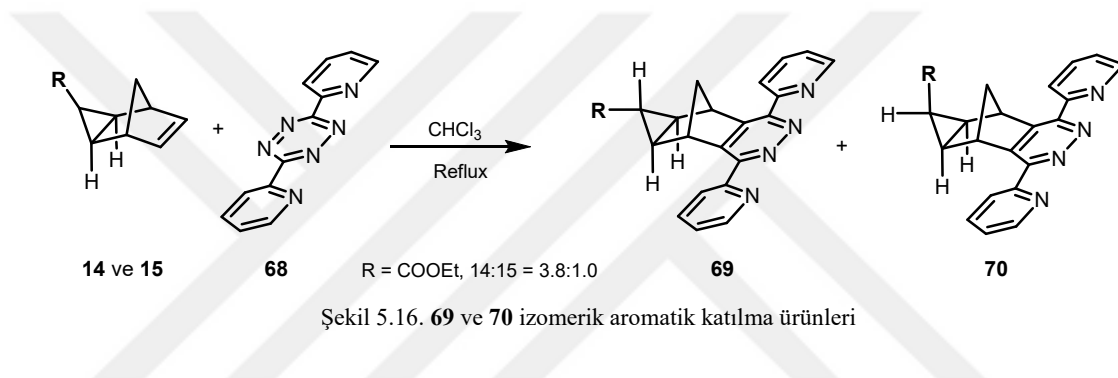


(c)

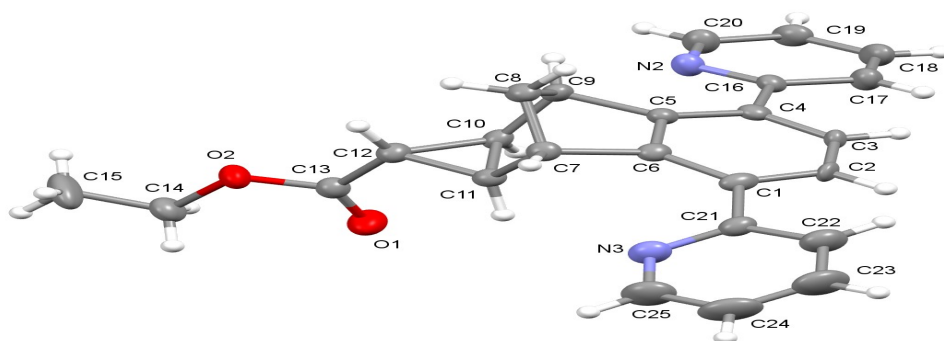
Şekil 5.15. Bileşikler (a) **62**, (b) **64** ve (c) **65**'in moleküler yapısı (Termal elipsoitler% 40 olasılık seviyesinde çizildi.)

Bileşik **62-67** katılma ürünlerinin yapısını doğrulamak için bileşik **62**, **64** ve **65**'in X-Ray analizleri yapıldı. Bunların X-Ray spektrumları çok önemlidir çünkü bunlar aynı zamanda **14** ve **15** numaralı karben ürünlerinin yapılarını da açıklar (Şekil 5.15.). Karben ürünleri **14** ve **15**'e nitril oksitlerin siklokatılma reaksiyonu ile sırasıyla elde edilen bileşik **64** ve **65** katılma ürünleri olmalıdır (Şekil 5.12.). Bu nedenle, karben katılmaları **14** ve **15**'dir (Şekil 5.8.).

Şekil 5.15.'de gösterilen yapılardan da anlaşılacağı gibi bileşik **62**, **64** ve **65**'in yapıları için yedi stereojenik merkez vardır ve bunlar aşağıdaki gibidir; C8 (R), C9 (R), C10 (R), C12 (S), C13 (S), C15 (R), C14 (S) [C14 (R)-65].

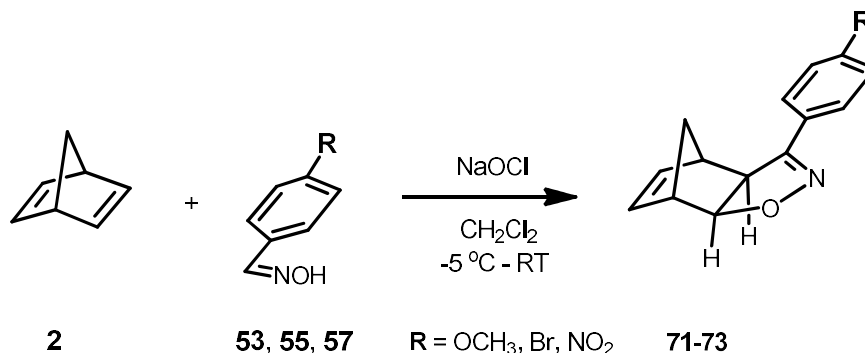


14 ve **15** homonorbomadien türevleri de dahil olmak üzere piridazin türevlerini sentezlemek için, **14** ve **15**'in CHCl_3 ihtiva eden bir çözelti, gece boyunca 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) ile refluks edildi. Oluşan katılma ürünleri silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra, sadece **69** ve **70** aromatik ürünleri elde edilmiştir (Şekil 5.16.). **69** ve **70**'in sırasıyla N_2 kaybı ile oluştuğu kabul edildi. **69** katılma ürününün X-Ray yapı analizi, yapıyı doğrulamak gerçekleştirildi (Şekil 5.17.).



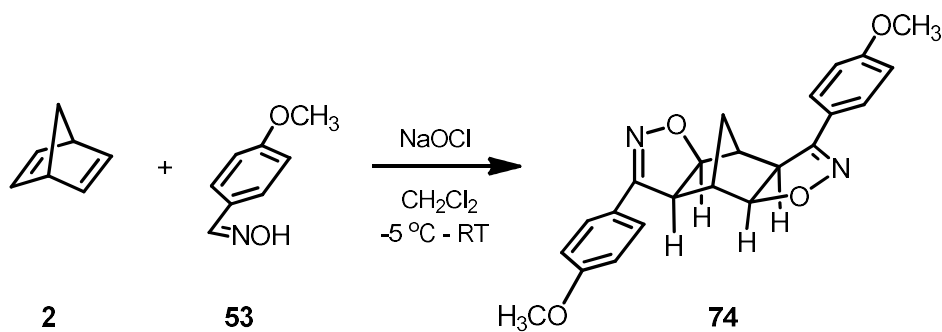
Şekil 5.17. Bileşik **69**'un moleküler yapısı (Termal elipsoidler% 30 olasılık seviyesinde çizildi.)

62-67, 69 ve 70 numaralı tüm ürünlerin NMR ve HRMS verileri, önerilen yapılar ile tutarlıdır. Ayrıca 69 ve 70 ürünlerinde γ -gauche etkisi gözlenmiştir.



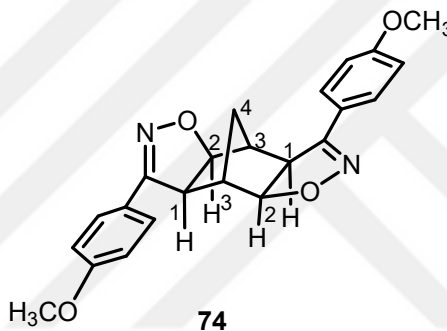
Şekil 5.18. Katılma ürünleri 71-73 sadece tek izomer ürün

Norbornadien (**2**) ve ilgili aldoksimler **53**, **55**, **57** ve NaOCl ile bir one-pot reaksiyon yöntemi ile ara madde olarak monoizoksazolin ürünleri literatürde belirtilen yöntemlerle sentezlenmiştir (İsmail ve ark., 2008; Da Rosa ve ark., 2015; Schwarz ve ark., 2014; Prajapati ve ark., 2015). Her bir aldoksim **53**, **55**, **57** ile norbornadien (**2**)'nin reaksiyonu, yaklaşık 15 saatte düşük sıcaklıklarda ($-6 \pm 4^\circ\text{C}$ ve oda sıcaklığında (RT) NaOCl varlığında gerçekleştirilmiştir. **71-73** katılma ürünlerinin, her birinin reaksiyonunda sadece tek izomer olarak elde edildiği görülmüştür (Şekil 5.18.). **71-73** katılmalarının izoksazolin halkalarındaki CHO ve CHC visinal hidrojenler, sırasıyla δ 4.94-4.98-5.08 ve 3.75-3.73-3.79 ppm aralıklarında dublet sinyaller vermiştir. Aynı zamanda, FT-IR (cm^{-1}) spektrumlarında sırasıyla 1608-1587- 1599 görülen pik $-\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir. NMR spektrumları önerilen yapılar ile uyumludur.



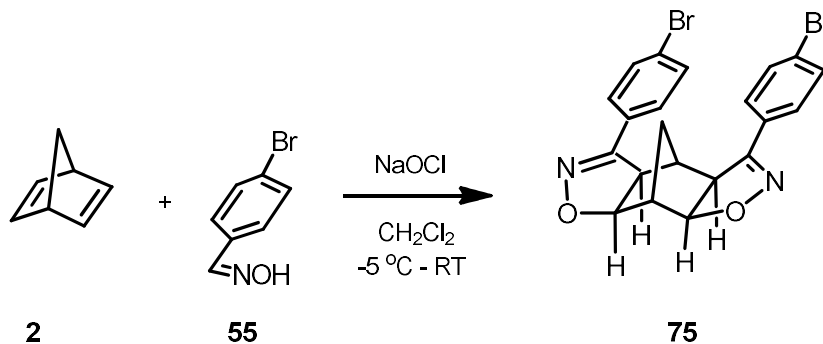
Şekil 5.19. Dikatlma ürünü 74 sadece tek izomer ürün

Norbornadien (**2**) ile ilgili aldoksim **53** ve NaOCl ile bir tek kademe tepkime yöntemi ile sentezlenmiştir. İlgili aldoksim **53** ile norbornadien (**2**)'nin reaksiyonu, yaklaşık 15 saatte düşük sıcaklıklarda ($-6 \pm 4^\circ\text{C}$ ve oda sıcaklığında (RT) NaOCl varlığında diizokzasolin katılma ürünü **74**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.19.). Dikatlma ürünü **74**'ün ^1H NMR spektrumunda δ 4.85–3.61 ppm'deki dublet sinyalleri sırasıyla izoksazolin halkalarındaki CHO ve CHC'nin kimyasal kaymalarıdır (Şekil 4.61.). Köprübaşı protonları δ 2.92 ppm'de geniş bir singlet vermiştir. Köprü protonları δ 1.59 ppm'de dublet olarak sinyal vermiştir. Katılma ürünü **74**'ün ^{13}C NMR spektrumundaki 10 karbon sinyali yapı ile uyumludur (Şekil 4.62.). FT-IR (cm^{-1}) spektrumunda 1608'deki pik $-\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.



Şekil 5.20. Katılma ürünü **74**'ün izomerinin yapısı

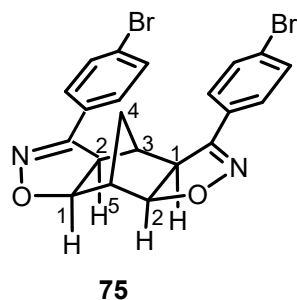
Bileşik **74**'ün yapısındaki izomerin norbornan halkasında 4 karbon bulunmaktadır (Şekil 5.20.). **74** ürününün NMR ve HRMS verileri önerilen yapı ile uyumludur. Bu katılmada üstten (*exo*) katılmalar olacağı dikkate alındığında iki ürünün oluşma ihtimali vardır. Birisi yukarıda gösterilen **74** diğeri de aromatik halkaların aynı yönde olduğu yapılardır. Aromatik halkaların aynı yönde olduğu yapılarda köprübaşı hidrojen ve karbonları farklı olacağından gözlenecek pik sayıları birer fazla olacaktır. Bu özellik de ileri sürülen yapıyı desteklemektedir.



Şekil 5.21. Katılma ürünü **75**'in sadece tek bir izomerik ürün

Norbornadien (**2**) ile ilgili aldoksim **55** ve NaOCl ile bir tek kademede tepkime yöntemi ile sentezlenmiştir. Aldoksim **55** ile norbornadien (**2**)'nin reaksiyonu, yaklaşık 15 saatte düşük sıcaklıklarda ($-6 \pm 4^\circ\text{C}$ ve oda sıcaklığında (RT)) NaOCl varlığında diizokzasolin katılma ürünü **75** sentezlendi. Bu katılma ürünü, etil asetat/hekzan (1/1) çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

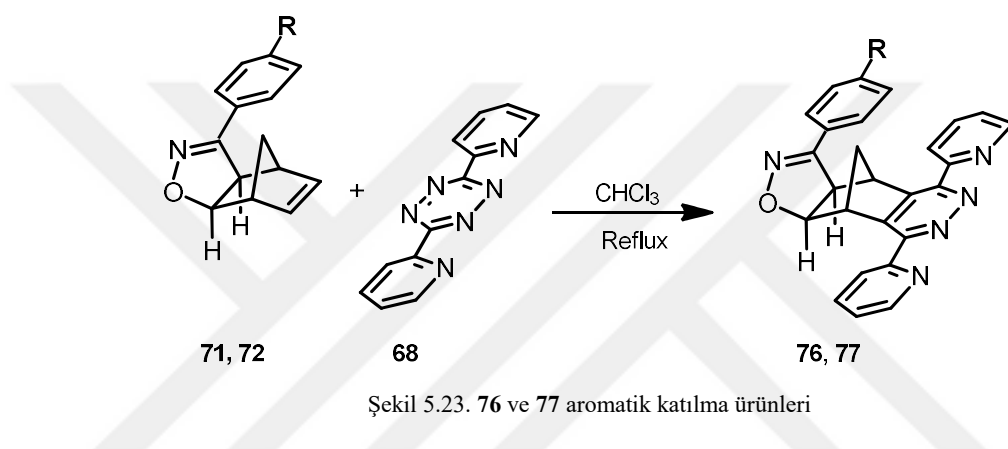
Dikatılma ürünü **75**, ^1H NMR spektrumunda görülen izoksazolin halkalarındaki CHO ve CHC visinal hidrojenleri, sırasıyla δ 4.78 ve 3.77 ppm'de dublet ($J = 8.3$ Hz) olarak rezonansa girmiştir (Şekil 4.64.). Köprübaşı protonları δ 3.11 ve 2.72 ppm'de geniş bir singlet vermişlerdir. Köprü protonları δ 1.58 ppm'de dublete ayrılmıştır. Katılma ürünü **75**'in ^{13}C NMR spektrumundaki 10 karbon sinyali yapı ile uyumludur (Şekil 4.65.). FT-IR (cm^{-1}) spektrumunda 1589'daki pik $-\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.



Şekil 5.22. Katılma ürünü **75** izomerinin yapısı

Bileşik **75**'in yapısındaki izomerin norbornan halkasında 5 karbon bulunmaktadır (Şekil 5.22.). **75** ürününün NMR ve HRMS verileri önerilen yapı ile uyumludur.

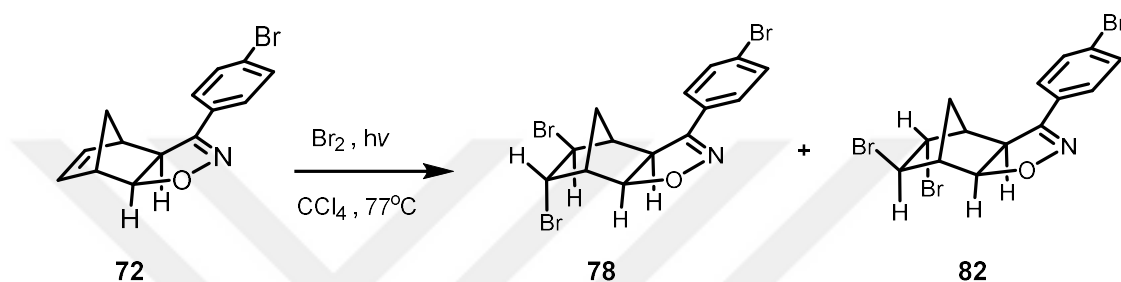
Norbornadien türevleri gibi bileşiklerin çift bağına siklokatılması, elektron yoğunluğu nedeniyle *exo* yüzleri tercihli şekilde ortaya çıkmaktadır (Tutar ve ark., 1996; Barkhash, 1984; Adam, ve ark., 2002; Tutar ve Balcı, 2002; Menzek ve Gökmen, 2003; Menzek ve Karakaya, 2004; Menzek ve Altundaş, 2006; Taniguchi ve ark., 1977; De Micheli ve ark., 1980; Warrenner ve Harrison, 2001; Menzek ve ark., 2004; Darvatkar ve ark., 2010; Dalkılıç ve Daştan, 2015; Koçak ve ark., 2016; Borden, 1989; Paquett ve Shen, 1990). Bileşik **74** ve **75**'in yapısındaki katılma ürünleri de *exo* katılma sonucu oluşmuştur.



Piridazin türevleri olan bileşik **76**, **77**'yi sentezlemek için, **71**, **72**'nin CHCl_3 ihtiva eden çözelti, gece boyunca 3,6-di-(2-piridil)-s-tetrazin (**68**) ile refluks edilerek oluşan katılma ürünlerinin silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra, tek bir katılma ürünü olarak **76** ve **77** aromatik katılma ürünleri elde edildi (Şekil 5.23.). **76** ve **77**'nin N_2 kaybı ile oluştuğu kabul edildi. **76** ve **77** ürünlerinin NMR ve HRMS verileri önerilen yapılar ile tutarlıdır.

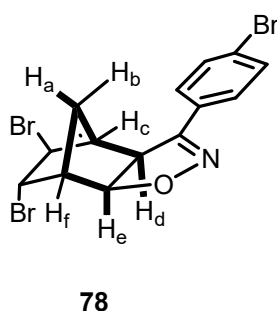
Benzonorbornadien (**1**), homonorbornadien ve norbornadien türevleri gergin yapıları nedeniyle brom gibi reaktiflerle Şekil 2.25'deki gibi düzenlenebilirler (Barkhash, 1984; Adam ve ark., 2002; Menzek ve Gökmen, 2003; Menzek ve Karakaya, 2004; Menzek ve Altundaş, 2006; Tutar ve ark., 1996; Tutar ve Balcı, 2002; Taniguchi ve ark., 1977). Norbornadien (**2**)'nin düşük sıcaklıktaki brominasyonu (Wagner-Meerwein yeniden düzenlenmesi) sonucunda dibrom molekülü ve homo allilik konjugasyon sonucu nortrisiklik moleküller oluşmuştur. Doymamış bisiklik sistemlerin brominasyon reaksiyonu incelendiğinde sıcaklığın ürün dağılımı üzerinde

önemli bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu hidrokarbonların daha yüksek sıcaklıklarda (77-150°C) bromlanması, kısmen veya tamamen yeniden düzenlenmemiş ürünlerin oluşumuyla sonuçlanmıştır. Yüksek sıcaklıkta brominasyon, iskeletin düzenlenmesini tamamen veya kısmen önlemiştir (Tutar ve ark., 1996). Bileşik **72**'ye yapılan fotokimyasal brominasyon sonucu katılma ürünleri **78** ve **82** elde edilmiştir ve yapılan X-Ray analizi sonucu düzenlenme ürünü oluşmadığı belirlenmiştir (Şekil 5.24).



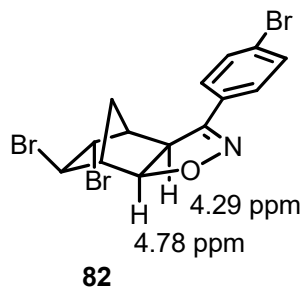
Şekil 5.24. Bileşik **72**'nin fotokimyasal brominasyon ürünleri

Fotokimyasal brominasyon reaktörü içerisinde, karbon tetraklorürde çözülmüş **72** katılma ürününün moleküler brom ile fotokimyasal brominasyonu gerçekleştirilmiştir. Fotokimyasal brominasyon ile sentezlenen **78** ve **82** izomerik katılma ürünleri silikajel kolon kromatografi ile saflaştırılarak, tek izomerik ürün olan **78** ve **82** elde edildi (Şekil 5.24.).



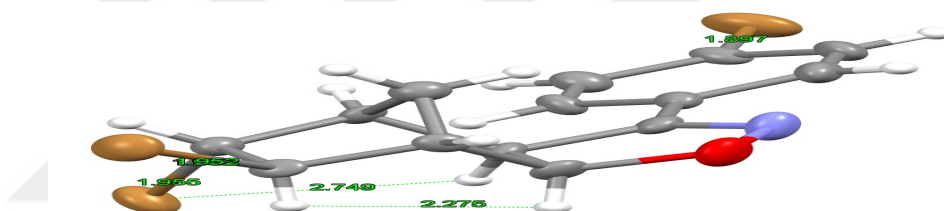
Şekil 5.25. Bileşik **78**'in W etkileşimi

Aynı zamanda, köprü protonu H_a δ 2.05-1.99 ppm'de multipler olarak sinyal vermiştir ve H_d ve H_e protonları ile 'W' etkileşimine girmiş olabilir.

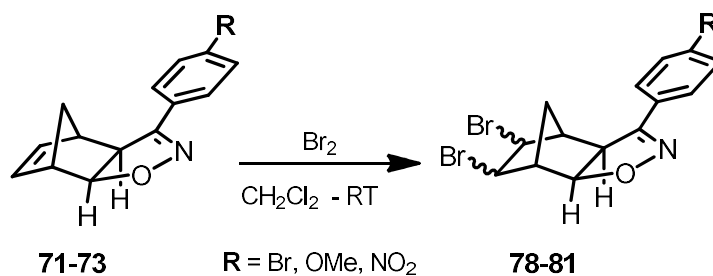
Şekil 5.26. Bileşik **82**'nin yapısı

82'nin ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.84.) CHO ve CHC visinal protonları sırasıyla δ 4.78 ve 4.29 ppm'de dublet ($J = 8.4$ Hz) olarak rezonansa girmiştir.

82 katılma ürününün yapısı sağlamak ve muhtemel konformasyonları belirlemek için X-Ray analizi yapıldı (Şekil 5.27).

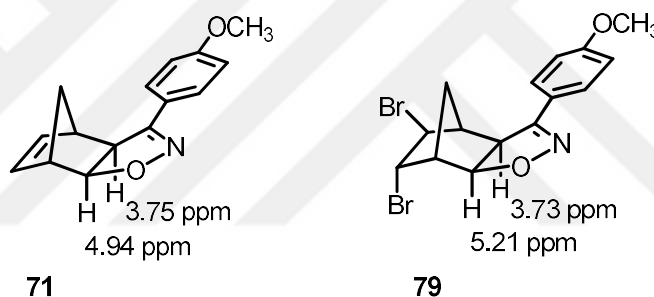
Şekil 5.27. Bileşik **82**'nin moleküler yapısı (Termal elipsoitler % 30 olasılık seviyesinde çizildi.)

Doymuş siklik sistemlerde, sterik etki, iki süstitüe karbon atomunun birbirine göre γ -gauche etkisi olduğunda, karbon rezonanslarının kaymasına neden olur (Şekil 5.28.). Halojenler γ -etkisini -7 ppm'ye kadar artırır (Tori ve ark., 1974; Cristl ve ark., 1982; Gheorghiu ve Olteanu, 1987). Bileşik **72**'nin ^{13}C NMR spektrumunda CHO karbonu δ 90.0 ppm'de rezonans olmuştur (Şekil 4.56.). Bileşik **82**'nin ^{13}C NMR spektrumunda katılma ürününün CHO karbonu δ 85.1 ppm'de rezonans olmuştur ve daha yukarı alana kaymıştır.



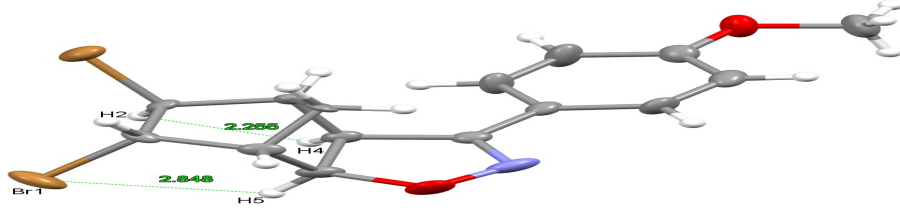
Şekil 5.28. Monoizoksazolin türevlerinin oda sıcaklığındaki brominasyonu

Kuru metilen klorür içinde çözülmüş monoizoksazolin türevleri **71-73**'ün çözeltisine, oda sıcaklığında metilen klorür içindeki moleküller brom çözeltisi ilave edilerek katılma ürünleri **78-81** sentezlenmiştir. Katılma ürünlerinden **78** ve **79** tek bir izomerik katılma ürünü olarak elde edilmiştir. **80** ve **81** katılma ürünlerinin izomerik karışımı olarak elde edilmiştir (Şekil 5.28.).



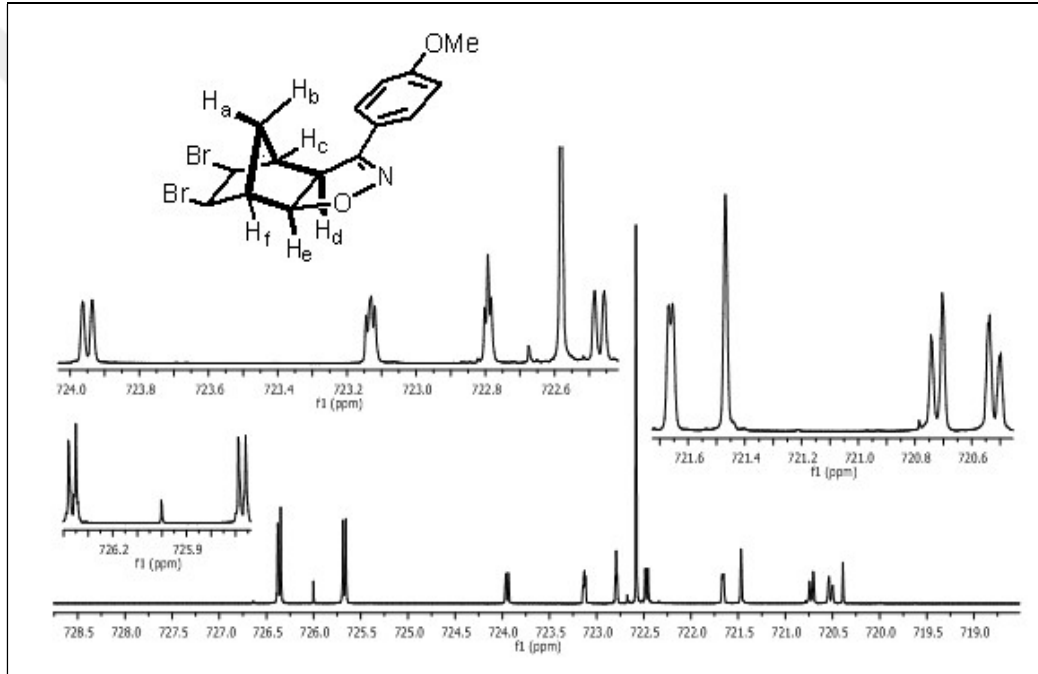
Şekil 5.29. Bileşik **71** ve **79**'ün yapısı

Bromlama yapılmadan önce, başlangıç bileşiği **71**'in ^1H NMR spektrumunda CHO ve CHC visinal hidrojenleri sırasıyla δ 4.94 ve 3.75 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur (Şekil 4.52.) ve ^{13}C NMR spektrumunda CHO karbonu δ 89.3 ppm'de rezonans olmuştur (Şekil 4.53.). Bileşik **79**'ün ^1H NMR spektrumunda CHO ve CHC visinal hidrojenleri sırasıyla δ 5.21 ve δ 3.73 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur (Şekil 4.76.) ve ^{13}C NMR spektrumunda CHO karbonu δ 84.0 ppm'de rezonans olmuştur (Şekil 4.77.). Bileşik **79** katılma ürününün yapısını doğrulamak için X-Ray analizi yapıldı (Şekil 5.30.).

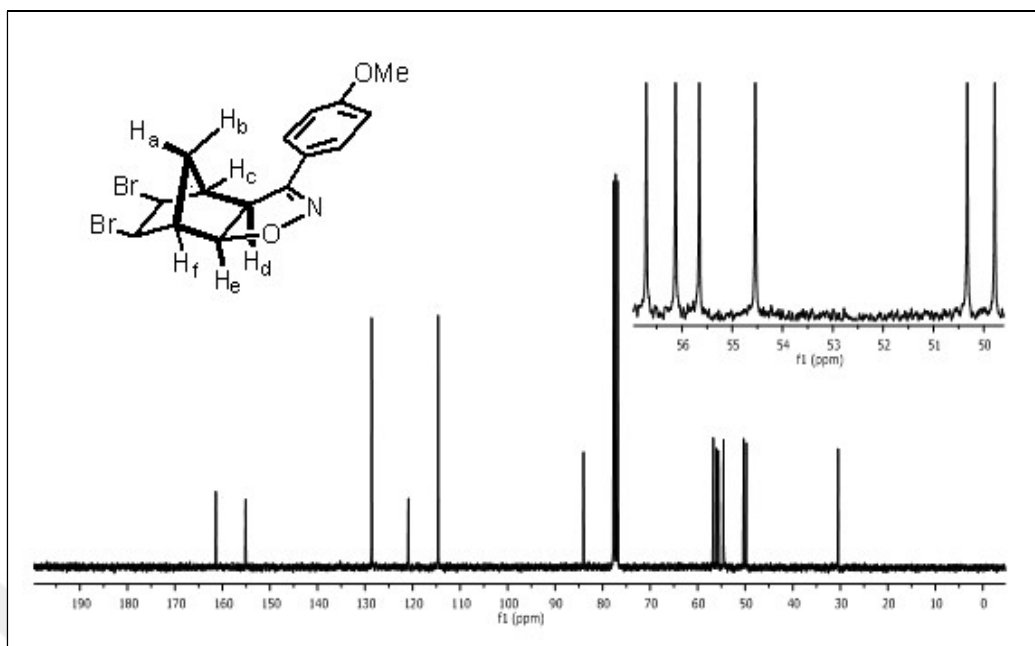


Şekil 5.30. Bileşik **79**'un moleküler yapısı (Termal elipsoidler% 30 olasılık seviyesinde çizildi.)

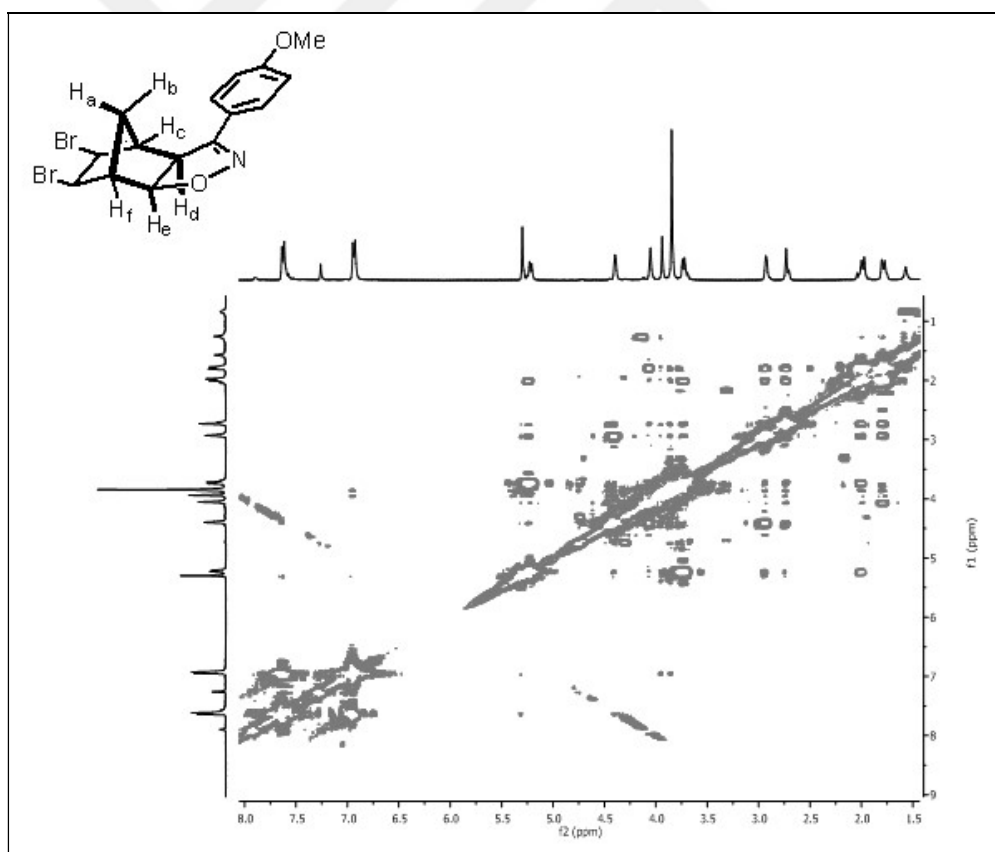
Ayrıca, katılma ürünü **79**'un COSY spektrumu da alındı ve H_d ve H_e'nin H_a köprü protonu ile “W” etkileşimleri gözlenmiştir (Şekil 5.33.).



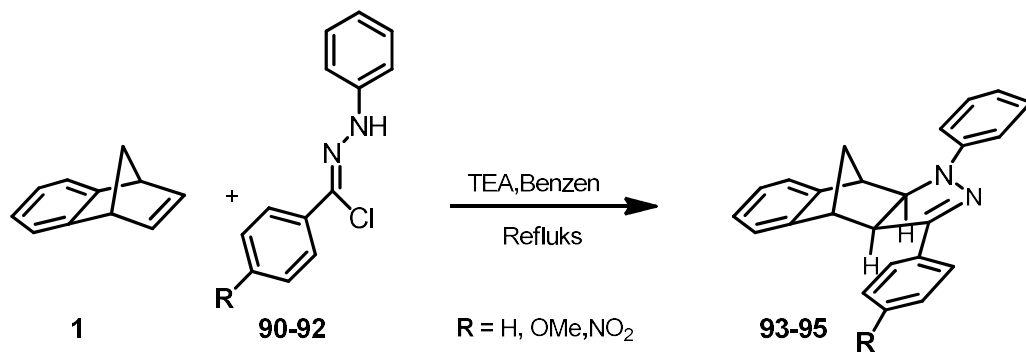
Şekil 5.31. Bileşik **79**'un ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) spektrumu



Şekil 5.32. Bileşik 79'un ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) spektrumu

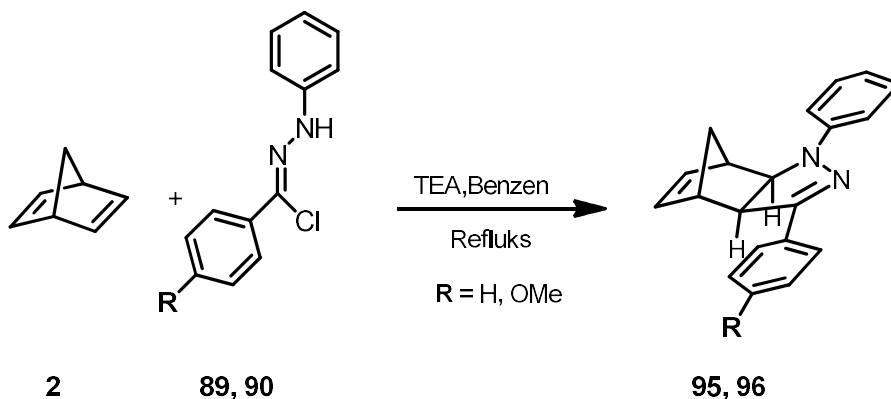


Şekil 5.33. Bileşik 79'un COSY spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



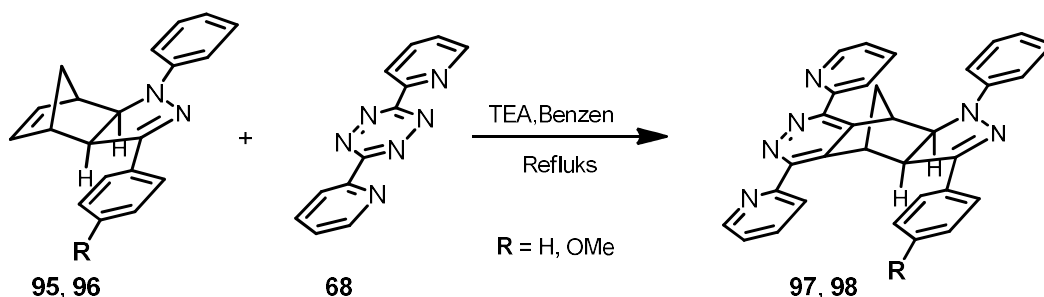
Şekil 5.34. Katılma ürünleri **93-95**'in sadece tek bir izomer ürün

N-fenil hidrazinler (**84-86**) ve *N*-fenil hidrazinlerden çıkılarak elde edilen *N*-fenil hidrazon klorürler (**89-91**) literatürde belirtildiği gibi sentezlenmiştir (Mich ve ark., 1968; Yatham ve ark., 2016). İlgili *N*-fenil hidrazon klorürler (**89-91**) ara madde olarak sentezlenmiştir. Her bir *N*-fenil hidrazon klorür (**89-91**) benzonorbornadien (**1**) ile birlikte trietilamin karışımı kuru benzen içinde 10-35 saat refluks edildi. Trietilamin klorohidrat tuzu süzüldü. Katılma ürünü (**92-94**) etil asetat/hekzan (1/1) elüsyonu ile kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 5.34.). Her bir reaksiyonda sadece tek bir izomer ürün elde edildiği görülmüştür. Norbornadien türevleri gibi bileşiklerin çift bağına siklokatılması, elektron yoğunluğu nedeniyle *exo* yüzleri şeklinde ortaya çıkmıştır. Bileşik **92** katılma ürününün CHN ve CHC visinal hidrojenleri sırasıyla δ 4.44 ve 3.58 ppm'de ($J = 9.4$ Hz) rezonans olmuştur. Bileşik **93** katılma ürününün CHN ve CHC visinal hidrojenleri sırasıyla δ 4.39 ve 3.85 ppm'de dublete yarılmıştır. **94** katılma ürününün CHN ve CHC visinal hidrojenleri sırasıyla δ 4.55 ve 3.89 ppm'de ($J=9.2$ Hz) rezonans olmuştur. **92-94** katılma ürünlerinin verileri (NMR ve HRMS) önerilen yapılar ile tutarlıdır. FT-IR (cm^{-1}) spektrumlarında **92-94** katılma ürünlerinin pirazolin halkalarında sırasıyla 1593-1593- 590'deki pik $\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.



Şekil 5.35. Monopirazolin katılma ürünleri **95, 96** tek bir izomer ürün

Norbornadien (**2**) *N*-fenilhidrazon klorür (**89, 90**) ile birlikte trietilamin karışımı kuru benzen içinde 10-35 saat refluks edildi. Trietilamin klorohidrat süzüldü. **95, 96** katılma ürünleri kristallendirilerek tek bir izomer olarak elde edilmiştir (Şekil 5.35.). Literatürde bildirilen monopirazolin türevleri ara madde olarak sentezlenmiştir (Huisgen, 1963). Bileşik **96** katılma ürününün ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.116.) pirazolin halkasındaki CHN ve CHC visinal hidrojenleri, sırasıyla δ 4.37 ve 3.73 ppm'de dublet ($J = 9.2$ Hz) olarak rezonansa girmiştir. Alken protonları δ 6.38 ve 6.18 ppm'de dubletin dubleti ($J = 5.9$ Hz) olarak rezonans olmuştur. FT-IR (cm^{-1}) spektrumunda 1599 görülen pik $-\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir. Bileşik **96** katılma ürününün verileri (NMR ve HRMS) önerilen yapı ile tutarlıdır.



Şekil 5.36. Aromatik katılma ürünleri **97, 98** tek bir izomer ürün

97 ve **98** piridazin türevlerini sentezlemek için, **95** ve **96**'nın CHCl_3 ihtiva eden bir çözelti, gece boyunca 3,6-di-(2-piridil)-*s*-tetrazin (**68**) ile refluks edildi. Oluşan katılma ürünleri silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra, aromatik katılma ürünleri **97** ve **98** tek bir izomer ürün olarak elde edildi (Şekil 5.36.). Bileşik

97 ve **98**'in sırasıyla N₂ kaybı ile oluştuğu kabul edildi. Bileşik **97** ve **98** ürünlerinin NMR ve HRMS verileri, önerilen yapılar ile tutarlıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen benzonorbornadien ve norbornadien türevleri birçok molekül için anahtar bileşik konumundadır. Sentezlenen türevler biyolojik aktivite potansiyeline sahiptir. Şüphesiz ki geliştirdiğimiz sentetik metotlar, ülkemizde bu alanlardaki çalışmalar için önemli bir basamağını oluşturacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada bulunan **58-61**, **62-67**, **69** ve **70** bileşikleri yayınlanmış diğer kısımlar yayınlanmamıştır (Adiloğlu ve ark., 2018).

KAYNAKLAR

- Abou-Shoer, M. I., Shaala, L. A., Youssef, D. T., Badr, J. M., Habib, A. A. M. 2008. Bioactive Brominated Metabolites from the Red Sea Sponge *Suberea mollis*. J. Nat. Prod., 71(8), 1464-1467.
- Adam, W., Çakmak, O., Saha-Möller, C. R., Tutar, A. 2002. Highly Brominated Norbornanes by Photobromination as Precursors for the Convenient Synthesis of 2,3,5,6-Tetrabromo- and 2,3,5,6-Tetramethoxy-substituted Norbornadienes. Synlett, 2002(01), 0049-0052.
- Adiloğlu, Y., Şahin, A., Tutar, A., Menzek, A., 2018. Cycloaddition Reactions of Benzonorbornadiene and Homonorbornadiene: New Isoxazoline and Pyridazine Derivatives. J. Heterocyclic Chem., 55(8), 1917-1925.
- Alder, K., Ache, H. J., Flock, F. H. 1960. Über Einige Versuche Mit Spiro-[2.4]-heptadien-(1.3). Chem. Ber., 93(8), 1888-1895.
- Alder, K., Stein, G. 1933. Über Das Abgestufte Additionsvermögen von Ungesättigten Ringsystemen II. Liebigs Ann. Chem., 501(1), 1-48.
- Alder, K., Stein, G. 1935. Über den Sterischen Verlauf von Additions-und Substitutions-Reaktionen. V. Der Sterische Verlauf Der Phenylazid-Reaktion. Eur. J. Org. Chem., 515(1), 185-200.
- Alder, K., Stein, G., Finzenhagen, H. 1931. Über das Abgestufte Additionsvermögen von Ungesättigten Ringsystemen. Eur. J. Org. Chem., 485(1), 211-222.
- Alupei, V., Choi, S. W., Alupei, I. C., Ritter, H., 2004. Forgotten Monomers: Free Radical Polymerization Behavior of Norbornadiene Derivatives in Comparison with Methyl Methacrylate. Polymer, 45(7), 2111-2117.
- Anciaux, A. J., Hubert, A. J., Noels, A. F., Petiniot, N., Teyssie, P. 1980. Transition-Metal-Catalyzed Reactions of Diazo Compounds. 1. Cyclopropanation of Double Bonds. J. Org. Chem., 45(4), 695-702.
- Armstrong, R. K. 1966. Decomposition of Ethyl Diazoacetate by a π -Allylic Palladium Chloride Complex. J. Org. Chem., 31(2), 618-620.
- Baenziger, N. C., Richards, G. F., Doyle, J. R. 1965. The Refinement of the Crystal Structure of Norbornadiene Palladium Chloride. Acta Crystallogr., 18(5), 924-926.
- Balci, M. 2005. Basic ^1H - ^{13}C -NMR Spectroscopy, Elsevier: Amsterdam, 105-133.
- Barkhash, V. A. 1984. Nonclassical Carbocations. in Contemporary Problems in Carbonium Ion Chemistry I/II. Springer, Berlin, Heidelberg, 1-265.

- Bianchi, G., Gandolfi, R. 1984. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. by A. Padwa, Wiley, New York, 2, 451.
- Bogdanović, B., Kröner, M., Wilke, G. 1966. Übergangsmetallkomplexe, I. Olefin-Komplexe des Nickels(0). *Eur. J. Org. Chem.*, 699(1), 1-23.
- Boger, D. L. 1991. Heterodiene Additions. *Comprehensive Organic Synthesis*, 5, 451-512.
- Borden, W. T. 1989. Pyramidalized Alkenes. *Chem. Rev.*, 89(5), 1095-1109.
- Boverie, S., Simal, F., Demonceau, A., Noels, A. F., Eremenko, I. L., Sidorov, A. A., Nefedov, S. E. 1997. Platinum Catalysed Cyclopropanation of Olefins With Ethyldiazoacetate. *Tetrahedron Lett.*, 38(43), 7543-7546.
- Boverie, S., Simal, F., Demonceau, A., Noels, A. F., Eremenko, I. L., Sidorov, A. A., Nefedov, S. E. 1997. Platinum-Catalysed Cyclopropanation of Olefins with Ethyl Diazoacetate. *Tetrahedron Lett.*, 38(43), 7543-7546.
- Boztaş, M., Çetinkaya, Y., Topal, M., Gülçin, I., Menzek, A., Şahin, E., Tanç, M., Supuran, C. T. 2014. Synthesis and Carbonic Anhydrase Isoenzymes I, II, IX, and XII Inhibitory Effects of Dimethoxybromophenol Derivatives Incorporating Cyclopropane Moieties. *J. Med. Chem.*, 58(2), 640-650.
- Brown, R. S. 1997. Investigation of the Early Steps in Electrophilic Bromination Through the Study of the Reaction with Sterically Encumbered Olefins. *Accounts Chem. Res.*, 30(3), 131-137.
- Carruthers, W. 1990. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press Plc., 1-90.
- Cheng, J. F., Mjalli, A. M. 1998. Solid-Phase Synthesis of Δ^2 -Isoxazolines. *Tetrahedron Lett.*, 39(9), 939-942.
- Christl, M., Leininger, H., Brunn, E. 1982. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of 7-heterotetracyclo [4.1.0.02,4.03,5] Heptanes. Annulation Effects of Aziridine, Oxirane, and Thiirane Rings. Unusual. Gamma. and. Delta. Substituent Effects. *J. Org. Chem.*, 47(4), 661-666.
- Collman, J. P., Devaraj, N. K., Chidsey, C. E. 2004. Clicking Functionality Onto Electrode Surfaces. *Langmuir*, 20(4), 1051-1053.
- Cresswell, A. J., Eey, S. T. C., Denmark, S. E. 2015. Catalytic, Stereospecific Syn-Dichlorination of Alkenes. *Nat. Chem.* 7(2), nchem-2141.
- Çakmak, O., Balcı, M. 1989. Bromination of (1RS, 2RS, 5RS)-2,3-Dibromo-6,7-Benzobicyclo [3.2.1] Octa-3,6-diene. A New and Convenient Synthesis of Disubstituted Benzobarrelenes. *J. Org. Chem.*, 54(1), 181-187.
- Da Rosa, R. R., Irwing, S. B., Viella G. D., Merlo A. A. 2015. 3,5-Diarylisoaxazoles: A New Entry to Soft Crystal Phase. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 612(1), 158-168.
- Dalkılıç, E., Daştan, A. 2015. Synthesis of Cyclopentadiene Derivatives by Retro-Diels–Alder Reaction of Norbornadiene Derivatives. *Tetrahedron*, 71(13), 1966-1970.

- Darvatkar, N. B., Wankhede, K. S., Bhilare, S. V., Deorukhkar, A. R., Raut, D. G., Vaidya, V. V., Trivedi, G. K., Salunkhe, M. M. 2010. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides with Symmetrical Tri- and Polycyclic Strained Olefins. *J. Heterocyclic Chem.*, 47(4), 1004-1010.
- Dave, V., Warnhoff, E. W. 1970. The Reactions of Diazoacetic Esters with Alkenes, Alkynes, Heterocyclic and Aromatic Compounds. *Organic Reactions*. University of Western Ontario, London, Canada, 18, 217-368.
- David, J. 1999. *Chem. Ed.*, 76, 999.
- De La Mare, P. B. D., Bolton, R. 1982. *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems*. New York: Elsevier, 136-197.
- De Micheli, C., Gandolfi, R., Oberti, R. 1980. Syn-anti Selectivity in Cycloadditions. 6. Cycloadditions of Benzonitrile Oxide, 2-Diazopropane, and Diphenylnitrilimine to Polychloronorbornadienes. *J. Org. Chem.*, 45(7), 1209-1213.
- DeShong, P., Jr. Lander, S. W., Leginus, J. M., Dicken, C. M., 1988. In *Advances in Cycloaddition*. JAI Press, London, 1, 93- 95.
- Diels, O., Alder, K. 1928. Syntheses in the Hydroaromatic Series. I. Addition of "Diene" Hydrocarbons. *Liebigs Ann. Chem.*, 460, 98-122.
- Doyle, M. P. 1986. Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations. *Chem. Rev.*, 86(5), 919-939.
- Doyle, M. P., 1985. In *Catalysis of Organic Reactions*. Augustine, R. L., Ed.; Marcel Dekker: New York, Chapter 4.
- Doyle, M. P., Wang, L. C., Loh, K. L. 1984. Influence of Olefin Coordination on Cyclopropanation Selectivity. *Tetrahedron Lett.*, 25(37), 4087-4090.
- Eissen, M., Lenoir, D. 2008. Electrophilic Bromination of Alkenes: Environmental, Health and Safety Aspects of New Alternative Methods. *Chem. Eur. J.*, 14(32), 9830-9841.
- El-Samahy, F. A. 2015. Synthesis of New Pyrazoles via Cycloaddition Reactions of Nitrilimines with 2-Cyclopentenone Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 52(2), 597-602.
- Fleming, I. 1999. *Pericyclic Reactions*, Oxford University: Oxford
- Fleming, I., 1976. In *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. Wiley: London.
- Geoghegan, K., Smullen, S., Evans, P. 2013. Halonium Ion Triggered Rearrangement of Unsaturated Benzo-Annulated Bi- and Tricyclic Sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 78(20), 10443-10451.
- Gheorghiu, M. D., Olteanu, E. 1987. Nuclear Magnetic Resonance Investigations of Small Rings. 3. Carbon-13 NMR Spectra of Benzo-annulated and Exo-and Endo-Benzocyclobuta-annulated Derivatives of Exo-cyclopropanorbornane. *J. Org. Chem.*, 52(23), 5158-5162.
- Gilchrist, T. L., Storr, R. C. 1971. *Concerted Reactions*. 5-8.

- Girgis, A. S. 2000. Facile Regioselective Synthesis of 1,2,6,8-Tetraazaspiro[4.4]nona-2,6-dien-9-ones. *Z. Naturforsch. B.*, 55(2), 222-226.
- Girgis, A. S., Ibrahim, Y. A., Mishriky, N., Lisgarten, J. N., Potter, B. S., Palmer, R. A. 2001. Regioselective Synthetic Approaches Towards 1,2,8,9-Tetraazadispiro [4.1.4.3]tetradeca-2,9-dien-6-ones. *Tetrahedron*, 57(10), 2015-2019.
- Gothelf, K. V., Jorgensen, K. A. 1998. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 98(2), 863-910.
- Gül, M., Tutar, A. 2014. Synthesis of Spirocyclic and Tricyclic Isoxazoline via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *J. Heterocyclic Chem.*, 51(2), 327-335.
- Hartley, F. R. 1973. Thermodynamic Data for Olefin and Acetylene Complexes of Transition Metals. *Chem. Rev.*, 73(2), 163-189.
- Harvilchuck, J. M., Aikens, D. A., Murray Jr, R. C. 1969. Thermodynamics of Copper (I)-Cycloolefin Complex Formation. *Inorg. Chem.*, 8(3), 539-543.
- Houk, K. N., Sims, J., Duke, R. E., Strozier, R. W., George, J. K. 1973. Frontier Molecular Orbitals of 1,3 Dipoles and Dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.*, 95(22), 7287-7301.
- Houk, K. N., Sims, J., Watts, C. R., Luskus, L. J. 1973. Origin of Reactivity, Regioselectivity and Periselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 95(22), 7301-7315.
- Hubert, A. J., Noels, A. F., Anciaux, A. J., Teyssié, P. 1976. Rhodium(II) Carboxylates: Novel Highly Efficient Catalysts for the Cyclopropanation of Alkenes with Alkyl Diazoacetates. *Synthesis*, 1976(09), 600-602.
- Huisgen, R. 1963. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2(10), 565-598.
- Huisgen, R. 1963. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2(11), 633-645.
- Huisgen, R. 1968. Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. Reply. *J. Org. Chem.*, 33(6), 2291-2297.
- Huisgen, R. 1968. On Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. *J. Org. Chem.*, 33(6), 2291-2297.
- Huisgen, R. 1976. 1,3-Dipolar Cycloadditions. 76. Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates. *J. Org. Chem.*, 41(3), 403-419.
- Huisgen, R., Grashey, R., Sauer, R. 1964. *The Chemistry of Alkenes*. Patai, S., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 806-878.
- Hunter III, J. S., Dumont, P., Chester, T. S., Young, D. R., Fourie, J. J., Larsen, D. L. 2014. Evaluation of the Curative and Preventive Efficacy of a Single Oral Administration of Afoxolaner Against Cat Flea *Ctenocephalides felis* Infestations on Dogs. *Vet. Parasitol.*, 201(3-4), 207-211.
- Hyman, J. 1951. Belgian Patent 1951.498.176, 32.

- Ishikawa, N. K., Yamaji, K., Tahara, S., Fukushi, Y., Takahasjo, K. 2000. Highly Oxidized Cuparene-type Sesquiterpenes from a Mycelial Culture of *Flammulina velutipes*, *Phytochemistry*, 54, 111.
- Ismail, T., Shafi, S., Singh, P. P., Qazi, N. A., Sawant, S. D., Ali, I., Khan, I. A., Kumar, H. M. S., Qazi, N. G., Alam, M. S. 2008. Biologically Active Hydroxymoyl Chlorides as Antifungal Agents. *Indian J. Chem.*, 47B, 740-747.
- Kan, R. O. 1966. *Organic Photochemistry*. McGraw-Hill.
- Kantorowski, E. J., Brown, S. P., Kurth, M. J. 1998. Use of Diisocyanates for in Situ Preparation of Nitrile Oxides: Preparation of Isoxazoles and Isoxazolines. *J. Org. Chem.*, 63(15), 5272-5274.
- Kaur, K., Kumar, V., Sharma, A. K., Gupta, G. K. 2014. Isoxazoline Containing Natural Products as Anticancer Agents: A Review. *Eur. J. Med. Chem.*, 77, 121-133.
- Kirmse, W. 1964. *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, N.Y.
- Kirmse, W., Olbrich, T., 1975. Synthese von Tricyclo [3.2.1.0^{2,4}]Oct-6-en-3-carbonsäuren. *Synthesis*, 1975(03), 173-174.
- Kobayashi, T., Miki, K. 1998. Norbornadiene-Fused Heterocycles: Synthesis and Bromination Reaction of 5,8-Dihydro-5,8-methanoquinoxaline Derivatives. *B. Chem. Soc. Jpn.*, 71(6), 1443-1449.
- Koçak, R., Akın, E. T., Kalın, P., Talaz, O., Saraçoğlu, N., Daştan, A., Gülçin, İ., Durdağı, S. 2016. Synthesis of Some Novel Norbornene-Fused Pyridazines as Potent Inhibitors of Carbonic Anhydrase and Acetylcholinesterase. *J. Heterocyclic Chem.*, 53(6), 2049-2056.
- Kraśniński, A., Radić, Z., Manetsch, R., Raushel, J., Taylor, P., Sharpless, K. B., Kolb, H. C. 2005. In *situ* Selection of Lead Compounds by Click Chemistry: Target-guided Optimization of Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(18), 6686-6692.
- Lautens, M., Klute, W., Tam, W. 1996. Transition Metal Mediated Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 96(1), 49-92.
- Lee, G. A. 1982. A Simplified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles Using Nitrile Betaines. *Synthesis*, 1982(06), 508-509.
- Lenoir, D., Chiappe, C. 2003. What is the Nature of the First-Formed Intermediates in the Electrophilic Halogenation of Alkenes, Alkynes, and Allenes? *Chem. Eur. J.*, 9(5), 1036-1044.
- Liu, K. C., Shelton, B. R., Howe, R. K. 1980. A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitrile Oxide Precursors). *J. Org. Chem.*, 45(19), 3916-3918.
- Maas, G. 1987. Transition-Metal Catalyzed Decomposition of Aliphatic Diazo Compounds-New Results and Applications in Organic Synthesis. In *Organic Synthesis, Reactions and Mechanisms*. 75-253. Springer, Berlin, Heidelberg.

- Magnuson, E. C., Pranata, J. 1998. Theoretical Study of 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrone and Fulminic Acid with Substituted Ethylenes. *J. Comput. Chem.*, 19(16), 1795-1804.
- March, J. 1985. *Advanced Organic Chemistry* John Wiley & Sons. New York, 19851.
- Marchand, A. P., Brockway, N. M. 1974. Carbalkoxycarbenes. *Chem. Rev.*, 74(4), 431-469.
- Menzek, A. 2000. Sequential Rearrangements and Unusual Isomerization with K⁺O⁻tBu: Synthesis of Anti-12-Vinyltricyclo [6.3.1.0^{2,7}] Dodeca-2,4,6,9-Tetraene and Its Derivatives. *Tetrahedron*, 56(43), 8505-8512.
- Menzek, A., Altundaş, A. 2006. Reactions of 3,10-epoxycyclo[10.2.2.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-4,6,8,13-tetraene: A New Intramolecular 1,5-oxygen Migration. *Tetrahedron*, 62(52), 12318-12325.
- Menzek, A., Altundaş, A., Çoruh, U., Akbulut, N., López, E. M. V., Hökelek, T., Erdönmez, A. 2004. Cycloaddition Reactions of 1,4-Dihydronaphthalene-1,4-epoxide with Cyclohexadiene and 7-(Methoxycarbonyl)cycloheptatriene: Selectivity in Additions. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004(5), 1143-1148.
- Menzek, A., Balcı, M. 1993. Cycloaddition Reactions of Substituted Cycloheptatrienes with Benzyne and Quinones: An Entry to the Substituted Benzhomobarrelenes. *Tetrahedron*, 49(27), 6071-6078.
- Menzek, A., Gökmen, M. 2003. Sequential Rearrangement Reactions of Benzhomonorbornadiene Derivatives: Synthesis of 7-Vinylbenzonorbornadiene. *Helv. Chim. Acta*, 86(2), 324-329.
- Menzek, A., Karakaya, M. 2004. Cationic Rearrangements of an endo}-Cyclopropyl Methanol System Incorporated in a Benzonorbornadiene System. *Turk. J. Chem.*, 28(2), 141-148.
- Menzek, A., Saraçoğlu, N., Krawiec, M., Watson, W. H., Balcı, M. 1995. Synthesis of a New System Containing a Pyramidalized Double Bond: cis-Dicarbomethoxydihydroheptalene and Its Reaction with Benzyne. *J. Org. Chem.*, 60(4), 829-832.
- Menzek, A., Saraçoğlu, N., Daştan, A., Balcı, M., Abbasoglu, R. 1997. Bromination of Benzhomobarrelene Derivatives: 10. High Temperature Bromination. *Tetrahedron*, 53(42), 14451-14462.
- Mich, T. F., Nienhouse, E. J., Farino, T. E., Tufariello, J. J. 1968. The Generation of Benzyne-A Warning. *J. Chem. Educ.*, 45(4), 272.
- Mineno, T., Miller, M. J. 2003. Stereoselective Total Synthesis of Racemic BCX-1812 (RWJ-270201) for the Development of Neuraminidase Inhibitors as Anti-influenza Agents. *J. Org. Chem.*, 68(17), 6591-6596.
- Moss, R. A. 1980. Carbenic Selectivity in Cyclopropanation Reactions. *Accounts Chem. Res.*, 13(2), 58-64.
- Mukaiyama, T., Hoshino, T. 1960. The Reactions of Primary Nitroparaffins with Isocyanates¹. *J. Am. Chem. Soc.*, 82(20), 5339-5342.

- Nakamura, A., Koyama, T., Otsuka, S. 1978. Some Aspects on the Mechanism of Palladium-Complex-Catalyzed Decomposition of and Cyclopropanation with Ethyl Diazoacetate. *B. Chem. Soc. Jpn.*, 51(2), 593-595.
- Nicolaou, K. C., Snyder, S. A., Montagnon, T., Vassilikogiannakis, G. 2002. The Diels–Alder Reaction in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 41(10), 1668-1698.
- Özer, G., Saraçoğlu, N., Menzek, A., Balcı, M. 2005. Synthesis of The Possible Carcinogenic Dihydrodiol and Diol Epoxide of Phthalazine. *Tetrahedron*, 61(6), 1545-1550.
- Padwa, A. 1984. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Ed.; Wiley/Interscience, Newyork, 1-2.
- Padwa, A., Pearson, W. H.. 2003. Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products. John Wiley & Sons, 59.
- Padwa, A., Trost, B. M., Fleming, I. 1991. Comprehensive Organic Chemistry; Eds.; Pergamon: Oxford, 4, 1069-1109.
- Paquette, L. A., Shen, C. C. 1990. Isodicyclopentadienes and Related Molecules. 49. Synthesis, Static Structure and Kinetic Stability of a *Syn*-sesquiorbornatriene. *J. Am. Chem. Soc.*, 112(3), 1159-1164.
- Patterson, R, T. J. Chem. Ed. 1999.
- Paulissen, R., Hubert, A. J., Teyssie, P. 1972. Transition Metal Catalysed Cyclopropanation of Olefin. *Tetrahedron Lett.*, 13(15), 1465-1466.
- Paulissen, R., Reimlinger, H., Hayez, E., Hubert, A. J., Teyssié, P. 1973. Transition Metal Catalysed Reactions of Diazocompounds-II Insertion in the Hydroxylic Bond. *Tetrahedron Lett.*, 14(24), 2233-2236.
- Pellissier, H. 2007. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron*, 63(16), 3235-3285.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. 1997. Purification of Laboratory Chemicals. 4th Ed., Pergamon Pres, Oxford, England.
- Pindur, U., Lutz, G., Otto, C. 1993. Acceleration and Selectivity Enhancement of Diels-Alder Reactions by Special and Catalytic Methods. *Chem. Rev.*, 93(2), 741-761.
- Prajapati, S. K., Shrivastava, S., Bihade, U., Gupta, A. K., Naidu, V. G. M., Banerjee, U. C., Babu, B. N. 2015. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Δ^2 -Isoxazoline Fused Cyclopentane Derivatives as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents. *MedChemComm*, 6(5), 839-845.
- Quan, C., Kurth, M. 2004. Solid-Phase Synthesis of 5-Isoxazol-4-yl-[1,2,4] Oxadiazoles. *J. Org. Chem.*, 69(5), 1470-1474.
- Rastelli, A., Gandolfi, R., Amadè, M. S. 1999. Regioselectivity and Diastereoselectivity in the 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones with Acrylonitrile and Maleonitrile. The Origin of Endo/Exo Selectivity. *Adv. Quantum Chem.*, 36, 151-167.

- Rispens, M. T., Keller, E., De Lange, B., Zijlstra, R. W., Feringa, B. L. 1994. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions to 5-(R)-menthyloxy-2(5H)-Furanone. *Tetrahedron: Asymmetry*, 5(4), 607-624.
- Ruasse, M. F. 1993. Electrophilic Bromination of Carbon-Carbon Double Bonds: Structure, Solvent and Mechanism. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 28, 207-291.
- Saikia, I., Borah, A. J., Phukan, P. 2016. Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, 116(12), 6837-7042.
- Salomon, R. G., Kochi, J. K. 1973. Copper (I) Catalysis in Cyclopropanations with Diazo Compounds. Role of Olefin Coordination. *J. Am. Chem. Soc.*, 95(10), 3300-3310.
- Salomon, R. G., Kochi, J. K. 1974. Carbon-13 NMR Spectra of Olefin-Copper(I) Complexes. *J. Organomet. Chem.*, 64(1), 135-143.
- Salomon, R. G., Salomon, M. F., Heyne, T. R. 1975. Vinylcyclopropanation of Olefins with Vinyl diazomethane. *J. Org. Chem.*, 40(6), 756-760.
- Sammelson, R. E., Miller, R. B., Kurth, M. J. 2000. Linear Tetraheterocycles Composed of Both Bidentate Diisoxazole and Bidentate Isoxazole-Furyl/Thienyl/Pyridyl Motifs¹. *J. Org. Chem.*, 65(7), 2225-2228.
- Sauers, R. R., Sonnet, P. E. 1964. Addition of Ethyl Diazoacetate to Bicyclic Olefins. *Tetrahedron*, 20(4), 1029-1035.
- Schwarz, L., Girreser, U., Clement, B. 2014. Synthesis and Characterization of Para-Substituted *N, N'*-Dihydroxybenzamidines and Their Derivatives as Model Compounds for a Class of Prodrugs. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014(9), 1961-1975.
- Seo, T. S., Bai, X., Ruparel, H., Li, Z., Turro, N. J., Ju, J. 2004. Photocleavable Fluorescent Nucleotides for DNA Sequencing on a Chip Constructed by Site-specific Coupling Chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, P. Natl. Acad. Sci. USA, 101(15), 5488-5493.
- Silberrad, O., Roy, C. S. 1906. XXIV.—Gradual Decomposition of Ethyl Diazoacetate. *J. Chem. Soc., Trans.*, 89, 179-182.
- Skell, P. S. 1985. The Beginnings of Modern Carbene Chemistry Triplets and Singlets. *Tetrahedron*, 41(8), 1427-1428.
- Speers, A. E., Adam, G. C., Cravatt, B. F. 2003. Activity-based Protein Profiling in vivo Using a Copper (I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3+2] Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.*, 125(16), 4686-4687.
- Sustmann, R. 1971. A Simple Model for Substituent Effects in Cycloaddition Reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 12(29), 2717-2720.
- Sustmann, R. 1974. Orbital Energy Control of Cycloaddition Reactivity. *Pure Appl. Chem.*, 40(4), 569-593.
- Şenol, H., Bayrak, Ç., Menzek, A., Şahin, E., Karakuş, M. 2016. Cycloaddition Reaction of Spiro[2.4]hepta-4,6-dien-1-ylmethanol and PTAD: A New Rearrangement. *Tetrahedron*, 72(20), 2587-2592.

- Tanida, H., Tsuji, T., Irie, T. 1966. Syntheses and Nitrous Acid Deaminations of Anti- and Syn-7-Norbornenylamine¹. *J. Org. Chem.*, 31(12), 3941-3947.
- Taniguchi, H., Ikeda, T., Yoshida, Y., Imoto, E. 1977. 1,3-Dipolar Cycloadditions to Bicyclic Olefins. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions to Norbornadienes. *B. Chem. Soc. Jpn.*, 50(10), 2694-2699.
- Taniguchi, H., Ikeda, T., Yoshida, Y., Imoto, E. 1977. 1,3-Dipolar Cycloadditions to Bicyclic Olefins. I. 1, 3-Dipolar Cycloadditions to Norbornadienes. *B. Chem. Soc. Jpn.*, 50(10), 2694-2699.
- Tokunoh, R., Tomiyama, H., Sodeoka, M., Shibasaki, M. 1996. Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of Enol Silyl Ether. Synthesis of the Phorbol CD-Ring Skeleton. *Tetrahedron Lett.*, 37(14), 2449-2452.
- Tori, K., Ueyama, M., Tsuji, T., Matsomura, H., Tanida, H., Iwamura, H., Kushida, K. 1974. T. Nishida und S. Satoh. *Tetrahedron Lett.*, 327.
- Torssell, K. B. G. 1998. Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. VCH, Weinheim.
- Tufariello, J. J. 1984. In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 2, 89-95.
- Tutar, A., Balci, M. 2002. Bromination of an *N*-carbethoxy-7-aza-2,3-benzonorbornadiene and Synthesis of *N*-carbethoxy-7-aza-2,3-dibromo-5,6-benzonorbornadiene: High Temperature Bromination. Part 14. *Tetrahedron*, 58(44), 8979-8984.
- Tutar, A., Taşkesenligil, Y., Çakmak, O., Abbasoğlu, R., Balci, M. 1996. High Temperature Bromination. 7.¹ Bromination of Norbornadiene. *J. Org. Chem.*, 61(23), 8297-8300.
- Von E. Doering, W., Henderson Jr, W. A. 1958. The Electron Seeking Demands of Dichlorocarbene in Its Addition to Olefins. *J. Am. Chem. Soc.*, 80(19), 5274-5277.
- Wakatsuki, Y., Nozakura, S. I., Murahashi, S. 1972. The Preparation and Some Reactions of Platinum (II) and Palladium (II) Complexes of Vinyl Ethers. *B. Chem. Soc. Jpn.*, 45(11), 3426-3429.
- Wallraff, G. M., Boyd, R. H., Michl, J. 1983. Conformational Mobility in the Trans-Cycloheptene-Copper (I) Triflate Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 105(14), 4550-4555.
- Warrener, R. N., Harrison, P. A. 2001. π -Bond Screening in Benzonorbornadienes: The Role of 7-Substituents in Governing the Facial Selectivity for the Diels-Alder Reaction of Benzonorbornadienes with 3,6-Di(2-pyridyl)-s-Tetrazine. *Molecules*, 6(4), 353-369.
- Wassermann, A. 1965. Diels-Alder Reactions: Organic Background and Physicochemical Aspects. Elsevier Publishing Company.

- Weidner-Wells, M. A., Werblood, H. M., Goldschmidt, R., Bush, K., Foleno, B. D., Hilliard, J. J., Melton, J., Macielag, M. J. 2004. The Synthesis and Antimicrobial Evaluation of a New Series of Isoxazolinyl Oxazolidinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(12), 3069-3072.
- Wenkert, E., 1980. Furan Synthesis. *Heterocycles*, 14(10), 1703-1708.
- Wenkert, E., 1980. Oxycyclopropanes in Organochemical Synthesis. *Accounts Chem. Res.*, 13(1), 27-31.
- Wilt, J. W., Chenier, P. J. 1970. Benzonorbornene and Derivatives. II. ac-Bromobenzonorbornenes and Dienes. *J. Org. Chem.*, 35(5), 1562-1570.
- Winstein, S. 1961. Bicycloheptadiene Dibromides. *J. Am. Chem. Soc.*, 83(6), 1516-1517.
- Winstein, S., Shatavsky, M. 1956. Neighboring Carbon and Hydrogen. XXI.¹ Anti-7 Derivatives of Norbornene² (Bicyclo [2.2.1] Heptene) as Homoallylic Systems^{3a}. *J. Am. Chem. Soc.*, 78(3), 592-597.
- Winter, J. M., Jansma, A. L., Handel, T. M., Moore, B. S. 2009. Formation of The Pyridazine Natural Product Azamerone by Biosynthetic Rearrangement of an Aryl Diazoketone. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 48(4), 767-770.
- Wittig, G., Knauss, E. 1958. Dehydrobenzol und Cyclopentadien. *Chem. Ber.*, 91(5), 895-907.
- Wittig, G., Schwarzenbach, K. 1961. Über Methylenierte Metallhalogenide, I. *Eur. J. Org. Chem.*, 650(1), 1-20.
- Yates, P. J. 1952. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 74(21), 5376-5381.
- Yatham, V. R., Harnying, W., Kootz, D., Neudörfl, J. M., Schlörer, N. E., Berkessel, A. 2016. 1,4-Bis-Dipp/Mes-1,2,4-Triazolyliidenes: Carbene Catalysts That Efficiently Overcome Steric Hindrance in the Redox Esterification of α - and β -Substituted α , β -Enals. *J. Am. Chem. Soc.*, 138(8), 2670-2677.
- Zincke, T., Günther, H. 1893. Ueberführung von Pentenderivaten in Indenderivate. *Liebigs Ann. Chem.*, 272(3), 243-270.

ÖZGEÇMİŞ

Yadigar ADİLOĞLU, 1978 yılında Hatay’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Bayburt’ta tamamladı. 1997 yılında başladığı Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2001 yılında tamamladı. Aynı yıl başladığı Atatürk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü tezsiz yüksek lisans programını 2003 yılında tamamladı. 2012 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim dalında doktora öğrenimine başladı. Yadigar ADİLOĞLU evli ve iki çocuk annesidir.