

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

139696

FULVEN ve FULVENDEN TÜREYEN
BİYOLOJİK AKTİF MADDELER

139696

Kimyager Emine BAĞDATLI

F.B.E. Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nüket ÖCAL


Prof. Dr. Ayşe Yusufoglu


Doç. Dr. Zühal Turgut

Doç. Dr. Nüket Öcal



İSTANBUL, 2003

TEZ YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

İÇİNDEKİLER

sayfa

ŞEKİL LİSTESİ.....	i
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. FULVENLER.....	2
2.1 Giriş.....	2
2.2 İsimlendirme.....	3
2.3 Fiziksel Özellikleri.....	6
2.3.1 Renk.....	6
2.3.2 Dipol Moment.....	6
2.3.3 UV Spektrumu.....	7
2.4 Elde Edilmeleri.....	7
2.4.1 Siklopentadien Anyonu ve Karbonil Bileşikleri ile.....	7
2.4.2 Grignard Bileşikler ile Siklopentadienonlar ve Ketonlardan.....	15
2.4.3 Wittig Reaksiyonu ile.....	16
2.4.4 Alkilsiklopentadienler ve Benzologlarının Dehidrasyonu ile.....	17
2.4.5 Fotokimyasal Yöntem ile.....	18
2.4.6 Halkalanma Reaksiyonları ile.....	18
2.4.7 Fulvenlerin Kendisiyle.....	20
2.4.8 Çeşitli Yöntemler ile.....	21

2.5	Heptafulvenler.....	22
2.6	Triafulvenler.....	23
2.7	Kimyasal Reaksiyonları.....	24
2.7.1	Metal Hidrür ve Organometalik Bileşiklerle Reaksiyonları.....	24
2.7.2	Aktif Metil ve Metilen Gruplarının Reaksiyonları.....	25
2.7.3	Michael Reaksiyonları.....	26
2.7.4	Alkali Metallerle Reaksiyonları.....	27
2.7.5	Halojenlerle Reaksiyonları.....	28
2.7.6	Dienofillerle Reaksiyonları.....	28
2.7.7	İndirgeme Reaksiyonları.....	28
2.7.8	Çeşitli Katılma Reaksiyonları.....	29
2.7.9	Metal Karbonillerle Reaksiyonları.....	30
2.7.10	Diğer Reaksiyonları.....	31
3.	DIELS-ALDER REAKSİYONLARI.....	34
3.1	Diels-Alder Reaksiyonunun Stereokimyası.....	36
3.2	Diels-Alder Reaksiyonlarında Endoseçicilik.....	37
3.3	Asimetrik Diels-Alder Reaksiyonları.....	38
3.4	Molekül İçi Diels-Alder Reaksiyonları.....	39
3.5	Fulvenlerin Diels-Alder Reaksiyonları.....	39
4.	MATERYAL ve YÖNTEM.....	43
4.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	43
4.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	44
4.3	Siklopentadienin Saflaştırılması.....	44

4.4	Susuz Toluenin Hazırlanması.....	44
4.5	Susuz Benzenin Hazırlanması.....	45
4.6	Susuz Eterin Hazırlanması.....	45
4.7	Schlenk Sistemi.....	45
5.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	45
5.1	Genel Bilgi.....	46
5.2	Substrat Olarak Kullanılan Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektral Verileri.....	47
5.2.1	3,4-Dimetoksibenzaldehit.....	47
5.2.1.1	Özellikleri.....	47
5.2.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	47
5.2.2	2,5-Dimetoksibenzaldehit.....	50
5.2.2.1	Özellikleri.....	50
5.2.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	50
5.2.3	Pridin-3-Karbaldehit.....	53
5.2.3.1	Özellikleri.....	53
5.2.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	53
5.3	Dienofil Olarak Kullanılan Maddelerin Özellikleri ve Spektral Verileri.....	56
5.3.1	Maleik Anhidrit.....	56
5.3.1.1	Özellikleri.....	56
5.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	56
5.3.2	Dimetil Asetilendikarboksilat.....	59
5.3.2.1	Özellikleri.....	59
5.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	59
5.3.3	N-Fenilmaleinimit.....	62

5.3.3.1	Özellikleri.....	62
5.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	62
5.4	Fulvenlerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	65
5.4.1	4-Siklopenta-2,4-dienilidenmetil-1,2-dimetoksibenzen, Bileşik 1	67
5.4.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	68
5.4.2	2-Siklopenta-1,4-dienilidenmetil-1,4-dimetoksibenzen, Bileşik 2	74
5.4.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	75
5.4.3	3-Siklopenta-2,4-dienilidenmetilpiridin, Bileşik 3	80
5.4.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	81
5.5	Fulvenlerin Maleik Anhidrit ile Diels-Alder Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem.....	85
5.5.1	endo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-oksatri siklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 4	86
5.5.1.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	87
5.5.2	ekzo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-oksatri siklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 5	92
5.5.2.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	93
5.5.3	endo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-oksatri siklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 6	99
5.5.3.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	100
5.5.4	ekzo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-oksatri siklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 7	106
5.5.4.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	107
5.6	Fulvenlerin Dimetil Asetilendikarboksilat ile Diels-Alder Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem.....	113

5.6.1	7-(3,4-Dimetoksibenziliden)-3-metilperoksikarbonilbisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-karboksilik asit metil esteri, Bileşik 8	114
5.6.1.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	115
5.6.2	7-(2,5-Dimetoksibenziliden)-3-metilperoksikarbonilbisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-karboksilik asit metil esteri, Bileşik 9	118
5.6.2.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	119
5.7	Fulvenlerin N-Fenilmaleinimit ile Diels-Alder Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem.....	125
5.7.1	endo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 10	126
5.7.1.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	127
5.7.2	ekzo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 11	130
5.7.2.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	131
5.7.3	endo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 12	134
5.7.3.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	135
5.7.4	ekzo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion, Bileşik 13	138
5.7.4.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	139
6.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	142
	KAYNAKLAR.....	150
	ÖZGEÇMİŞ.....	153

ŞEKİL LİSTESİ

	sayfa
Şekil 4.1 Schlenk Sistemi.....	45
Şekil 5.1 3,4-Dimetoksibenzaldehit'in IR Spektrumu.....	48
Şekil 5.2 3,4-Dimetoksibenzaldehit'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu.....	49
Şekil 5.3 2,5-Dimetoksibenzaldehit'in IR Spektrumu.....	51
Şekil 5.4 2,5-Dimetoksibenzaldehit'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu.....	52
Şekil 5.5 Piridin-3-karbaldehit'in IR Spektrumu.....	54
Şekil 5.6 Piridin-3-karbaldehit'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu.....	55
Şekil 5.7 Maleik Anhidrit'in IR Spektrumu.....	57
Şekil 5.8 Maleik Anhidrit'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu.....	58
Şekil 5.9 Dimetil Asetilendikarboksilat'in IR Spektrumu.....	60
Şekil 5.10 Dimetil Asetilendikarboksilat'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu.....	61
Şekil 5.11 N-Fenilmaleinimit'in IR Spektrumu.....	63
Şekil 5.12 N-Fenilmaleinimit'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrumu.....	64
Şekil 5.13 Kolon Kromatografisi.....	65
Şekil 5.14 Bileşik 1'in IR Spektrumu.....	70
Şekil 5.15 Bileşik 1'in ^1H NMR Spektrumu.....	71
Şekil 5.16 Bileşik 1'in ^{13}C NMR Spektrumu.....	72
Şekil 5.17 Bileşik 1'in GC-MS Spektrumu.....	73
Şekil 5.18 Bileşik 2'nin IR Spektrumu.....	77
Şekil 5.19 Bileşik 2'nin ^1H NMR Spektrumu.....	78
Şekil 5.20 Bileşik 2'nin GC-MS Spektrumu.....	79
Şekil 5.21 Bileşik 3'ün IR Spektrumu.....	82
Şekil 5.22 Bileşik 3'in ^1H NMR Spektrumu.....	83
Şekil 5.23 Bileşik 3'in GC-MS Spektrumu.....	84

Şekil 5.24	Bileşik 4'ün IR Spektrumu.....	88
Şekil 5.25	Bileşik 4'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	89
Şekil 5.26	Bileşik 4'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	90
Şekil 5.27	Bileşik 4'ün GC-MS Spektrumu.....	91
Şekil 5.28	Bileşik 5'in IR Spektrumu.....	94
Şekil 5.29	Bileşik 5'in ¹ H NMR Spektrumu.....	95
Şekil 5.30	Bileşik 5'in ¹³ C NMR Spektrumu.....	96
Şekil 5.31	Bileşik 5'in DEPT Spektrumu.....	97
Şekil 5.32	Bileşik 5'İN GC-MS Spektrumu.....	98
Şekil 5.33	Bileşik 6'nın IR Spektrumu.....	101
Şekil 5.34	Bileşik 6'nın ¹ H NMR Spektrumu.....	102
Şekil 5.35	Bileşik 6'nın ¹³ C NMR Spektrumu.....	103
Şekil 5.36	Bileşik 6'nın DEPT Spektrumu.....	104
Şekil 5.37	Bileşik 6'nın GC-MS Spektrumu.....	105
Şekil 5.38	Bileşik 7'nin IR Spektrumu.....	108
Şekil 5.39	Bileşik 7'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	109
Şekil 5.40	Bileşik 7'nin ¹³ C NMR Spektrumu.....	110
Şekil 5.41	Bileşik 7'nin DEPT Spektrumu.....	111
Şekil 5.42	Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu.....	112
Şekil 5.43	Bileşik 8'in IR Spektrumu.....	116
Şekil 5.44	Bileşik 8'in ¹ H NMR Spektrumu.....	117
Şekil 5.45	Bileşik 9'un IR Spektrumu.....	120
Şekil 5.46	Bileşik 9'un ¹ H NMR Spektrumu.....	121
Şekil 5.47	Bileşik 9'un ¹³ C NMR Spektrumu.....	122
Şekil 5.48	Bileşik 9'un DEPT Spektrumu.....	123

Şekil 5.49	Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu.....	124
Şekil 5.50	Bileşik 10'un IR Spektrumu.....	128
Şekil 5.51	Bileşik 10'un ¹ H NMR Spektrumu.....	129
Şekil 5.52	Bileşik 11'in IR Spektrumu.....	132
Şekil 5.53	Bileşik 11'in ¹ H NMR Spektrumu.....	133
Şekil 5.54	Bileşik 12'nin IR Spektrumu.....	136
Şekil 5.55	Bileşik 12'nin ¹ H NMR Spektrumu.....	137
Şekil 5.56	Bileşik 13'ün IR Spektrumu.....	140
Şekil 5.57	Bileşik 13'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	141



ŞEMA LİSTESİ

	sayfa
Şema 5.1 Irofulven ve Açılfulvenlerin Antikanser Etkileri.....	46
Şema 5.2 Yeni Sentezlenen Fulvenler.....	66
Şema 5.3 Bileşik 1'in Diels-Alder Reaksiyonları.....	69
Şema 5.4 Bileşik 2'nin Diels-Alder Reaksiyonları.....	76
Şema 6.1 Bileşik 1'in Rezonans Yapıları.....	144
Şema 6.2 Bileşik 2'nin Rezonans Yapıları.....	145



ÖNSÖZ

Çok yoğun programına rağmen tez çalışmamın gerek laboratuvar gerekse yazım aşamasıyla titizce ilgilenen, bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren ve bu tezin oluşumunda büyük emeği olan Sevgili Hocam Sayın **Doç. Dr. Nüket Öcal**'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bazı bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT ve MS spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Clausthal Teknik Üniversitesi, Organik Kimya Enstitüsü Başkanı, Sayın **Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann**'a ve başta Sayın **Araş. Gör. Çiğdem Yolaçan** olmak üzere benden yardım ve desteğini esirgemeyen tüm arkadaş ve yakınlarıma da çok teşekkür ederim.

Ayrıca, yeni sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite testlerinin yapılmasını sağlayan **Bayer-AG-Degussa** şirketine, tezime sağladığı destekten dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Yıldız Teknik Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne çalışmamıza sağladığı destek için çok teşekkür ederiz.

ÖZET

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların bir çoğu, biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin saptanarak ölçülmesine yöneliktir.

Farmakolojik çalışmalar ve tıbbi açıdan önemli kimyasal bileşiklerin hazırlanmasında aktif rol alan fulven ve türevlerinin, antidepresan, timoleptik, euforik, antifibrilatör, antiinflamatuvar, analjezik ve antiedemik özellikleri gösterdikleri saptanmıştır (Blitzer, 2001).

Yapılan kaynak araştırmalarından sonra hazırlanan bu çalışma başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, yeni 6-substitue fulven bileşiklerinin sentezlenmesini, ikinci aşama ise bu bileşiklerin farklı dienofillerle verebileceği Diels-Alder reaksiyonlarını içermektedir. Üçüncü aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT ve MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Son aşamada ise yeni fulvenlerin ve izomer katılma bileşiklerinin biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar Sözcükler : Biyolojik aktivite, Fulven, Diels-Alder Reaksiyonu, İzomer Katılma Ürünleri.

ABSTRACT

Nowadays, most of the chemical researches are focused on the synthesizing of the new compounds possibly having biological activities, besides determining and measuring of these activities.

It has been shown that fulvene and its derivatives which are active precursors of the important compounds in the pharmacological and medicinal researches have antidepressant, thymoleptic, euphoric, antifibrillatory, antiinflammatory, analgesic and antiedema properties (Blitzer, 2001).

This study planned after a wide literature surveys, is consist of four steps. The first step is the synthesizing of various 6-substituted fulvene compounds, the second one, their Diels-Alder reactions with different dienophiles and the structure determination of all new compounds by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT and MS spectroscopic data, respectively.

In the last step, the biological activity researches and measurements of the new fulvenes and isomer cycloaddition adducts are continuing.

Keywords : Biological Activity, Fulvene, Diels-Alder Reaction, Isomer Cycloaddition Products.

1. GİRİŞ

Doğal bileşiklerin sentezlerinde görev alan ve farmakolojik çalışmalar için büyük önem taşıyan fulvenler, termodinamik açıdan kararsız olarak bilinmelerine rağmen, değişik yollarla ve seçici bir şekilde sentezlenebilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda fulvenlerin biyolojik aktivite gösteren özelliklerinin yanısıra antikanser gibi (McMorris ve Kelner, 1990) yeni aktivitesinin ortaya çıkarılması bu alandaki çalışmaların artmasına neden olmuştur.

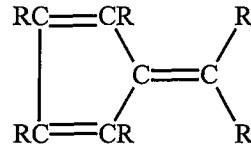
Buna bağlı olarak hedeflenen bu araştırmada, pirolidinin baz olarak kullanıldığı yöntemle (Little, 1986) sentezlenen yeni fulven bileşikleri, dien olarak ve Maleik anhidrit, N-Fenilmaleinimit ve Dimetil asetilendikarboksilat dienofil olarak davranarak Diels-Alder reaksiyonlarına uğratılmışlardır.

Tezin ilk bölümü fulvenler ve Diels-Alder reaksiyonları hakkında genel bilgi içermektedir.

2. FULVENLER

2.1 GİRİŞ

İlk olarak 1900 yılında Thiele tarafından bulunan fulvenlerin ismi latince sarı anlamına gelen “fulvus” kelimesinden gelmektedir. Benzenin izomeri olan fulven, gerek renk ve gerekse reaktivite açısından oldukça farklılık göstermektedir. Fulvenler bilinen ilk renkli hidrokarbonlar olup, sarıdan kırmızı, turuncu ve siyaha değişen renklerde sıvı, yağimsı yada katı maddelerdir. Yapıları çapraz konjuge sistemle karakterize edilmiştir (Day, 1953).



Fulvenler, kuantum mekaniksel hesaplamalar açısından teorik çalışan bilim insanları tarafından büyük ilgi görmektedir (Zeller, 1985; Scott vd., 1997). Ayrıca, polimerizasyona yatkınlıkları nedeniyle bu alandaki önemlerini de yadsımamak gerekir.

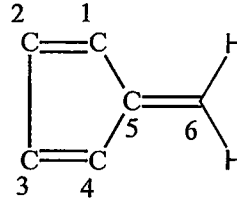
Fulvalenlerden triafulvalen, triapentafulvalen, triaheptafulvalen ve pentafulvalende kaynaklarda sıkça yer almaktadır. Küçük moleküllü fulvalenler şimdiye dek elde edilmemiş olmakla beraber, özellikle heptafulvalenin yapısı ilgi çekmektedir.

Sonradan bulunan triafulven ve triapentafulvenler ise fulven serisine ilginç bir örnek oluşturur (Hinchliffe ve Machado, 2000).

Fulvenler dondurucuda saklanmalarına rağmen kolayca dimerleşir. Kinetik çalışmalarda fulvenler kullanılmadan hemen önce saflaştırılırlar. Çoğu durumda, monomer dimerden ılımlı bir ısıtma ile ayrılabilir (Gugelchuck vd., 1994).

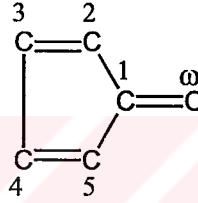
2.2 İsimlendirme

Fulven sisteminin “Chemical Abstract” da yer alan numaralandırılması şekildeki gibidir;



Pratikte , halkada substituent olmadıkça C6’daki substituentler numaralandırılmaz.

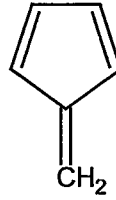
Fulven halkasının isimlendirilmesinde bir diğer sistem ise “Beilstein” sistemidir (Day, 1953).



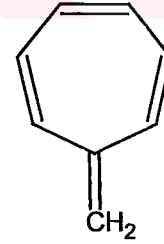
Pentafulvenler genel olarak fulven sınıfını temsil etmekle beraber, fulvenler halkadaki karbon sayısına göre sınıflandırılır. Aşağıdaki şekilde halkada üç, dört ve beş karbonlu fulvenler gösterilmektedir:



Triafulven

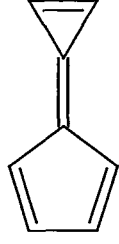


Pentafulven

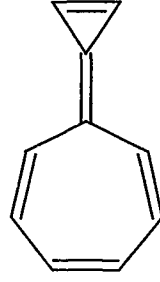


Heptafulven

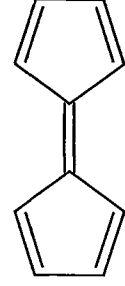
Eğer fulven molekülü çifte bağın iki tarafında da halkalı yapıda ise molekül fulvalen olarak adlandırılır. Şekilde bazı temel fulvalen molekülleri görülmektedir (Hinchliffe ve Machado, 2000):



Triapentafulvalen

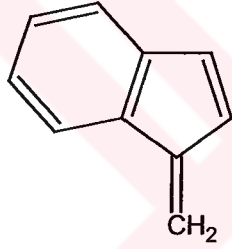


Triaheptafulvalen

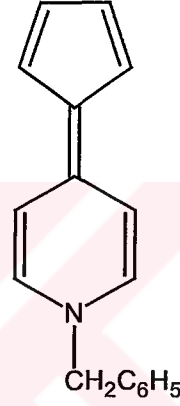


Pentafulvalen

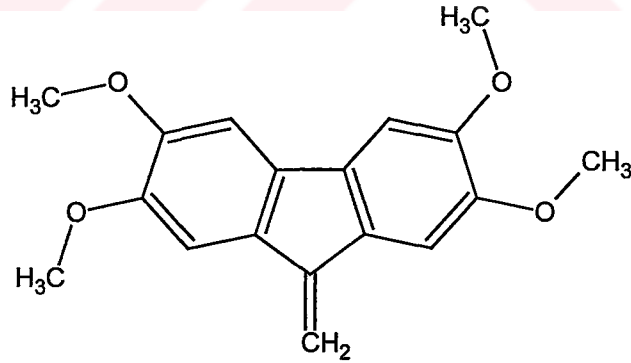
Substitue fulven moleküllerinin adlandırılmasına dair bazı örnekler aşağıda verilmiştir (Bergmann, 1968):



Benzofulven

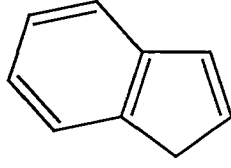


1-Benzil-4-siklopentadieniliden-1,4-dihidropiridin

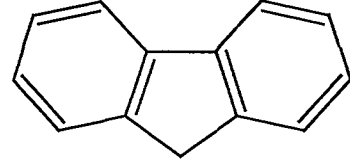


2,3,6,7-Tetrametoksibenzofulven

Fulvenlerin benzologlarının isimlendirilmesi inden (1) ve fluoren (2) temel yapıları esas alınarak yapılabilir:

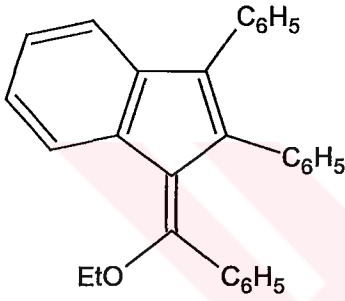
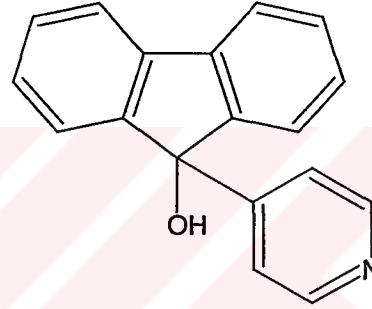


(1)

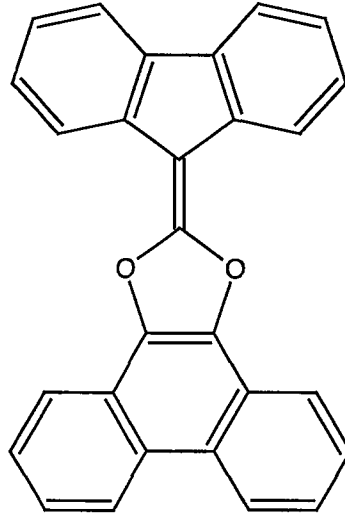


(2)

Bu tür adlandırmaya birkaç örnek aşağıda verilmiştir:

1-(α -etoksibenziliden)-2,3-difenilinden

9-(4-piridil)fluorenol



2-(9-fluoreniliden)fenantro[9.10]-1,3-dioksol

2.3 Fiziksel Özellikleri

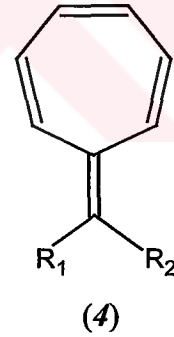
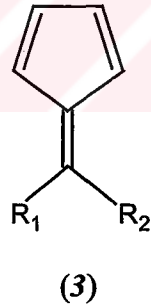
2.3.1 Renk

Tüm fulvenler renkli bileşiklerdir. Fulven kendisi, parlak sarı, dimetil fulvense sarı turuncu renktedir. Artan molekül ağırlığıyla renkte koyulaşır. Fenilfulven kırmızı, difenilfulvense koyu kırmızıdır. Fenil grubunun direkt halka üzerindeki substitusyonu, C6'daki bir fenil grubuna göre rengin koyulaşmasında daha az etkilidir. Arillenmiş fulvenler oldukça koyu renkte, hekzafenilfulvenler ise parlak siyahtır.

Fulvenlerin renginden çapraz konjuge sistem sorumludur. Halkanın renk üzerine bir etkisi yoktur (Day, 1953).

2.3.2 Dipol Moment

Siklopentadien kararlı bir anyon, sikloheptatrien ise kararlı bir katyon oluşturma eğilimindedir. Her iki grupta altı pi elektronuna sahiptir. Fulven (3) ve heptafulvenlerin (4) ekzosiklik çifte bağı polardır; merkez karbon 3 formunda pozitif, 4 formunda ise negatif yüklüdür.



Bu yük, substitue fulvenlerin ve benzologlarının dipol momentlerinden ya da substituentlerin bir fonksiyonu olarak spektral kaymalarından hesaplanabilir.

En çok bilinen fulvalen olan bis(bifenilen)eten'deki merkezi çifte bağ yüksek polarize olabilme özelliği ile karakterize edilir ki bu, hidrokarbonların polarizasyonlarında beklenmeyen bir sapmadır (Bergmann, 1968).

2.3.3 UV Spektrumu

Fulven yapısı 2700 Å'de güçlü ve 3640 Å'deki zayıf absorpsiyon bantları ile karakterize edilir. Basit dialkil fulvenlerin spektrumları temelde benzerdir.

Fulven grubunun 6-pozisyonundaki bir fenil grubu ile konjugasyonu 2700 Å'deki bandı 3000 Å'e kaydırır. İkinci bir fenil grubunun varlığında bu banttaki kayma 250 Å kadardır. Fakat, halka üzerine katılan fenil gruplarıyla gözlenen bu derece dikkate değer değildir. Örneğin, 2,3,4,5-tetrafenilfulven 3330 Å ve 2500 Å bantlarına sahiptir.

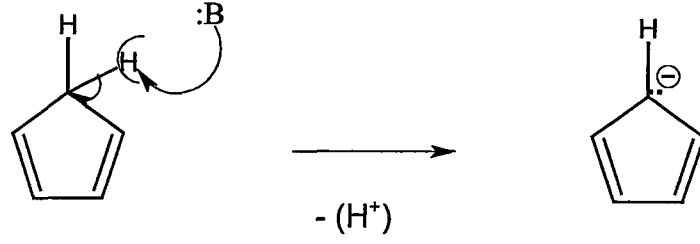
Tabloda bazı temel fulven bileşiklerinin fiziksel özellikleri görülmektedir (Day, 1953).

Bileşik	Renk	Kaynama n. C°	Erime n. C°
Dimetilfulven	Sarı yağ	46/11 mm	
Metilpropilfulven	Turuncu	62/9 mm	
Amilmetilfulven	Turuncu	213/760mm	
6,6-Siklopentametilenfulven	Parlak sarı	79/25mm	
Fenilfulven	Koyu kırmızı		31
2,3,4-Trifenilfulven	Parlak kırmızı		148
Sitirilfulven	Mavi kırmızı		102
Bifenilenfulven	Kahve eflatun		134

2.4 Elde Edilmeleri

2.4.1 Siklopentadien Anyonu ve Karbonil Bileşikleri İle

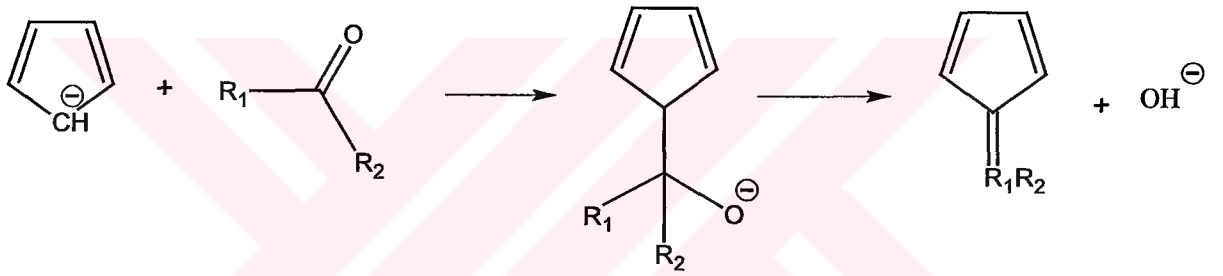
Siklopentadien molekülü aromatik olmayan bir yapıda iken, siklopentadienil anyonu aromatik özellik gösterir. Siklopentadienil anyonu, simetrisi ve siklopentadien sisteminin hiperkonjugasyon etkisi sebebiyle kararlıdır. Bu etkilerin yanında, sterik bir etki de olasıdır ki bu fulven oluşumunun kolaylığını etkiler:



Siklopentadien

Siklopentadienil anyonu

Amonyak ve primer ya da sekonder aminlerin (pirolidin, piperidin gibi), siklopentadienle etkileşiminde oluşan siklopentadienil anyonu ve benzologları, etilmagnezyumbromür veya alkil yada aril lityum bileşikleri ve karbonil bileşiklerine katıldığında kendini fulven oluşumu ile gösterir:



2.4.1-1

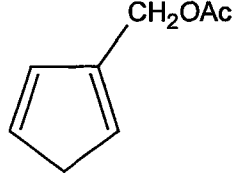
Bu reaksiyonun kolaylığı artan halkalaşma ile azalır. Siklopentadien ketonlarla ve aldehitlerle kolaylıkla birleşirken, indenin reaksiyonu için çok daha farklı koşullar gerekir. Reaksiyonun yönü, dengeden suyun kaldırıldığı durumda fulvenin oluşumu yönünde olur.

Furfural, furil ketonlar, ftalaldehidik asidin pseudo metil esteri, α -tetralon, sikloalkanonlar, disiklopropilketon gibi çeşitli hetaril- ve aril karbonil bileşikleri fulvenlerin sentezinde kullanılmışlardır.

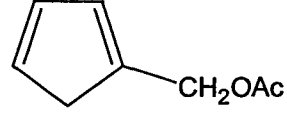
Tri- ve tetraaril siklopentadienlerin aldehitlere katılırken, ketonlara katılamaması tamamıyla sterik etki nedeniyledir.

Alifatik düz zincirli aldehitler preparatif güçlükler sebepleriyle, özellikle siklopentadien ile kondenzasyonda bazı şartlara duyarlıdır.

İki farklı yöntem klasik kondenzasyon yerine kullanılmıştır. Birincisi, 1- ve 2-asetoksimetilsiklopentadienler (5 ve 6) karışımının trietilaminle reaksiyonudur. Bu reaksiyonda % 74 verimle saf fulven elde edilmiştir.



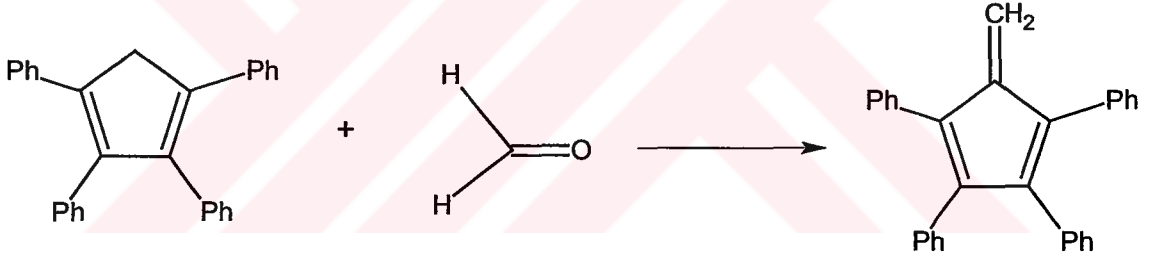
(5)



(6)

İkinci yöntem ise, 6-dimetilaminofulvenin eterdeki lityum alüminyumhidrür (LiAlH_4) ile indirgen deaminasyonudur.

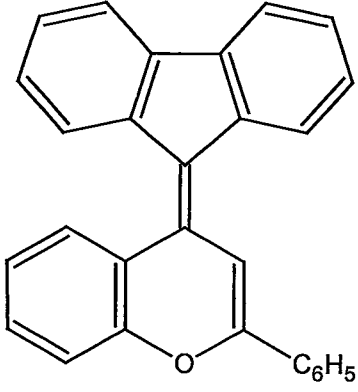
α -Substitue aldehytlerin kararlı fulvenler verdikleri görülmektedir; tetrafenilsiklopentadien (7), formaldehitte kararlı bir fulven oluşturmuştur:



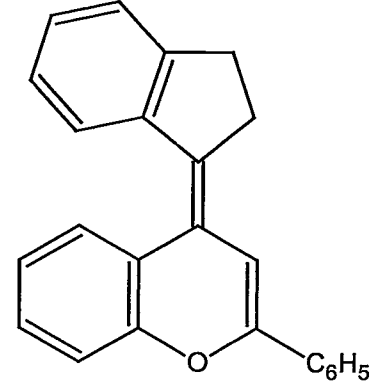
(7)

2.4.1-2

4-(9-Fluoreniliden)-2-flaven (8) ve 4-(1-indeniliden)-2-flaven (9) örneğinde olduğu gibi heterosiklik ketonlardan fulvenler yalnızca indirekt olarak elde edilebilir:

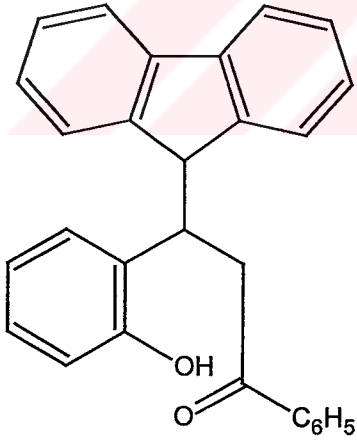


(8)

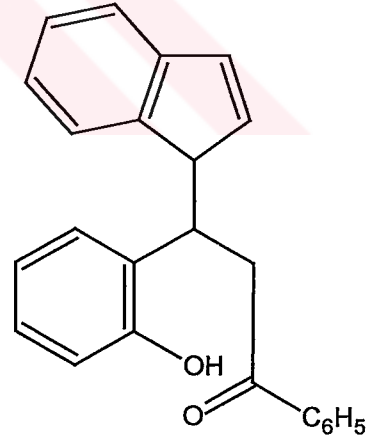


(9)

İndirekt sentezlerin ilerleyişinde, piridin içinde çözülmüş potasyum hidroksit varlığında inden ve fluoren, salisiliden asetofenon ile Michael reaksiyonuna girerek (10) ve (11) bileşiklerini oluştururlar:



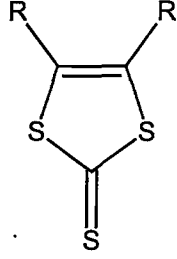
(10)



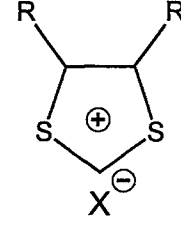
(11)

Fluoren türevi olan bileşiğin (10) kaynayan ksilendeki kloroanil ile muamelesi molekül içi halkalanma, dehidrasyon ve dehidrojenasyon ile sonuçlanmakta ve 4-9-(fluoreniliden)-2-flaven (8) meydana gelmektedir.

Hetarilsubstitue fulvenlerin analogları, tetrafenilsiklopentadienil ya da fluorenilsodyumun isotritionlar veya 1,3-ditiyolyum tuzları (12 ve 13) ile kondenzasyonu sonucu hazırlanmışlardır:

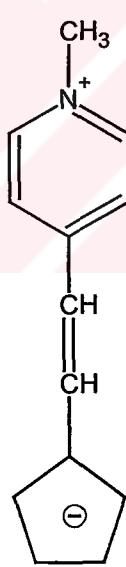


(12)

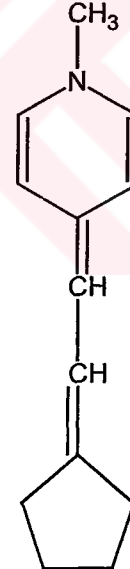
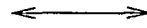


(13)

Son zamanlarda hetarilsubstitue fulvenlerin viniloglari büyük ilgi görmektedir. Siklopentadienilsodyum 4-(β -dimetilaminovinil)-1-metilpiridinyum tuzları, dimetilaminin eliminasyonu ile reaksiyon verir, (15) bileşiminin rezonans formu olan (14) bileşiği oluşur:

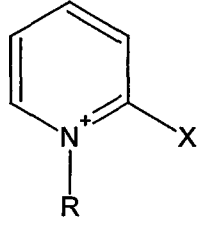


(14)

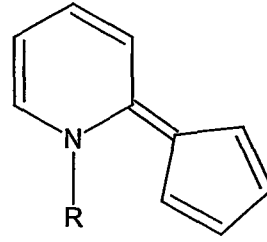


(15)

Bu seri bileşiklerin sentezi için başka yöntemlerde uygulanmaktadır. Bir mol siklopentadien olmaksızın siklopentadienilsodyum 2-halo-1-metil- ya da 1-benzilpiridinyum halojenürler (16) ile hetarilsubstitue fulvenleri (17) verir:

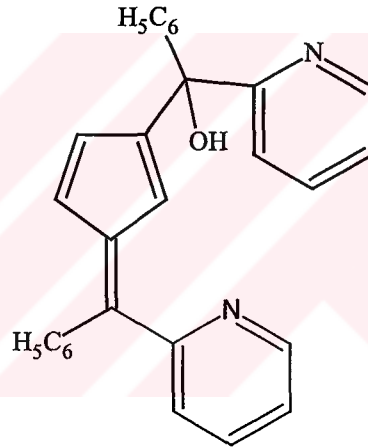


(16)



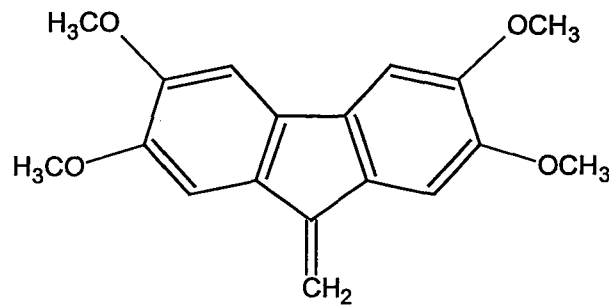
(17)

Sistemik çalışmalar sonucu, özellikle düşük sıcaklıklarda, en az bir aril grubu taşıyan heterosiklik diarilketonların, siklopentadienle kondenzasyonda önemli oranda kararlı karbinoller (fulvenmetanoller) verme eğiliminde oldukları görülmüştür. Metilsiklopentadien 2-benzoilpiridinle 25 C°'de fulven verirken, 5 C°'de fulvenmetanol (18) elde edilir. Fulvenmetanollerin oluşumunda önemli faktör, arillerin elektronegativitesidir.



(18)

Siklopentadienin halojenometil türevleri ve benzologları fulvenlere dehidrohalojenlenebilir. Bu şekilde, 2,3,6,7-tetrametoksibenzofulven (19) hazırlanmıştır:

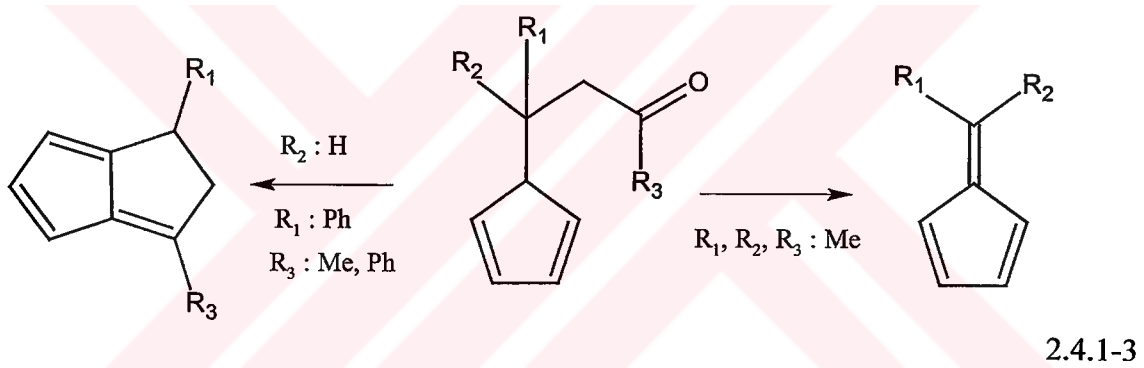


(19)

α - β -Doymamış aldehitler ve ketonların siklopentadien ve benzologları ile kondenzasyonları da araştırılmıştır. Akrolein, kroton aldehit, metakrolein, β -(2-furil)pentadienallerin fulvenleri elde edilmiştir.

Yeterince yüksek kaynama noktalı siklopentadien gibi hidrokarbonlar karbonil bileşikleriyle kondense olur. Bu şekilde, fluoren, diklorodifenilmetan ile 320 °C'de 9-benzhidrilidenfluoreni verir (Bergmann, 1968).

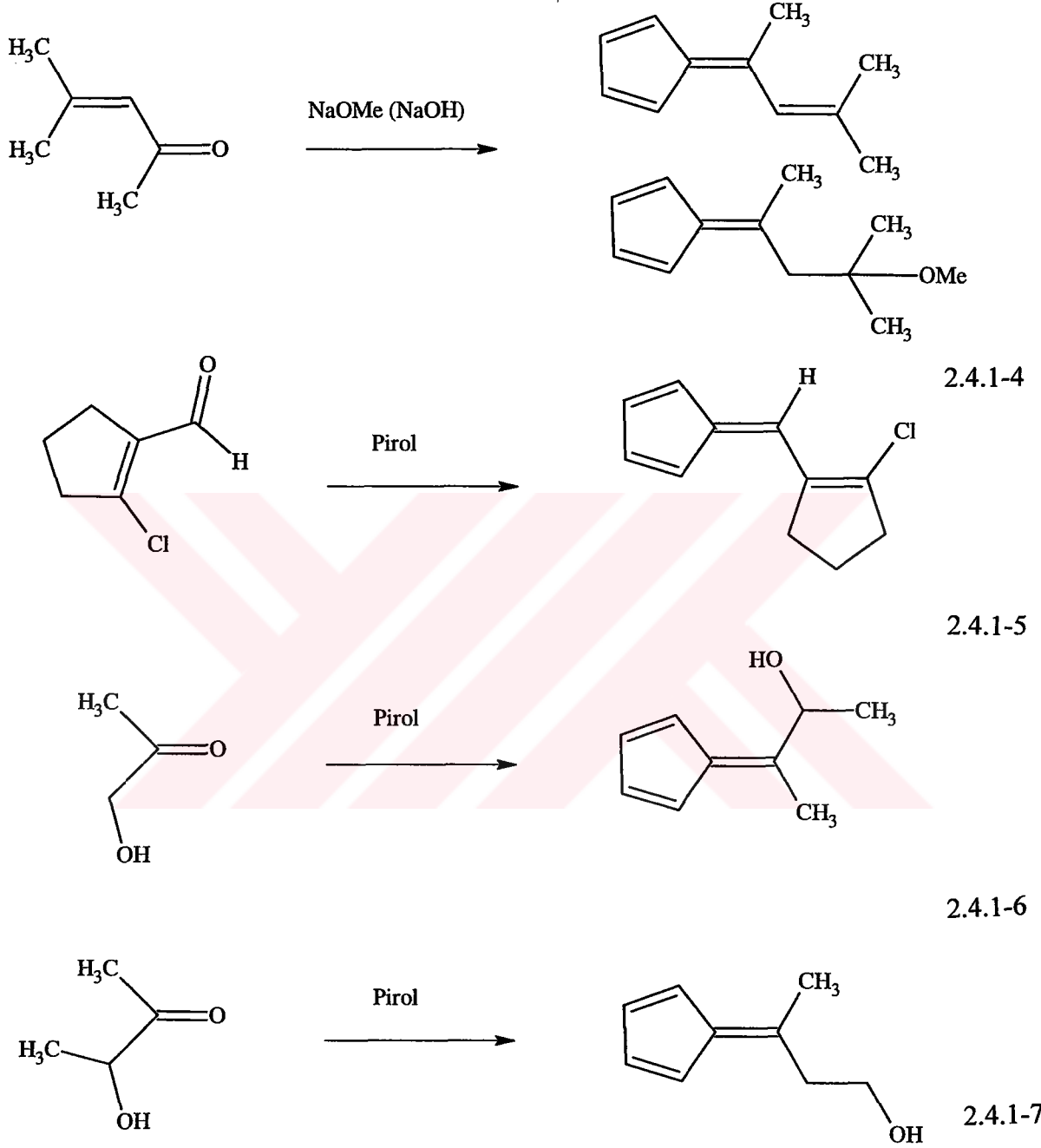
Baz olarak pirolidin kullanıldığı "Little yöntemi" nde (Little, 1992) birçok enön, siklopentadienil anyonu tarafından konjuge atağa uğrar ve bunu retro-Aldol reaksiyonu yada dihidropentalen oluşumu izler. Bu yöntemin beklenen 6-vinilfulveni vermediği durumlarda sodyum hidroksit, bazı durumlarda ise sodyum metoksite baz olarak kullanıldığı "Thiele yöntemi" (Thiele, 1906) iyi sonuçlar verir:



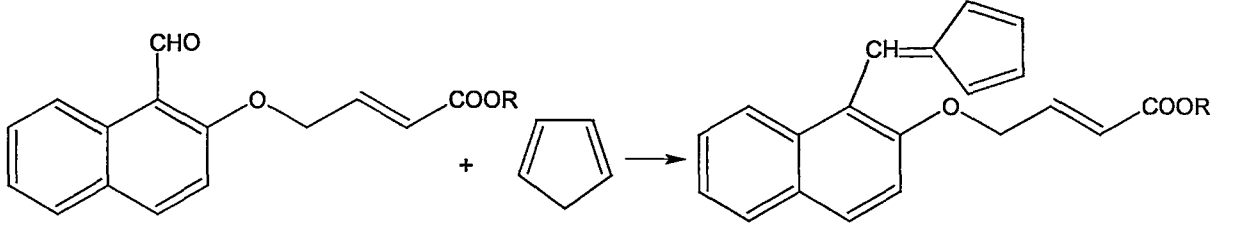
Aldehitler ve dialkilketonlar için en etkili sonucu ilk yöntem verir. Burada pirolidin sadece bir baz olarak etkimez, aynı zamanda amonyum iyonunun oluşumu ile katılma basamağını katalize eder. Fakat bu yolun başlıca üç kısıtlaması vardır:

- (a) : Fulvende α - β -doymamış karbonil grubu varlığında baz, Michael katılması yapabilir.
- (b) : Aromatik ketonlar gibi sterik engelli karbonil bileşikleri amonyum iyonunu oluşturamayıp fulven vermezler. Bu durumda daha kuvvetli baz kullanılmalıdır.
- (c) : Reaktif dienofiller olan α - β -doymamış karbonil bileşikleri 6-vinilfulven yerine siklopentadien ile Diels-Alder ürünü verirler.

Mezitoloksit, α - β -doymamış karbonil, klorokarbonil, α -hidroksikarbonil ve 4-hidroksikarbonil bileşiklerinden sırasıyla fulven eldesi ve reaksiyon şartları aşağıda görülmektedir (Erden vd., 1995):



Aşağıdaki şekilde, dietilaminin baz olarak kullanıldığı reaksiyonda, siklopentadien ile 4-(1-formil-2-naftoksi)but-2-enoat'dan fulven eldesi görülmektedir (Manikandan vd., 2001):



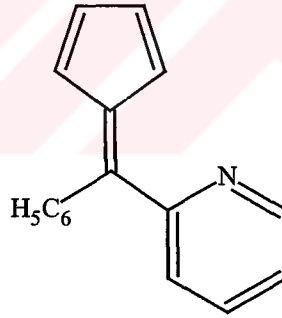
R : Et, Me

2.4.1-8

2.4.2 Grignard Bileşikleri ile Siklopentadienonlar ve Ketonlardan

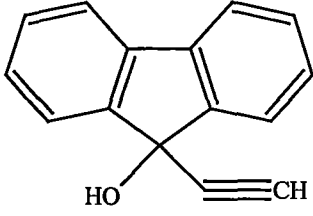
Fulvenlerin sentezinde önemli bir yolda ketonların Grignard bileşikleri ile reaksiyonları ve oluşan tersiyer alkolün dehidrasyonudur. Birçok durumda dehidrasyon asit ile muamelede hemen gerçekleşir fakat bazen bunun için kimyasal yöntemler uygulanabileceği gibi reaksiyon gaz fazında da gerçekleştirilebilir.

Farmakolojik çalışmalarda bazı substituentler taşıyan Grignard bileşikleri fluorenona katılmıştır; (18) ve (20) gibi bazı temel substitue fulvenler biyolojik aktif olarak tanımlanmıştır:

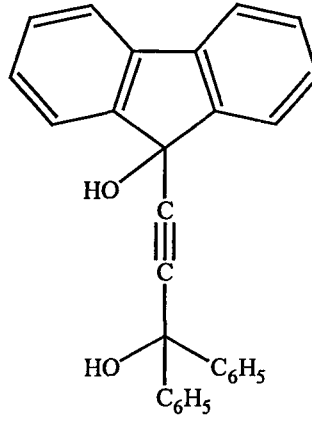


(20)

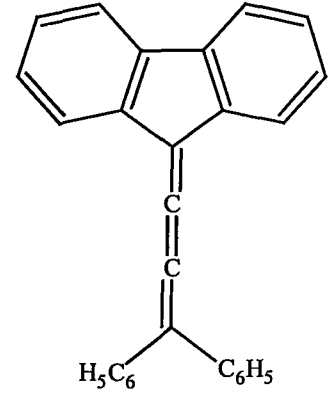
Fluorenon ve etenil metal bileşiklerinin kondenzasyonundan elde edilen fulvenlerle ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. Etilmagnezyum bromür, fluorenon ile (21) alkolünü verir bu bileşiğin benzofenol ile reaksiyonu sonucu (22) diolü oluşur . Bu maddenin dehidroksilasyonu 1-bifenilen-4,4-difenilbütatrieni (23) verir (Bergmann, 1968).



(21)



(22)

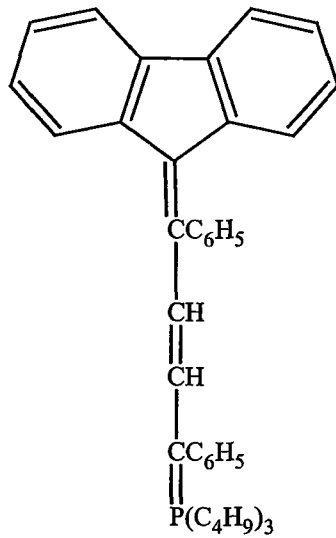


(23)

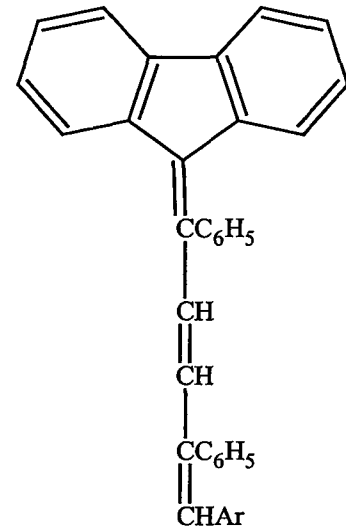
2.4.3 Wittig Reaksiyonu ile

Fulvenler Wittig reaksiyonu ile de elde edilirler. Bir “fulven keton” olan fluorenon ile çalışılmıştır. Fluorenon, metilen trifenilfosfinlerle reaksiyon verirken, ω-substitue metilen fluorenlere reaksiyon vermez.

Wittig reaksiyonunun bir şekli de, fluorenon trifenilfosfin ve difenildiasetilenden oluşan fosforan (24) kompleksi üzerinedir. Bu bileşik genel formülü (25) olan bileşiklere vermek üzere aromatik aldehytlerle (özellikle sinamaldehyt) reaksiyon verir:

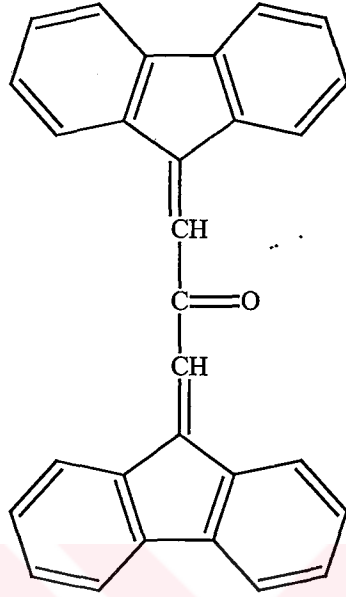


(24)

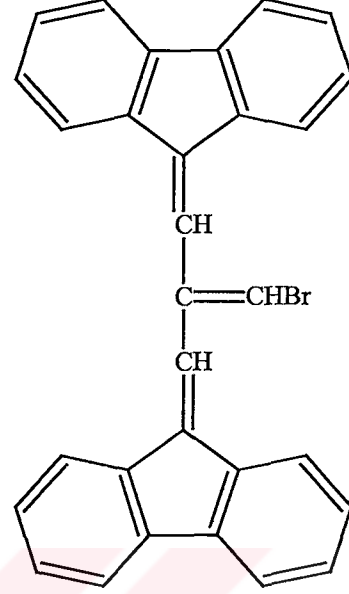


(25)

Wittig reaksiyonu dibenzofulven türevlerinin hazırlanmasında da kullanılır. Bu şekilde 1,3-bis(bifenilen)aseton (26) ile trifenilfosfinbromometilenin reaksiyonu 1,3-bis(bifenilen)-2-bromometilen propanı (27) verir (Bergmann, 1968):

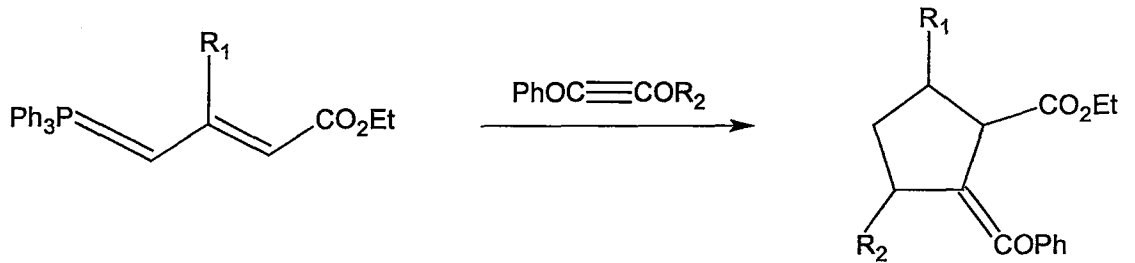


(26)



(27)

Bazı fonksiyonize fulvenler alliliditriphenilfosforanların 1,2-diaçilasetilenlerle kondenzasyonu ile hazırlanmışlardır (Himeda vd., 1996):

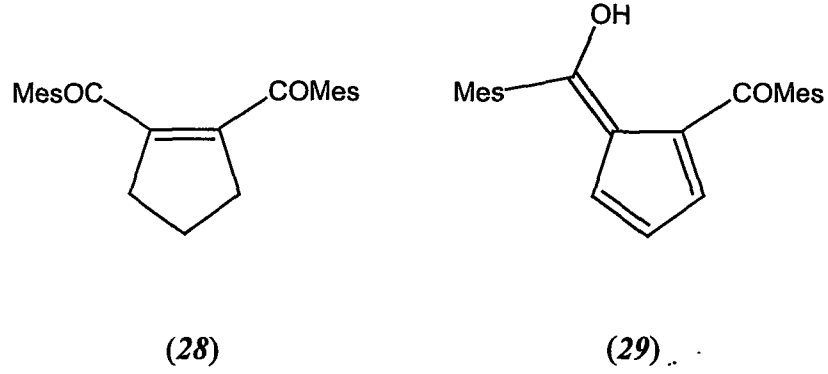


2.4.3-1

2.4.4 Alkilsiklopentadienler ve Benzologlarının Dehidrasyonu

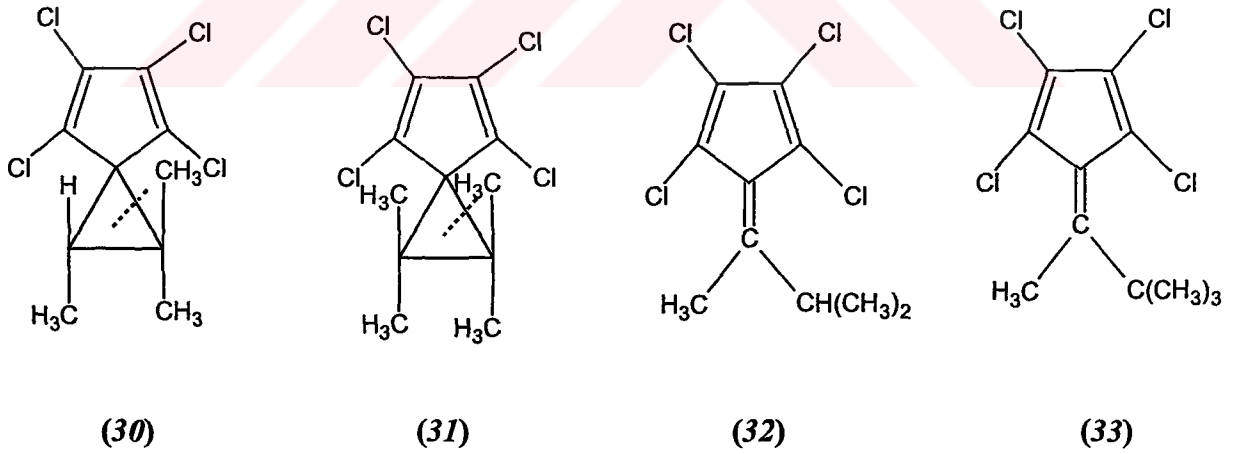
Bir diğer fulven elde yöntemi, siklopentadien ve benzologlarının uygun alkil türevlerinin dehidrasyonudur. Bromür türevleri başarılı olarak uygulanmıştır. N-Bromosüksinimitle peroksit varlığında ya da UV ışık etkisiyle reaksiyon meydana gelmektedir.

1,2-Dimezitoilsiklopenten (**28**) alkali varlığında dehidrojenasyonla fulveni (**29**) verir (Bergmann, 1968):



2.4.5 Fotokimyasal Yöntem ile

Benzen, fotokimyasal yada radyokimyasal olarak fulvene izomerize edilir. Aynı şekilde kumen dimetil fulveni verir. İki fotokimyasal yöntem fulvenlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Tetraklorodiazosiklopentadienin trimetiletilen yada tetrametiletilen varlığında fotolizi ile (**30**) ve (**31**) oluşur. Bu maddeler ısıtılırken 6-izopropil-6-metilfulven (**32**) ve 6-ter-bütül-6-metilfulven (**33**) 'e izomerize olur:

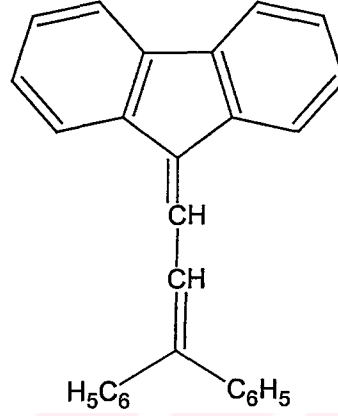


2.4.6 Halkalanma Reaksiyonları ile

Bazı reaksiyonlarla fulven elde etmek zordur. Özellikle uygun açık zincirli bileşiklerin halkalanması fulven verir.

2.4.7 Fulvenlerin Kendisiyle

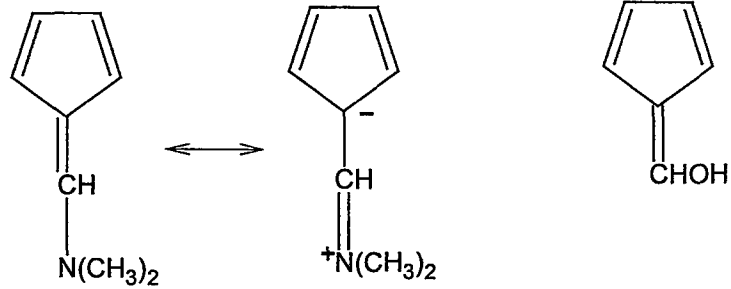
ω -Halojeno fulvenlerdeki halojen atomu, bileşik organometalik bir reaktif ile muamele edildiğinde, bir alkil grubu ile yer değiştirebilir. Bu şekilde, 9-klorometilenfluoren ve bütillityum, 9-pentilidenfluoreni verir. Bu maddenin 9-bromometilen analogu, β,β -difenilvinilmagnezyum bromür ile 1-bifenilen-4,4-difenilbütadieni (39) verir:



(39)

Altı pozisyonundaki heteroatomlar fulven yapısını stabilize edecek ortaklanmamış elektron çifti içerirler. Bu sebeple oldukça kararlı 6-hidroksifulvenlerin eter ve esterleri kolayca hazırlanır.

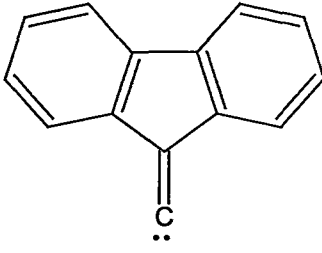
Nükleofilik maddelerle en iyi reaksiyonu (40) yapısı verir. Primer ve sekonder aminler yada hidroksil iyonu ile 6-amino- ve 6-hidroksifulvenler (41) elde edilir:



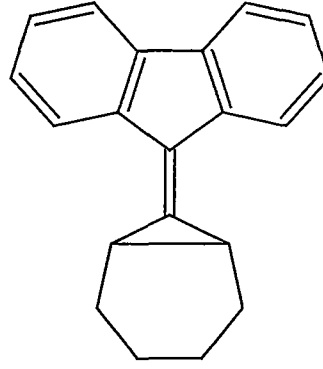
(40)

(41)

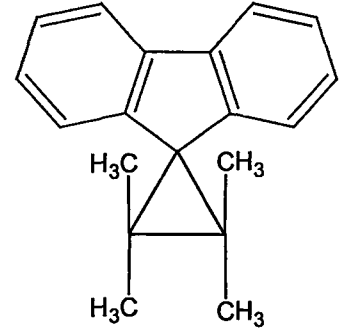
ω -Aminodibenzofulven, 9-formilfluoren ve amonyaktan oluşmuştur. Bu maddenin izoamilnitrit ile reaksiyonu çalışılmış ve (42) maddesi elde edilmiştir. Bu madde (43) ve (44) yapısındaki fulvenlerin sentezi için bir başlangıç noktası olmuştur (Bergmann, 1968):



(42)



(43)

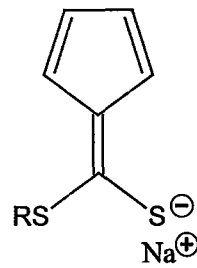


(44)

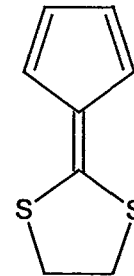
2.4.8 Çeşitli Yöntemler ile

6,6-Dialkoksi-, 6,6-bis(dialkilamino)-, ve 6,6-dialkiltiyofulvenler, siklopentadienil sodyumla bilinen reaksiyonlarla elde edilmişlerdir. Diğer yönden, dialkiltritiyokarbonatlar siklopentadienilsodyumla muamelede (45) anyonunu verir, bu anyon (46) tipi bileşiklere alkilendirilebilir. Bu tipteki tüm bileşikler kırmızı ve polimerleşebilen yağlardır.

Nitril gruplarının katılımı fulvenik karakteri yok eder. Molekülün dipol momenti negatif substitue ekzosiklik karbon atomuna doğrudur. ω,ω -Disiyanodibenzofulven malononitril ve 9,9-dikloro-, 9,9-dipiperidino- ya da 9,9-dimorfolinofluorenden elde edilmiştir. ω,ω -Disiyanodibenzofulvenin 2,4,7-trinitro türevi güçlü bir elektron alıcıdır ve başlıca yük transfer komplekslerinde kullanılabilir (Bergmann, 1968):

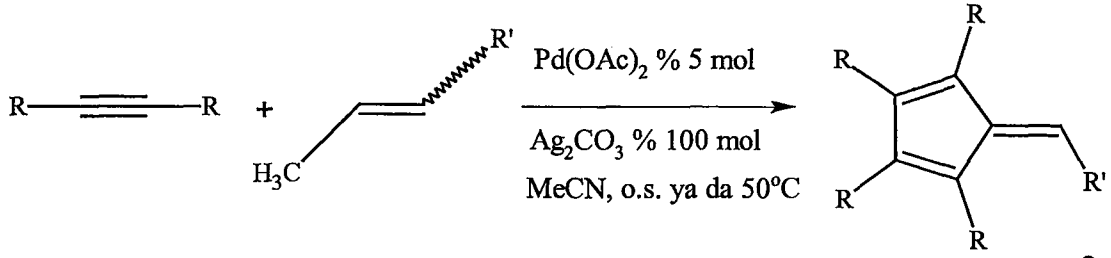


(45)



(46)

Kotora ve arkadaşları (2001), disubstitue alkinleri katalitik miktardaki paladyum(II) asetat ve gümüş karbonat varlığında alkeniliyodür ile reaksiyona sokmuş ve yüksek verimle pentasubstitue fulvenleri elde etmişlerdir:



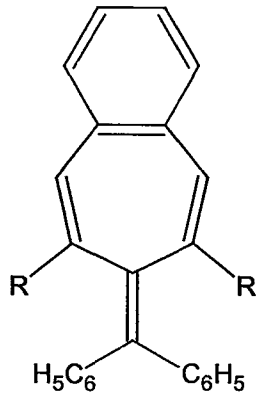
Azot, oksijen, kükürt gibi heteroatomlu fulvenler triflorometilsiklopentadienin 2-merkaptolanol, 2-hidroksietilmetilamin, N-metil-N'-feniletildiamin ve N-benzil-N'-izopropiltrimetilendiamin ile reaksiyonlarından elde edilmiştir (Olsson ve Sandstroem, 1982).

2.5 Heptafulvenler

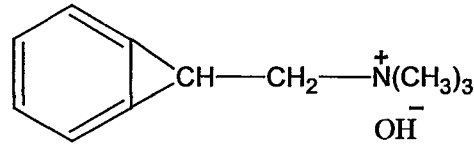
Heptafulven ve heptabenzofulvenlerin sentezi için pek çok çalışma yapılmasına rağmen bir çoğu bir sonuç vermemiştir. Heptafulven serilerinin hazırlanışında uygulanan yöntemlerin genel kullanışlılığı sikloheptatrien sisteminin tropilyum katyonunu oluşturma eğilimine bağlıdır.

Heptafulvenlerin benzo türevlerinin kararlılığı daha fazladır. Ayrıca, ekzosiklik karbon atomunun fenillendirilmesi heptafulven sistemini stabilize edici bir etkiye sahiptir.

7-Benzhidril-iden-3,4-benzoheptafulvenler (47) ile uzun bir zaman çalışılmamıştır. Son zamanlarda trimetil-(norkaradienil)-amonyumhidroksidin (48) oda sıcaklığında 1 mmHg basınçta bozunmasıyla heptafulven elde edilmiştir. Bu kırmızı çok kararsız bir yağ olup düzlemsel, tam konjuge sistem absorpsiyon spektrumu verir (Bergmann, 1968).



(47)

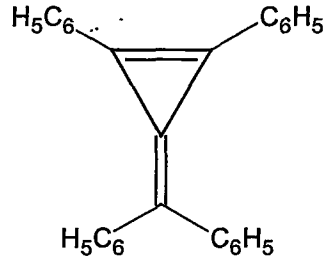


(48)

2.6 Triafulvenler

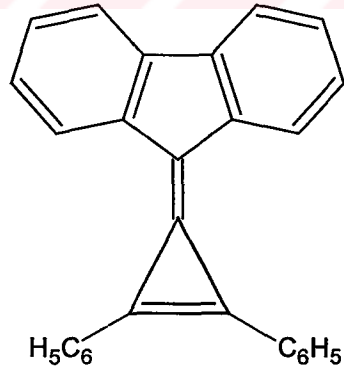
Teoriye göre triafulven tipi hidrokarbonların kararsız olacağı düşünülmektedir. Gerçekten de günümüze dek bu tür bir bileşik sentezlenememiştir.

1,2,4,4-tetrafeniltriafulvenin (49) karbinolün dehidrasyonu ile eldesi için yapılan çalışmada 1,2,4-trifenilnaftalen ve 1,2,3-trifenilazulen elde edilmiştir:

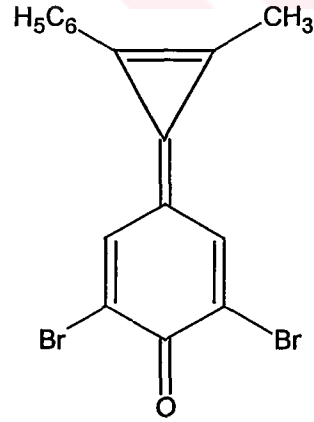


(49)

Kinosiklopropen (51), bir tersiyer amin ile 3-(3,5-dibromo-4-hidroksifenil)-1,2-difenilsiklopropenyum bromürün (50) reaksiyonu ile hazırlanmıştır (Bergmann, 1968):



(50)



(51)

2.7 Kimyasal Reaksiyonları

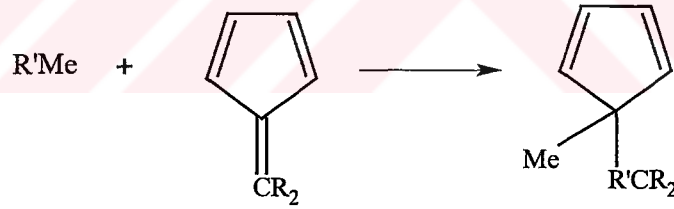
Fulvenlerin yapısında en dikkat çekici özellik, kendini çeşitli reaksiyonlarla gösteren ekzosiklik çifte bağıdır. Ayrıca bu çifte bağın ne siklopentadien ne de indenin beş üyeli halka sistemi ile konjuge yapıyı oluşturamaması ama daha kararlı bir yapı oluşturabilme isteği, reaktivitesinin artmasına sebep gösterilebilir (Bergmann, 1968).

Uygun substitue fulvenlerin organik sentezlere uygulanmasında başlıca üç yaklaşım vardır.

- (a) : Fulven türevi bisiklik azo bileşiklerini içeren Little denemeleri (Griesbesbeck, 1989).
- (b) : Ekzosiklik çifte bağda çeşitli olefinik gruplar içeren fulvenlerin intramoleküler siklo katılması.
- (c) : Yan zincirde bir karbonil grubu taşıyan allen oksitler/siklopropanonların başlangıç maddesi olan bisiklik fulven endoperoksitlerin bozunması (Erden vd., 1995).

2.7.1 Metal Hidrür ve Organometalik Bileşiklerle Reaksiyonları

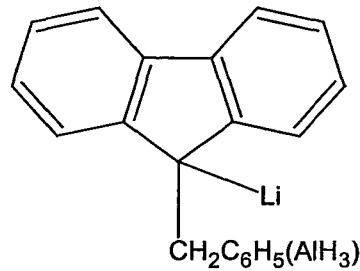
Organometalik bileşikler ve lityum alüminyum hidrür, ekzosiklik çifte bağa katılarak fulven sistemi merkez atomunda, bir karbon metal bağı oluştururlar:



Me : Metal

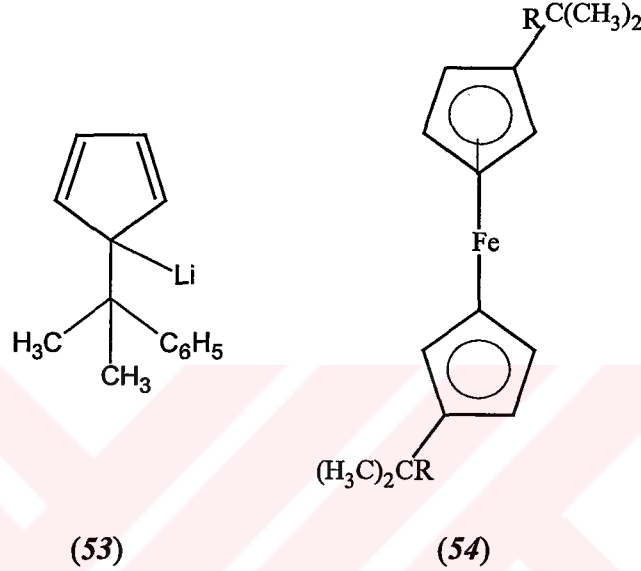
2.7.1-1

9-Benzilidenfluorenin katılma ürünü olan (52) bileşiği, sentetik açıdan önemli birçok reaksiyon vermektedir:



(52)

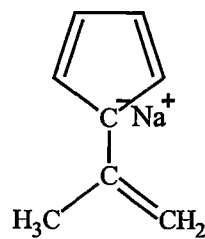
Etiliden- ve benzilidenfluoren fenilizopropilpotasyumla katılma reaksiyonu verir. Aynı şekilde, dimetil-, difenilfulven ve bunların benzo- ve dibenzo türevleri fenillityuma katılır. Ayrıca 9-metilenfluoren n-bütillityuma çok düşük sıcaklıklarda bile katılabilir. Bununla beraber, sek-bütillityum gibi sterik olarak daha karmaşık organolityum bileşikleri etkili değildir. Bu katılma reaksiyonlarında önemli bir gelişme, reaktifin metal atomunu taşıyan ürünlerinin kullanılarak ferrosenlerin sentezlenebilmesidir. Dimetilfulven ve fenillityumdan elde edilen (53) bileşiği demir yada demir klorür ile ferroseni (54) verir:



Benzofulven serilerinde lityum alüminyum hidrür ve demir klorürle reaksiyonlar sonucu dibenzoferrosenler sentezlenmiştir (Bergmann, 1968).

2.7.2 Aktif Metil ve Metilen Gruplarının Reaksiyonları

Fulvenlerin ekzosiklik çifte bağının polaritesi onları karbonil bileşiklerinin analogu yapar. Asetonda olduğu gibi 6-metilfulvenlerde de metil hidrojen atomlarının aktif olması beklenir. Trifenilmetilsodyum, asetonu enolat iyonuna çevirdiği gibi dimetilfulveni bir anyona (55) çevirir. Aldol kondenzasyonuna benzer bir şekilde 6-metilfulvenlerdeki metil gruplarıyla aldehit, keton ve nitrozo bileşiklerine katılabilir:

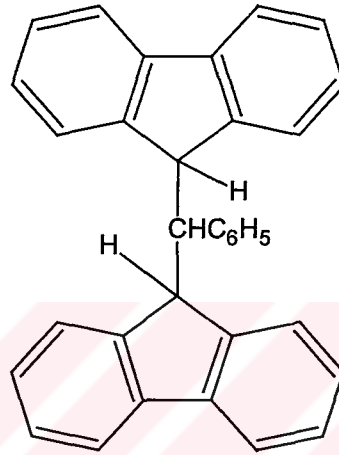


(55)

6-Pozisyonundaki metil grupları hidrojen atomlarının hareketliliği, fulvenlerin tautomerik form reaksiyonlarından sorumludur. Sodyum etoksit varlığında siklopentadien ve asetonun dimetilfulven yanısıra başka ürün vermesi bu sebeptedir.

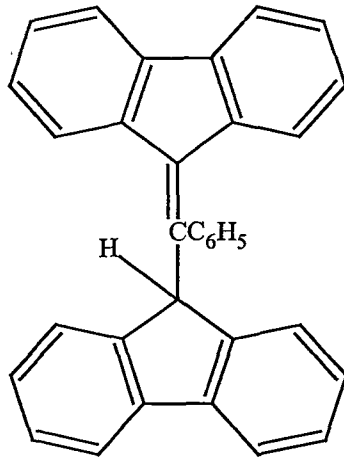
2.7.3 Michael Reaksiyonları

Michael reaksiyonunda fulvenler alıcı gibi davranabilir. Benzilidenfluoren , fluorene (sulu piridindeki sodyum hidroksit çözeltisinde) katılarak polar çifte bağın yönüne bağlı olarak 1,3-bis(bifenilen)-2-fenilpropanı (56) verir:

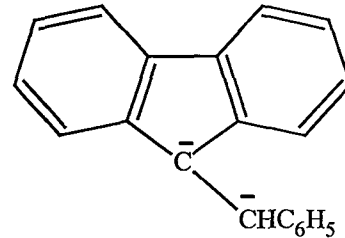


(56)

Fluorenol dibenzofulvenlerle asitik ortamda kondense olduğunda benzer bir reaksiyonla [(9-fluorenil)-fenilmetilen]fluorenler (57) oluşur. Michael reaksiyonunu gerçekleştirebilme özelliği kendini "indirgen çift karışımında" gösterir. Benzilidenfluoren ve akrilonitril karışımının elektrolitik indirgenmesi ile dianyon (58) bileşiği oluşur (Bergmann, 1968):



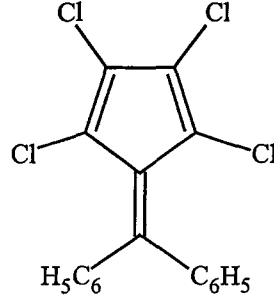
(57)



(58)

2.7.5 Halojenlerle Reaksiyonları

Fulvenlerin ekzosiklik çifte bağı halojen katılımına dayanıklıdır. Difenilfulven, klorür ile mavi tetrakloro substitusyon ürününü (62) verir:



(62)

Benzhidrilidenindenin bromür ile substitusyonu, 2- ve 3-pozisyonlarında, 3-fenil-1-benzilhidrilidenindenin ise önce 2- ve sonra 6-pozisyonunda olur.

Ayrıca, diazosiklopentadienin N-bromosüksinimitle tetra substitusyonu yapılmıştır (Bergmann, 1968).

2.7.6 Dienofillerle Reaksiyonları

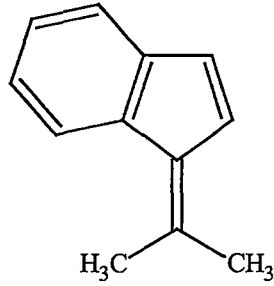
Halka çifte bağında gerçekleşen bir reaksiyonda dienofil reaksiyonlarıdır. Fulvenin kendisi, dimetilfulven ve siklopentilidensiklopentadien endo- ve ekzo-formunda ürünler verirler. Ürünün karalılığı 6-pozisyonundaki substituentlere bağlıdır. Ayrıca dimetil asetilendikarboksilat, maleinimitler, tetrasiyanoetilen ve p-benzokinon fulvenlerle reaksiyona uğratılmışlardır.

2,3,4,5-Tetraklorosiklopentadienden türeyen fulvenler dienofillerle reaksiyon vermezler (Bergmann, 1968).

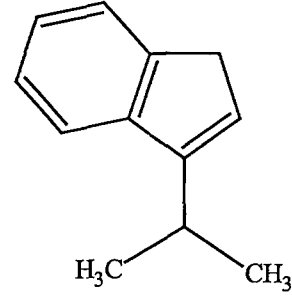
2.7.7 İndirgeme

İndirgeme reaksiyonlarında, ekzosiklik ve halka çifte bağları farklı davranır. Dimetilfulvendeki ekzosiklik çifte bağı alüminyum amalgam indirger, fakat dimetilfulven değişmeden kalır. Metanoldeki paladyum ile fulvenlerin indirgenmesi yine sadece halka çifte bağında olur. Sodyum ve alkol katalitik hidrojenasyonda, molekülü bir bütün olarak indirger.

1-Alkilindenlerin kolayca 3-alkilindenlere dönüşmelerinden dolayı fulvenlerin inden türevlerinin indirgenmesi farklıdır. Sodyum ve alkol ile 1-izopropilindeninden (63) 3-izopropilindene (64) indirgendiğinde, bunun ekzosiklik çifte bağın indirgenmesine mi yoksa ürünün tekrar düzenlenmesine mi ya da (63)'deki konjuge sistemin 1,4-indirgenmesine mi bağlı olduğu açık değildir (Bergmann, 1968):



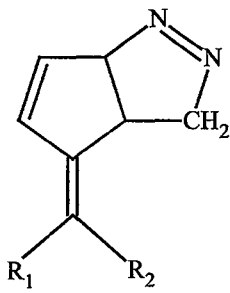
(63)



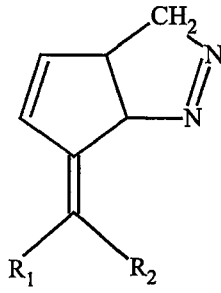
(64)

2.7.8 Çeşitli Katılma Reaksiyonları

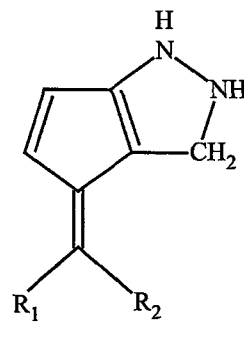
Siklopentadienden türeyen fulvenler endosiklik çifte bağdan birinde diazometana katılır ve (65) yada (66) bileşiği oluşur. Bu maddeler oda sıcaklığında (67) ve (68) yapısındaki bileşiklere dönüşür. Difenilfulvenin iki mol diazometan ile halkada ve ekzosiklik çifte bağda katılma yaptığı saptanmıştır:



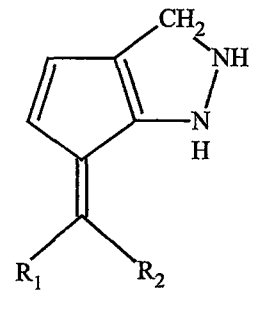
(65)



(66)

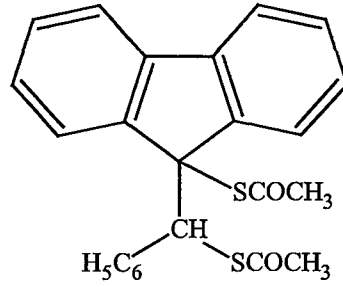


(67)



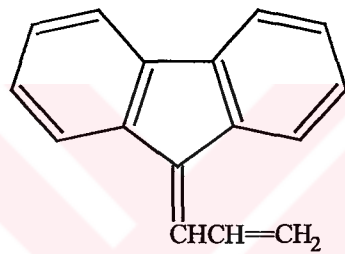
(68)

Fulvenik çifte bağ, oksijen varlığında merkaptto bileşiklerini bağlayabilir. Bu şekilde, benzilidenfluoren tiyoasetik asit ile (69) bileşiğini verir:

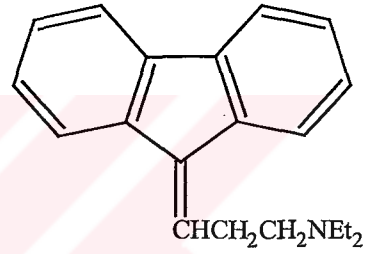


(69)

Bir diğ er tipteki katılma reaksiyonu, fulvenlerin polar karakteri sayesinde aminlerin katılmasıdır. 9-Allilidenfluoren (70) dimetilamin yada dietilamin ile (71) tipi bileşikler verir (Bergmann, 1968):



(70)

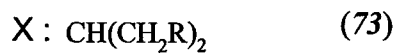
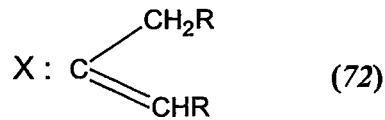
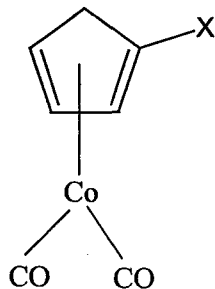


(71)

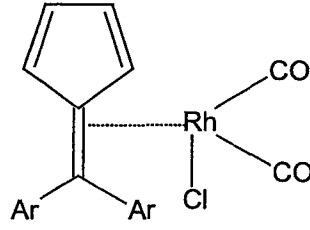
2.7.9 Metal Karbonillerle Reaksiyonları

Fulvenler demir karboniller ve molibden heksakarboniller ile π kompleksleri verebilir.

Bazı fulvenlerin dikobalt oktakarbonil ile reaksiyonu yapılmıştır. Fulven ve 6-metil-, 6,6-dimetil- ve 6,6-dipropilfulvenler π -siklopentadienildikarbonilkobaltın 1/1 oranında doymuş ve doymamış türevlerini (72, 73) verir. Bu oksijene hassas kırmızı yağlar birbirinden ayırlanamamıştır.



Rodyum karbonil $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}_2]$ diarilfulvenlerle genel yapısı (74) olan π kompleksleri verirken, dialkilfulvenlerle polimerik maddeler oluşturur:



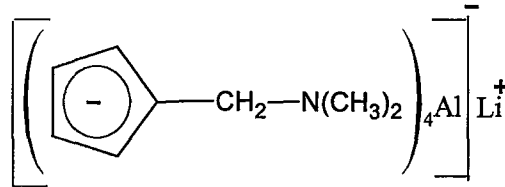
(74)

Ayrıca, 9-(disiyanametlen)fluoren nikel karbonille nikel(0) kompleksi verir; bu kompleks molekül içi elektron transferi ile nikel(disiyanometilen)fluoren dianyonuna dönüşür (Bergmann, 1968).

2.7.10 Diğer Reaksiyonları

Siklopentadien ve indenden elde edilen fulvenaldehitler azulen türevlerinin sentezinde önemli bir başlangıç maddesi olmuştur.

6-Hetarilsubstitue fulvenlerin reaksiyonları oldukça çoktur. 6-Dimetilaminofulven, lityum alüminyum hidrür ve alkililyum bileşikleri ile, β -dialkilamino α,β -doymamış aldehit ve ketonlarla reaksiyon verdiği gibi davranır. Başlangıçta oluşan kompleks, (75) 5-(dimetilaminometil)siklopentadiene hidrolize edilmiştir. Bu bileşik indirgenmiş basınçta ısıtılarak ya da alüminyum bir kolondan geçirilerek fulvene geri döndürülebilir (Bergmann, 1968).

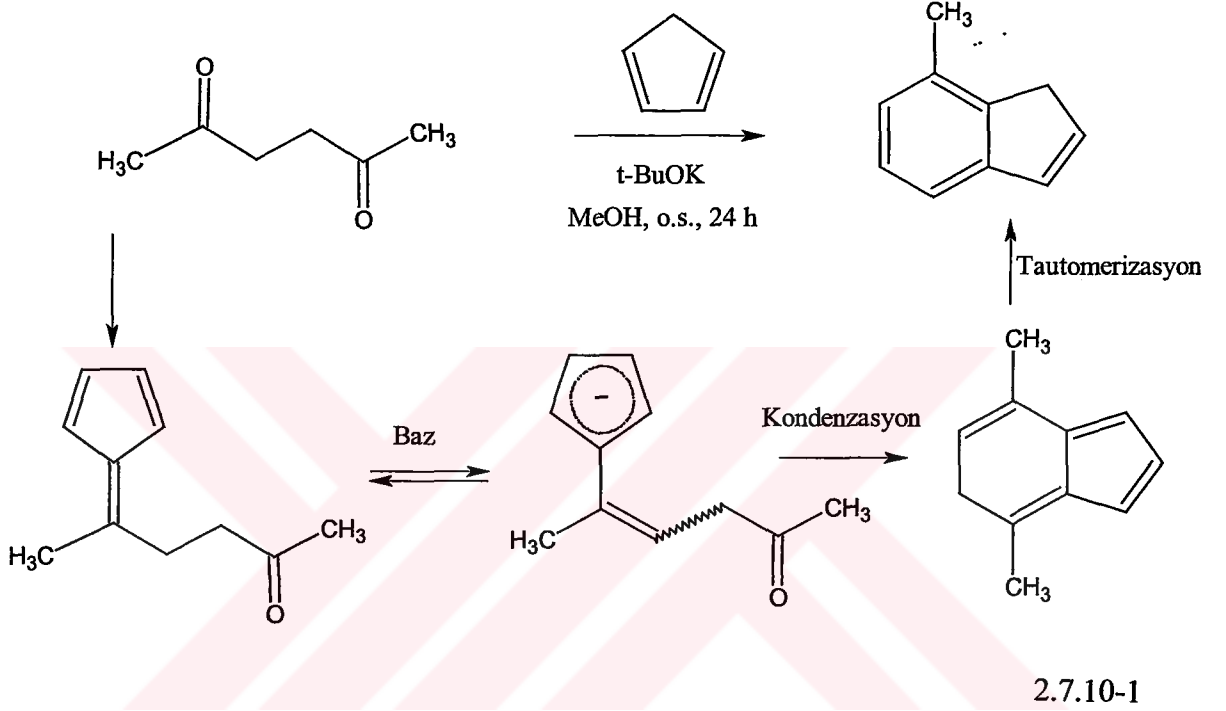


(75)

Liu ve arkadaşları (1997), hem elektronca zengin fulvenlerin ve hem de elektronca zengin olmayan heptafülvenlerin, simetrik olmayan siklokatalma reaksiyonlarındaki ekzosiklik

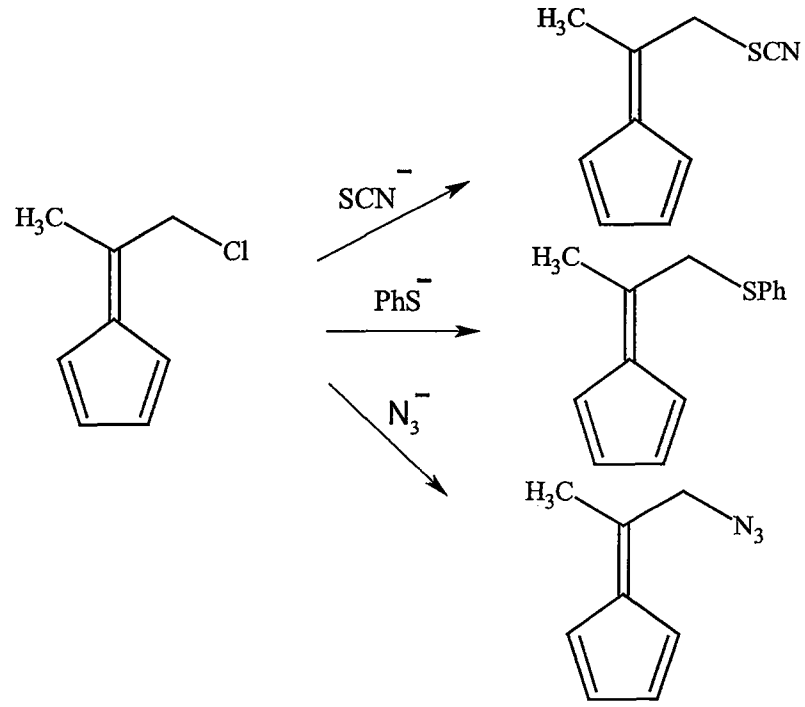
substituentlerin etkisini incelemişler ve bu grupların, reaksiyonlardaki rejioseçicilik, stereoseçicilik ve periseçiciliği etkilediklerini gözlemlemişlerdir.

Fulvenlerin ara ürün olarak oluştuğu reaksiyonlarda, fulvenin molekül içi kondenzasyonu sonucu indenler elde edilmiştir (Coe vd., 1994). Siklopentadien ve heksan-2,5-dionun terbutoksit bazı varlığındaki reaksiyonu sonucu oluşan fulvenin indene dönüşümü aşağıda görülmektedir:



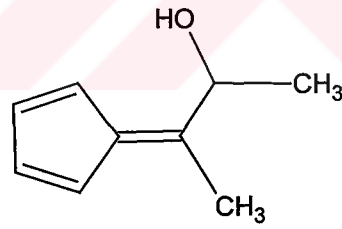
Erden ve arkadaşları (1993), 6-vinilfulvenlerden gelen doymamış fulven endoperoksitlerin 5-propilalsubstitue 2-siklopentenonların sentezi için uygun başlangıç maddeleri olduklarını bulmuşlardır. Jasmanoitler ve prostanglandinler gibi pek çok doğal bileşiğin sentezinde yer alan siklopentenonların sentezlenmesi önemlidir. Ayrıca 2-pozisyonunda propilal substituenti içeren siklopentanonlar bitişik halkalı siklopentanoitlerin sentezi için gereklidir. Bu bileşikler fulven endoperoksitlerin karbon tetraklorür içerisinde kaynatılmasıyla sentezlenmişlerdir.

6-(Klorometil)fulven üzerinde nükleofilik substitusyonun ilk örnekleri Erden ve arkadaşları (1995) tarafından verilmiştir. Ph⁻, SCN⁻ ve N₃⁻ bileşikleri tarafından nükleofilik yer değiştirme ile fulvenler elde edilmiştir:



2.7.10-2

6-(1-Viniloksisubstitue)fulvenler, fulvenin (76) civa asetat katalizörlüğünde, etil vinil eterle etkileştirilmesiyle elde edilmişlerdir (Erden vd., 1995):

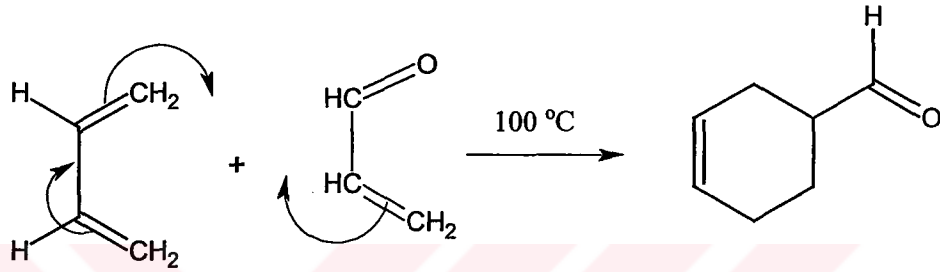


(76)

3. DIELS-ALDER REAKSİYONLARI

Alman kimyacılar Otto Diels ve öğrencisi Kurt Alder, 1928'de keşfettikleri ve Diels-Alder olarak bilinen çalışmalarıyla 1950 yılında Nobel ödülü almışlardır (Maitland, 1997).

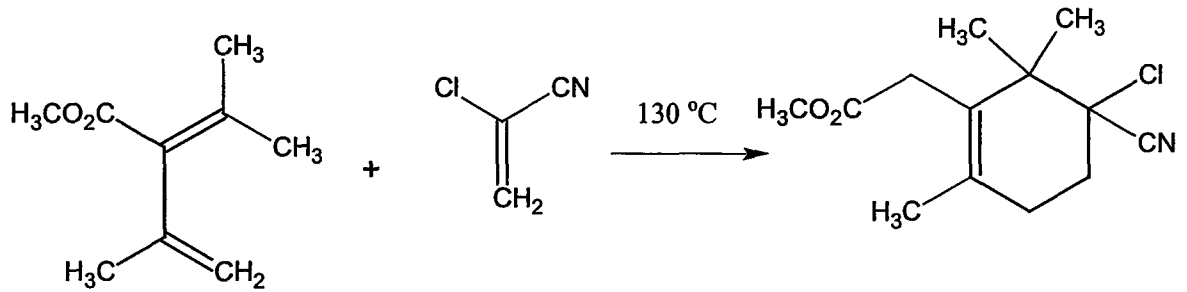
Diels-Alder reaksiyonları, perisiklik reaksiyonlar olarak bilinen büyük bir reaksiyon sınıfının örneğidir. Bu reaksiyonda konjuge bir dien (4π elektron sistemi), dienofil olarak davranabilecek doymamış bir bileşikle (2π elektron sistemi) ısıtılır. Böylece, iki yeni σ ve bir π bağı altı üyeli halka oluşur (Fessenden vd.,2001).



3-1

Diels-Alder reaksiyonları, retro-sentezlerde organik kimyanın en önemli reaksiyonlarından biri olmuştur (Smith, 1994).

Anti-kanser aktivite gösteren bir ilaçta kullanılan Taksol maddesinin elde edilmesinde yararlanılan maddenin sentezi Diels-Alder reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (Solomons ve Fryhle, 2000):



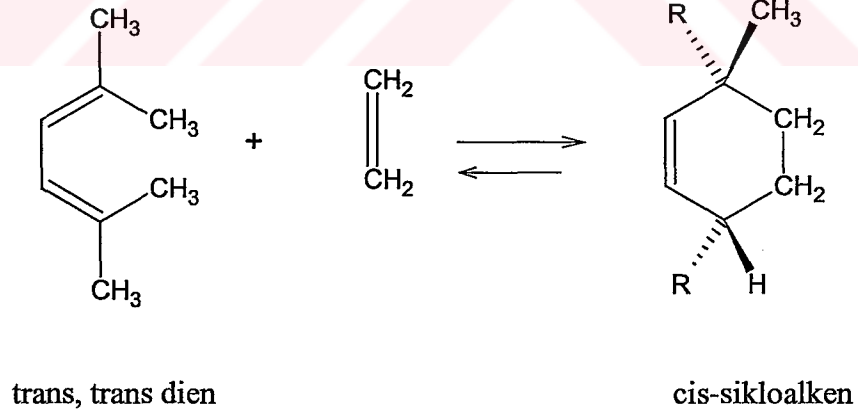
3-2

Reaksiyonun yürüyüşü, moleküler orbital teorisi ile açıklanmış ve $[4n + 2n]$ siklokatalıma reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. Örneğin bütadienle etenin Diels-Alder reaksiyonunda, bütadienin HOMO orbitali etenin LUMO orbitali ile aynı simetridedir. Termal proses sırasında $HOMO_{dien}$ 'in elektronları, $LUMO_{alken}$ 'in elektronları ile donatılır.

Simetrik orbitaller, altı merkezi geçiş durumunda elektron transferi ile etkileşerek siklohekzen ürününü verirler.

Siklopentadien farklı alkenlerle farklı oranlarda reaksiyon verir. Akrolein ile oda sıcaklığında % 95 verimle ürün verirken, vinil asetat ile 190 °C'de % 25 verimle reaksiyon gerçekleşir. (Smith, 1994). Alder, dienofilde elektron çekici gruplar, diende ise elektron verici gruplar varlığında Diels-Alder reaksiyonunun daha kolay ve yüksek verimlerle meydana geldiğini bulmuştur (Solomons ve Fryhle, 2000). Bu sebeple, iki elektron çekici grubuyla maleik anhidrit çok kullanılan bir dienofildir. Moleküler orbital teorisi bunu $HOMO_{dien}$ ve $LUMO_{alken}$ arasındaki enerji farkıyla açıklar. Bu enerji farkı ne kadar az olursa reaksiyon o kadar kolay ve yüksek verimle gerçekleşmektedir. Dien ve dienofildeki substituentler HOMO ve LUMO enerjilerini etkileyecektir. Dienofil olarak davranacak diendeki elektron çekici gruplar HOMO'yu azaltacak ve dien olarak davranacak alkendeki elektron verici gruplar LUMO'yu yükseltecek, böylece bu orbitaller arası enerji farkı da ($\Delta E : HOMO_{dien} - LUMO_{alken}$) azalacaktır. Ayrıca, bu grupların pozisyonları da reaksiyonu etkilemektedir (Smith, 1994).

Dienlere bağlı substitue grupların stereokimyasal yapısına bakıldığında trans, trans-1,3-dien ve etilenin reaksiyonu incelenebilir. Alkil (R) gruplarının cis-formunda bağlı olduğu durum siklohekzen ürünü olacaktır (Maitland, 1997):



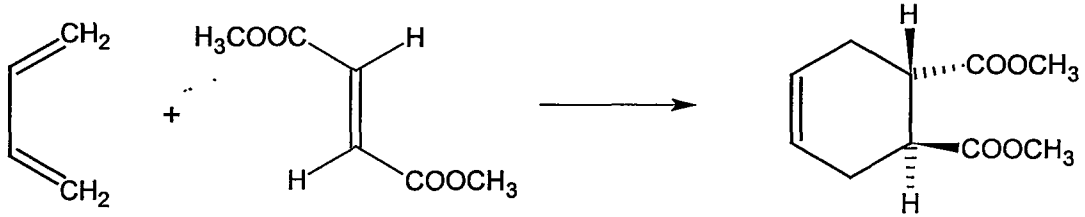
3-3

Dien ve dienofildeki bu substitue grupların özellikleri ve yerleri yanı sıra Diels-Alder reaksiyonlarında, yüksek sıcaklık ve yüksek basınçta etkilidir. Çok kullanılan bir diğer yöntem ise Lewis asit katalizörü ile reaksiyonu gerçekleştirmektir (Solomons ve Fryhle, 2001).

3.1 Diels-Alder Reaksiyonunun Stereokimyası

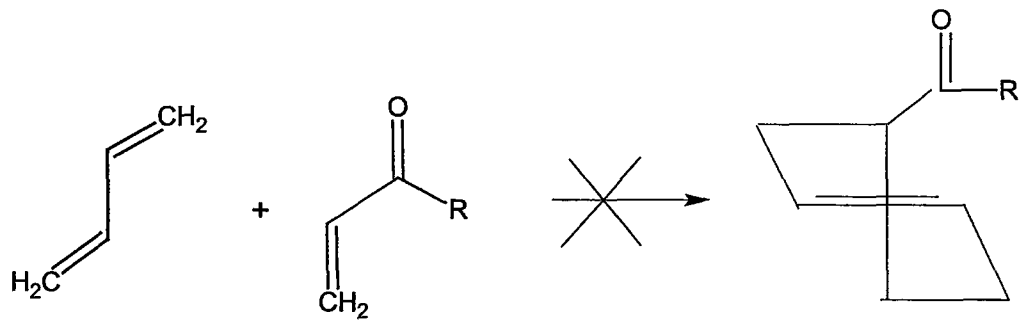
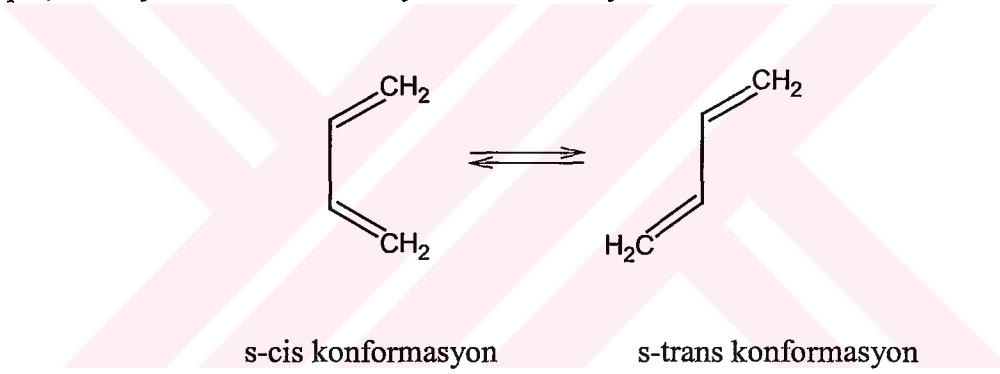
Diels-Alder reaksiyonlarının stereokimyası bu reaksiyonların organik sentezlerde neden bu kadar kullanışlı ve etkili olduğunu açıklar:

1. Bu reaksiyonlar oldukça stereospesifiktir. Reaksiyon bir syn-katılmasıdır ve dienofilin konfigürasyonu üründe aynı kalır.



3.1-1

2. Dien, s-trans konformasyonda olursa altı üyeli halkada oldukça gergin bir π bağı oluşur. Bu sebeple, reaksiyon s-cis konformasyonu üzerinden yürür:



3.1-2

3. Diels-Alder reaksiyonları ekzo-'dan çok endo-formunda ürün meydana getirir (Solomons ve Fryhle, 2000).

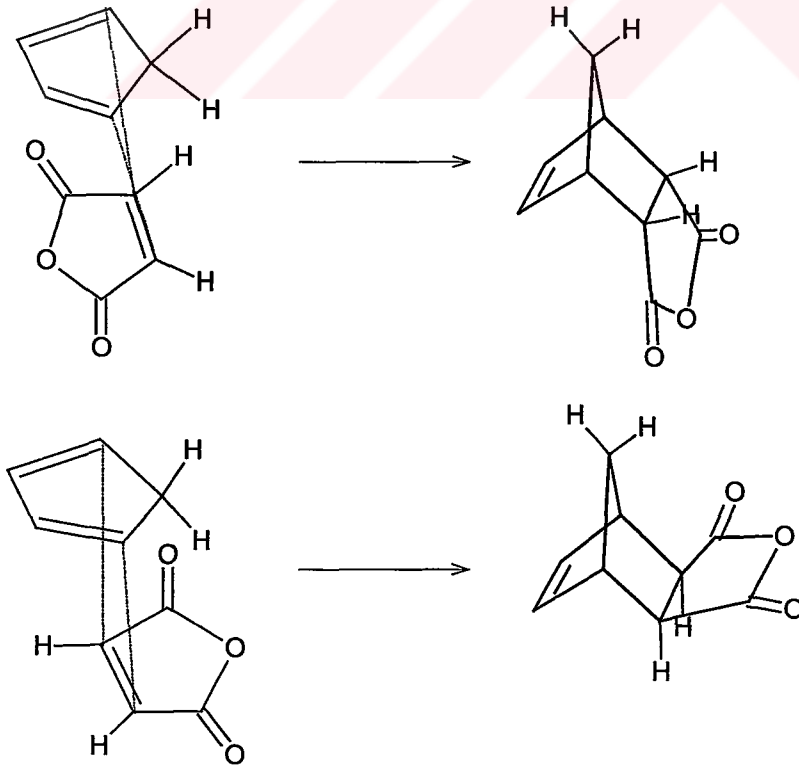
Diels-Alder reaksiyonları vinilsiklobütan oluşturmayıp, sadece siklohekzen verir. Bu başlangıçta tek basamaklı reaksiyona kanıt olarak gösterilebilir. Geçiş durumlarında siklobütandaki dört üyeli halka gerginlik içerir, bu yüzden ortamda yüksek enerji mevcuttur.

Tek basamaklı reaksiyonda cis-alken, cis-disubstitue sikloheksen vermelidir. Eğer reaksiyon tek basamaklı olarak düzenlenirse, alkenlerdeki grupların stereokimyasal ilişkilerinde bir değişme olmaz.

Organik kimyadaki pek çok reaksiyon gibi Diels-Alder reaksiyonları da tek yönlü olmayıp, aynı zamanda tersinir reaksiyonlardır (Maitland, 1997).

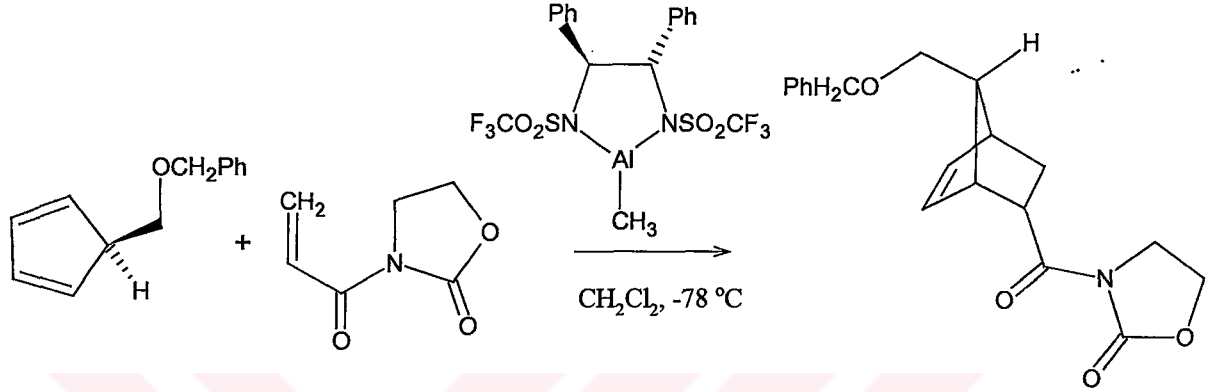
3.2 Diels-Alder Reaksiyonlarında Endo-Seçicilik

Maleik anhidrit ile siklopentadienin Diels-Alder reaksiyonunda en yüksek verimi anhidrit bağının endo-konfigürasyonunda olduğu ürün verir. Bu diendeki π elektronları ile, dienofildeki doymamış grupların π elektronlarının etkileşimleri ile açıklanabilir. İki molekül birbirine endo-formunda yönlendiğinde, maleik anhidritin LUMO orbitalleri ve siklopentadienin HOMO orbitalleri, yeni bir σ bağı oluşturacak şekilde etkileşirler. Bu şekildeki bir yönelimde maleik anhidritin karbonil grupları LUMO lobları, siklopentadiendeki HOMO lobları ile örtüşür. Bu ikinci orbital etkileşimi dienofilin endo-yönelimini açıklar (Solomons ve Fryhle, 2000):



3.3 Asimetrik Diels Alder Reaksiyonları

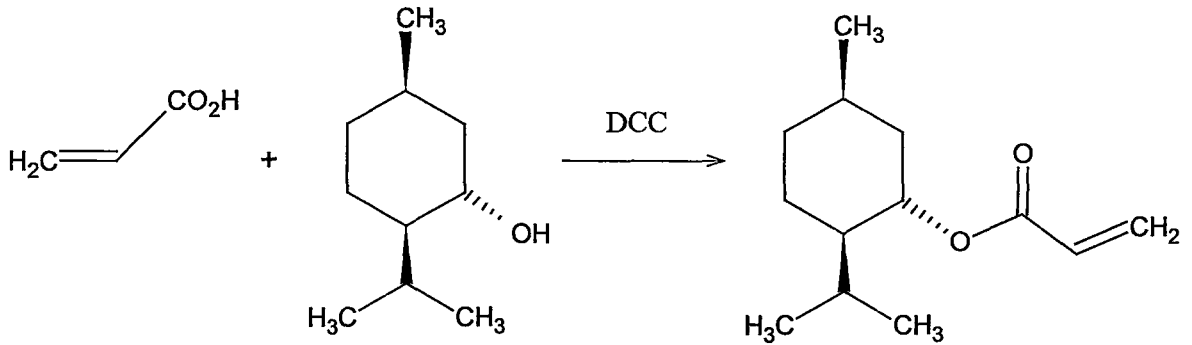
Diels-Alder reaksiyonlarında enantiyoseçicilik için bazı yöntemler uygulanmaktadır. Bu yöntemlerden biri kiral yardımcı maddelerin kullanımınıdır. Bir kiral yardımcı, sadece bir enantiyomerik formdaki bir grup olup reaksiyon sırasında kiral bir etki oluşturmak amacı ile dien ya da dienofildeki fonksiyonel gruba eklenir. Bir diğer yaklaşımsa kiral Lewis asit katalizi kullanmaktır:



3.3-1

Burada, kiral katalizi içeren geçiş durumu, dienofilin dienin bulunduğu kısımdan eter fonksiyonel gurubu karşısına yönelimini sağlar (Solomons ve Fryhle, 2000).

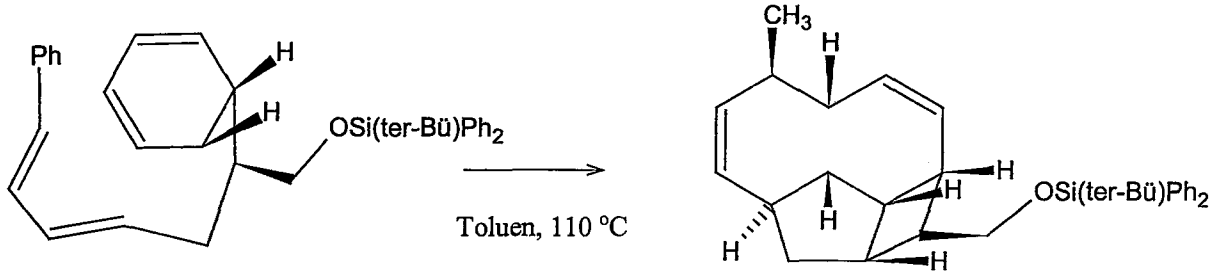
Dien ve alken için yönlenmenin kontrolü (rejiokontrol ve endoseçicilik) ikinci orbital etkileri dahil olmak üzere, orbital etkileşimleri ile sağlanır. Dien kiral bileşikten oluşturulabilir (bir kiron) ya da kiral yardımcı bir dien veya alkene eklenebilir. Örneğin akrilik asitin mentol ile reaksiyonu sonucu elde edilen ester molekülü Diels-Alder reaksiyonlarında bir kiral yardımcı olarak kullanılır (Smith, 1994):



3.3-2

3.4 Molekül İçi Diels-Alder Reaksiyonları

Dien ve dienofil aynı molekülün parçaları olabilir. Böyle bir durumda meydana gelebilecek Diels-Alder reaksiyonu molekül içi olarak adlandırılır. Bu tip maddeler pek çok kompleks molekülün sentezinde kullanılır. Bu tür bir senteze örnek, endiandrik asit A-D'nin elde edilmesinde yararlanılan bileşiğin molekül içi Diels-Alder reaksiyonu ile sentezlenmesidir (Solomons ve Fryhle, 2000):



3.4-1

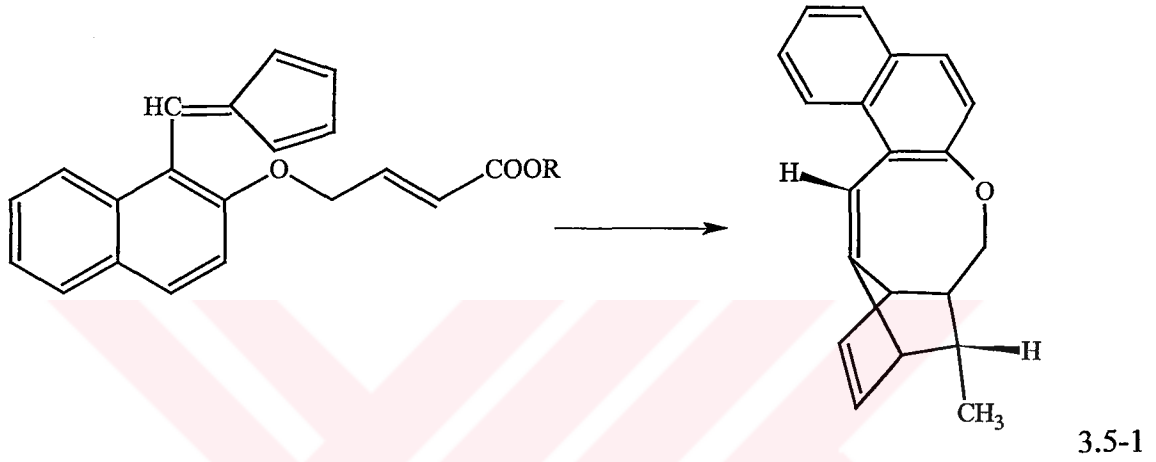
Bu reaksiyonlarla karbon bağlarının yüksek rejio- ve stereoseçicilikle oluşumu sağlanır (Smith, 1994).

3.5 Fulvenlerin Diels-Alder Reaksiyonları

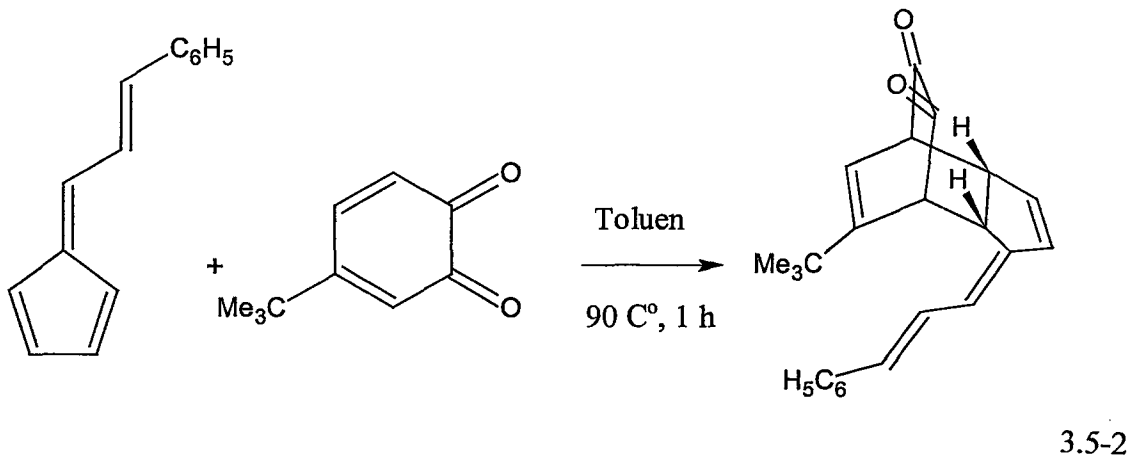
Fulvenler Diels-Alder reaksiyonlarında dien olarak davranabilecek aktif moleküller olmaları sebebiyle kaynaklarda bu tür siklokatalizma reaksiyonlarına sıkça rastlanmaktadır.

Çoğu fulvenin Diels-Alder siklokatalizmalarının tersinir olduğu bilinir. Substituentlerin elektronik etkisini incelemek üzere çeşitli gruplar seçilmiş, ayrıca reaksiyon sırasında stereoseçiciliği gözlemek amacıyla, kısa reaksiyon aralıklarında ^1H NMR spektrumları alınmıştır. Bir saatlik 30-80 °C'lik ısıtma ile izomerizasyon gözlenmemiş ve reaksiyon 80 °C'de yüzyirmi saate kadar uzatılmıştır. Beş saat sonra endo- ve ekzo-oranları yavaşça değişmeye başlamış ve bu reaksiyonun bir dengeye ulaştığı, doksanaltı saate kadar devam etmiştir. Substituent etkisinin reaksiyon oranı ve stereoseçiciliğe etkisi açıkça görülmüştür. Endo-ürünün üstünlüğü sterik etkileşmeler ve ikinci orbital örtüşme kararlılığından dolayı olabilir. Kinetik endoseçiciliğin oranı ne gözlenen reaktivite ne de bağlı grupların elektronik yapısı ile ilgilidir. Kısaca, para substituentin verici olma özelliği arttıkça, ekzo-ürünü oranı da artmaktadır (Gugelchuk vd., 1994).

Molekül içi Diels-Alder reaksiyonları, polisiklik halka sistemlerinin sentezinde önem taşır. Fulvenler de molekül içi Diels-Alder reaksiyonu ile polisiklik halkalı yeni bileşikler oluşturabilirler. Bu reaksiyonlar, özellikle kapnellen, longifolen, hirusten ve viburtinal gibi doğal bileşiklerin sentezinde önem taşımaktadır. Aşağıdaki reaksiyonda fulven, nitro metanda çözülmüş lityum perkloratın Lewis asit katalizörü olarak kullanıldığı reaksiyonda oniki saat kaynatılarak molekül içi Diels-Alder reaksiyonuna uğratılmış ve endo-trisiklo ürünü elde edilmiştir (Manikandan vd., 2001):

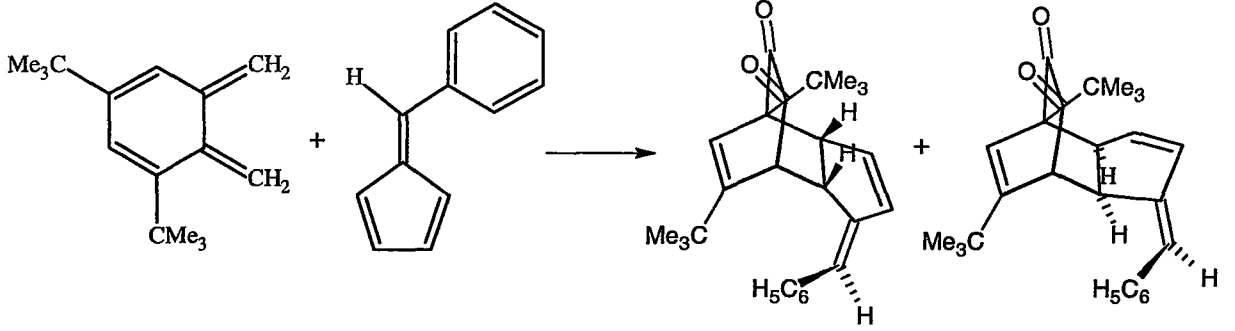


Sinnamaldehit ve siklopentadienden, pirolidin varlığında hazırlanan tipik bir 6-arenilfulven olan 6-(2-feniletetil)fulvenin o-benzokininler ile siklokatılmaları incelenmiştir. Örneğin, 4-ter-bütill-o-benzokinin, 6-arenilfulvenle reaksiyona sokulmuş, burada fulven bir 2π bileşiği, o-kinon ise bir karbodiien olarak davranmış ve endoseçici Diels-Alder reaksiyonu gerçekleşmiştir (Nair vd.,1997):



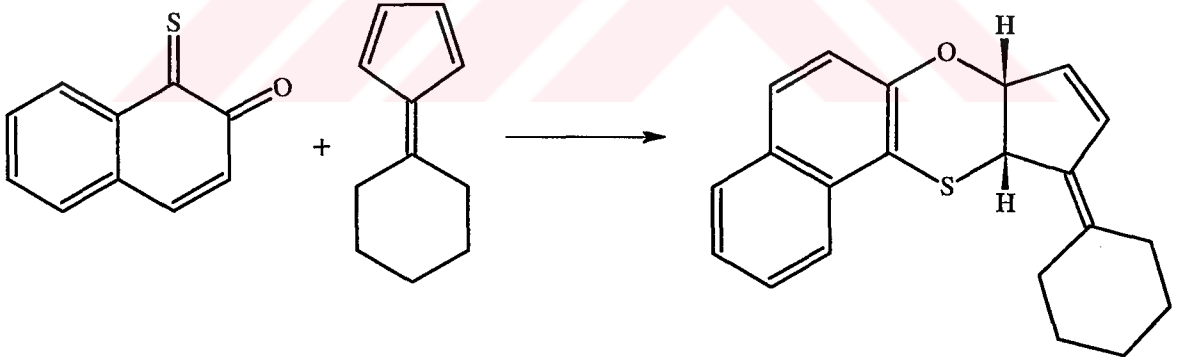
o-Kinonların fulvenlerle Diels-Alder reaksiyonlarında hangisinin dien, hangisinin dienofil olarak davranacağı detaylı incelenmiştir. Bu amaçla tetrakloro-o-benzokinin ile 2,3,4,5-

tetraaril- ve 6,6-dimetilfulvenler Diels-Alder reaksiyonlarına uğratılmışlardır. Kinon, bir heterodien olarak davranmıştır. Aşağıda, 6-fenilfulvenin, 3,5-di-ter-bütıl-o-benzokinon ile reaksiyonu görülmektedir. Reaksiyon sonucu endo- ve ekzo-izomer katılma ürünleri elde edilmiştir (Nair vd.,1995):



3.5-3

Pentafulvenlerin o-benzokinonlarla yapılan siklokatılma reaksiyonlarını takiben o-tiyokinonlarla da Diels-Alder reaksiyonlarından yeni bileşikler sentezlenmiştir. 2-Tiyonaftokinonun, 6,6-pentametilenfulvenle reaksiyonu sonucu % 91 verimle 1,4-benzoksatin elde edilmiştir (Nair ve Mathew, 2000):



3.5-4

DENEYSEL KISIM



4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Asetik asit	Merck	100063
Benzen	Merck	1782
Dietyl eter	Merck	926
Diklorometan	Merck	6049
Dimetil asetilendikarboksilat	Merck	800029
Dimetil maleat	Fluka	63250
2,5-Dimetoksibenzaldehit	Aldrich	13,06-5
3,4-Dimetoksibenzaldehit	Aldrich	14,375-8
Disiklopentadien	Merck	3038
Etil asetat	Fluka	45780
N-Fenilmaleinimit	Merck	41548
n-Hekzan	Merck	4368
Kloroform	Merck	2431
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleik anhidrit	Merck	8004048
Metanol	Merck	6008
Piridin-3-karbaldehit	Merck	807468
Pirolidin	Merck	7494
Sodyum	Merck	822284
Sodyum bikarbonat	Merck	106323
Sodyum klorür	Merck	106400
Toluen	Merck	8315

4.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, IKA marka RV 05 ST 1PB model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

İzole edilen saf yeni maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60” (70 – 230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabaklar ve preparatif tabaka hazırlanmasında “Merck Silikajel 60 HF 254” ile Camag 254 / 366 nm UV lamba kullanıldı.

Ultraviyole spektrumları (UV) “Philips PU 8700 UV/VIS” spektrofotometresi ve Infrared spektrumları (FTIR) ölçüme gerekli saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Philips PU 9714” FTIR spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR ve DEPT) İstanbul Teknik Üniversitesinde Bruker Ac-250 MHz ve Clausthal Teknik Üniversitesi – Almanya’da Bruker Ac-400 MHz NMR cihazlarıyla, kloroform – d (CDCl_3)’ de alındı.

Kütle spektrumları Clausthal Teknik Üniversitesi – Almanya’da 70 ev’luk Hewlett Packard MS 5989 B kütle spektrofotometresi cihazıyla çekildi.

Başlangıç maddelerinin IR (Pouchert, 1975) ve NMR (Pouchert, 1983) spektrumları ALDRICH kataloglarından sağlandı.

4.3 Siklopentadienin Saflaştırılması

Siklopentadien, disiklopentadienin normal koşullar altında destillenmesiyle hazırlandı ve soğukta ($-25\text{ }^\circ\text{C}$) saklandı. Her reaksiyon sırasında yeni destillenmiş siklopentadien kullanıldı (Williamson, 1994).

4.4 Susuz Toluenin Hazırlanması

İçerisine sodyum tanecikleri atılarak uzun süre bekletilen toluenin azot atmosferi altında basit destilasyonu ile hazırlandı (Perrin vd., 1981).

4.5 Susuz Benzenin Hazırlanması

Benzen sodyum tanecikleriyle bekletildi ve ardından azot atmosferi altında destillendi (Perrin vd., 1981).

4.6 Susuz Eterin Hazırlanması

Sodyum tanecikleriyle bekletilen eterin azot atmosferi altında destillenmesiyle hazırlandı (Perrin vd., 1981).

4.7 Schlenk Sistemi

İnert atmosfer altında yapılan tüm reaksiyonlar, Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Schlenk Sistemi

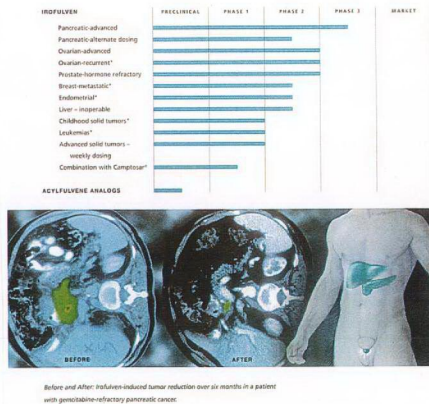
5. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

5.1 Genel Bilgi

Pentafulvenler, karşılıklı konjuge sistemleri nedeniyle hem sentetik organikçilerin ve hem de teorik çalışan kimyacıların araştırmalarında önemli olmuştur (Nair vd., 1997).

Son yıllarda irofulven ve açilfulvenlerin aşağıda belirtilen (Şema 5.1) anti-tümör aktiviteler göstermeleri, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Diğer taraftan fulvenlerin dien olarak davrandığı [4+2] siklokatalıma reaksiyonları da stereoselektif davranışlar gösterdiği için detaylı olarak incelenmektedir (Marchand vd., 1997).

Bütün bu çalışmalar göz önüne alınarak hedeflenen ve yeterli kaynak araştırması sonucu başlatılan çalışmamız başlıca dört kısımdan oluşmaktadır. Birinci aşamada yeni aril- ve hetarilsubstitue fulvenler sentezlenmiş, ikinci aşamada ise bu fulvenlerin sırasıyla Maleik anhidrit, Dimetil asetilendikarboksilat ve N-Fenilmaleinimit ile verebileceği Diels-Alder reaksiyonları, sıcaklık ve çözücü gibi çeşitli koşullar denenerek hazırlanmıştır. Üçüncü aşamada ise tüm yeni bileşiklerin FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve MS gibi spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmıştır. Son aşamada ise bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin ölçülmesi için Almanya'daki BAYER-AG-Degussa firması ile işbirliğine gidilmiştir.



Şema 5.1 Irofulven ve açilfulvenlerin antikanser etkileri

5.2 Substrat Olarak Kullanılan Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektral Verileri

5.2.1 3,4-Dimetoksibenzaldehit, (C₉H₁₀O₃)

5.2.1.1 Özellikleri (Budavari, 1989).

Erime Noktası : 44 °C

Kaynama Noktası : 281 °C

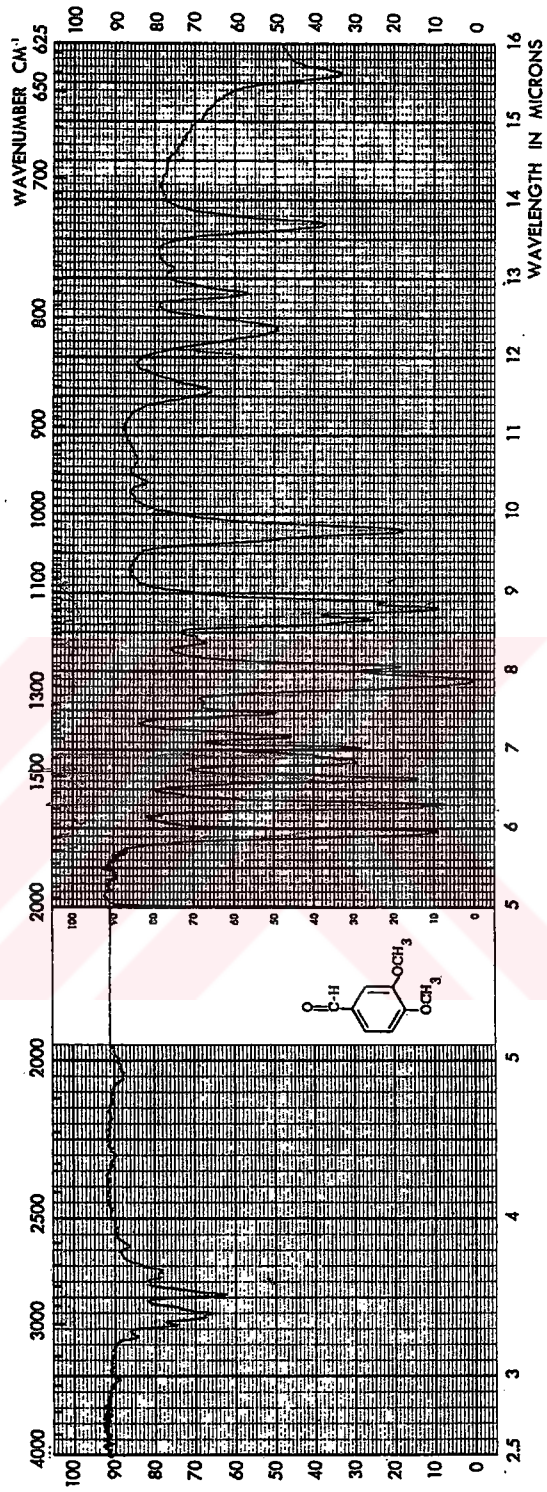
Molekül Ağırlığı : 166.18 g/mol

5.2.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

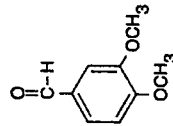
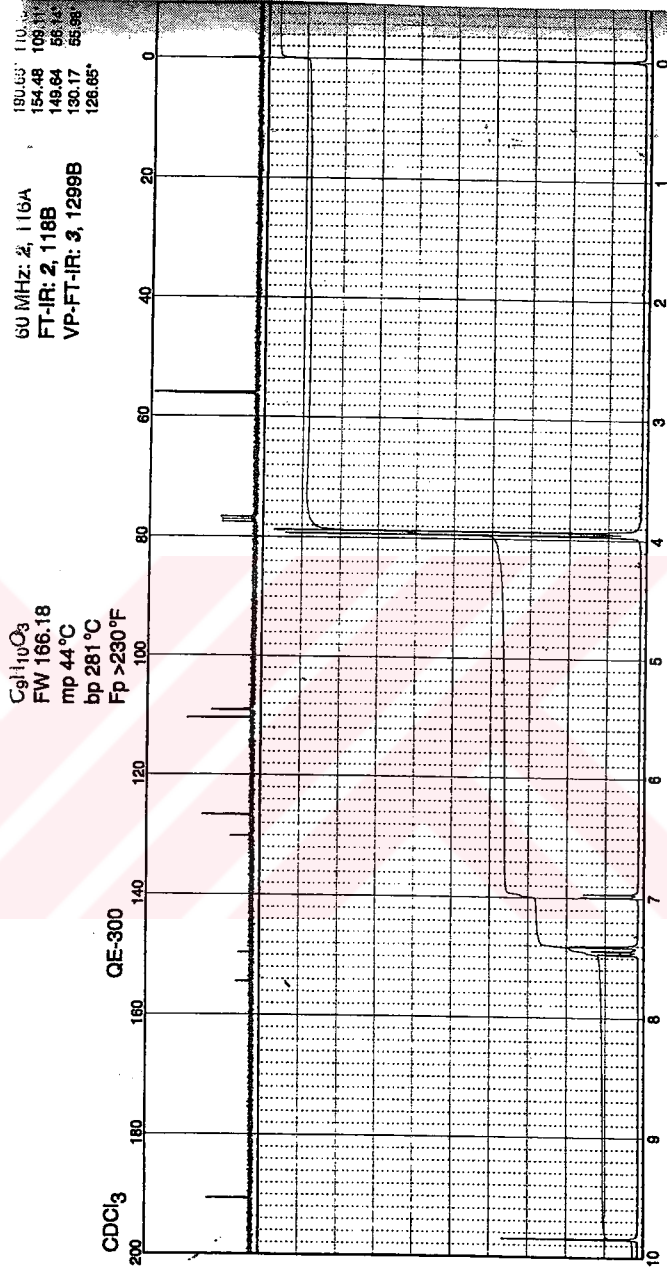
IR (KBr) : 3125 ve 3063 (aromatik, =CH gerilimleri), 2950, 2850 ve 2825 (metil, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1700 (C=O gerilimi), 1601 ve 1587 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1515, 1470, 1428 ve 1388 (metil, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1265 ve 1234 (asimetric C—O gerilimleri), 1149, 1136, 1123 ve 1020 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 809 ve 778 (1,2,4-trisubstitue halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 3.97 (d, 6H, OCH₃), 6.99 (d, 1H, aromatik), 7.40-7.55 (m, 2H, aromatik), 9.80 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 55.98 (OCH₃), 56.14 (OCH₃), 109.11 (CH), 110.46(CH), 126.65 (CH), 130.17 (C), 149.64 (C), 154.48 (C), 190.66 (C=O) ppm.



Şekil 5.1 3,4-Dimetoksibenaldehit'in IR spektrumu



Şekil 5.2 3,4-Dimetoksibenzaldehit'in ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

5.2.2 2,5-Dimetoksibenzaldehit, (C₉H₁₀O₃)

5.2.2.1 Özellikleri

Kaynama Noktası : 146 °C (10mm)

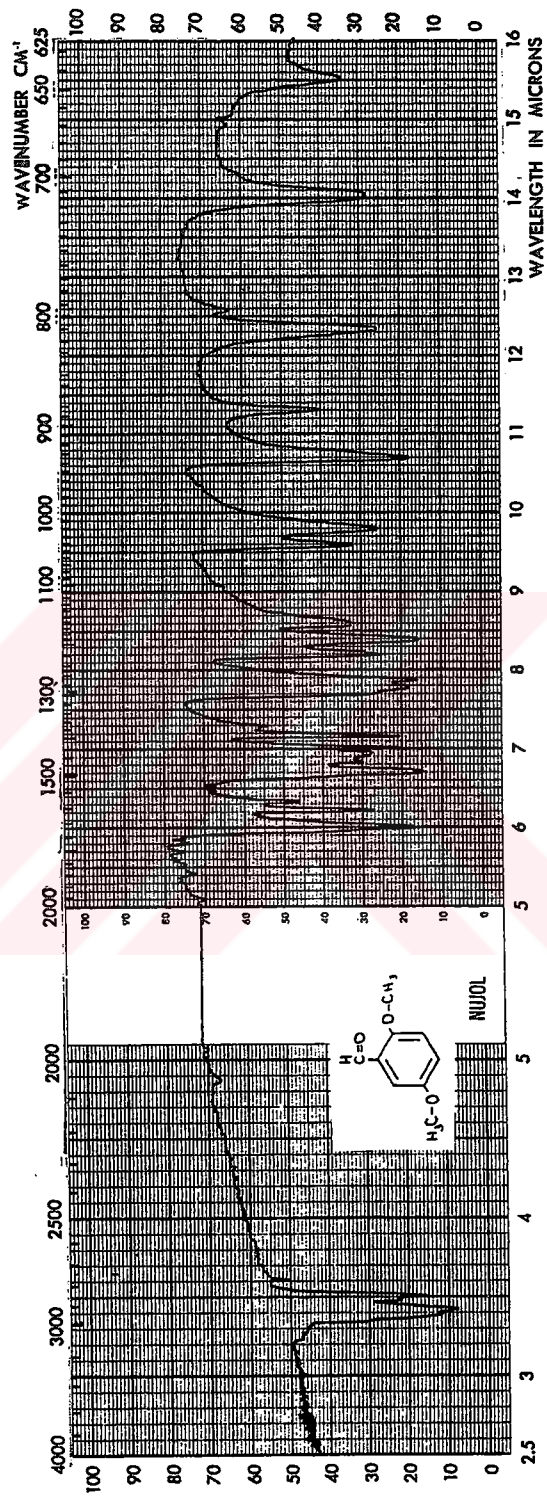
Molekül Ağırlığı : 166.18 g/mol

5.2.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

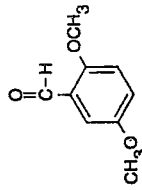
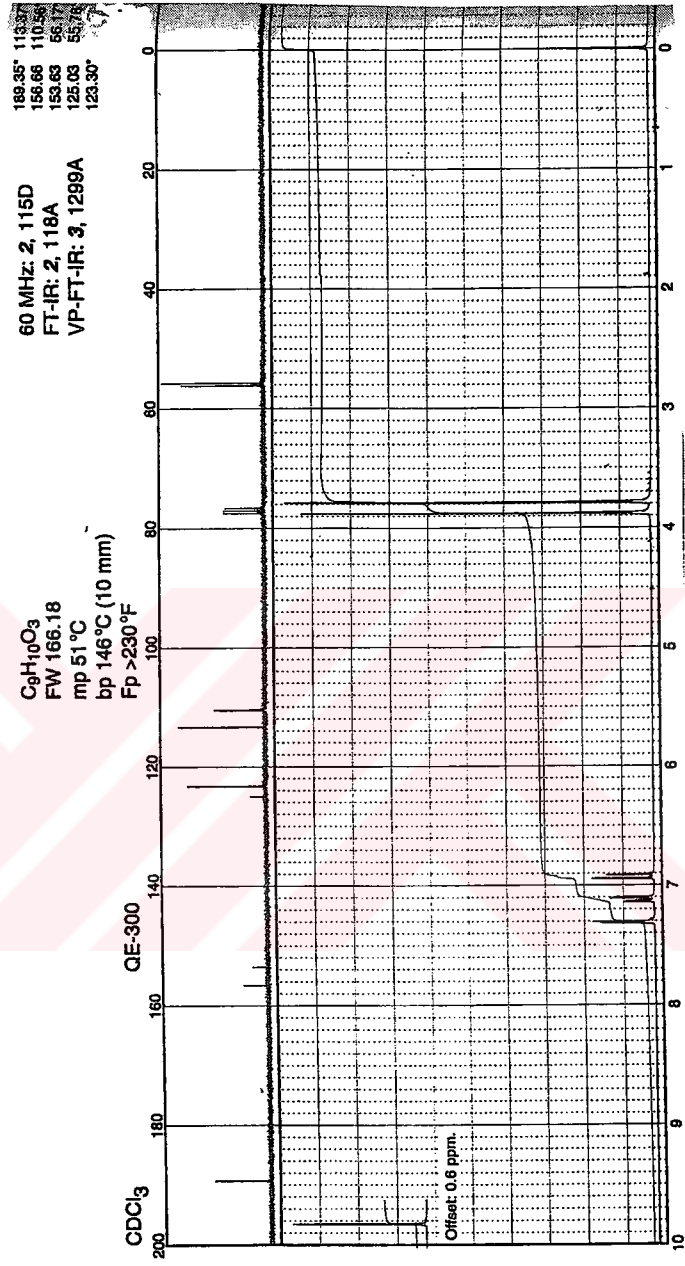
IR (Nujol) : 3076 (aromatik, =CH gerilimi), 2857 ve 2777 (metil, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1685 (C=O gerilimi), 1612 ve 1587 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1492, 1459, 1449 ve 1398 (metil, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1282 ve 1234 (asimetric, C—O gerilimleri), 1190, 1162, 1041 ve 1020 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 806 ve 793 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 3.70-3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.82-3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.84 (d, 1H, aromatik), 7.10-7.35 (m, 2H, aromatik), 10.60 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 55.78 (OCH₃), 56.17 (OCH₃), 110.56 (CH), 113.37 (CH), 123.3 (CH), 125.03 (C), 153.63 (C), 156.66 (C), 189.35 (C=O) ppm.



Şekil 5.3 2,5-Dimetoksibenaldehit'in IR spektrumu



Şekil 5.4 2,5-Dimetoksibenzaldehit'in ¹H ve ¹³ C NMR spektrumları

5.2.3 Piridin-3-karbaldehit, (C₆H₅NO)

5.2.3.1 Özellikleri

Kaynama Noktası : 96 °C (15mm)

Yoğunluğu : 1.135 g/cm³

Kırılma İndisi (n_D) : 1.5490

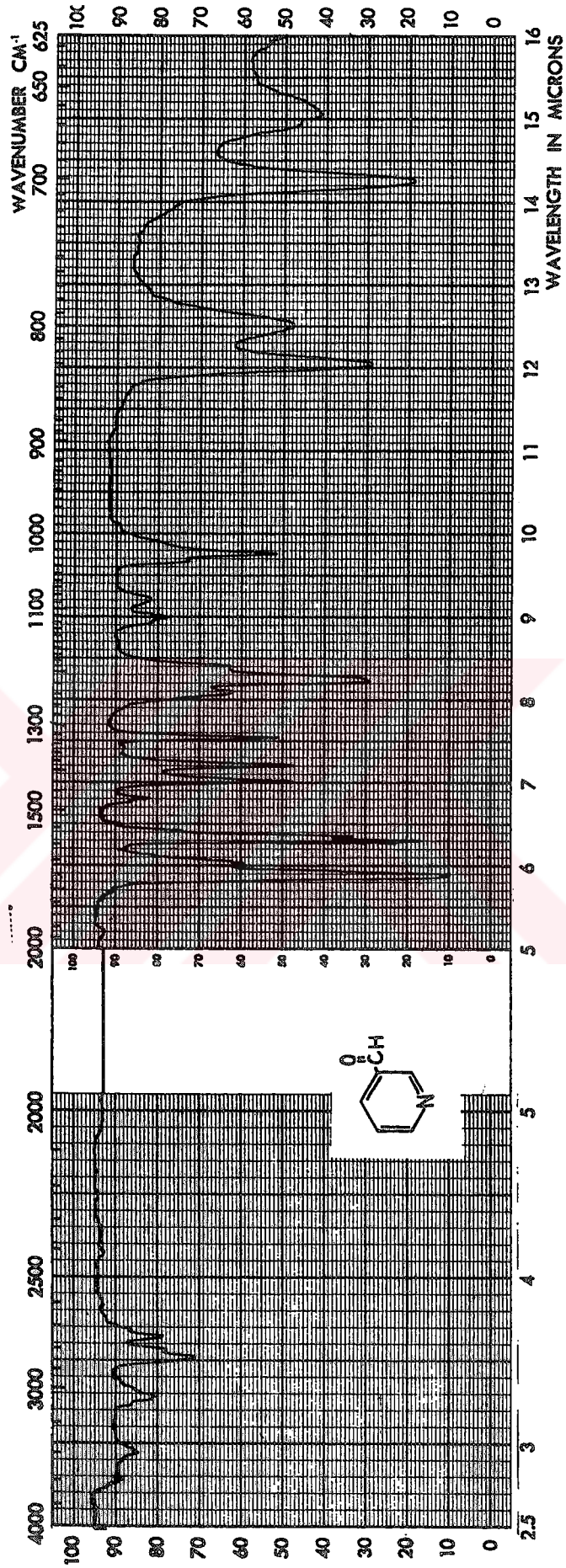
Molekül Ağırlığı : 107.11 g/mol

5.2.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

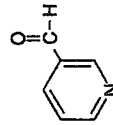
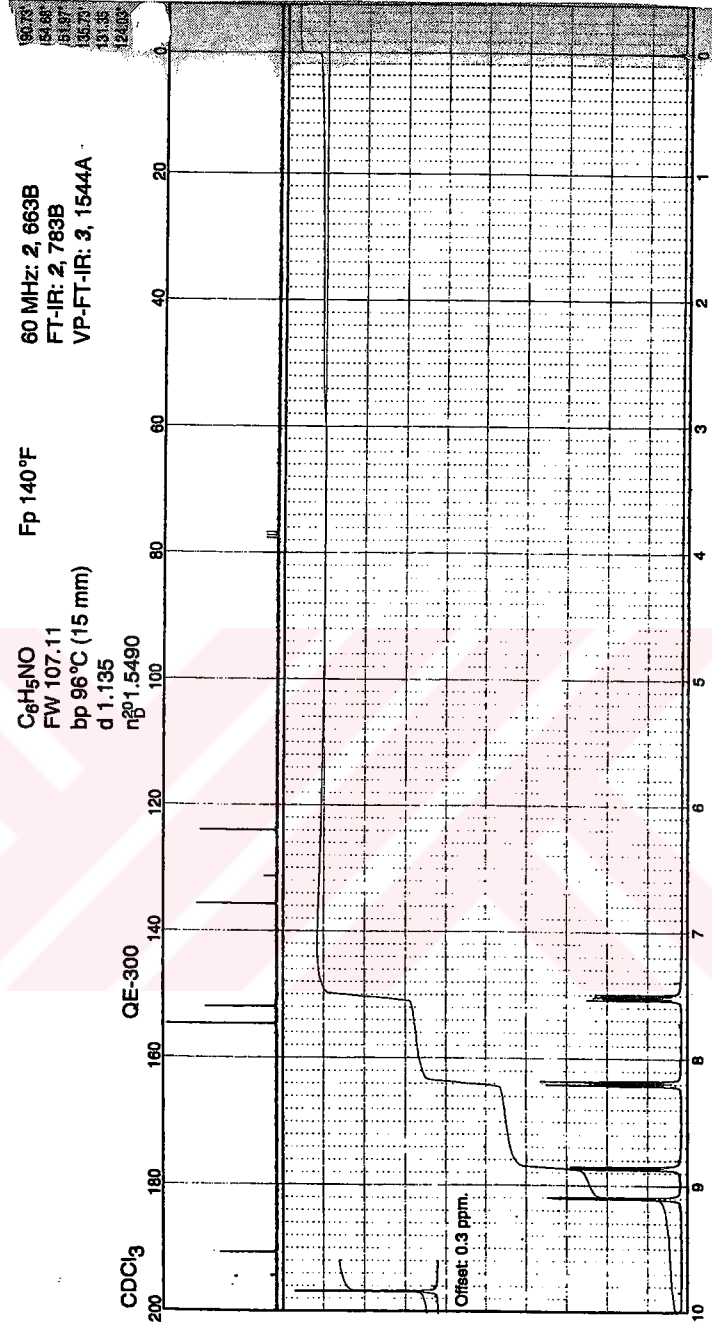
IR (KBr) : 3076 (aromatik, =CH gerilimi), 2940, 2832 ve 2817 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1703 (C=O gerilimi), 1639 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1470, 1428, 1380 ve 1369 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1282 ve 1234 (asimetric, C—O gerilimleri), 1075 (C—N salınımı), 840 ve 800 (m-substituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 7.45-7.60 (m, 1H, aromatik), 8.20-8.25 (m, 1H, aromatik), 8.92 (d, 2H, aromatik), 9.10 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 124.03 (CH), 131.05 (CH), 135.73 (CH), 151.97 (CH), 154.68 (C), 190.73 (C=O) ppm.



Şekil 5.5 Piridin-3-karbaldehit'in IR spektrumu



Şekil 5.6 Pridin-3-karbaldehit'in 1H ve ^{13}C NMR spektrumları

5.3 Dienofil Olarak Kullanılan Maddelerin Özellikleri ve Spektral Verileri

5.3.1 Maleik Anhidrit, (C₄H₂O₃)

5.3.1.1 Özellikleri

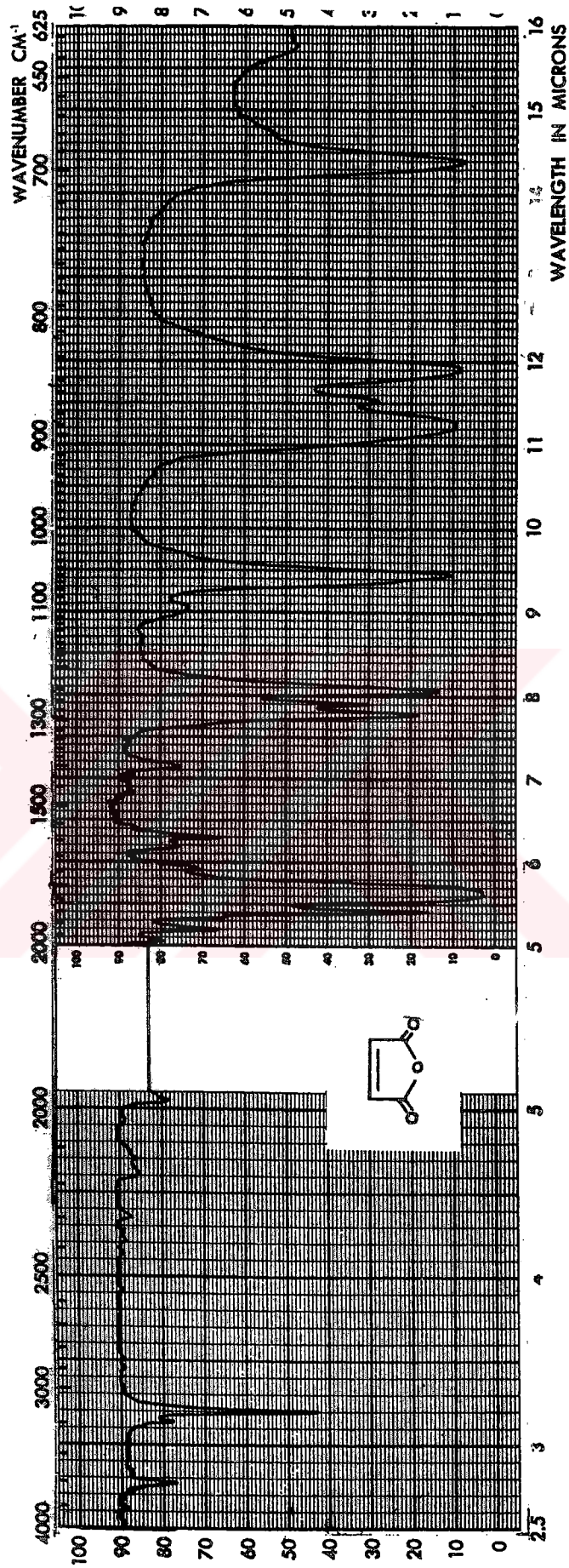
Erime Noktası	: 55 °C
Kaynama Noktası	: 200 °C
Molekül Ağırlığı	: 98.06 g/mol

5.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

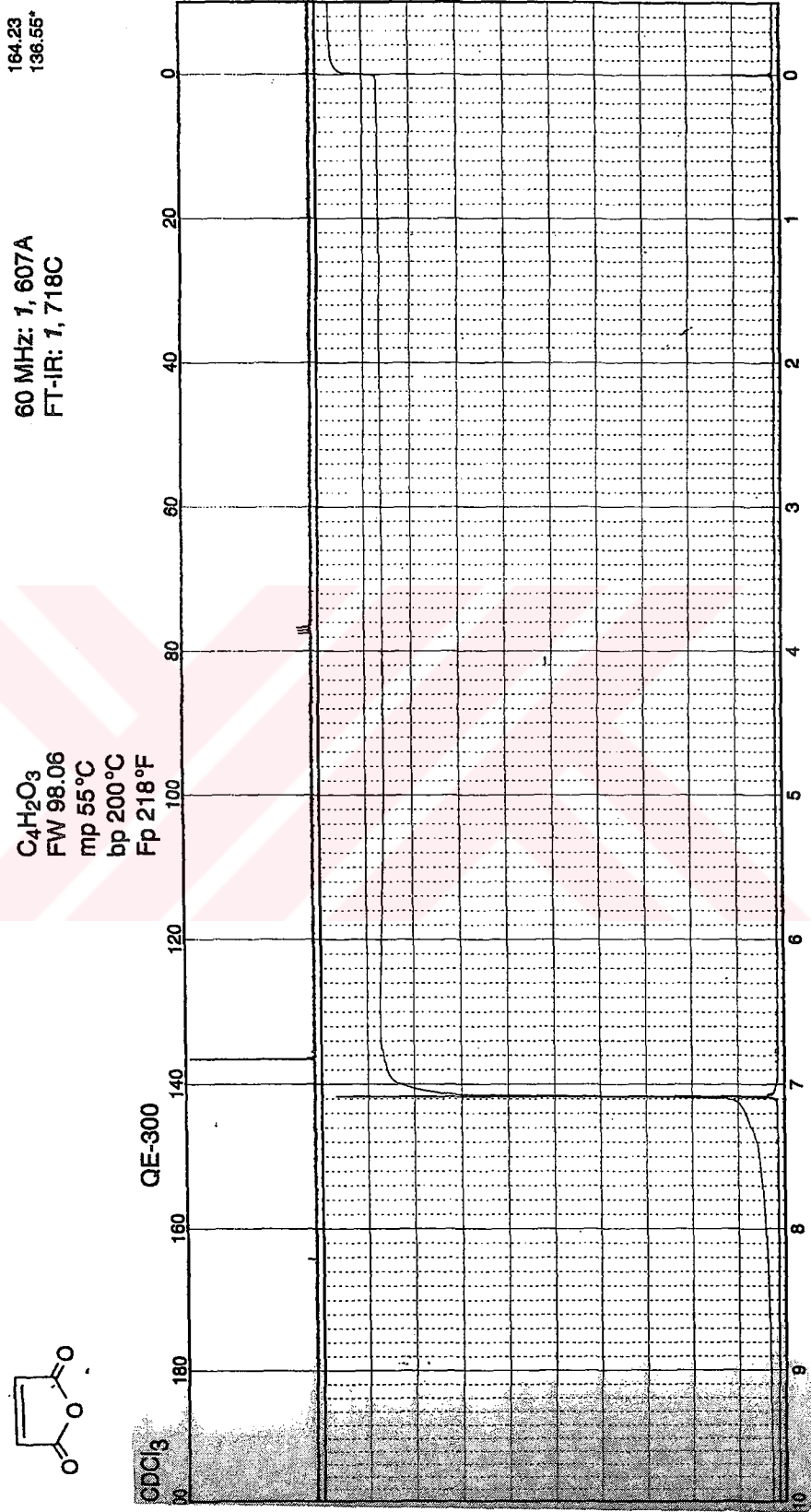
IR (KBr) : 1851 ve 1769 (C=O gerilimleri), 1282, 1265 ve 1242 (alkenik C=C gerilimleri), 1098 ve 1063 (asimetrik, C—O gerilimleri), 889, 834 cm⁻¹.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 7.10 (s, 2H, alken) ppm.

¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 136.55 (CH), 164.23 (C=O) ppm.



Şekil 5.7 Maleik anhidrit'in IR spektrumu



Şekil 5.8 Maleik anhidrit'in ¹H ve ¹³C NMR spektrumları

5.3.2 Dimetil Asetilendikarboksilat, (C₆H₆O₄)

5.3.2.1 Özellikleri

Kaynama Noktası : 97 °C

Yoğunluğu : 1.156 g/cm³

Kırılma İndisi (n_D) : 1.4470

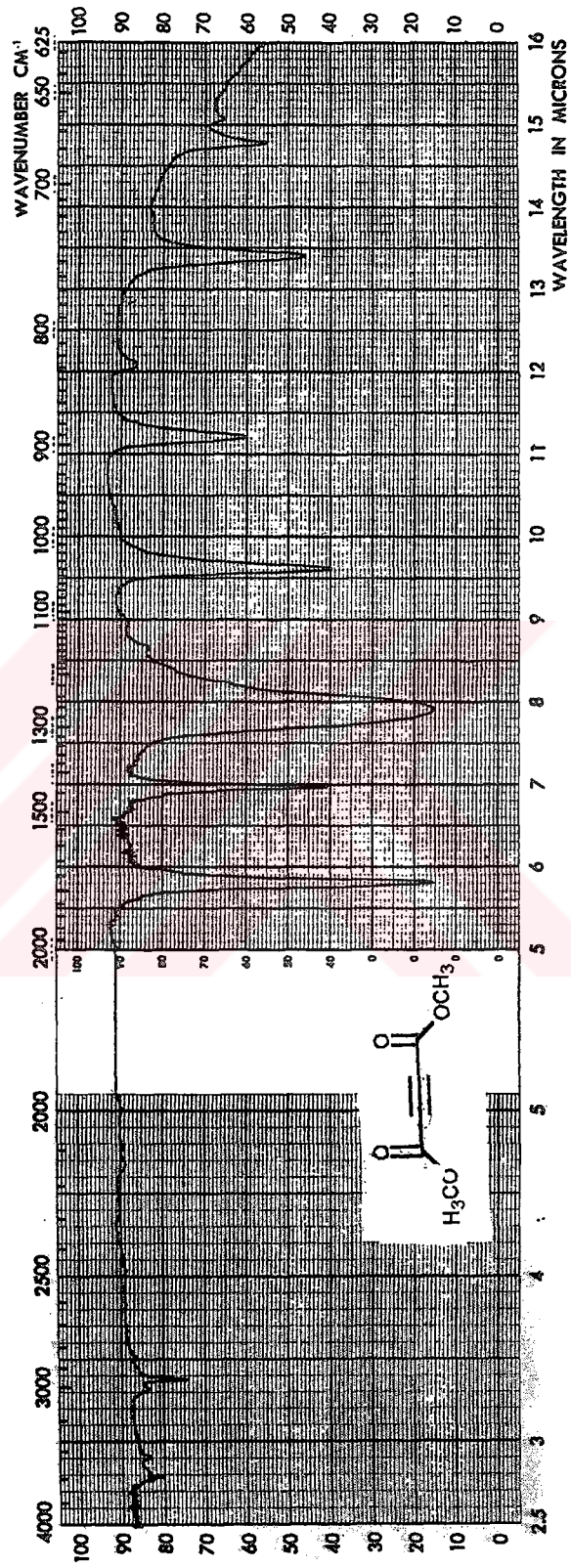
Molekül Ağırlığı : 142.11 g/mol

5.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

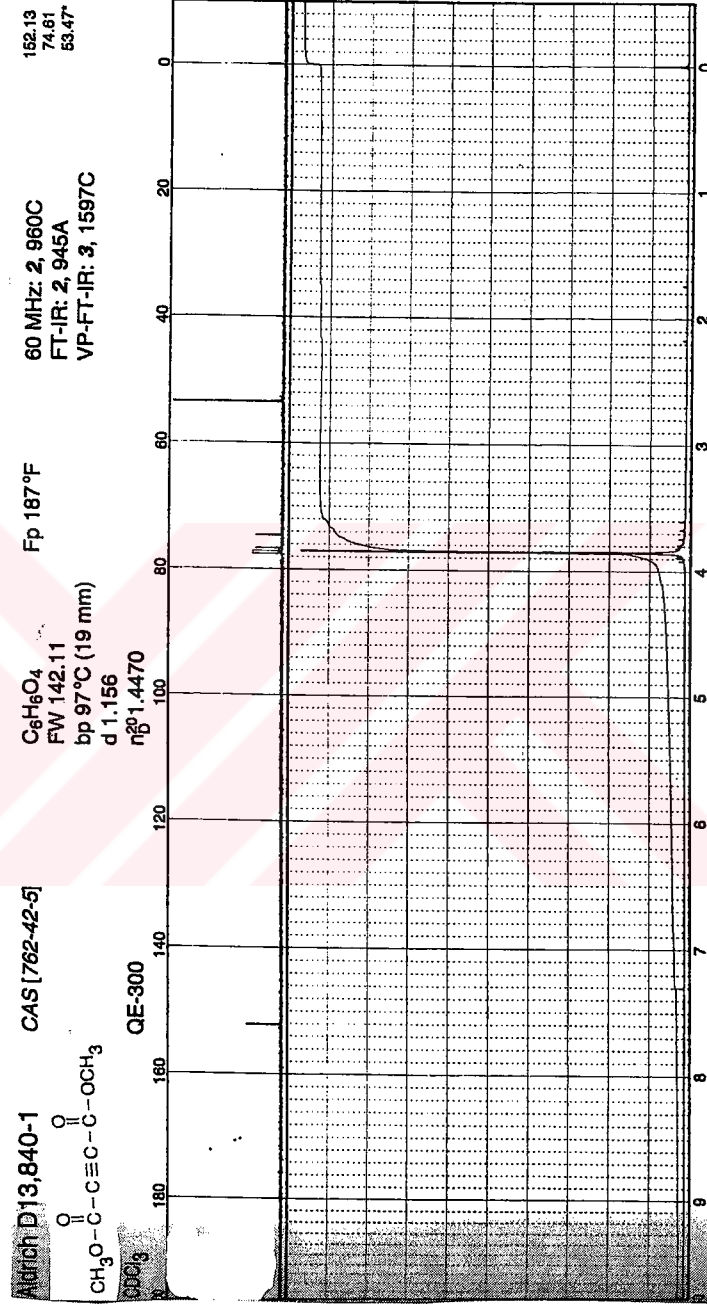
IR (Yağ) : 2985 ve 2941 (metil, asimetrik ve simetrik C—H gerilimleri), 1724 (C=O gerilimi), 1639 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1428 (metil, asimetrik ve simetrik C—H eğilimi), 1265 (asimetrik, C—O gerilimi), 1041, 892 cm⁻¹.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 3.85 (s, 6H, OCH₃) ppm.

¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 53.47 (OCH₃), 74.61 (alkin), 152.13 (C=O) ppm.



Şekil 5.9 Dimetil asetilendikarboksilat'ın IR spektrumu



Şekil 5.10 Dimetil asetilendikarboksilat'ın 1H ve ^{13}C NMR spektrumları

5.3.3 N-Fenilmaleinimit, (C₁₀H₇NO₂)

5.3.3.1 Özellikleri

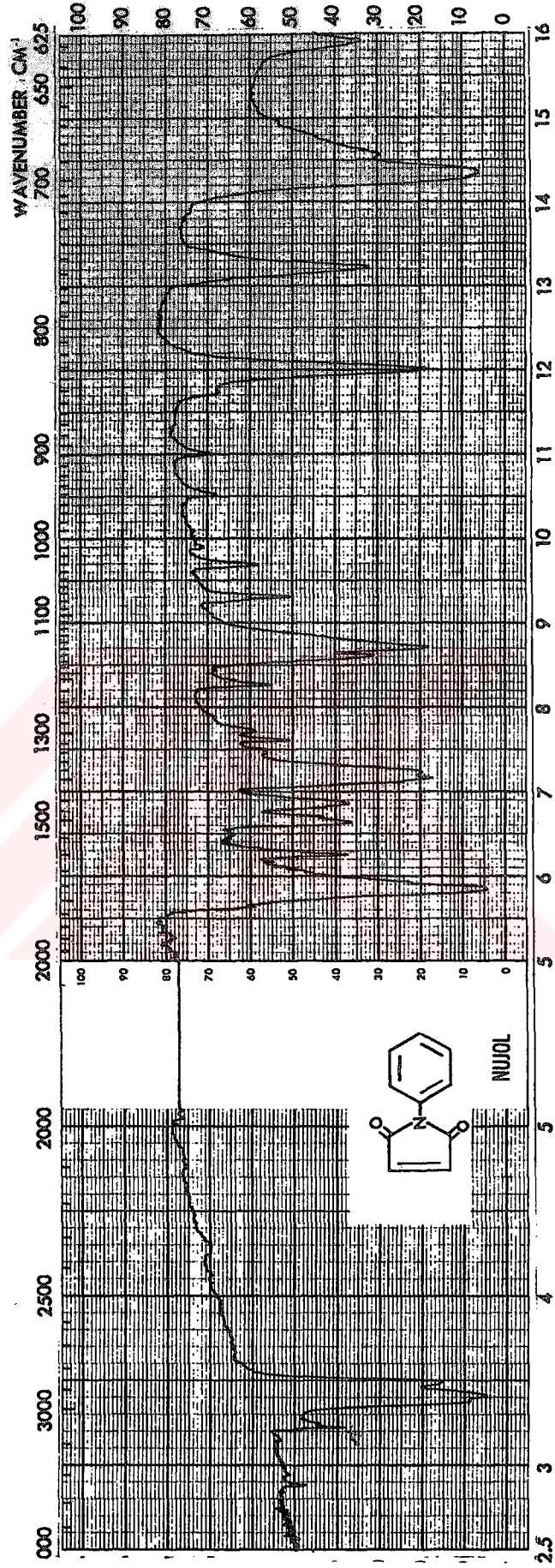
Erime Noktası	: 86 °C
Kaynama Noktası	: 163 °C
Molekül Ağırlığı	: 173.17 g/mol

5.3.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

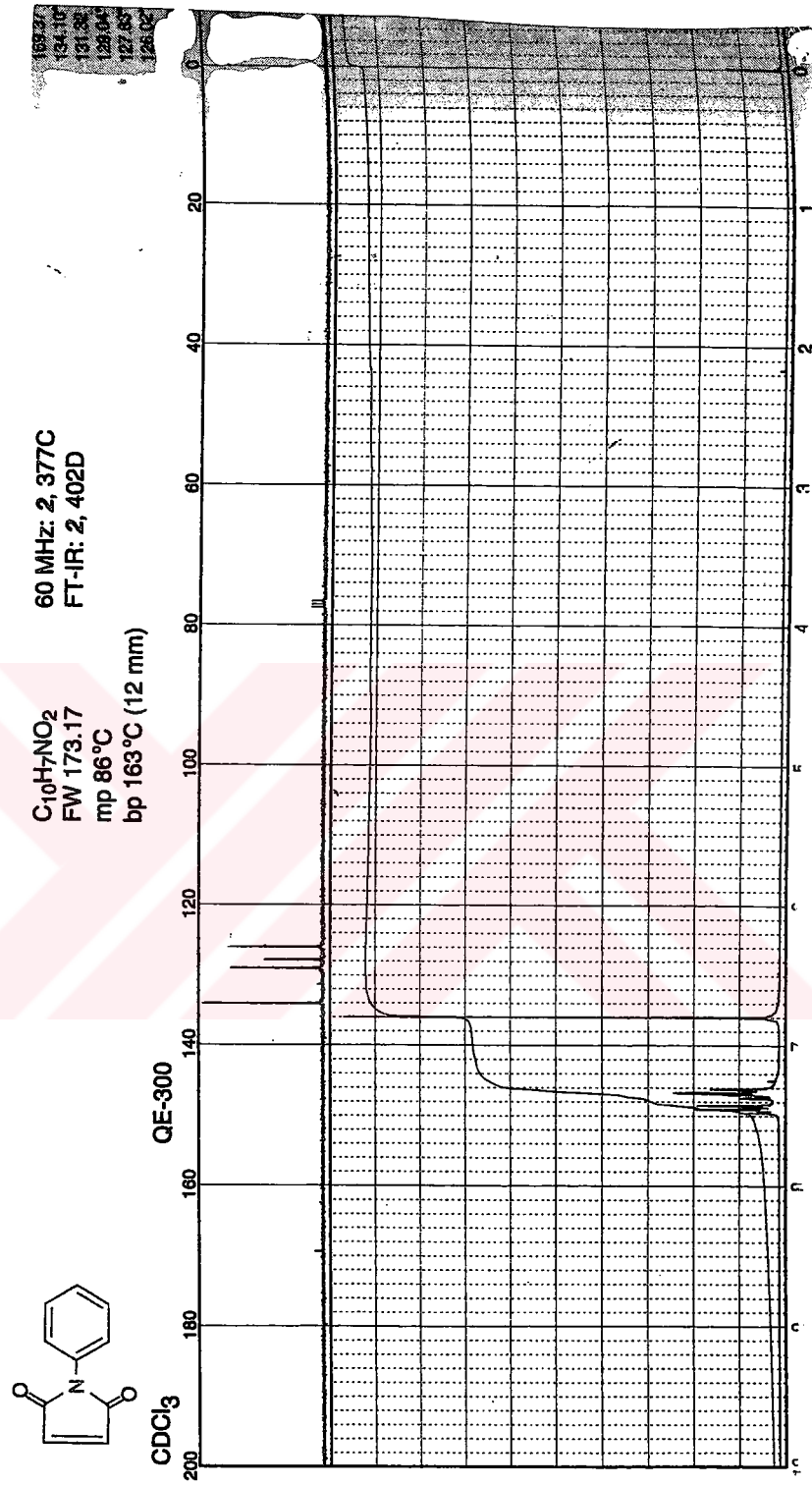
IR (Nujol) : 3015 (aromatik, =CH gerilimi), 1705 (C=O gerilimi), 1587 ve 1574 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1492, 1459, 1449 ve 1398 (metil, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1205, 1162 ve 1149 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 1075 (C—N salınımı), 854 ve 833 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 6.80 (s, 2H, alken), 7.30-7.50 (m, 5H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 126.02 (CH), 127.83 (CH), 129.04 (C), 131.32 (CH), 134.10 (CH), 169.37 (C=O) ppm.

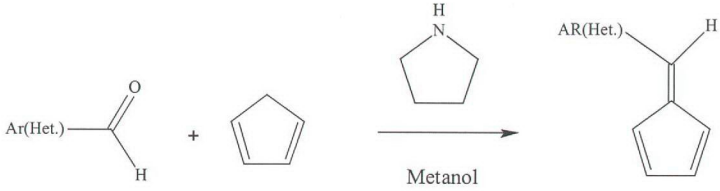


Şekil 5.11 N-Fenilmaleimide'nin IR spektrumu



Şekil 5.12 N-Fenilmaleimid'in ^{13}C NMR spektrumu

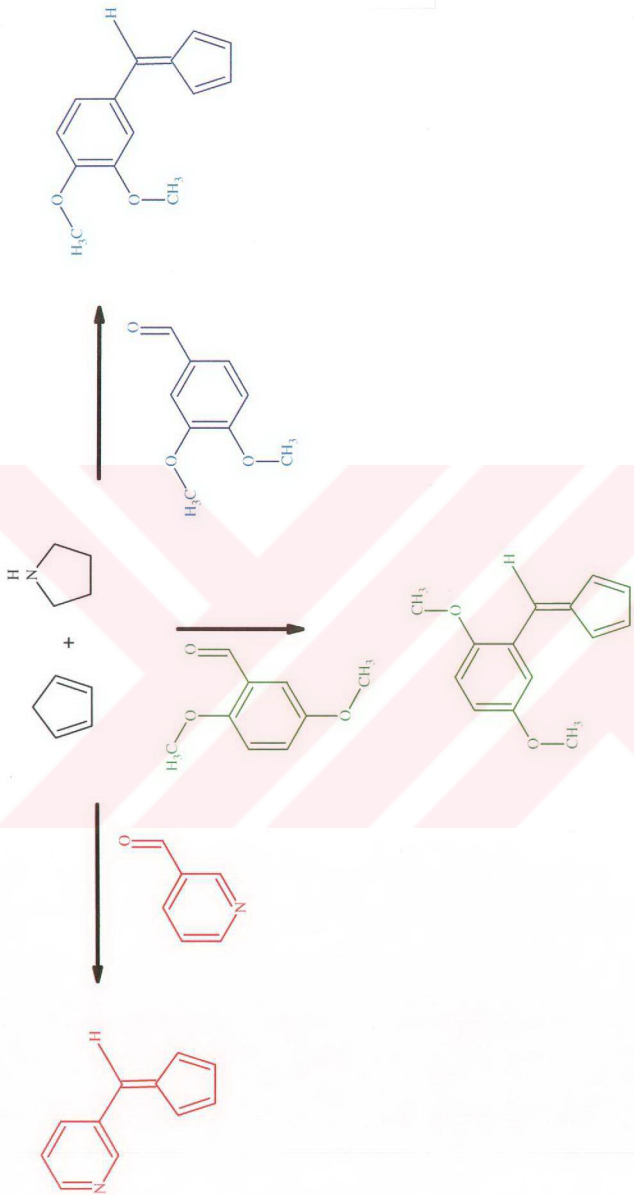
5.4 Fulvenlerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem



Metanolde (4 ml) çözülmüş aldehit (2 mmol), siklopentadien (5 mmol) ve pirolidin (3 mmol) ile azot atmosferi altında, oda sıcaklığında karıştırıldı. Baz katalizliğinde oluşan reaksiyon sonucu, pirolidini nötraleştirmek için ortama asetik asit (2 mmol) eklenerek yirmi dakika daha azot altında karıştırmaya devam edildi. Çözelti sırasıyla sodyum bikarbonatın sudaki % 10'luk çözeltisi, tuzlu su (brine) ve eterle ekstrakte edildi. Toplanan organik faz magnezyum sülfat ile kurutulurak süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Yapılan ince tabaka kromatografisi (TLC) sonucuna göre kolon kromatografisiyle (Şekil 5.13) ham fulven saflaştırıldı (Şema 5.2).

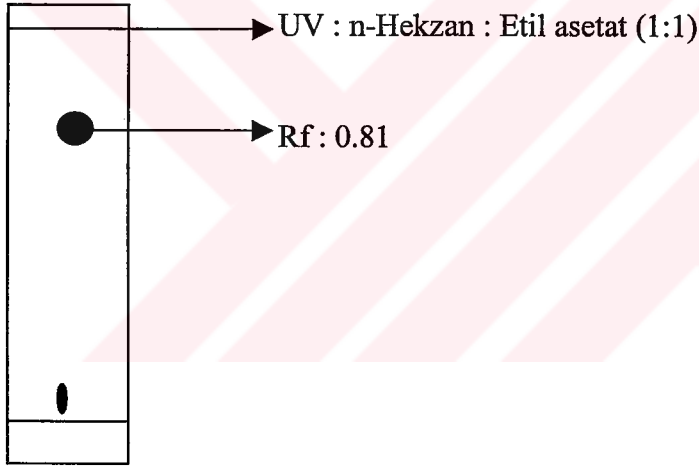
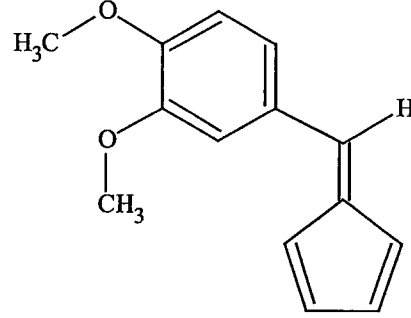


Şekil 5.13 Kolon Kromatografisi



Şema 5.2 Yeni sentezlenen fulvenler

5.4.1 4-Siklopenta-2,4-dienilidenmetil-1,2-dimetoksibenzen,
Bileşik 1, (C₁₄ H₁₄O₂)



3,4-Dimetoksibenzaldehyt'den fulvenlerin hazırlanmasındaki genel yöntemde (sayfa 65) belirtildiği şekilde reaksiyon hazırlandı. Yaklaşık olarak üç saat karışan reaksiyon sonucunda başlangıçta açık sarı olan karışım koyu kırmızı renk aldı. Asitlendirilerek onbeş dakika daha karıştırılan karışımın çekme ve kurutma işlemlerinin ardından çözücüsü uzaklaştırıldı. n-Hekzan/etil asetat (1:1) karışımından TLC kontrolü yapıldı ve kolonda saflaştırılarak izole edildi.

Koyu kırmızı kristaller, e.n. 72 °C, verim % 73.

5.4.1.1 Bileşik 1' in Spektroskopik Analiz Verileri

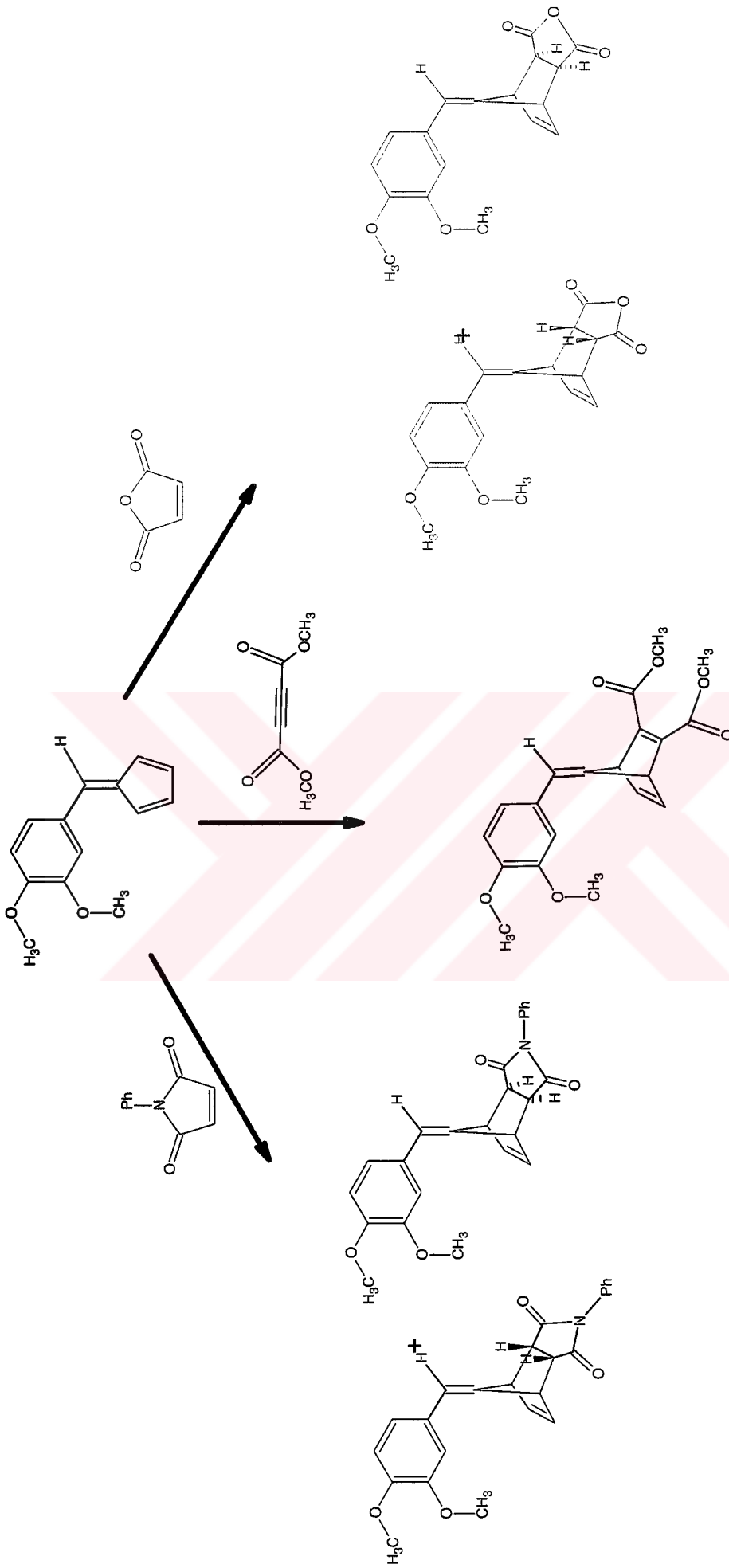
IR (KBr) : 3005 (aromatik, =CH gerilimi), 2927 ve 2851 (metil, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1615, 1595 ve 1522 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1460, 1409 ve 1337 (metil, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1255 ve 1142 (asimetric, C—O gerilimleri), 1141 ve 1017 (aromatik halka d¼zlem içi C—H eğilimleri), 811 ve 771 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, d¼zlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.93 (s, 6H, OCH_3), 6.31-6.33 (m, 1H, alken), 6.48-6.49 (m, 1H, alken), 6.64-6.75 (m, 2H, alken), 6.87-6.93 (d, 1H, CH), 7.14-7.25 (m, 3H, aromatik) ppm.

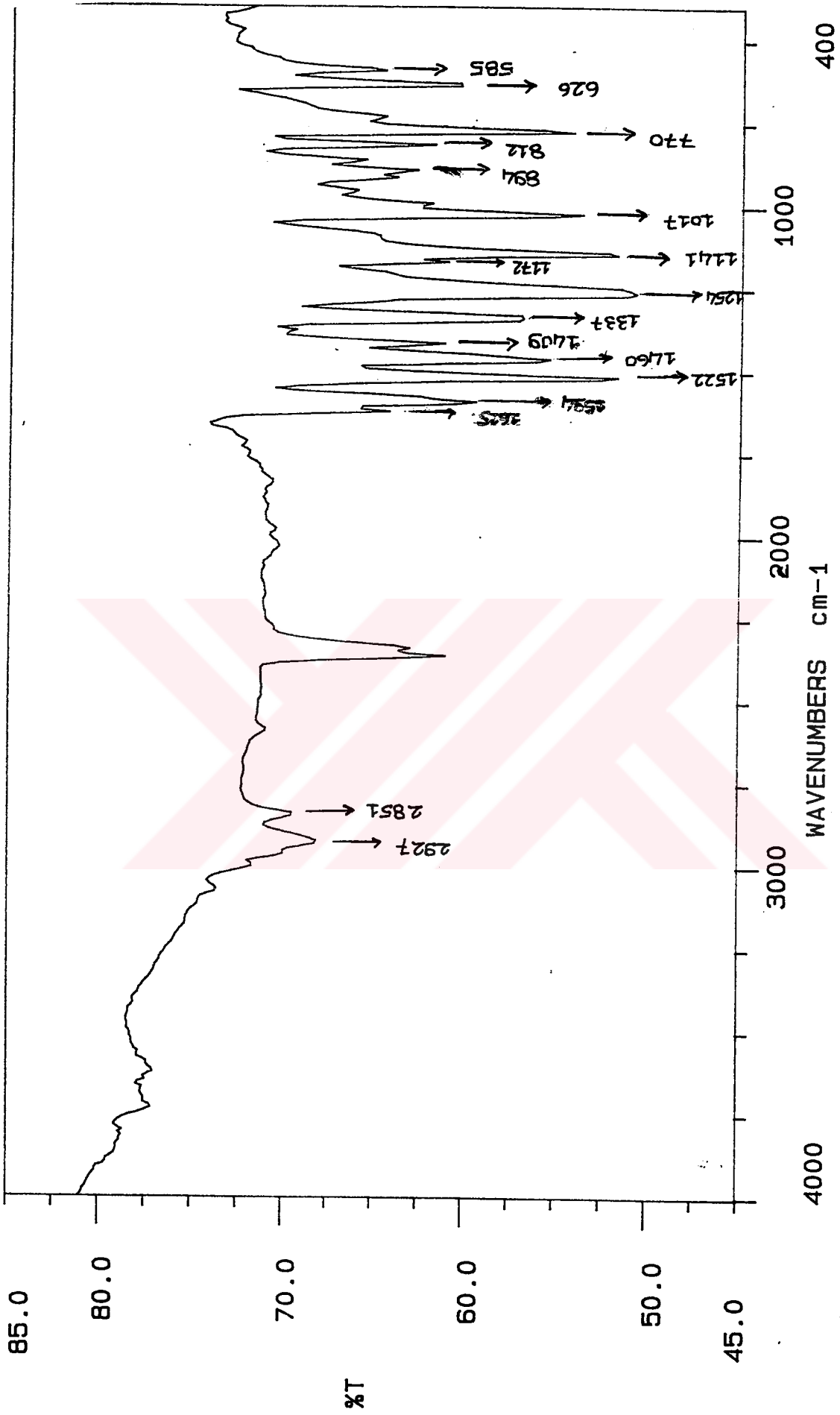
^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ 55.9 (OCH_3), 111.0 (CH), 113.1 (CH), 119.7 (CH), 124.7 (CH), 127.4 (CH), 129.8 (C), 135.0 (CH), 138.5 (CH), 145.3 (C), 149.8 (C), 150.3 (C).

GC-MS (EI, 70 ev) m/z : 214 [M^+], 199 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 183 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 171 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 152 [$\text{M}^+ - 2\text{OCH}_3$], 140, 128, 113, 102 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$], 77 [C_6H_5^+], 63, 51.

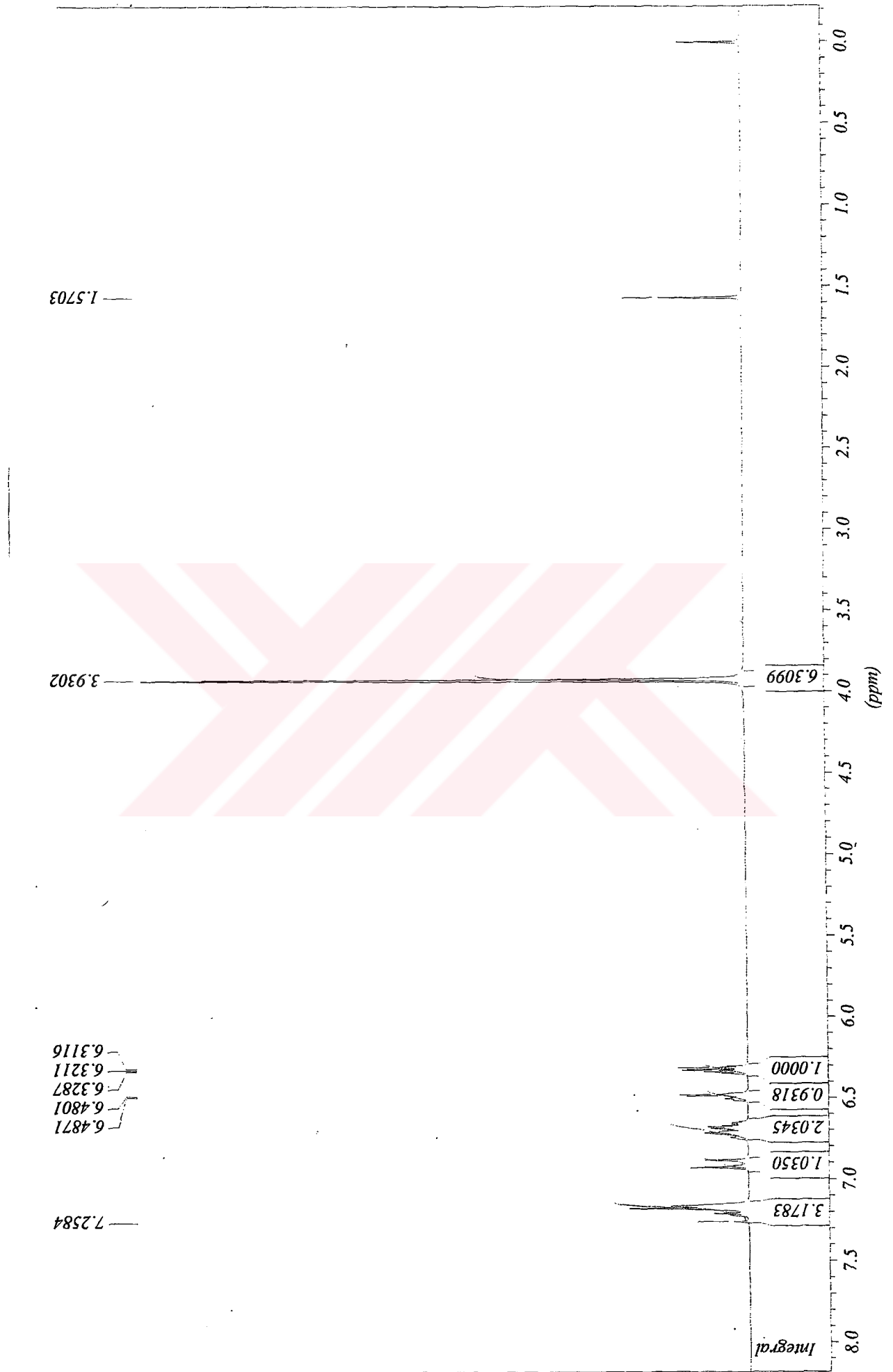
GC (Etil asetat) : 20.669 dk.



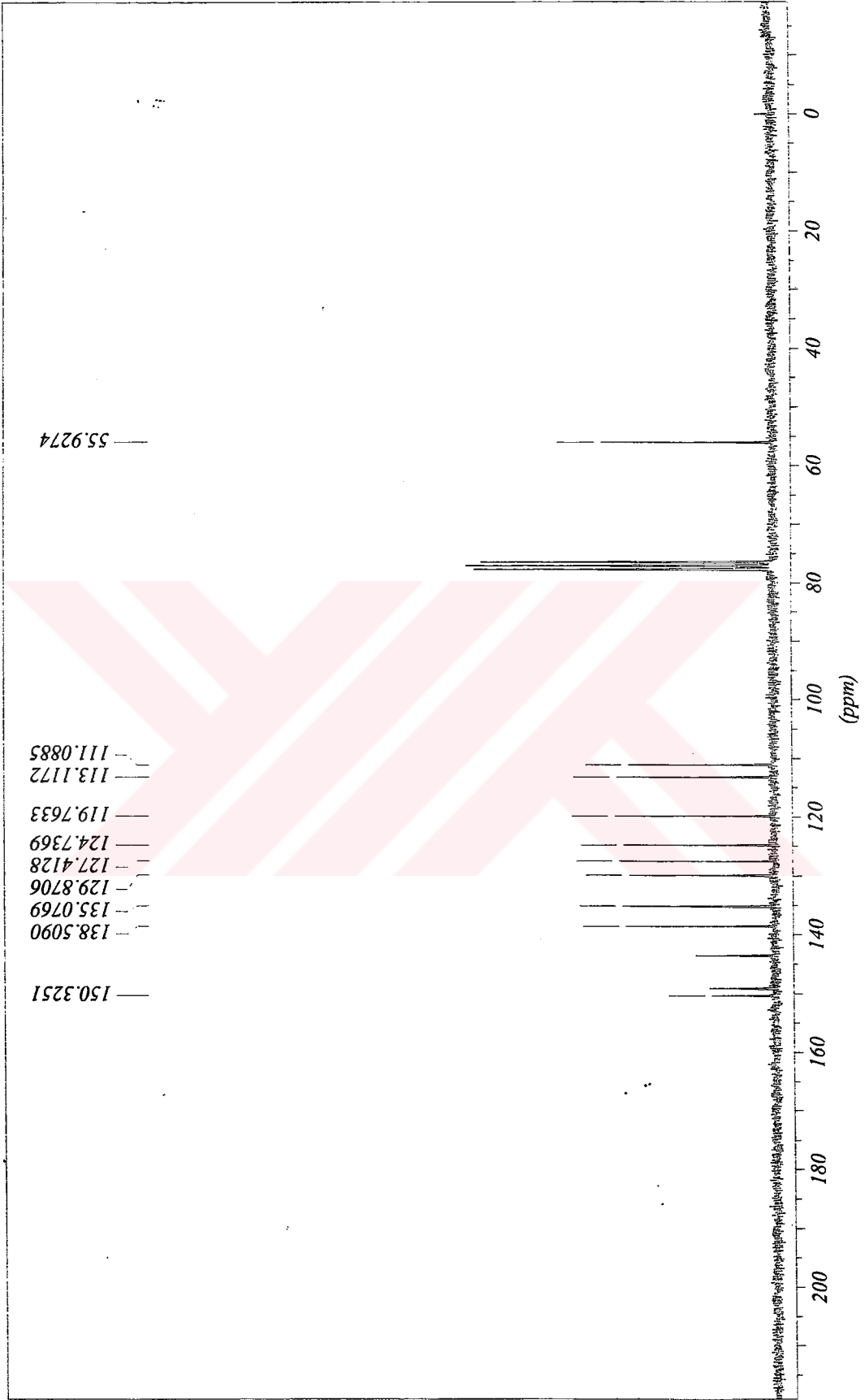
Şema 5.3 Bileşik 1'in Diels-Alder reaksiyonları



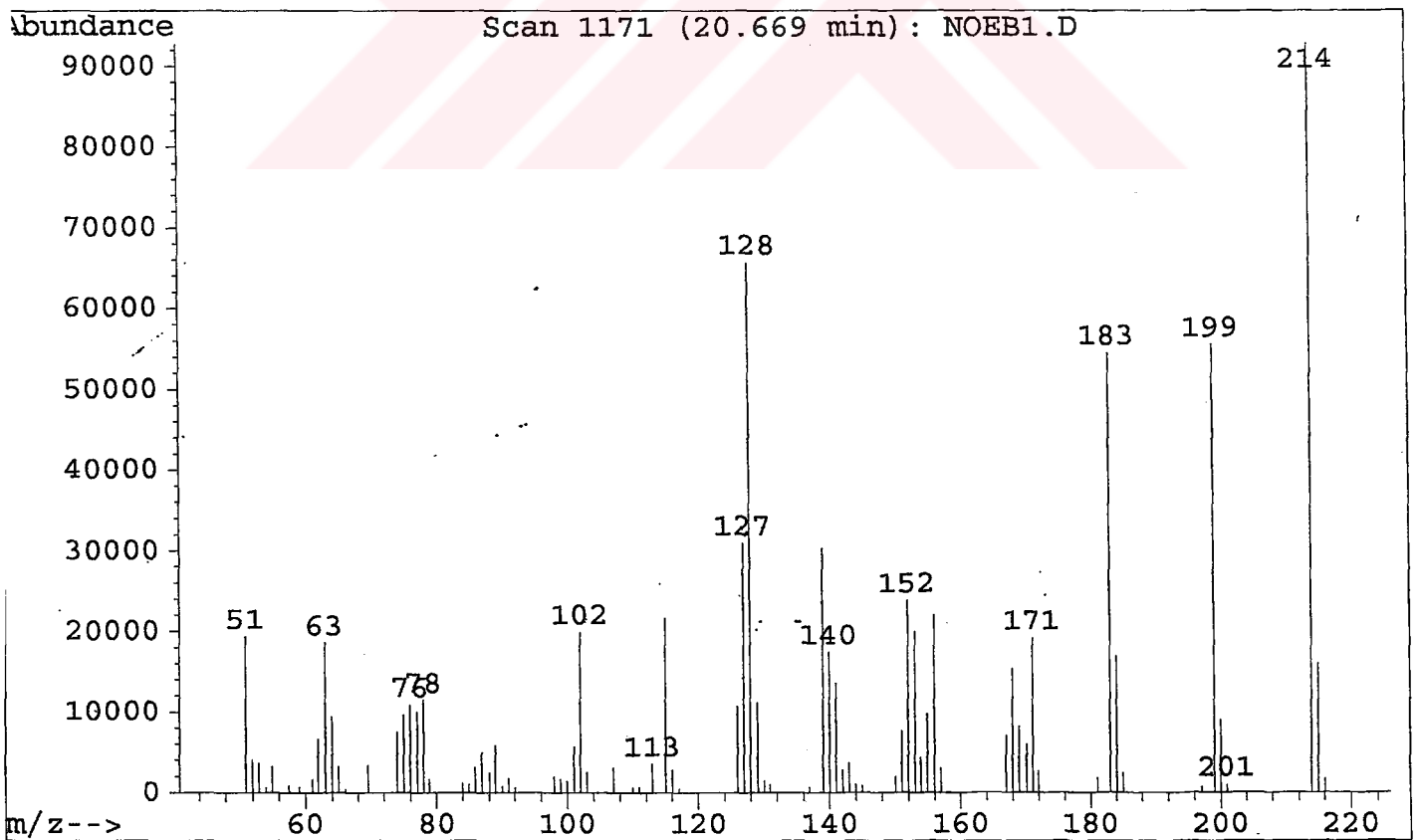
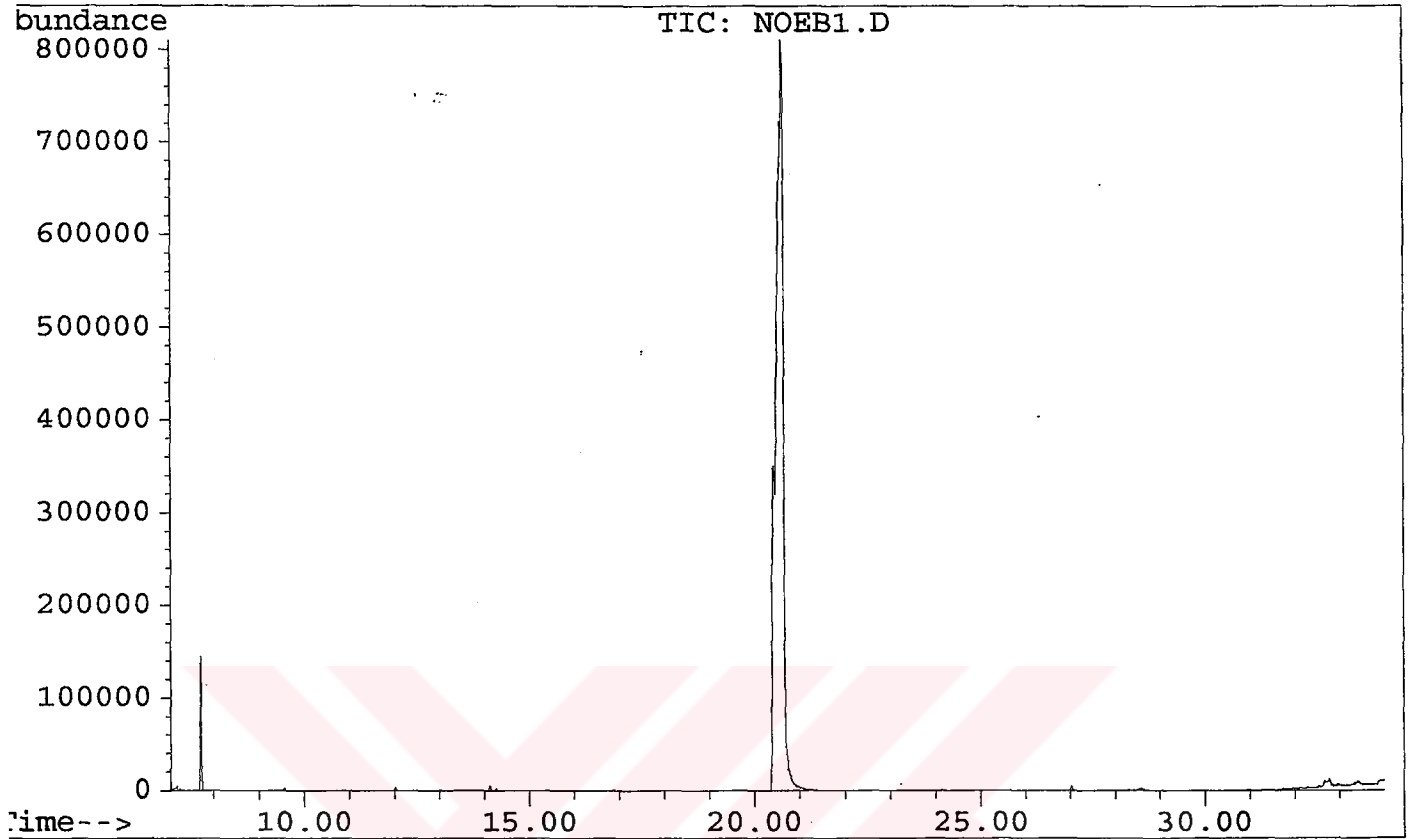
Şekil 5.14 Bileşik 1'in IR spektrumu



Şekil 15 Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu

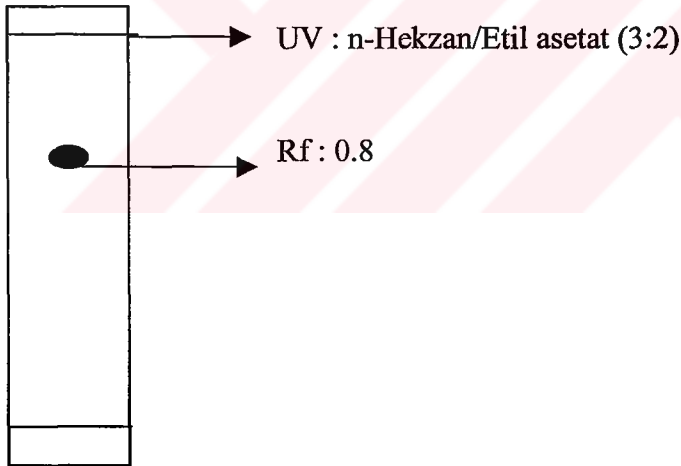
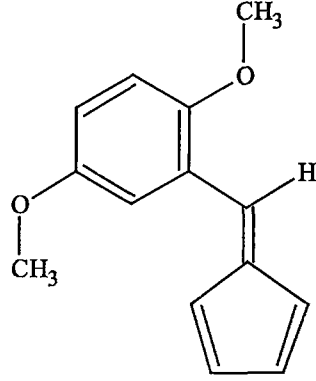


Şekil 5.16 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5.17 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu

**5.4.2 2-Siklopenta-1,4-dienilidenmetil-1,4-dimetoksibenzen,
Bileşik 2, (C₁₄H₁₄O₂)**



2,5-Dimetoksibenzaldehyt'den genel yöntemde (sayfa 65) belirtildiği şekilde hazırlanan reaksiyon, yaklaşık olarak dört saat karıştı. Başlangıçta sarı olan karışım koyu kırmızı renk aldı. Asitlendirme, çekme ve kurutma işlemlerinin ardından çözücüsü uzaklaştırılan madde n-hekzan/etil asetat (3:2) çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Kırmızı yağ , verim % 84.

5.4.2.1 Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri

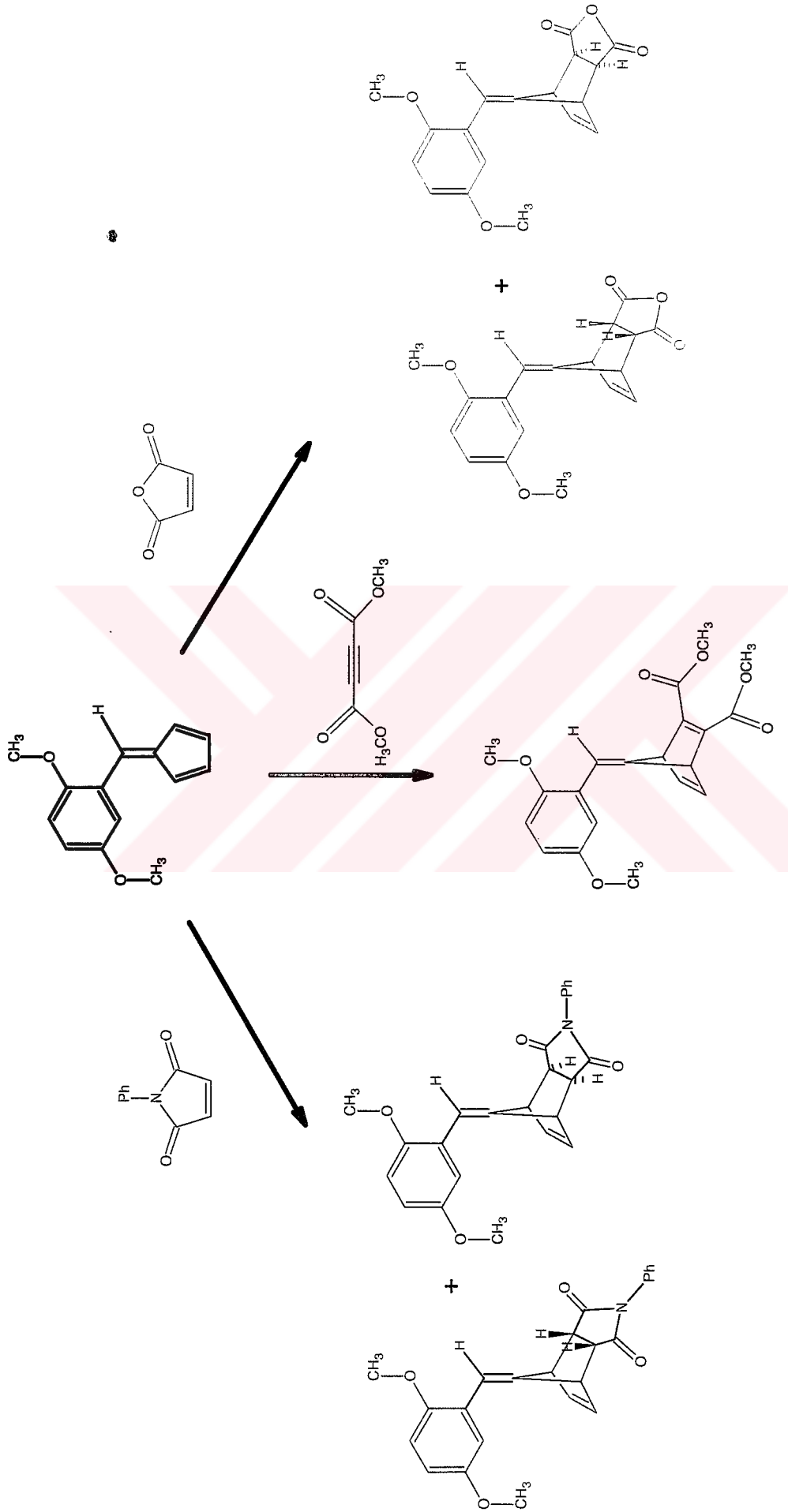
IR (KBr) : 3054 ve 3004 (aromatik, =CH gerilimleri), 2927 ve 2825 (metil, asimetric ve simetrik C—H gerilimleri), 1625 ve 1584 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1491, 1460, 1429 ve 1337 (metil, asimetric ve simetrik C—H eğilimleri), 1285 ve 1223 (asimetric, C—O gerilimleri), 1182 ve 1048 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 811 ve 760 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.76-3.83 (d, 6H, OCH_3), 6.35-6.38 (m, 1H, alken), 6.51-6.54 (m, 1H, alken), 6.65-6.66 (m, 2H, alken), 6.82-7.53 (m, 4H, aromatik ve CH) ppm.

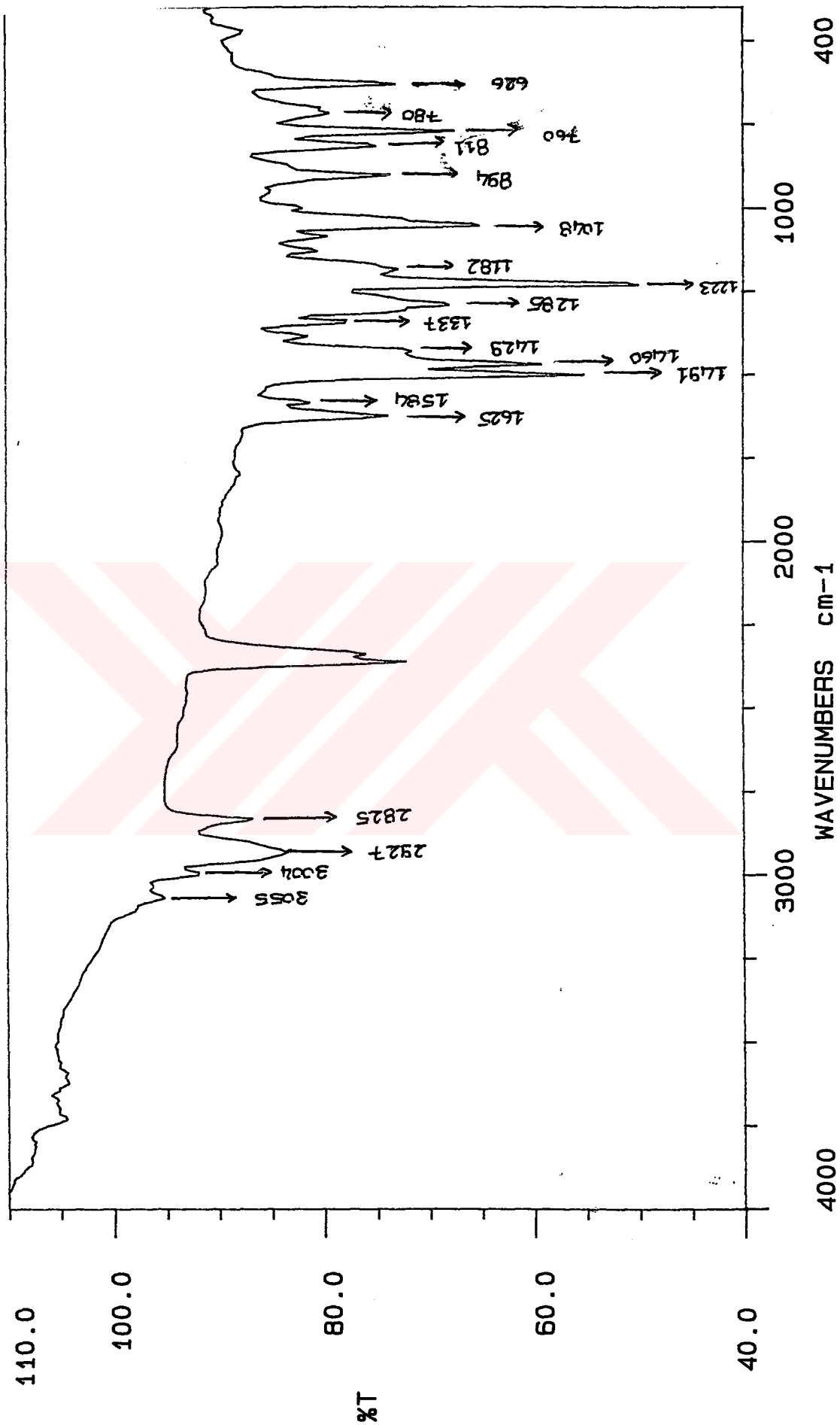
GC-MS (EI, 70 ev) m/z : 214 [M^+], 199 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 184 [$\text{M}^+ - 2\text{CH}_3$], 183 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 168, 156 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$], 149 [$\text{M}^+ + 1 - \text{C}_6\text{H}_5$], 128, 102 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$], 77 [C_6H_5^+].

GC (Etil asetat) : 19.619 dk.

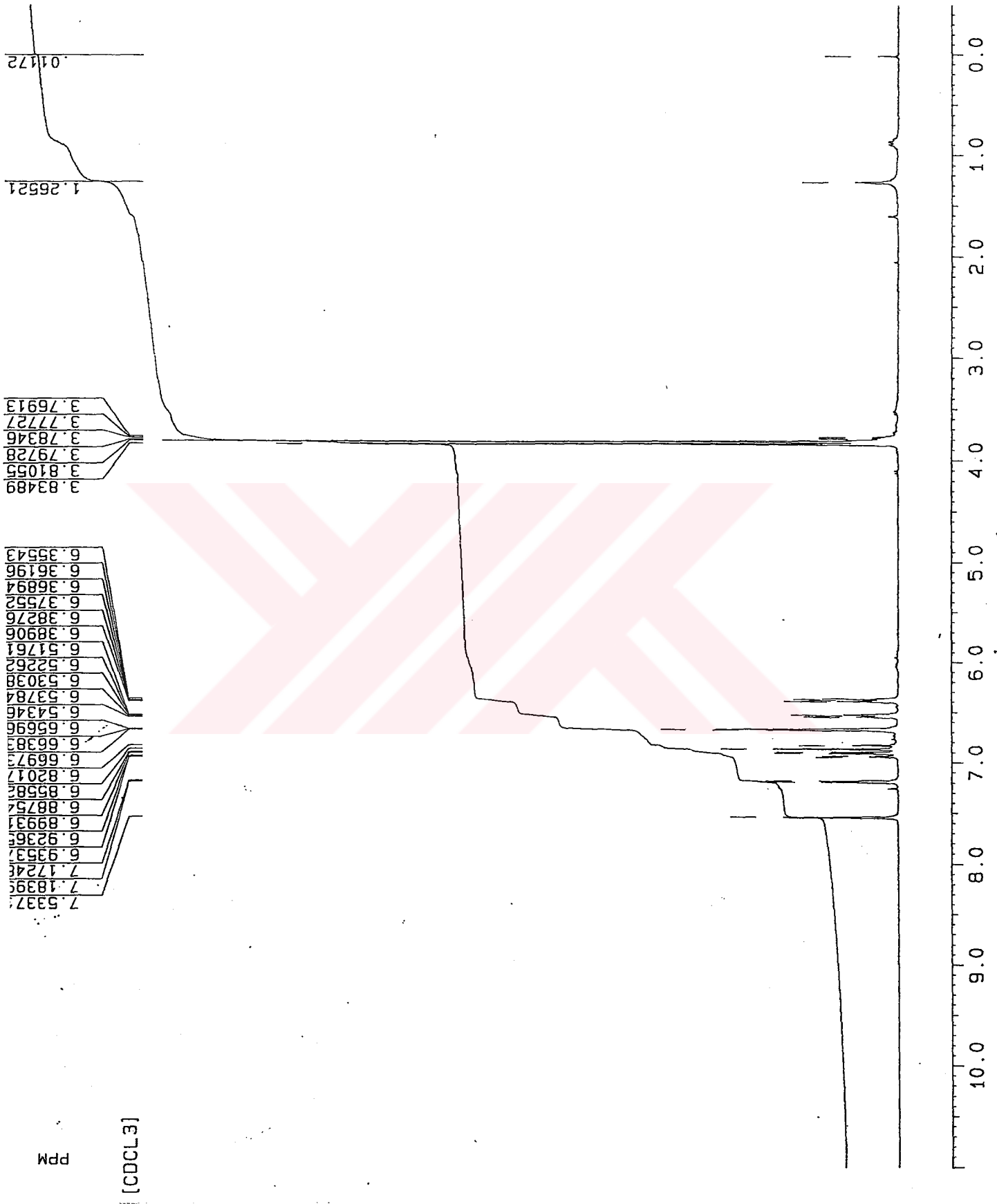




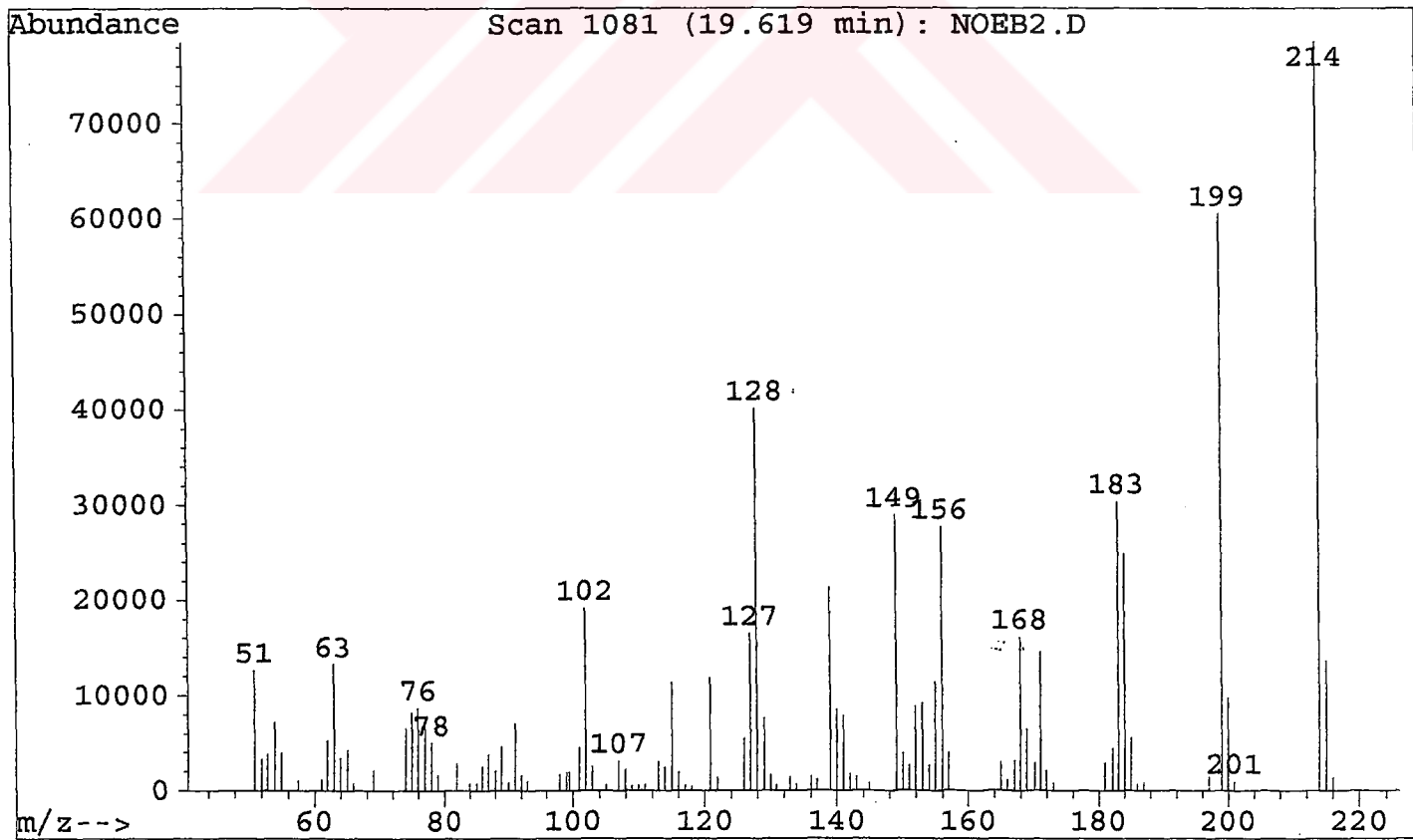
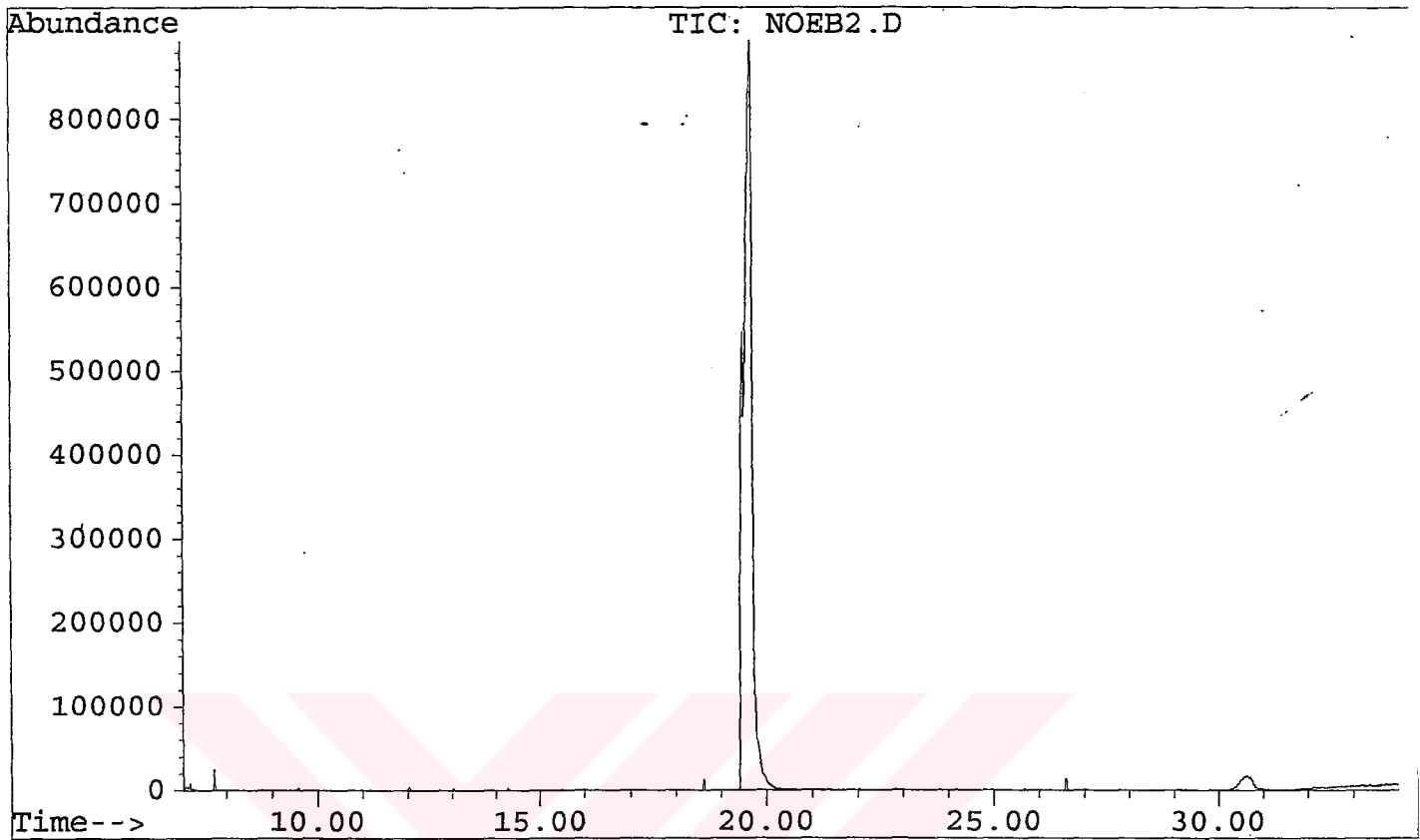
Şema 5.4 Bileşik 2'nin Diels-Alder reaksiyonları



Şekil 5.18 Bileşik 2'nin IR spektrumu

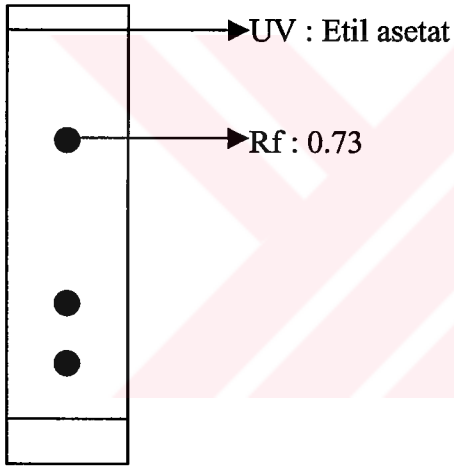
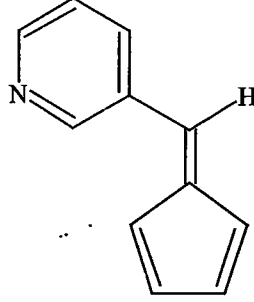


Saklı 5 10 Rilesik 2' nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.20 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu

**5.4.3 3-Siklopenta-2,4-dienilidenmetilpiridin,
Bileşik 3, (C₁₁H₉N)**



Pridin-3-aldehit'den fulven hazırlama yönteminde (sayfa 65) belirtildiği şekilde yapılan reaksiyon, azot atmosferi altında beş saat karıştırıldı. Başlangıçta sarı olan karışım bu süre sonunda kırmızı siyah oldu. Fulvenin oluşumu TLC kontrolü ile gözlendi. Daha önce sentezlenen iki fulvenden farklı olarak, asitlendirme işleminin ardından yapılan çekme işleminde, dietil eter yerine maddenin daha iyi çözündüğü kloroform kullanıldı. Kurutma işleminden sonra çözücüsü uzaklaştırılan madde etil asetat ile hazırlanan kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Oldukça kararsız bu fulvenin NMR spektrumu kolonda saflaştırma işleminin hemen ardından alındı.

Siyah kırmızı yağ, verim % 35.

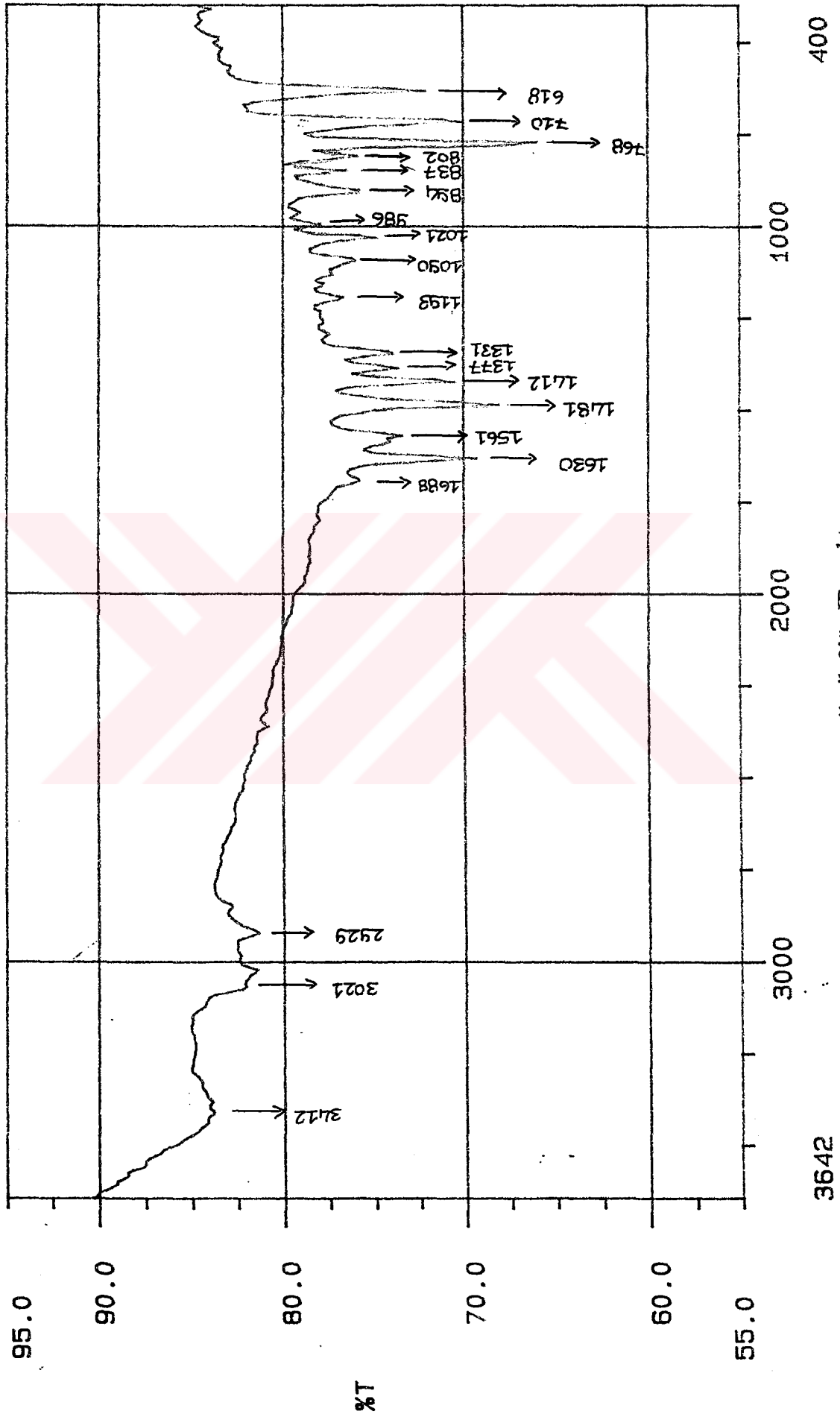
5.4.3.1 Bileşik 3' ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3021 (aromatik, =CH gerilimi), 2929 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimi), 1630 ve 1561 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1481, 1412, 1377 ve 1331 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 768 ve 710 (meta substitue halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 6.14-6.59 (m, 4H, alken), 6.61-8.89 (m, 5H, aromatik ve CH) ppm.

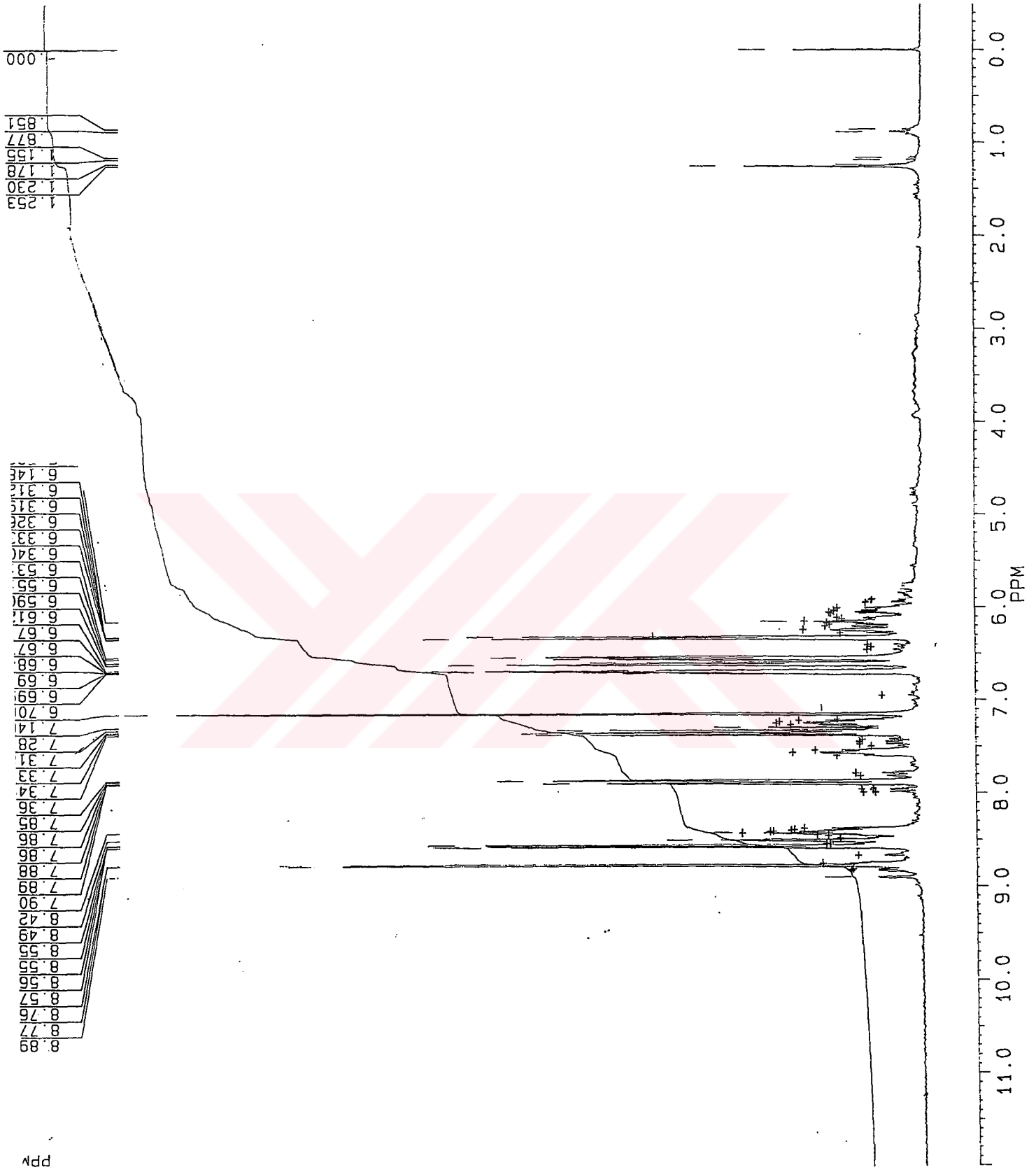
GC-MS (EI, 70 ev) m/z : 155 (M^+), 154 (M^+-1), 140, 127 ($\text{M}^+-\text{CH}_2=\text{CH}_2$), 102, 89 (155 – siklopentadien), 77 (M^+ -piridin), 63, 51.



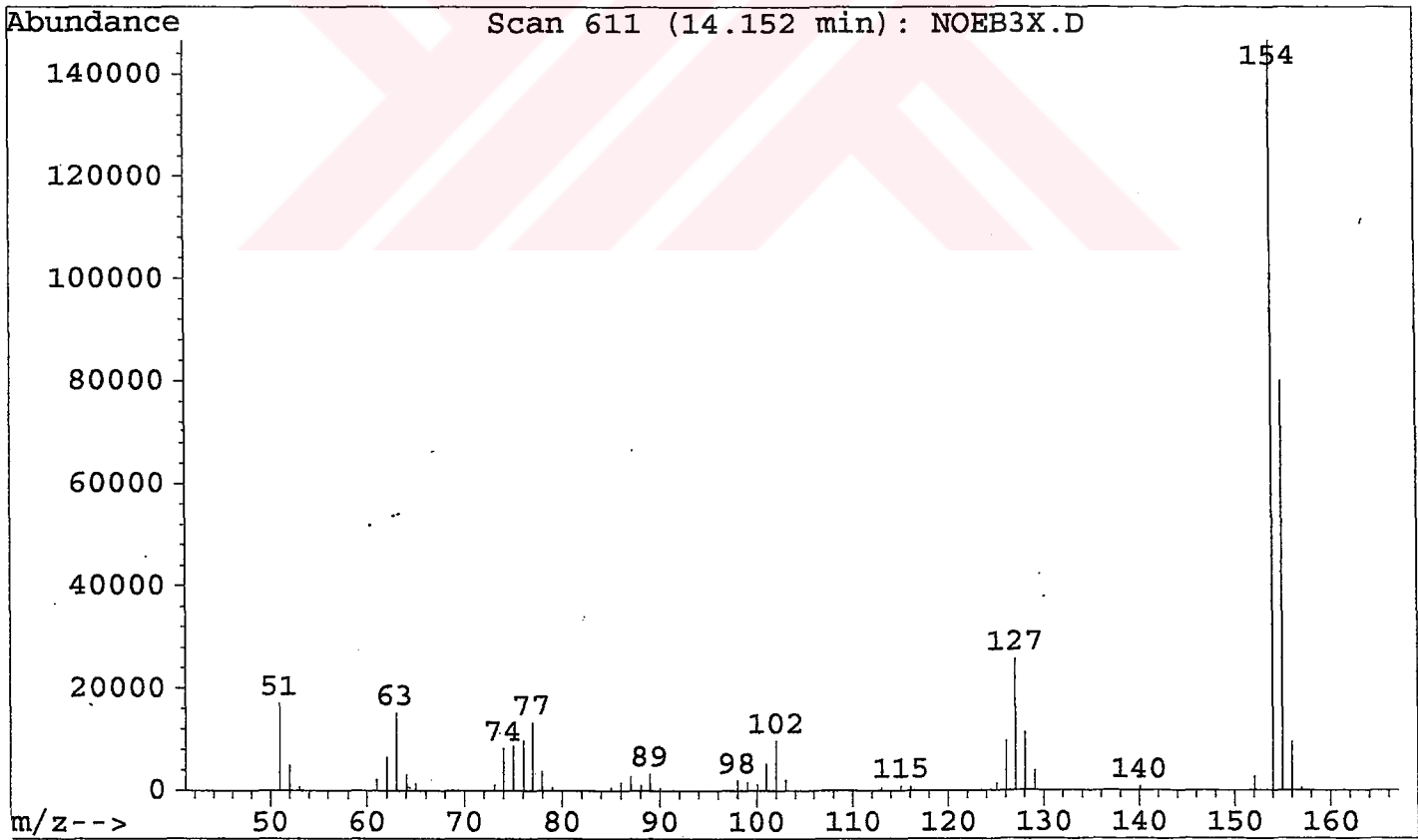
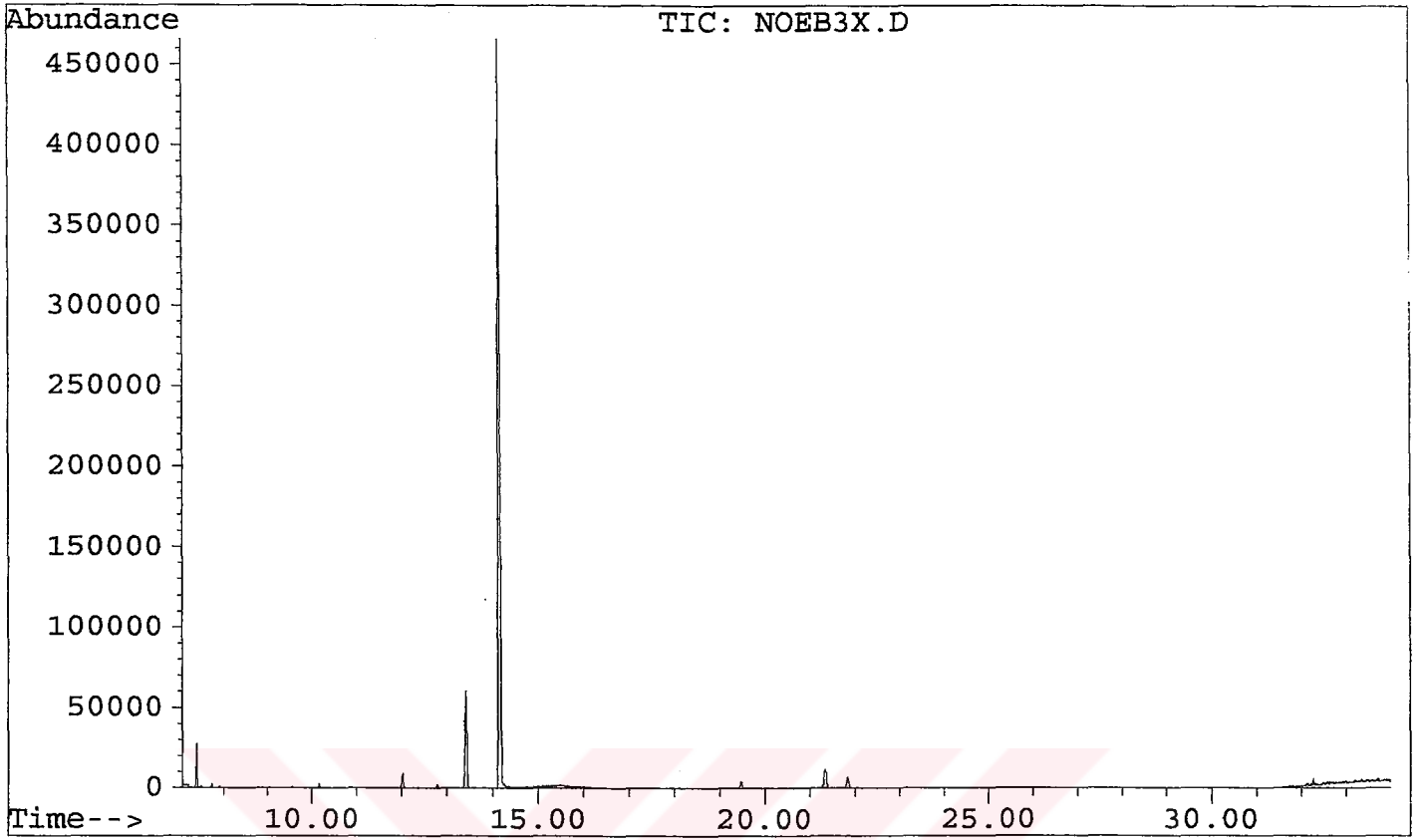


Şekil 5.21 Bileşik 3'ün IR spektrumu

3642

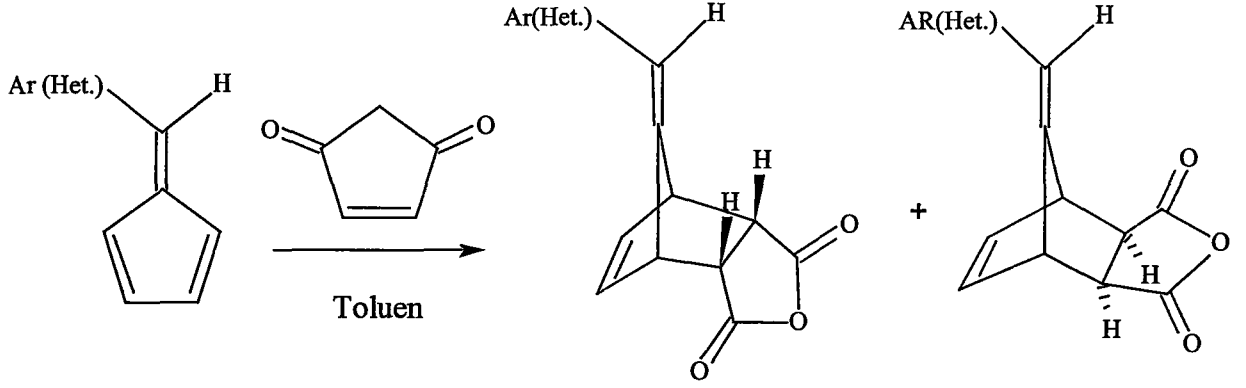


Şekil 5.22 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu



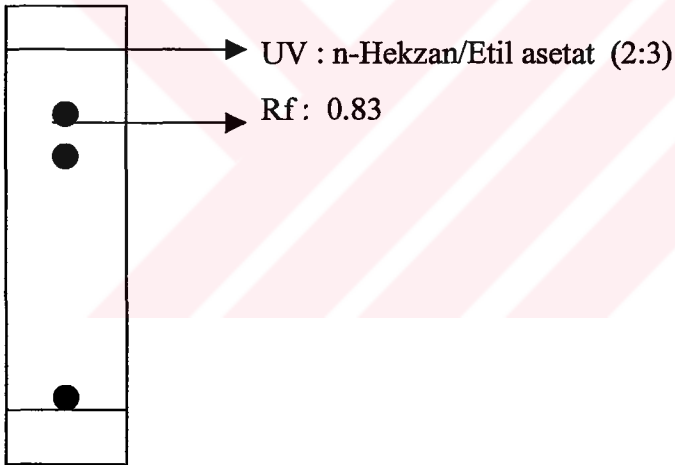
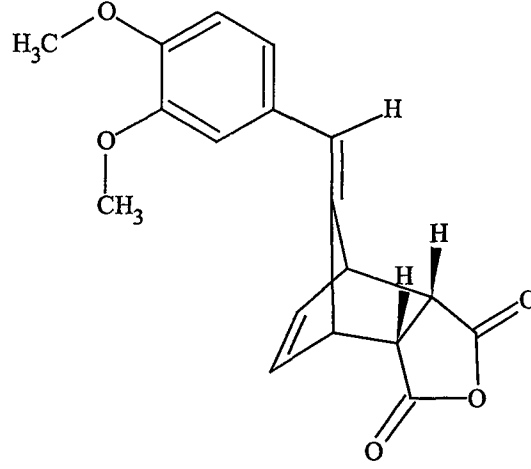
Şekil 5.23 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu

5.5 Fulvenlerin Maleik Anhidrit ile Diels-Alder Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem



Susuz toluende (5ml) çözülmüş fulven (0.83 mmol), toluende (5 ml) çözülmüş Maleik anhidrit (1.2 mmol) ile azot atmosferi altında, buz banyosunda karıştırıldı. TLC kontrolü ile izomerlerin oluşumu tamamlanana dek reaksiyona devam edildi. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Oluşan yeni bileşikler birbirlerinden ayırabilmek için çözücü karışımları denenerek, uygun bulunan oranlardaki çözücülerle hazırlanan kolon kromatografisinde endo- ve ekzo-ürünler saflaştırılarak birbirlerinden ayrıldı (Şema 5.3 ve 5.4).

**5.5.1 endo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,
Bileşik 4, (C₁₈H₁₆O₅)**



Bileşik 1 ile Maleik anhidritin Diels-Alder reaksiyonu, genel yöntemde (sayfa 85) belirtildiği şekilde kırksekiz saat karıştırılarak hazırlandı. Başlangıçta turuncu olan madde açık sarıya döndü. Reaksiyon sonucu n-hekzan/etil asetat (2:3) çözücü karışımı ile TLC kontrolü yapıldı ve birbirine yakın iki spot gözlemlendi. Çözücüsü uzaklaştırılan izomerler kolon kromatografisi ile birbirlerinden ayrılarak saflaştırıldı.

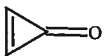
Sarı kristaller, e.n. 40 °C, verim % 52.

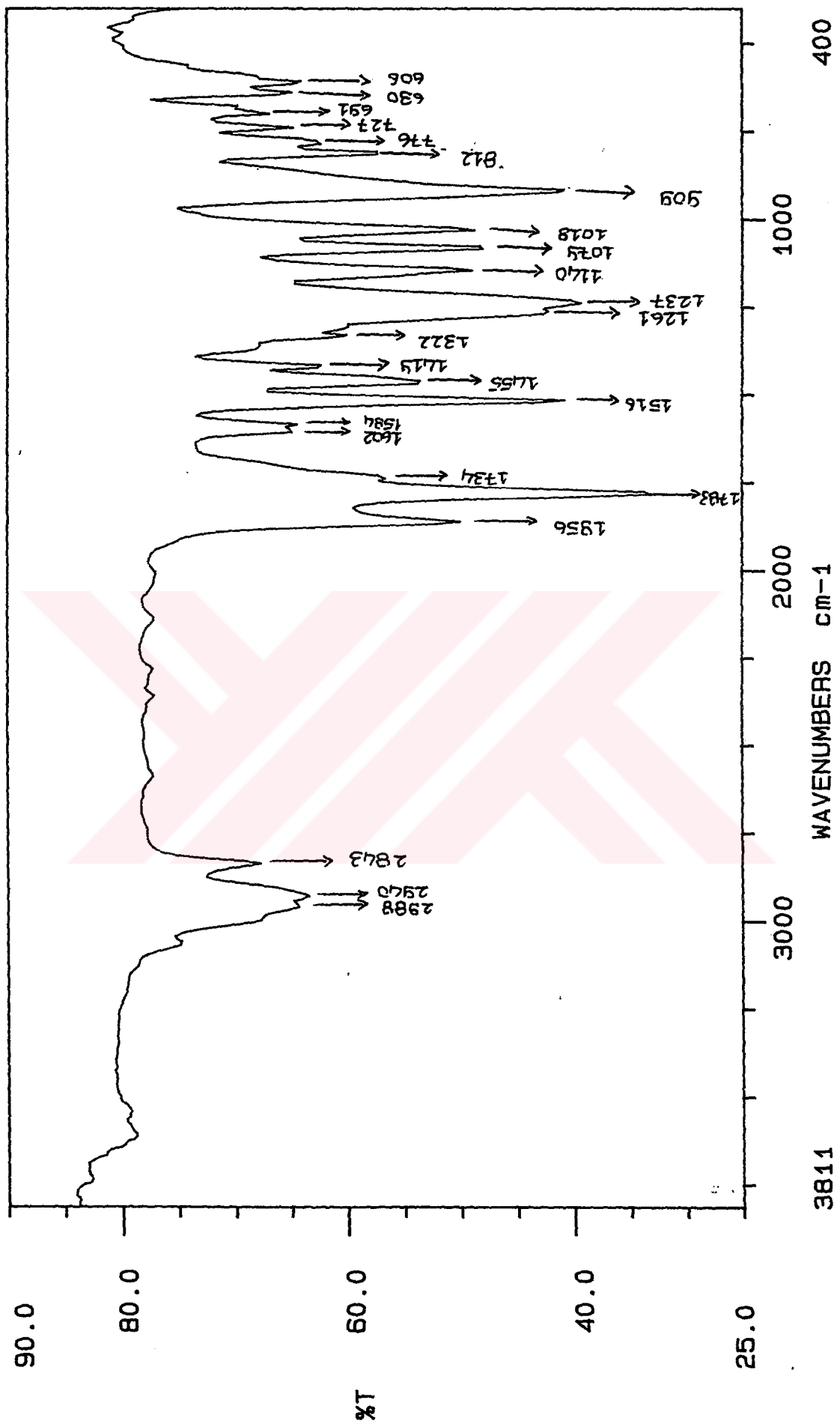
5.5.1.1 Bileşik 4' ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3012 ve 3005 (aromatik, =CH gerilimleri), 2988, 2940 ve 2843 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1856 ve 1783 (C=O gerilimleri), 1602, 1589 ve 1516 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1455, 1419 ve 1322 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1261 ve 1237 (asimetric, C—O gerilimleri), 1140,1079 ve 1018 (aromatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri), 812 ve 776 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimi) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.65-3.67 (t, 2H, CH), 3.77 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 4.3 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.81 (s, 1H, CH), 6.51-6.56 (m, 2H, =CH), 6.67-6.85 (m, 3H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 45.0 (CH), 46.54 (CH), 46.60 (CH), 50.16 (CH), 56.35 (OCH_3), 56.31 (OCH_3), 111.61 (CH), 120.88 (CH), 128.64 (C), 135.89 (CH), 136.49 (CH), 136.94 (C), 148.84(C), 152.25 (C), 164.57 (C=O), 170.79 (C=O).

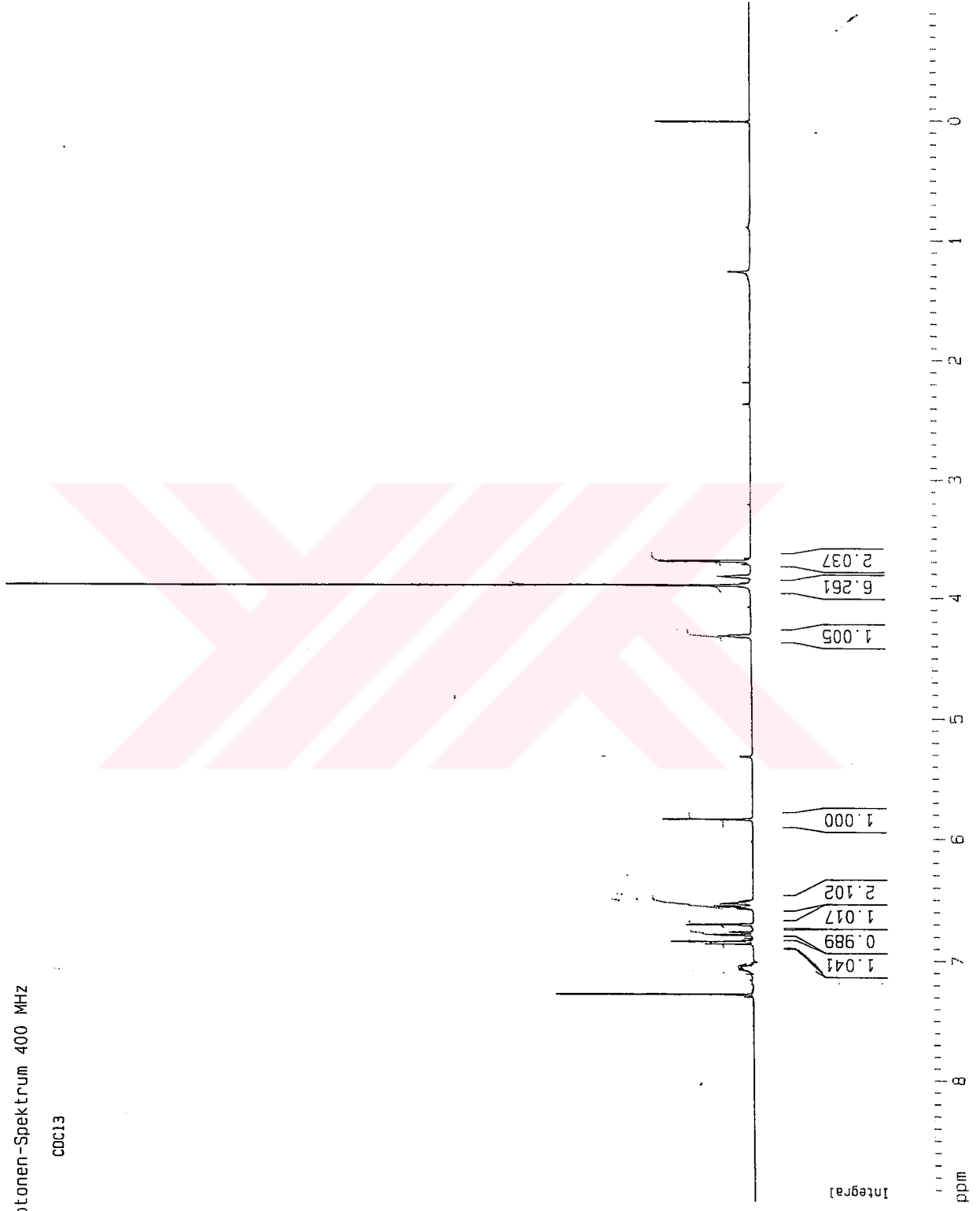
MS (EI, 70 ev) m/z : 312 [M^+], 214 [M^+ - maleik anhidrit], 284 [M^+ - CO], 239 [M^+ +1 - CO_2], 214 [fulven], 183 [fulven- OCH_3], 152 [fulven- 2OCH_3], 77 [C_6H_5^+], 54 [].



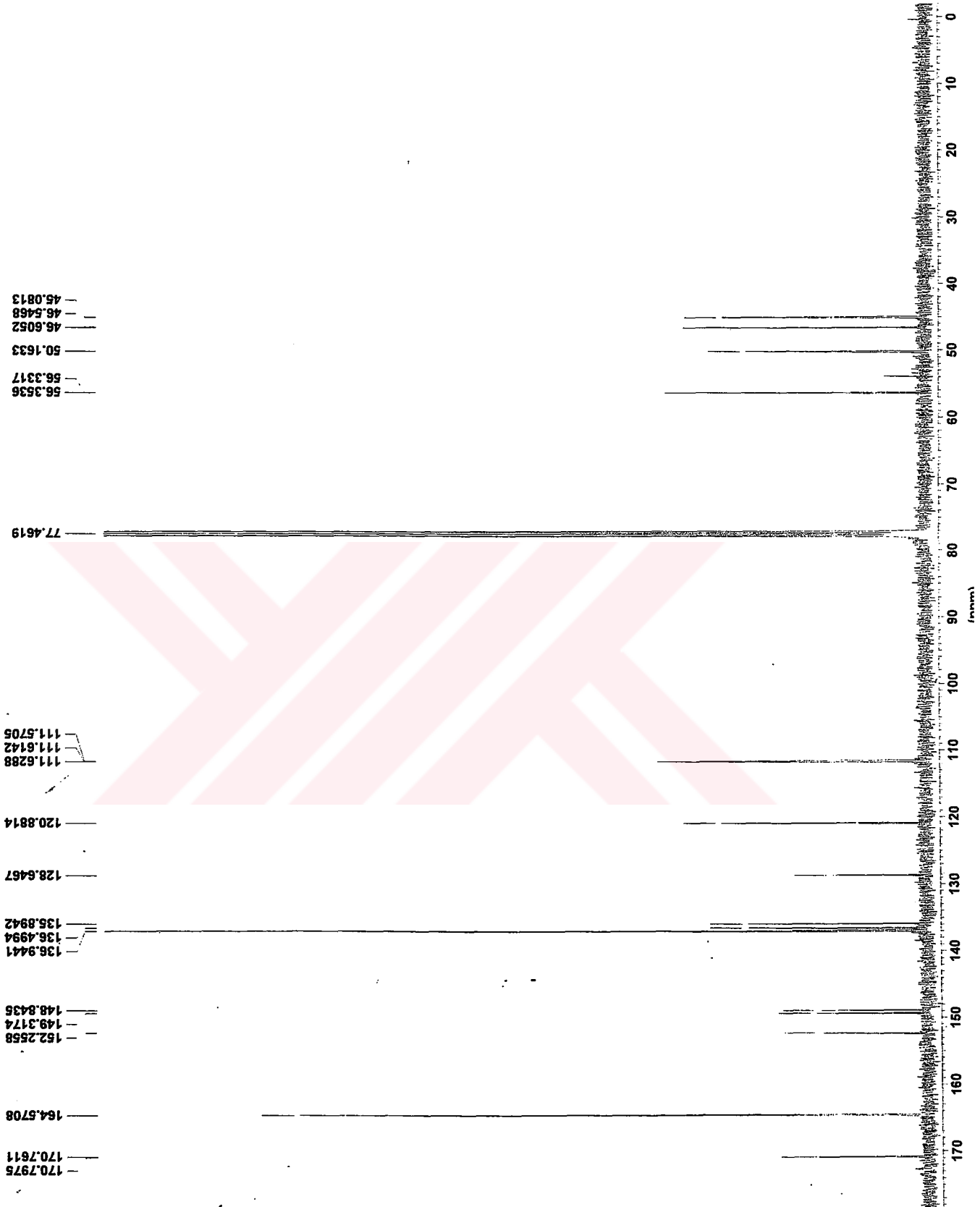
Şekil 5.24 Bileşik 4'ün IR spektrumu

Protonen-Spektrum 400 MHz

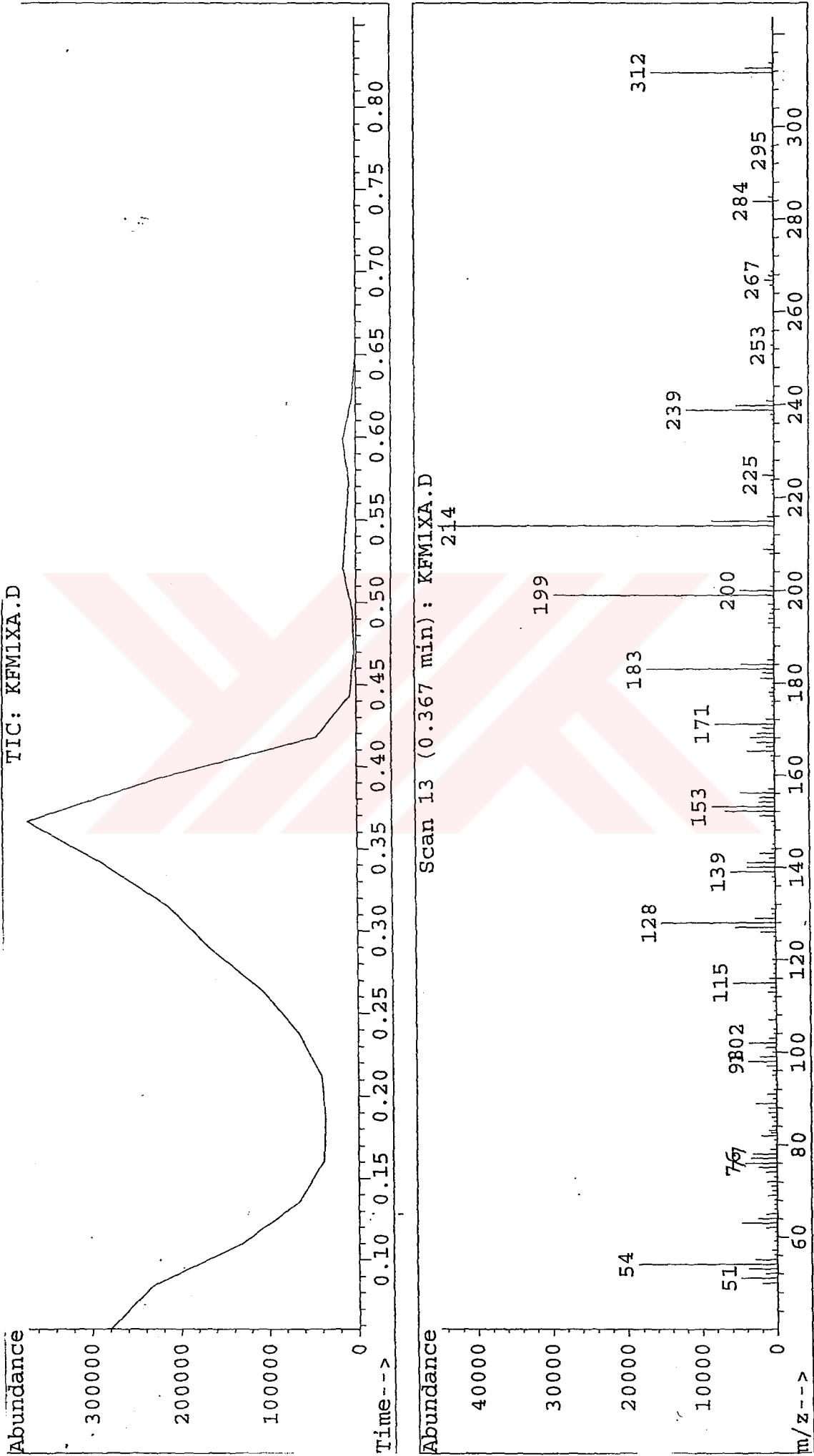
CCl₃



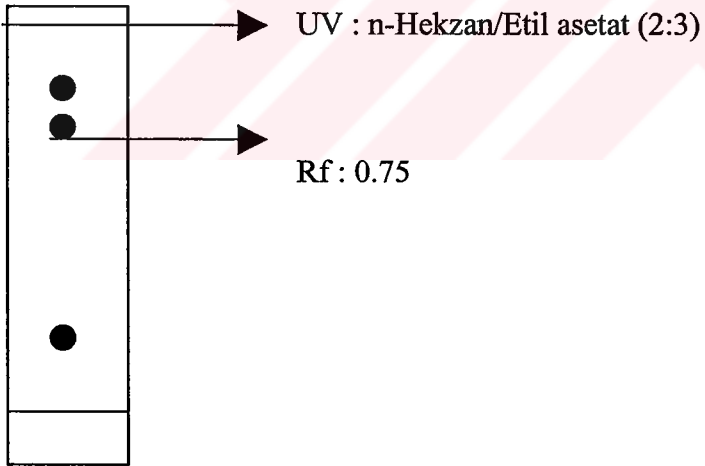
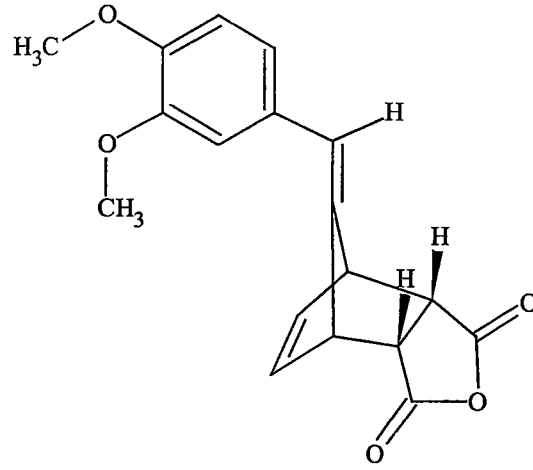
Şekil 5.25 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.26 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5.27 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu

Bileşik 5, (C₁₈H₁₆O₅)


Sarı yağ, verim % 26.

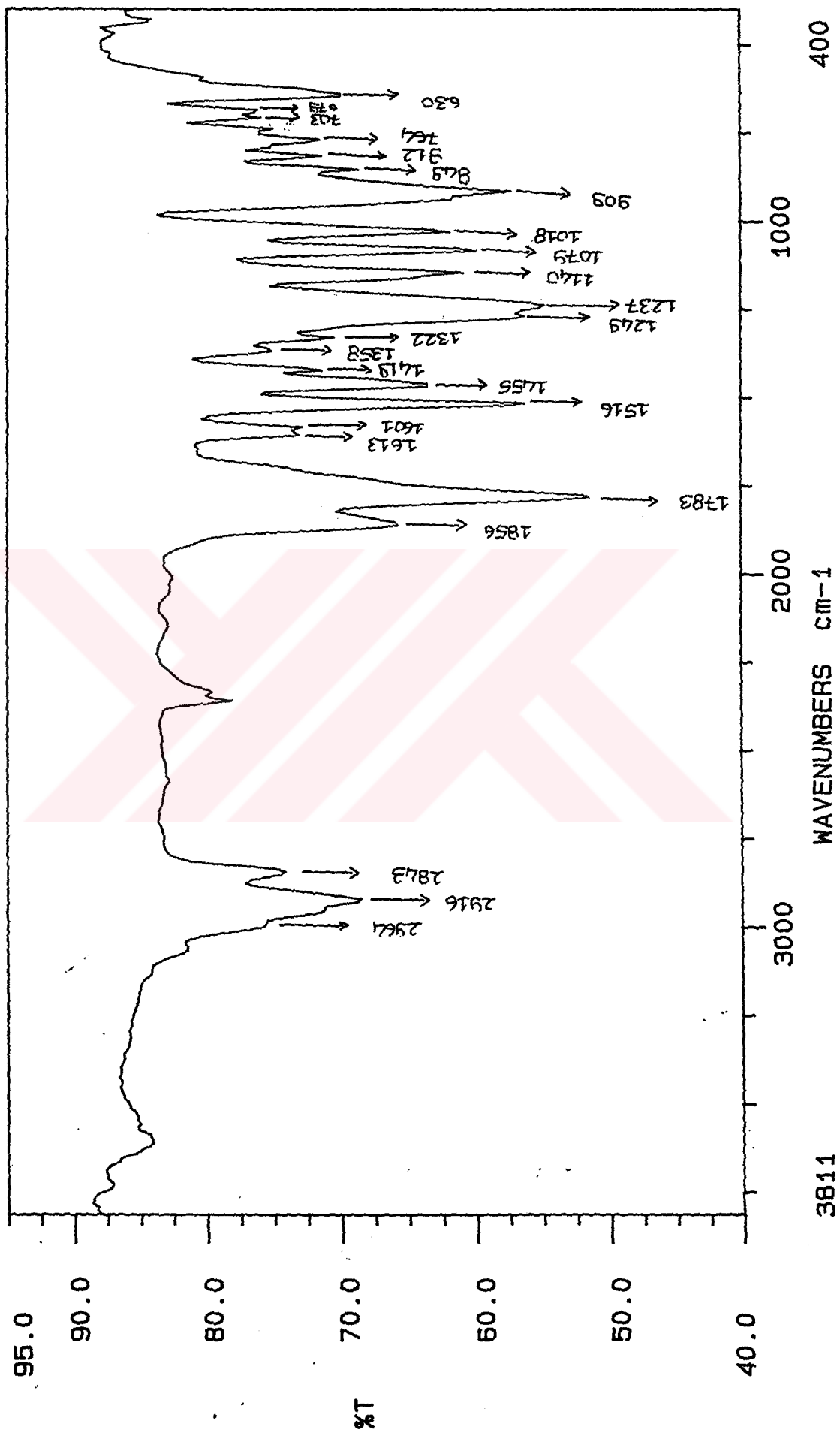
5.5.2.1 Bileşik 5' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3005 (aromatik, =CH gerilimi), 2964, 2916 ve 2843 (alifatik, asimetrik ve simetrik C—H gerilimleri), 1856 ve 1783 (C=O gerilimleri), 1613 ve 1516 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1455, 1419, 1358 ve 1322 (alifatik, asimetrik ve simetrik C—H eğilimleri), 1249 ve 1237 (asimetrik, C—O gerilimleri), 1140, 1080 ve 1018 (aromatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri), 909.6 ve 848 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.71 (t, 2H, CH), 3.78 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 3.85-3.88, (d, 6H, OCH_3), 4.23 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 6.0 (s, 1H, CH), 6.51-6.54 (m, 2H, alken), 6.70-6.81 (m, 3H, aromatik) ppm.

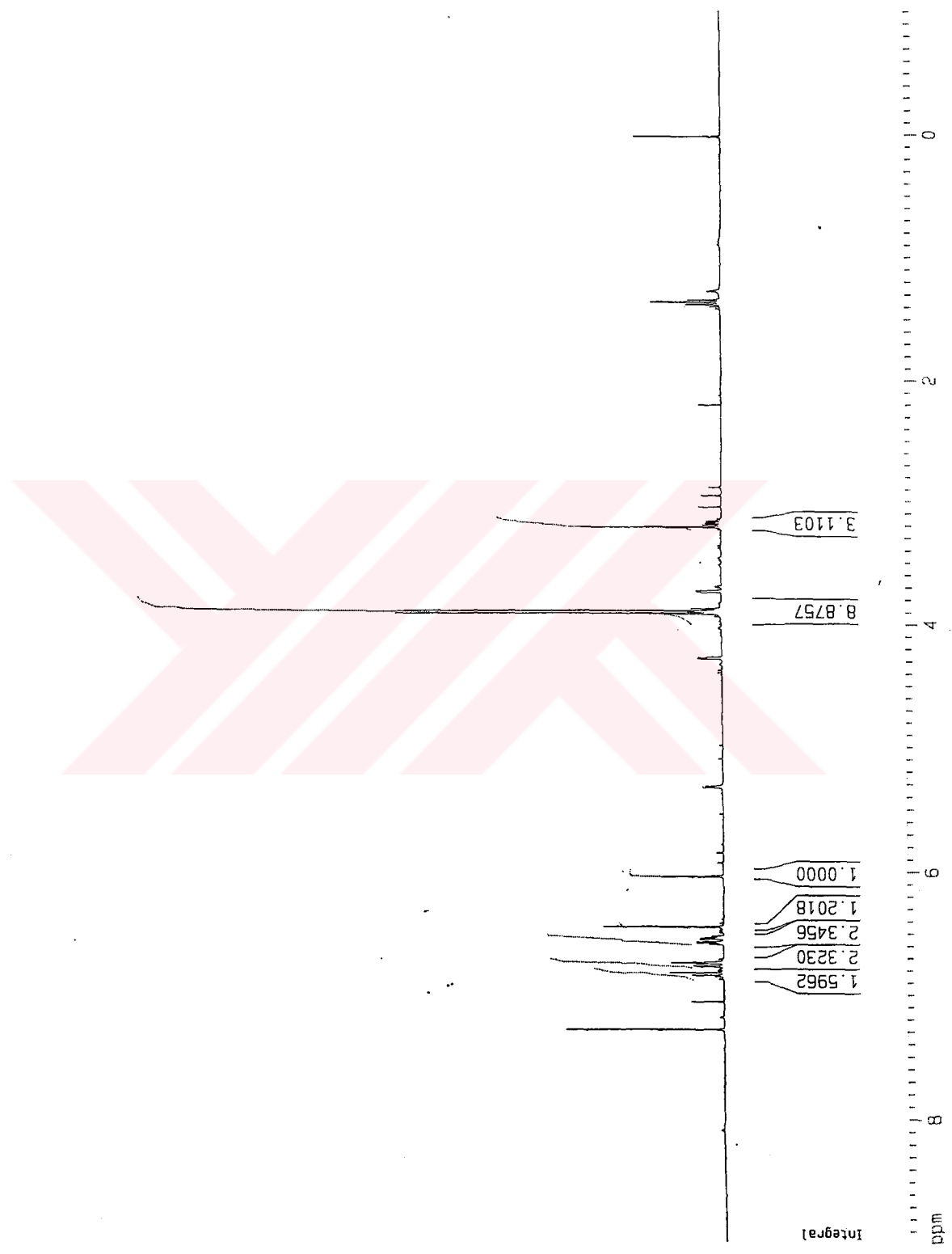
^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 46 (CH), 48 (CH), 51 (CH), 54 (CH), 56 (OCH_3), 112 (CH), 113 (CH), 115 (CH), 121 (CH), 128 (C), 139, 145 (C), 148 (C), 149 (C), 169 (C=O), 171 (C=O).

MS (EI, 70 ev) m/z : 312 [M^+], 284 [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 239 [$\text{M}^+ + 1 - \text{CO}_2$], 214 [M-maleik anhidrit], 199, 183 [fulven- OCH_3], 171, 152 [fulven- 2OCH_3], 128, 86, 54 [ $^+$].

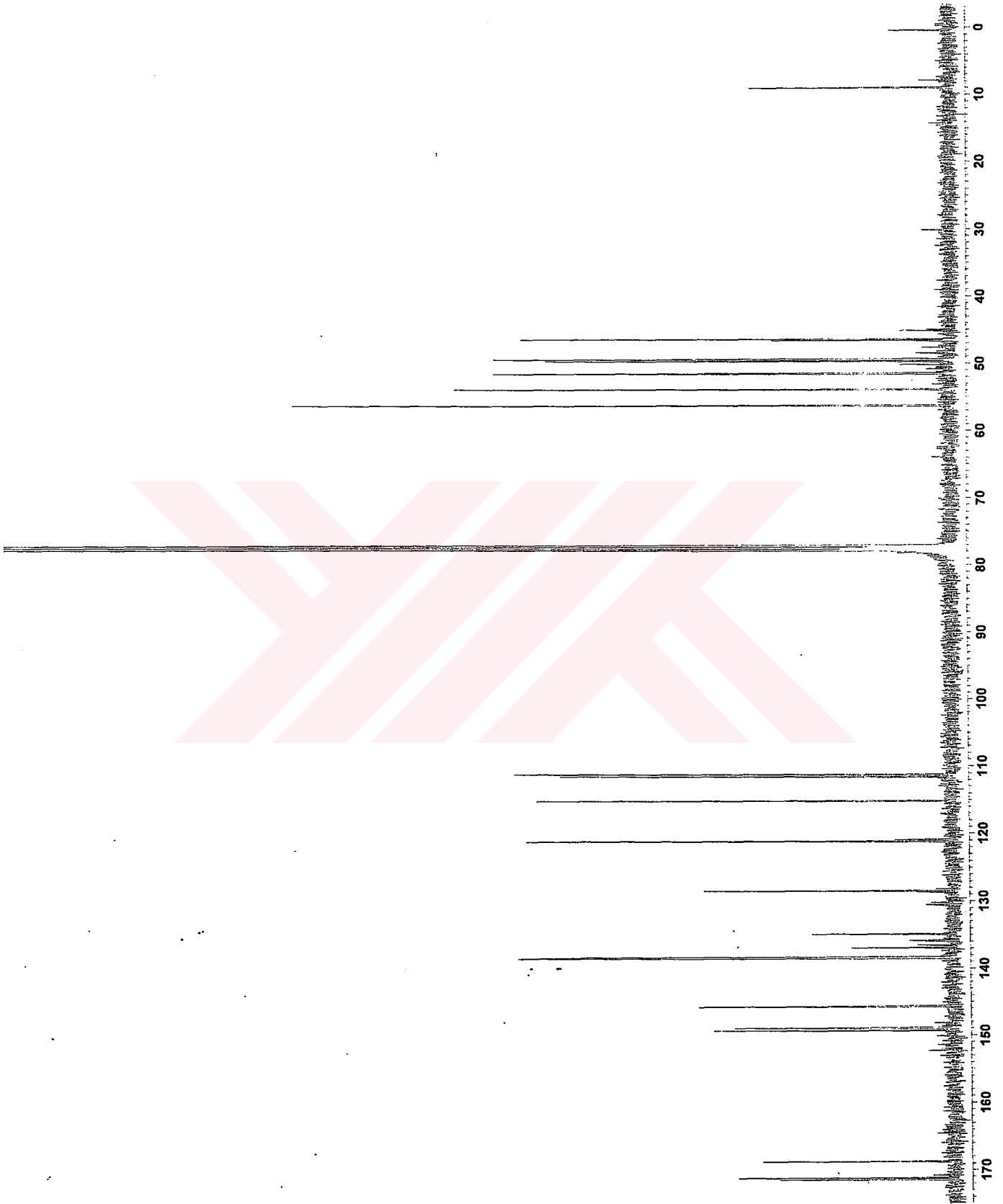


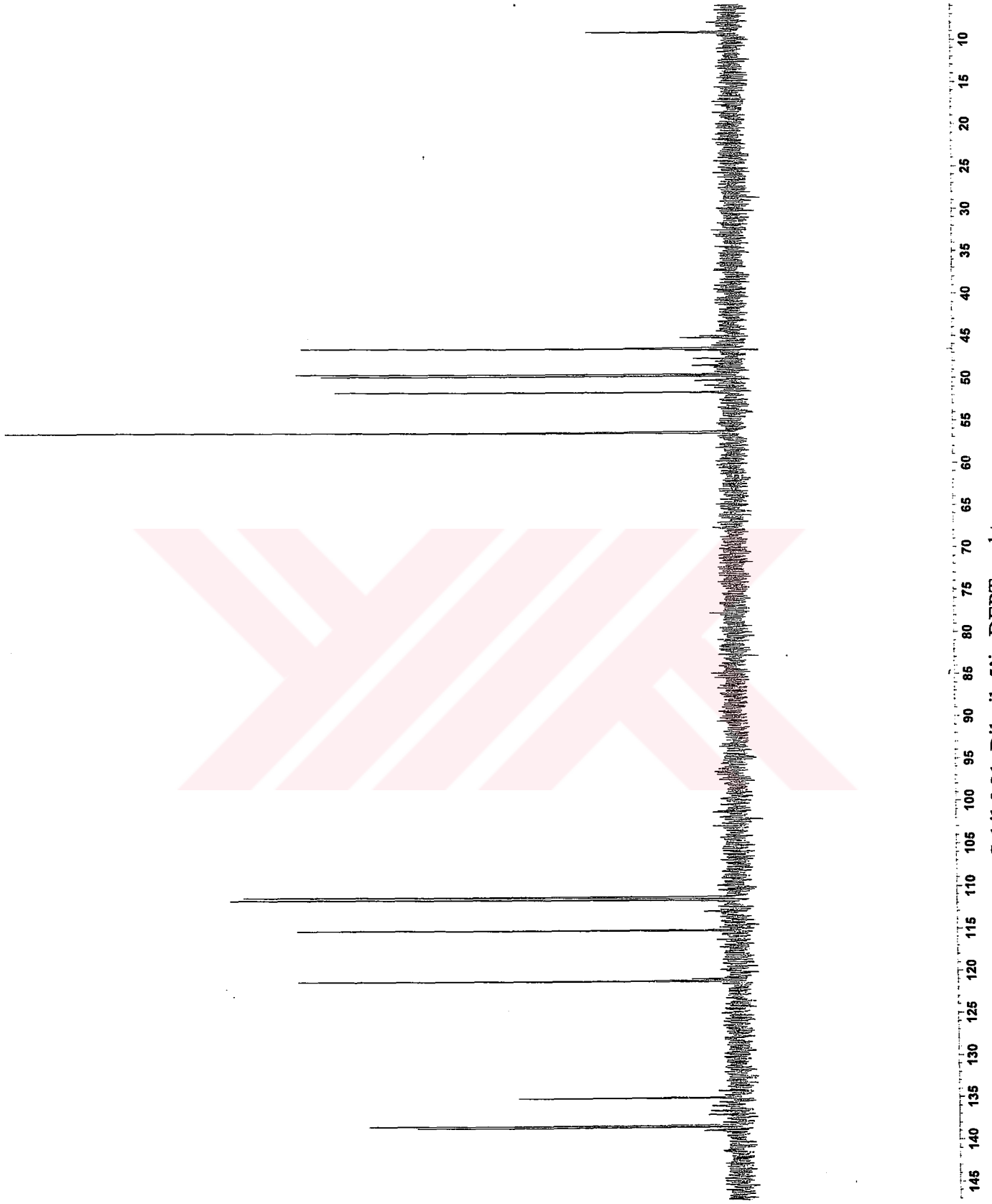
Şekil 5.28 Bileşik 5'in IR spektrumu

CDCl₃

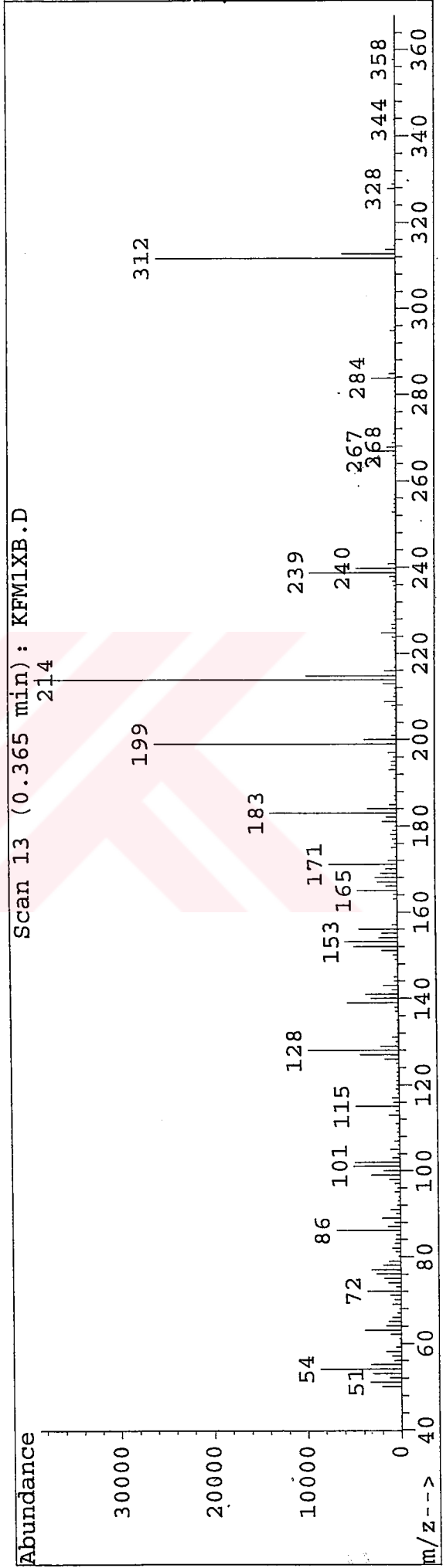
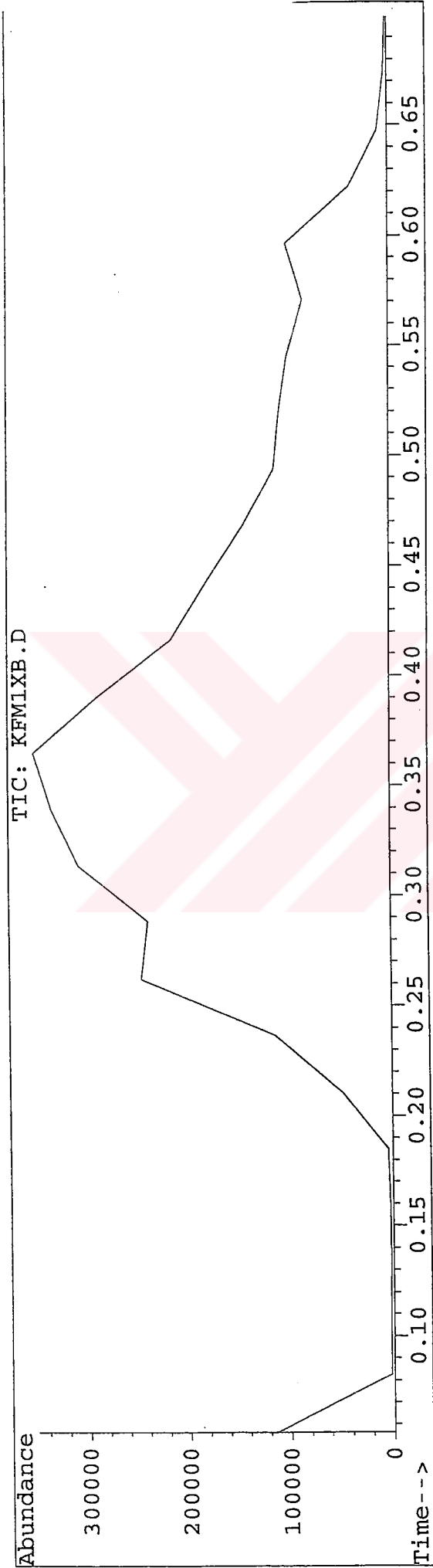


Şekil 5.29 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu

Şekil 5.30 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu

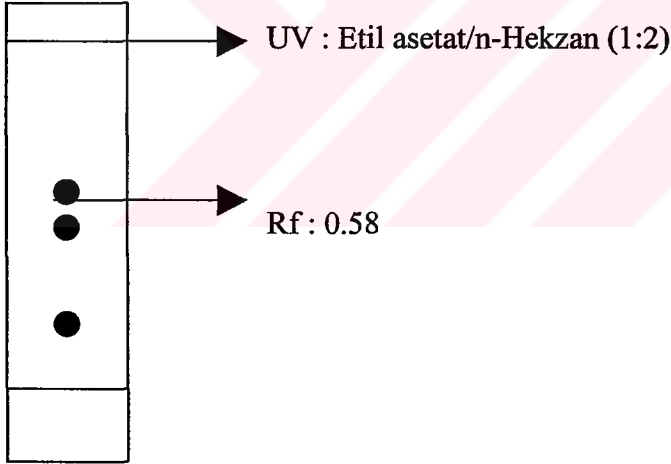
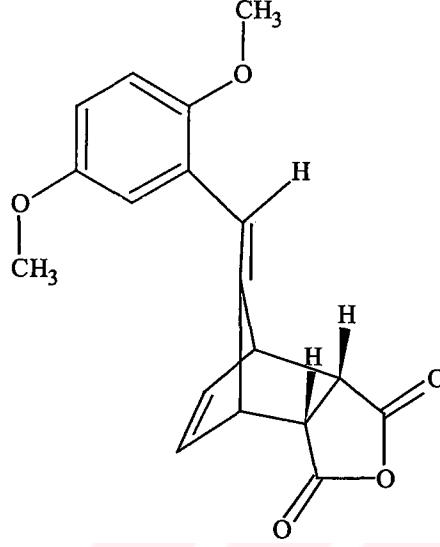


Şekil 5.31 Bileşik 5'in DEPT spektrumu



Şekil 5.32 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu

**5.5.3 endo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,
Bileşik 6, (C₁₈H₁₆O₅)**



Bileşik 2 ile Maleik anhidrit Diels-Alder reaksiyonlarında belirtilen genel yöntemle (sayfa 85) reaksiyona kondu. Kırmızı reaksiyon karışımı yaklaşık olarak ellibeş saat buz banyosunda, azot atmosferi altında karıştı. Bu süre sonunda açık sarı renk gösteren reaksiyona etil asetat/ n-hekzan çözücü karışımından yapılan TLC kontrolü sonucu izomerlerin oluştuğu gözlemlendi. Yapılan kolon kromatografisi ile kolondan ilk gelen izomer saf olarak ayrıldı.

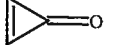
Sarı kristaller, e.n. 101 °C, verim % 40.

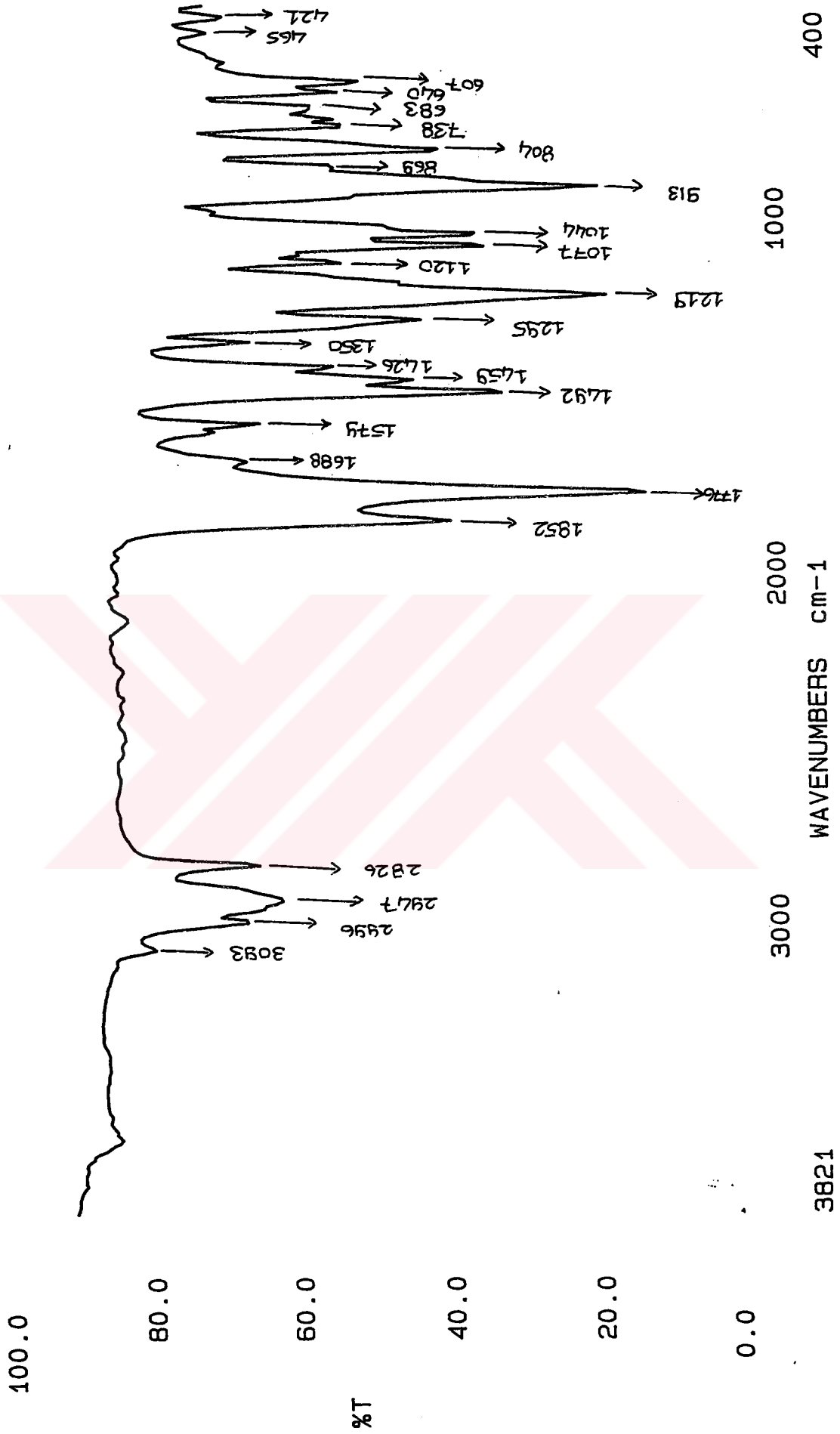
5.5.3.1 Bileşik 6' nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3093 (aromatik, =CH gerilimi), 2996, 2947 ve 2826 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1852 ve 1776 (C=O gerilimleri), 1579 (aromatik ve alkenik C=C gerilimi), 1492, 1459 ve 1350 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1295 ve 1219 (asimetric, C—O gerilimleri), 1077 ve 1044 (aromatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri), 913 ve 804 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

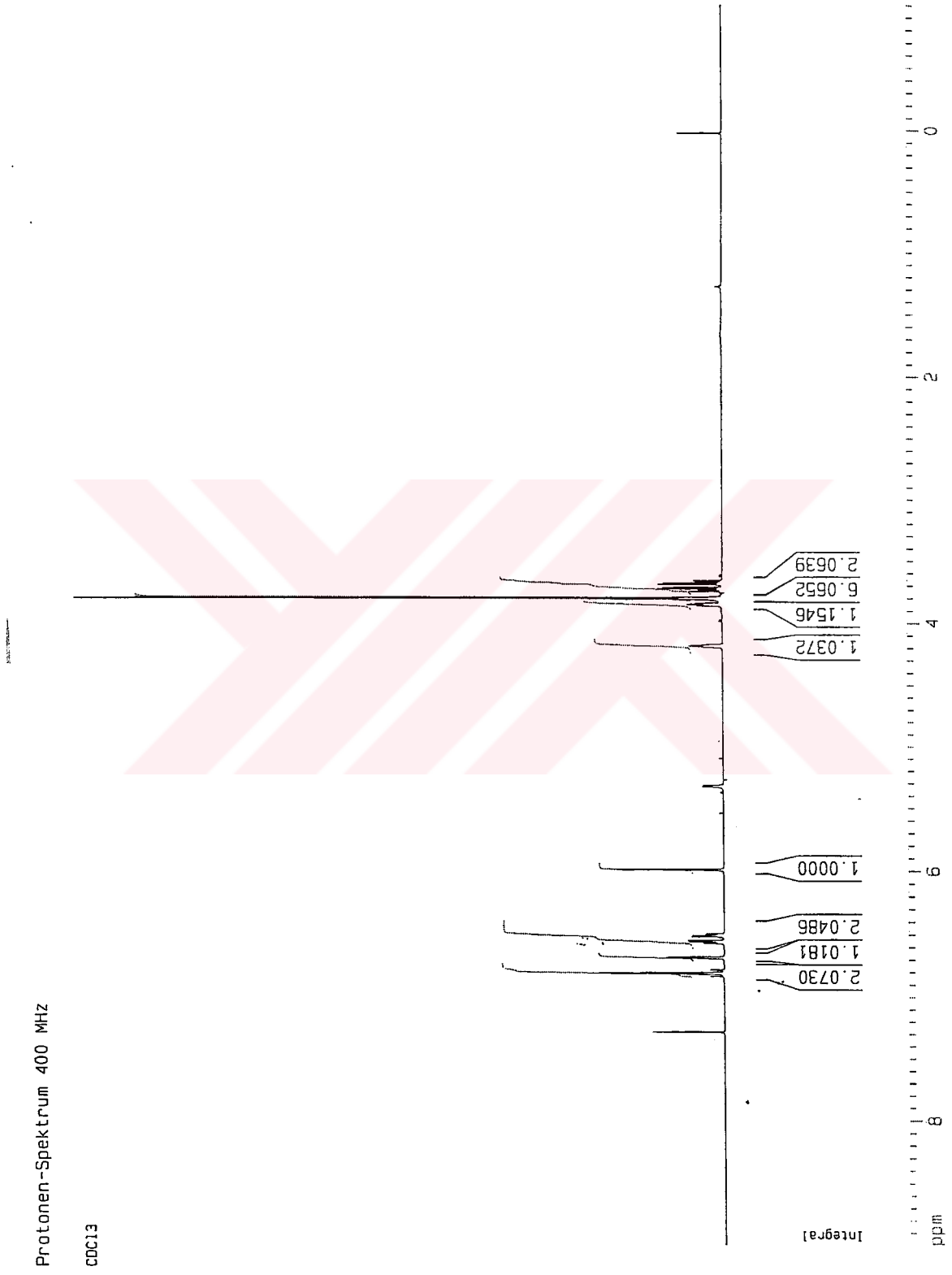
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.61-3.72 (m, 2H, CH), 3.76-3.77 (d, 6H, OCH_3), 3.82 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 4.14 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.95, (s, 1H, CH), 6.44-6.54 (m, 2H, alken), 6.64-6.77 (m, 3H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 45, 46, 49, 54 (CH), 56 (OCH_3), 107 (CH), 112 (CH), 113 (CH), 116 (CH), 125 (C), 136, 137, 152 (C), 153 (C), 154 (C), 171 (C=O).

MS (EI, 70 ev) m/z : 312 [M^+], 284 [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 239 [$\text{M}^+ + 1 - \text{CO}_2$], 214 [$\text{M}^+ - \text{maleik anhidrit}$], 199, 183 [fulven- OCH_3], 165 [$\text{M}^+ + 1 - \text{Ph}(\text{OCH}_3)_2$], 152 [fulven- 2OCH_3], 128, 91, 54 [ $^+$].

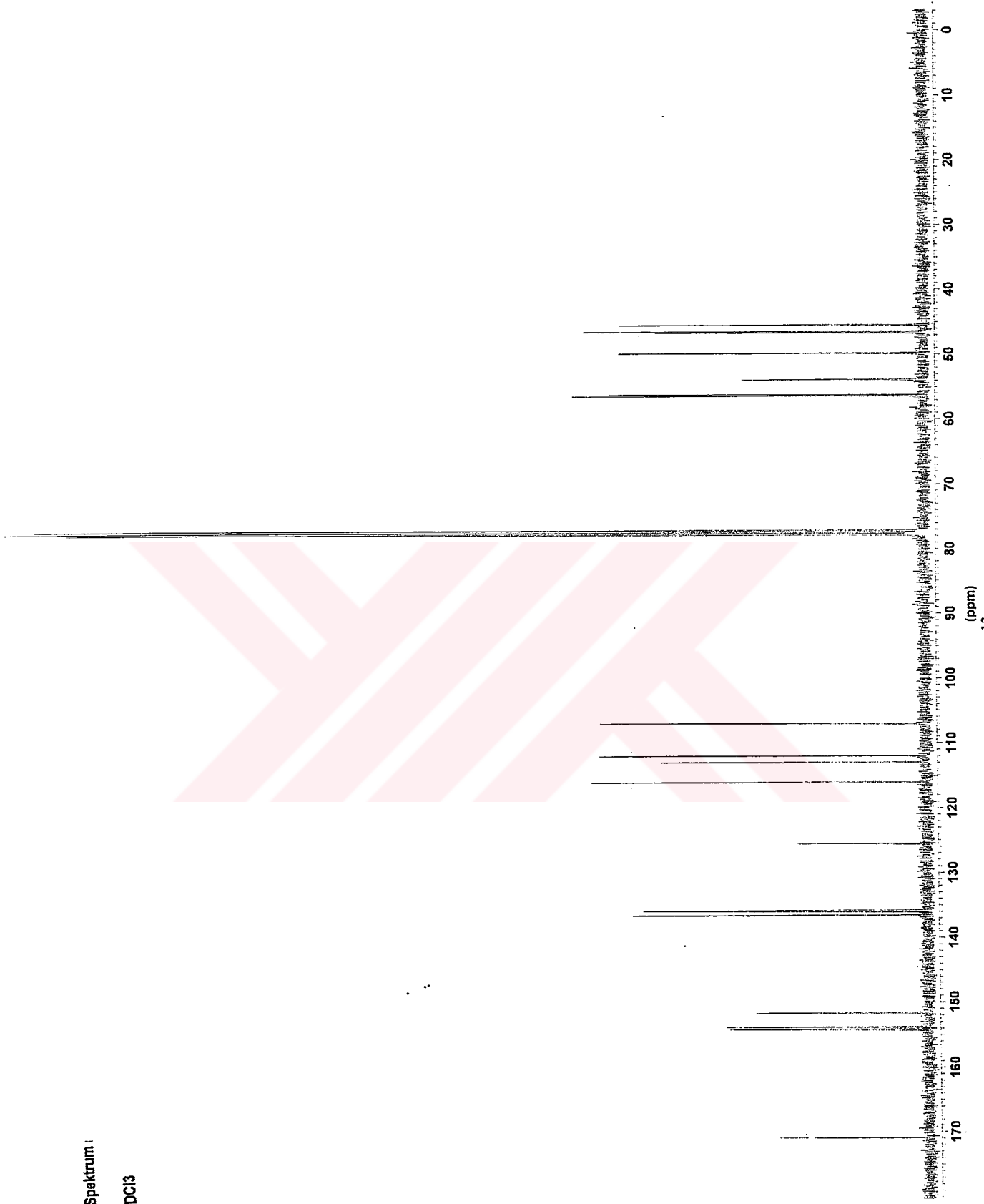


Şekil 5.33 Bileşik 6'nın IR spektrumu

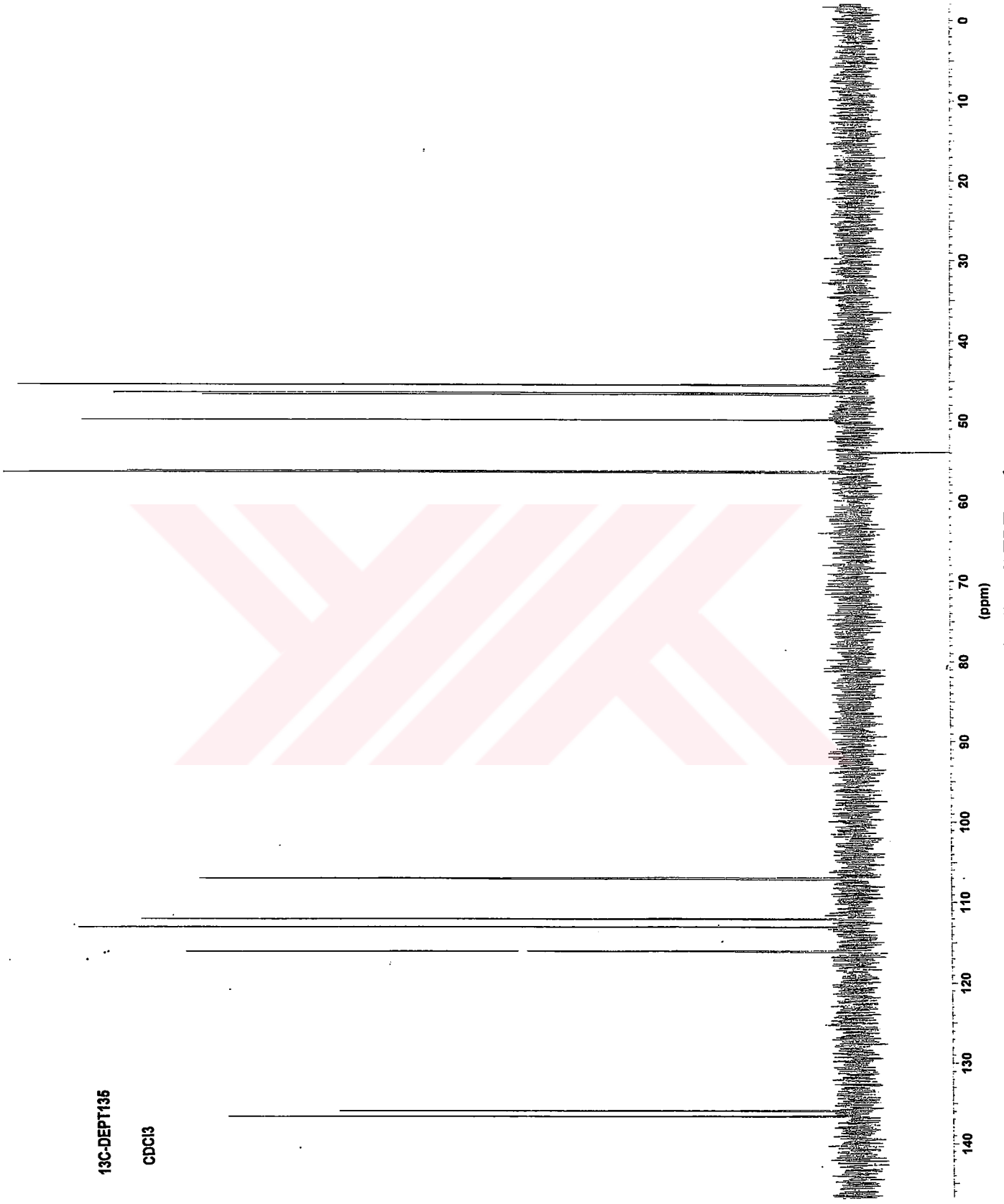
Şekil 5.34 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu

^{13}C -Spektrum :

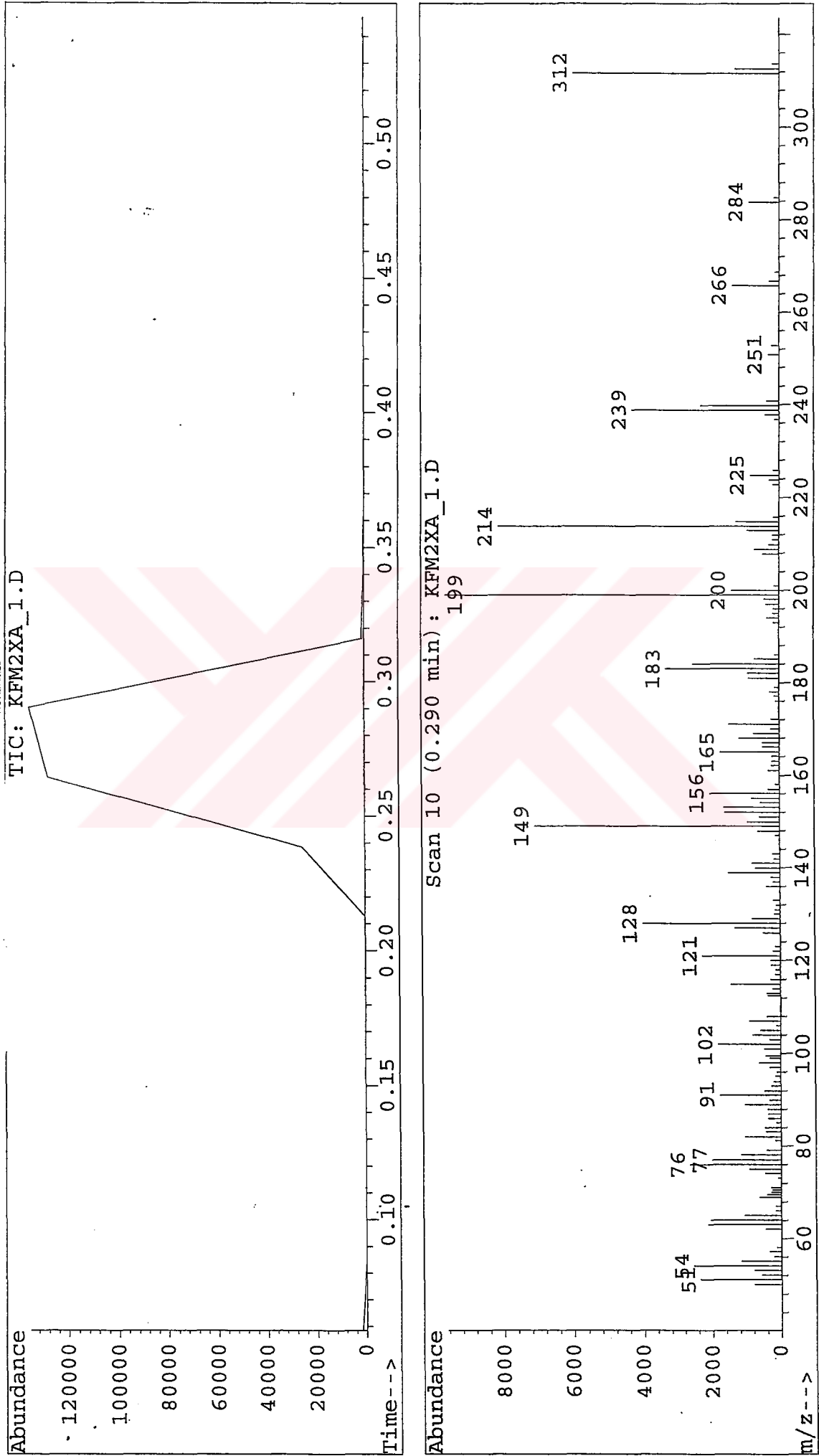
CDCl_3



Şekil 5.35 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu

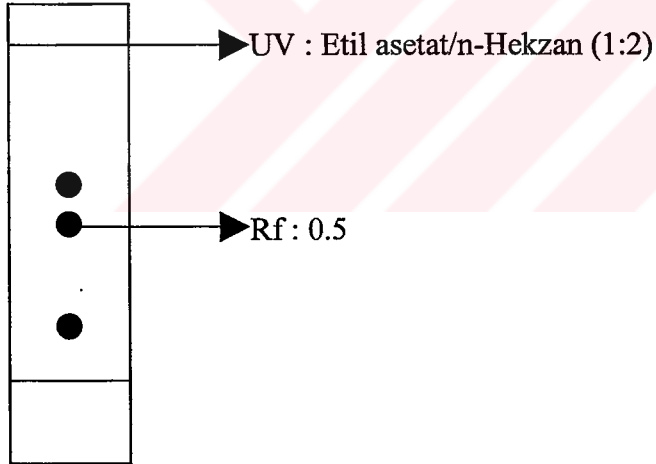
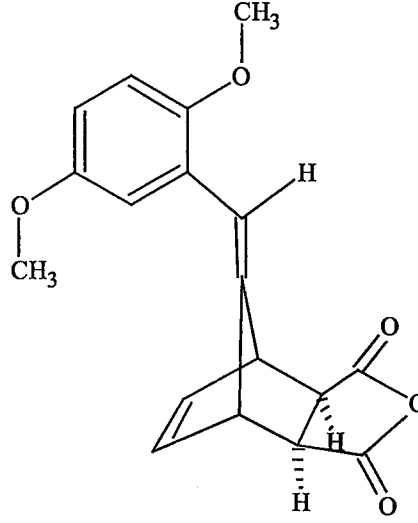


Şekil 5.36 Bileşik 6'nın DEPT spektrumu



Şekil 5.37 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu

5.5.4 ekzo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-oksatriklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,
Bileşik 7, (C₁₈H₁₆O₅)



İkinci izomer, Bileşik 6 ile birlikte geldi. Bu iki maddeyi saf olarak birbirlerinden ayırabilmek için aynı çözücüler karışımı ile preparatif tabaka yapıldı ve kolonda saf olarak ayrılamayan ikinci izomer ilk maddeden ayrıldı.

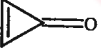
Sarı yağ, verim % 21.

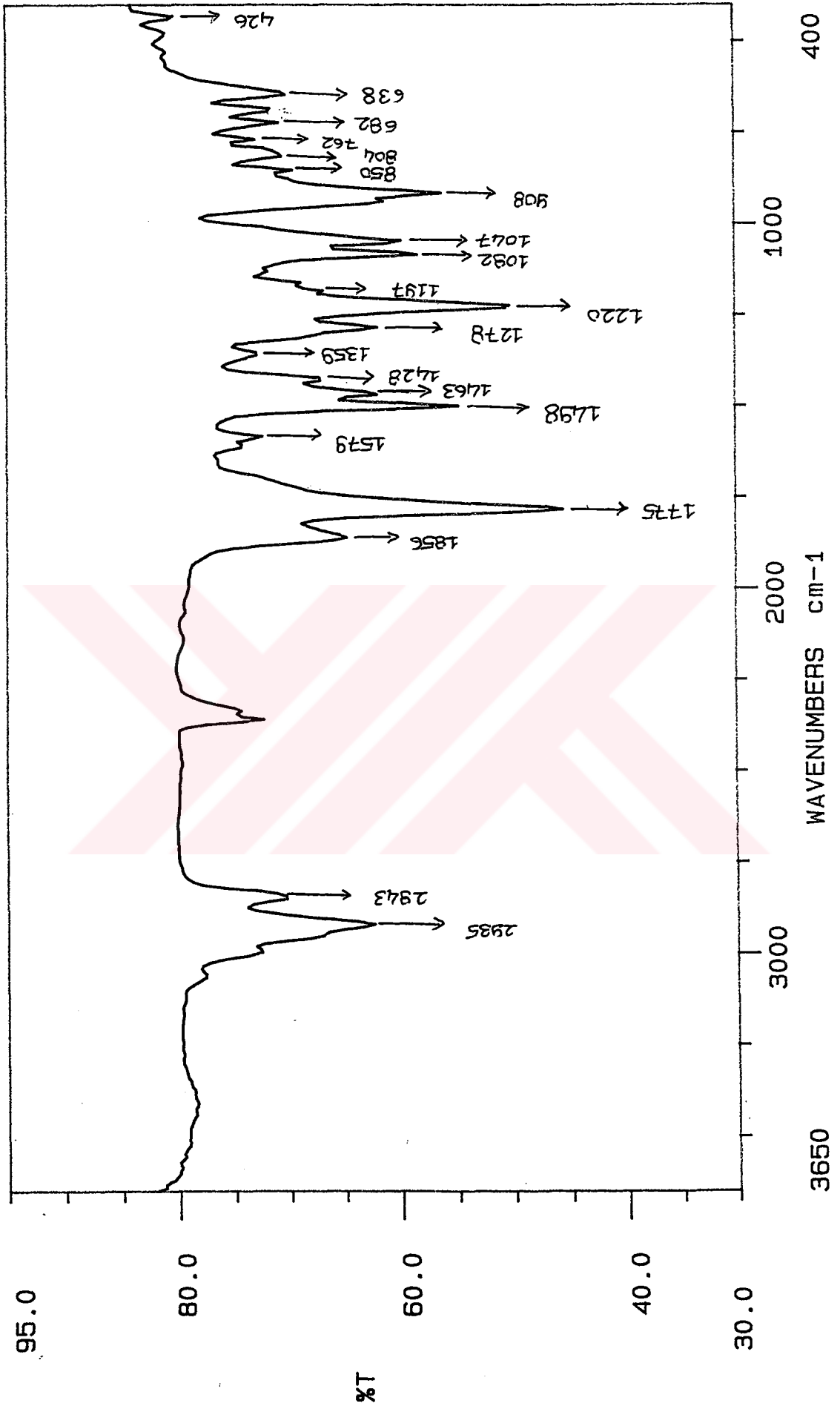
5.5.4.1 Bileşik 7' nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3093 (aromatik, =CH gerilimi), 2935 ve 2843 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1857 ve 1775 (C=O gerilimleri), 1579 (aromatik ve alkenik C=C gerilimi), 1498, 1463 ve 1359 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1278 ve 1220 (asimetric, C—O gerilimleri), 1082 ve 1047 (aromatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri), 908 ve 850 (1,2,4- trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

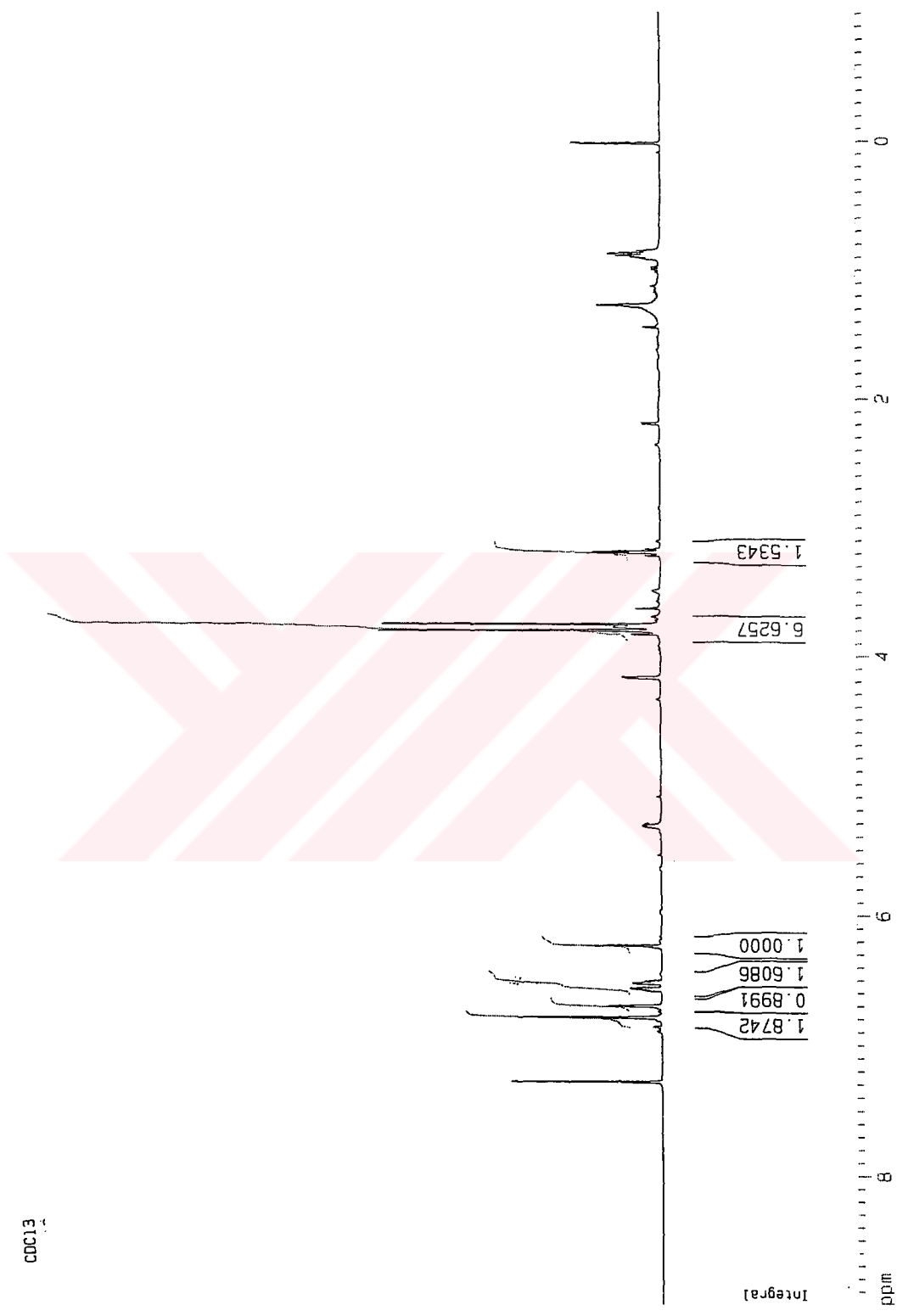
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.14-3.18 (m, 2H, CH), 3.73-3.82 (d, 7H, OCH_3 ve $\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 4.15-4.16 (brs, $\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 6.21 (s, 1H, CH), 6.48-6.57 (m, 2H, alken), 6.67-6.87 (m, 3H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 46 (CH), 49 (CH), 51 (CH), 54 (CH), 56 (OCH_3), 57 (OCH_3), 112 (CH), 113 (CH), 114 (CH), 126 (C), 138, 147 (C), 152 (C), 154 (C), 171 (C=O).

MS (EI, 70 ev) m/z : 312 [M^+], 284 [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 239 [$\text{M}^+ + 1 - \text{CO}_2$], 214 [$\text{M}^+ - \text{maleik anhidrit}$], 199, 183 [fulven- OCH_3], 165 [$\text{M}^+ + 1 - \text{Ph}(\text{OCH}_3)_2$], 152 [fulven- 2OCH_3], 128, 102, 91, 54[ $^+$].

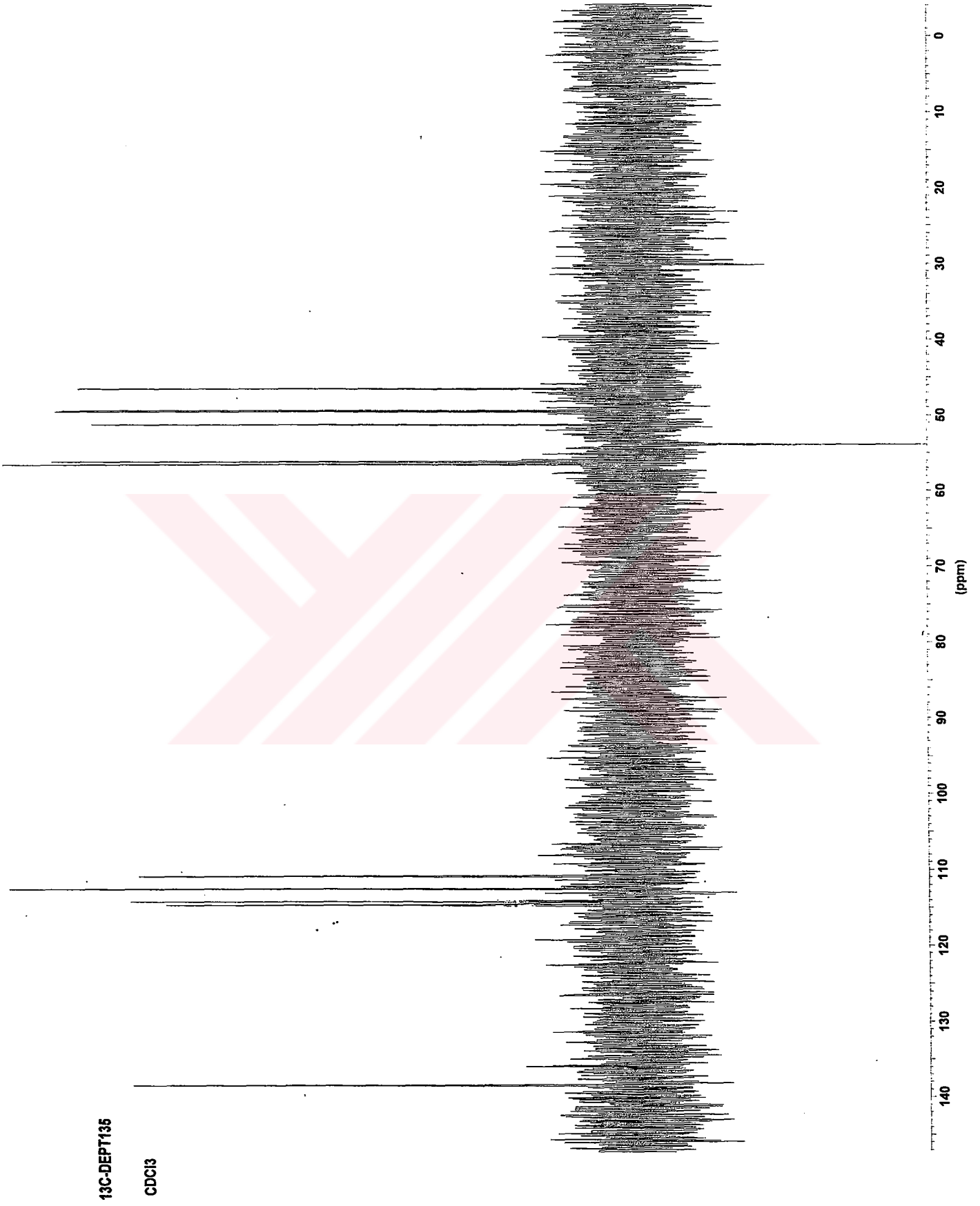


Şekil 5.38 Bileşik 7'nin IR spektrumu

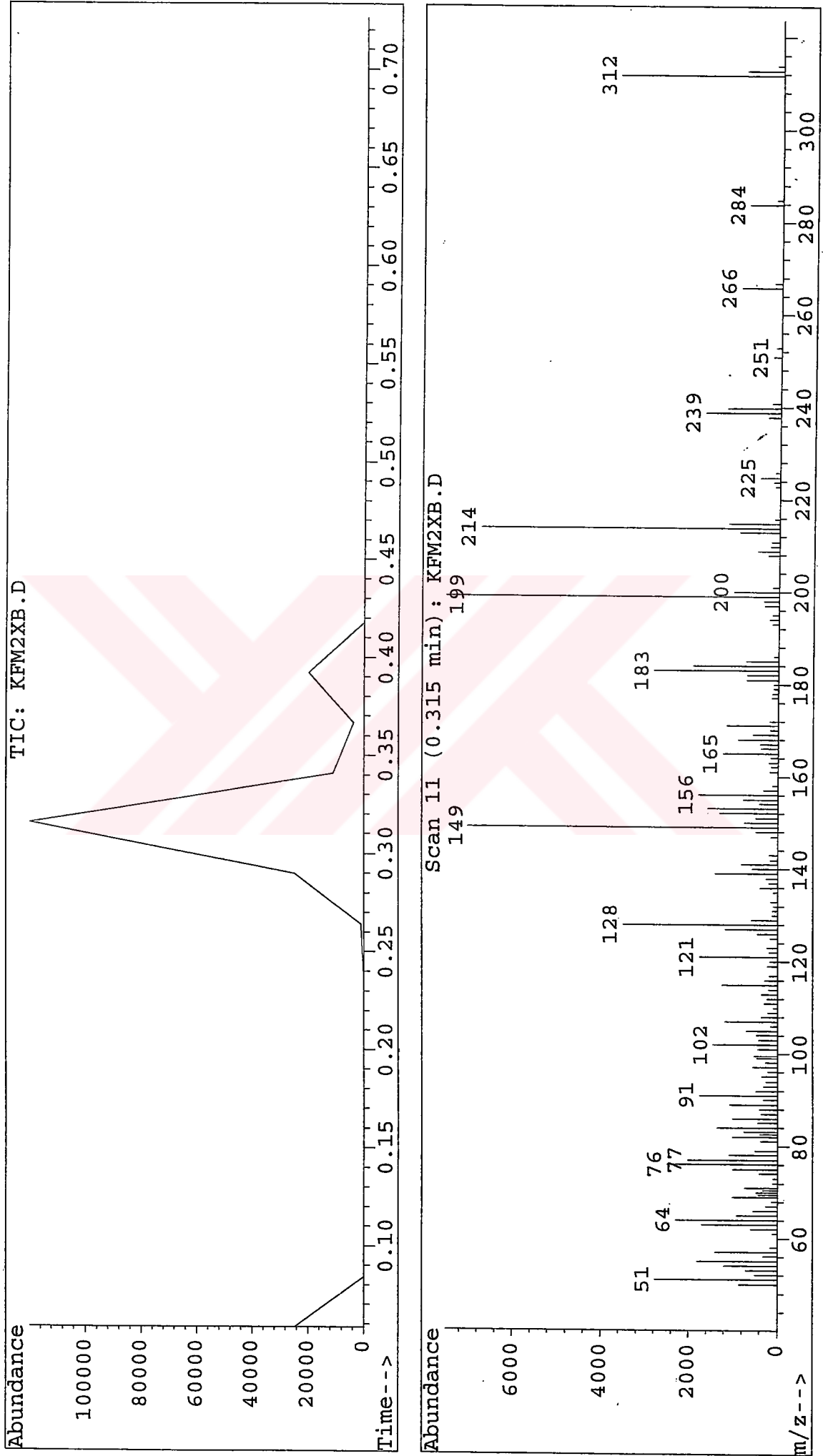


Şekil 5.39 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu

Şekil 5.40 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu

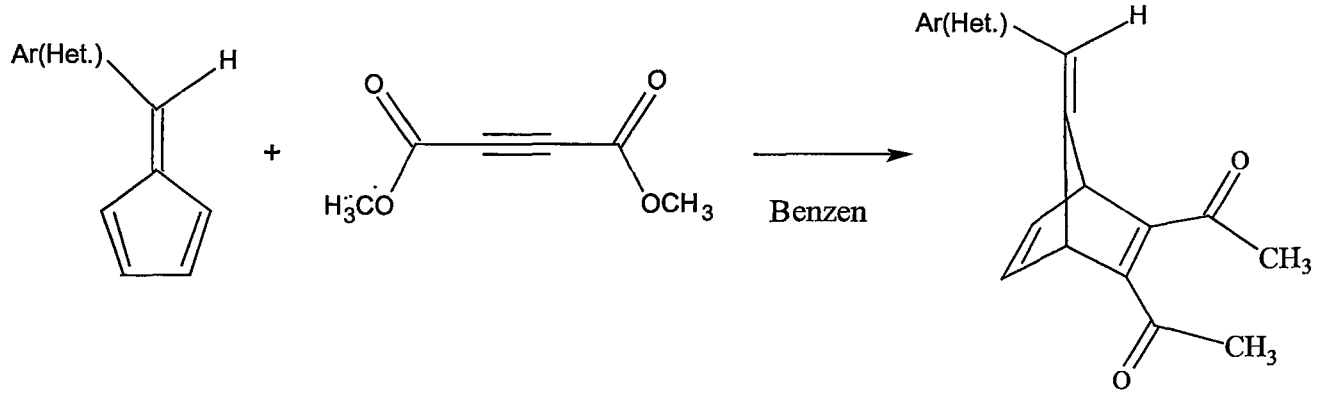


Şekil 5.41 Bileşik 7'nin DEPT spektrumu



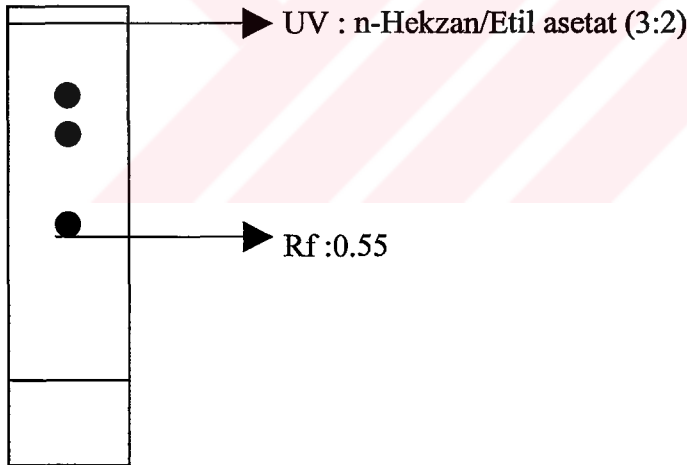
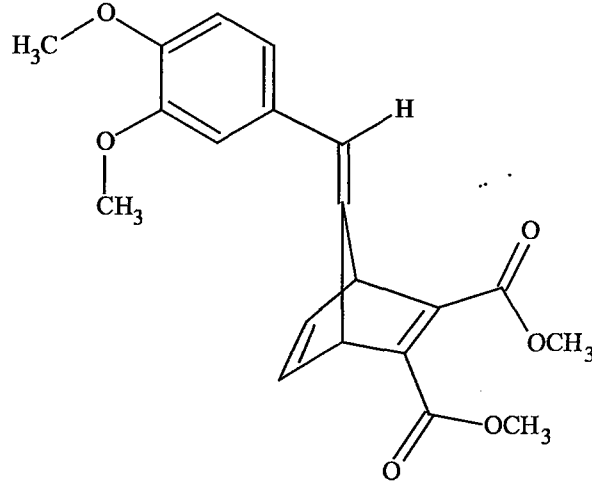
Şekil 5.42 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu

5.6 Fulvenlerin Dimetil Asetilendikarboksilat ile Diels-Alder Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem



Susuz benzende (4 ml) çözülmüş fulven (0.54 mmol), dimetil asetilendikarboksilat (0.66 mmol) ile Schlenk sisteminde (Şekil 5.1) ve Schlenk tüpünde oda sıcaklığında karıştırıldı. Dimetil asetilendikarboksilat ortama Schlenk tüpünün ağzındaki septum kolundan, bir enjektör yardımıyla damla damla eklendi. Ürünün oluşumu TLC ile kontrol edildi ve çözücüsü uzaklaştırılan reaksiyon karışımı uygun bulunan çözücü karışımıyla kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

**5.6.1 7-(3,4-Dimetoksibenziliden)-3-metilperoksikarbonilbisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-karboksilik asit metil esteri,
Bileşik 8, (C₂₀H₂₀O₆)**



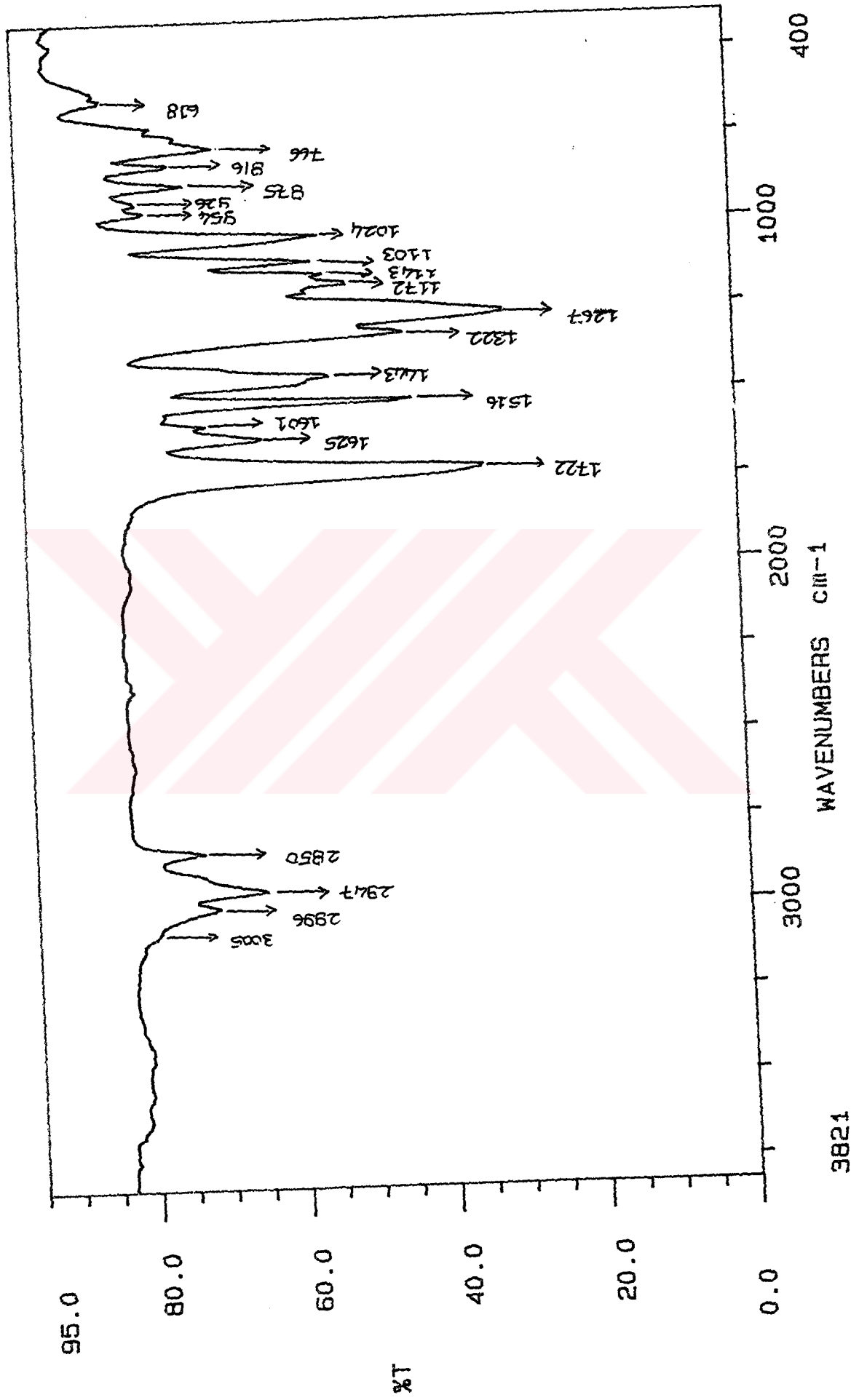
Dimetil asetilendikarboksilat ile Diels-Alder reaksiyonlarındaki genel yöntemde (sayfa 113) belirtildiği şekilde, Bileşik 1'den hazırlanan reaksiyon karışımı yaklaşık olarak doksanaltı saat oda sıcaklığında Schlenk sisteminde karıştırıldı. Başlangıçta turuncu olan rengin bu süre sonunda hafif açıldığı gözlemlendi. n-Hekzan/etil asetat (3:2) çözücüleri ile hazırlanan kolon kromatografisinde madde saflaştırılarak ayrıldı.

Sarı yağ, verim: % 56.

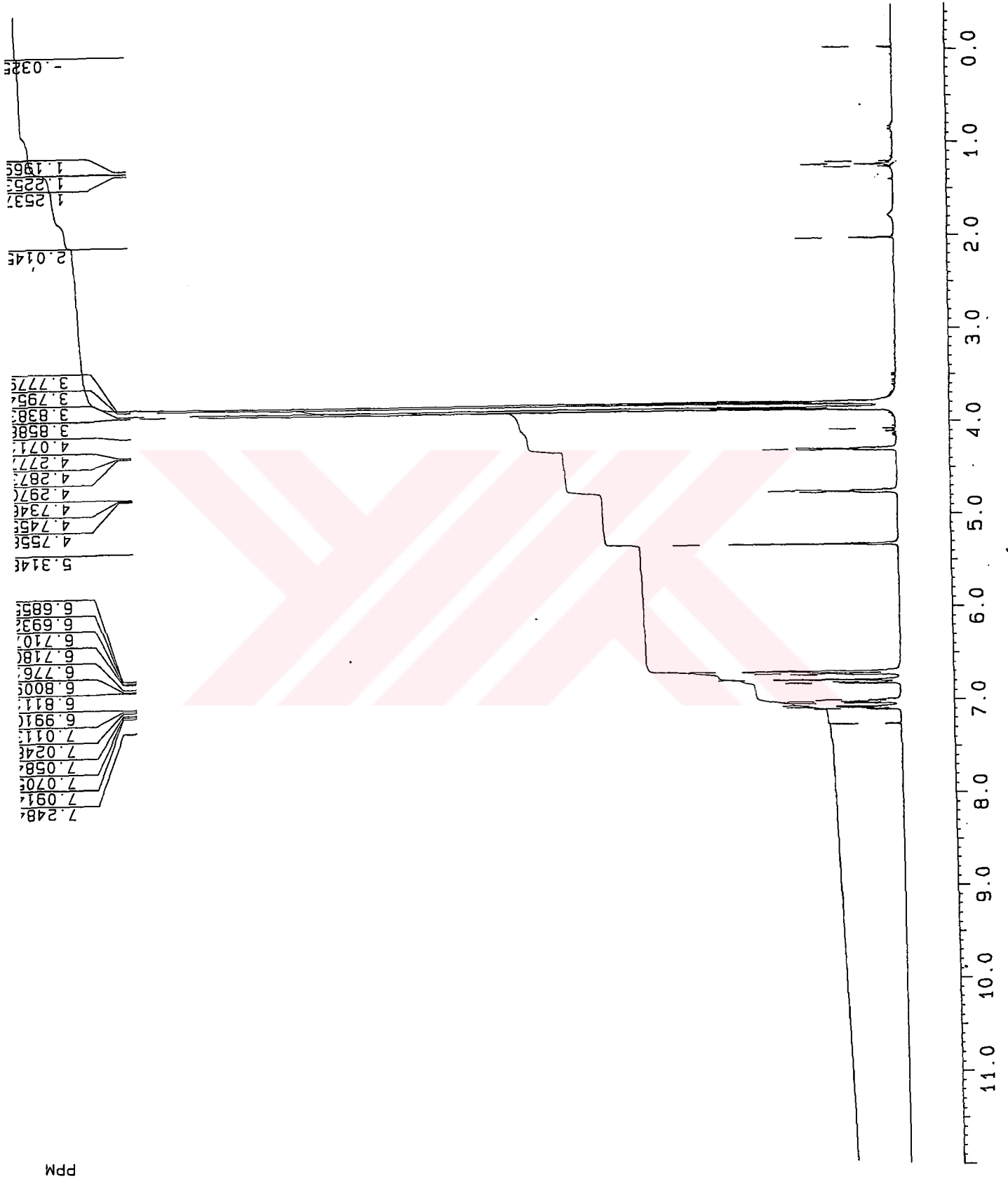
5.6.1.1 Bileşik 8' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3005 (aromatik, =CH gerilimi), 2947 ve 2850 (alifatik, asimetric ve simetrik C—H gerilimleri), 1722 (C=O gerilimi), 1625 ve 1516 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1443 ve 1322 (alifatik, asimetric ve simetrik C—H eğilimleri), 1261 (asimetric, C—O gerilimi), 1172, 1143 ve 1024 (aromatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri), 875 ve 816 (1,2,4- trisubstituearomatik halka , düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.77-3.85 (dd, 12H, OCH_3), 4.27-4.29 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 4.73-4.75 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.31 (s, 1H, CH), 6.68-6.71 (m, 3H, CH), 6.77-7.09 (m, 2H, aromatik) .. ppm.

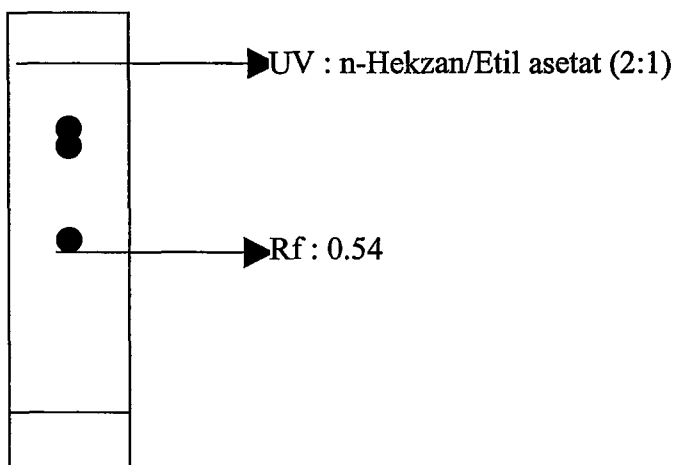
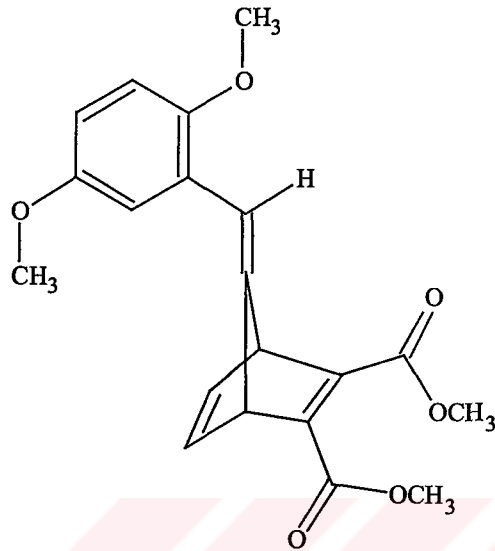


Şekil 5.43 Bileşik 8'in IR spektrumu



Şekil 5.44 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu

5.6.2 7-(2,5-Dimetoksibenziliden)-3-metilperoksikarbonilbisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-karboksilik asit metil esteri,
Bileşik 9, (C₂₀H₂₀O₆)



Fulvenlerin Dimetil asetilendikarboksilat ile Diels-Alder reaksiyonlarında belirtilen genel yöntemle (sayfa 113), Bileşik 2'den hazırlanan reaksiyon karışımı yaklaşık olarak yüz saat oda sıcaklığında Schlenk sisteminde karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımının rengi değişmedi. TLC kontrolünde oluşan yeni bileşiğin yoğun spotu gözlemlendi. n-Hekzan/etil asetat (3:2) çözücülerini ile maddenin kolon kromatografisinde saflaştırılarak izole edilmesi sağlandı.

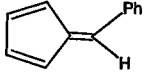
Açık sarı kristaller, e.n. 109 °C , verim % 48.

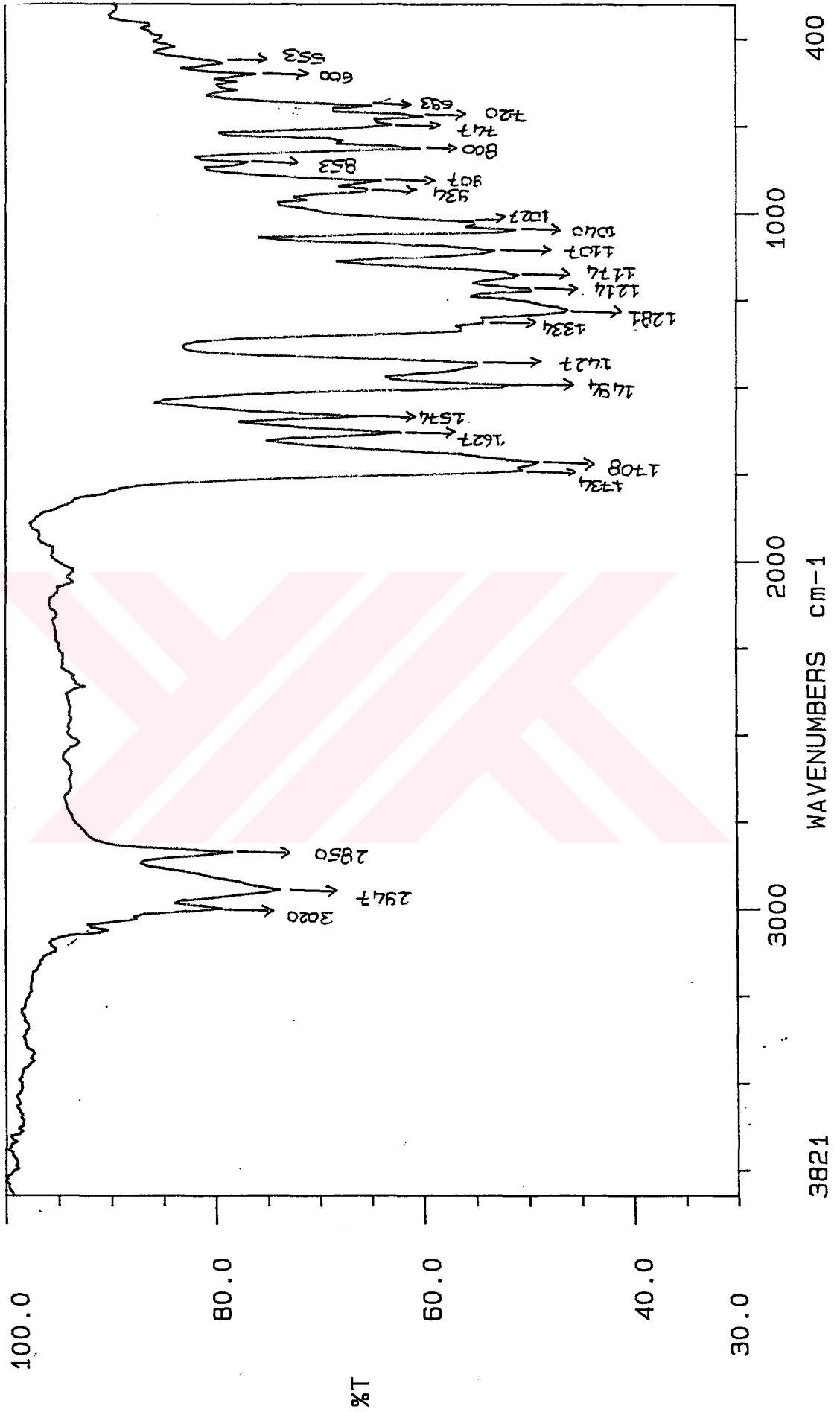
5.6.2.1 Bileşik 9' un Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3023 (aromatik, =CH gerilimi), 2947 ve 2850 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1734 (C=O gerilimi), 1627 ve 1574 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1494, 1427 ve 1334 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1281, 1214 ve 1171 (asimetric, C—O gerilimleri), 1171, 1107, 1040 ve 1027 (aromatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri), 800 ve 791 (1,2,4- trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

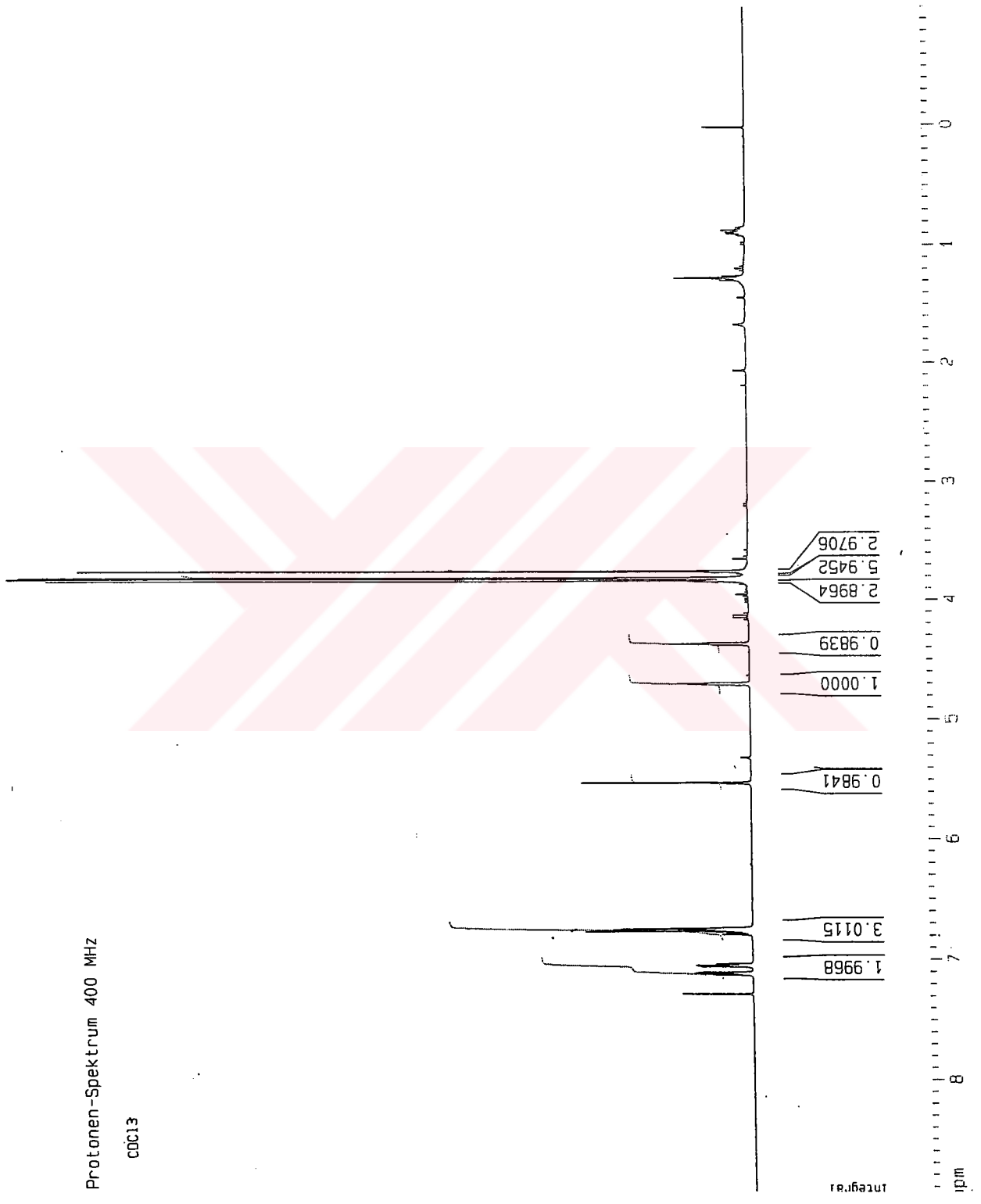
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.7-3.8 (m, 12H, OCH_3), 4.3 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 4.62 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.58 (s, 1H, CH), 6.62-6.71 (m, 3H, alken ve CH), 7.01-7.10 (m, 2H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 52.64 (CH), 53.61 (CH), 56.11 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 57.23 (OCH_3), 95.58, 112, 112.97, 115.41, 125.59 (C), 141.96 (CH), 142.63 (CH), 151.32 (C), 151.7 (C), 153.72 (C), 164.99 (C=O), 167.85 (C=O).

MS (EI, 70 ev) m/z : 356 [M^+], 326 [M^+-2CH_3], 296 [M^+-4CH_3], 326 [$\text{M}^++1-\text{OCH}_3$], 59 [COOCH_3], 238 [$\text{M}^+-2\text{COOCH}_3$], 152 [] $^+$.



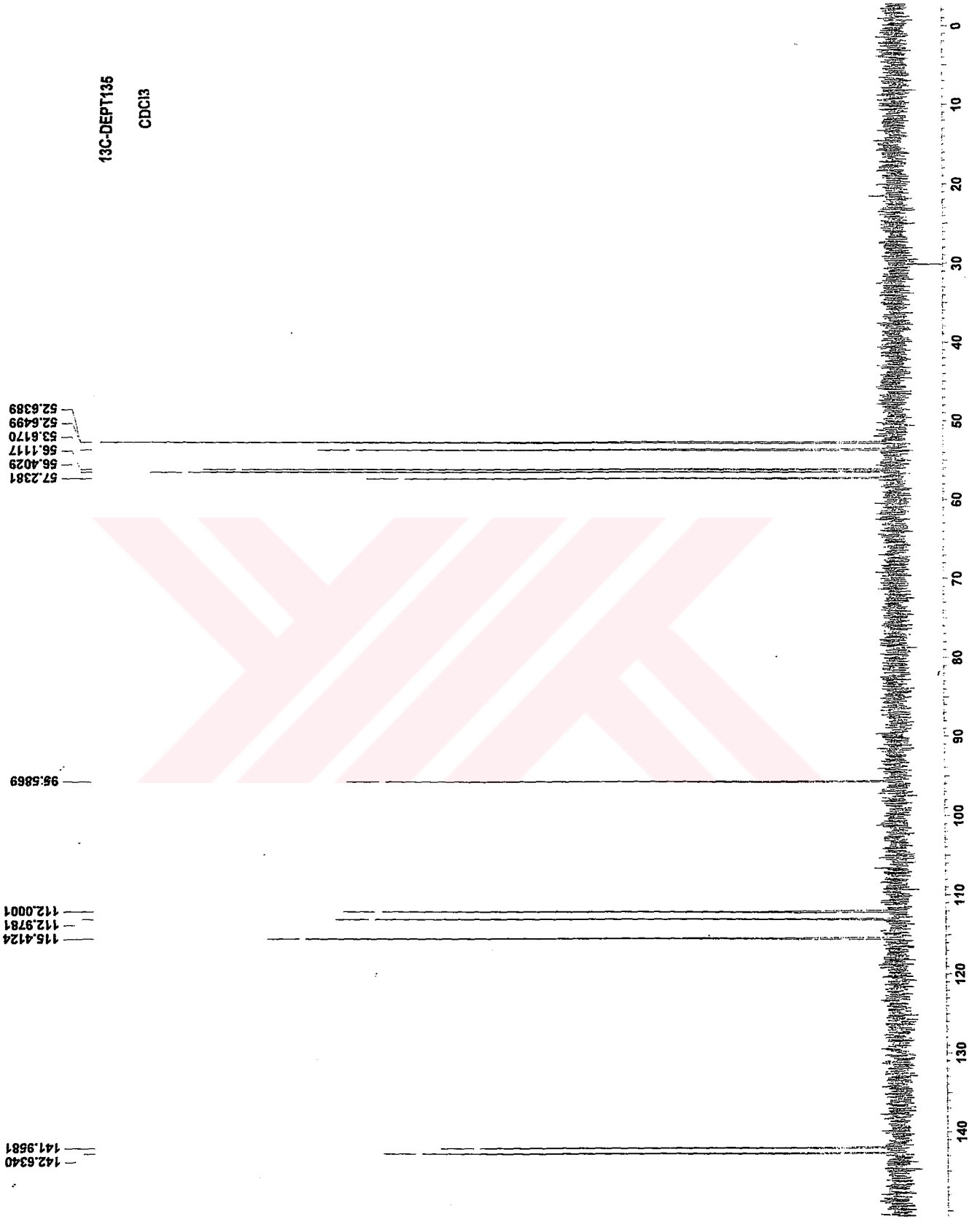
Şekil 5.45 Bileşik 9'un IR spektrumu



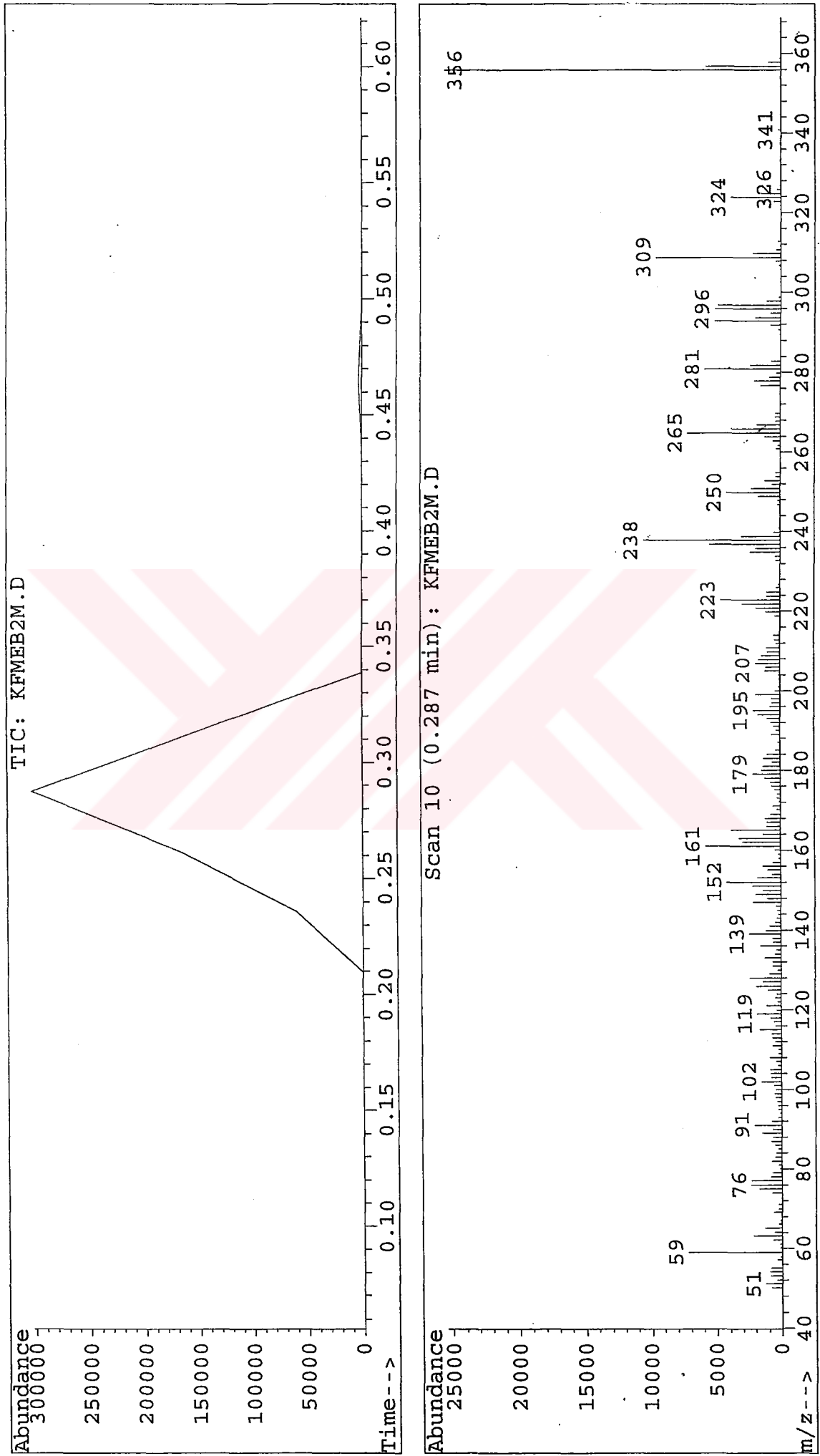
Şekil 5.46 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu

TC YÜREKİNGİLİM KURUMU
KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI

Şekil 5.47 Bileşik 9'un ¹³C NMR spektrumu

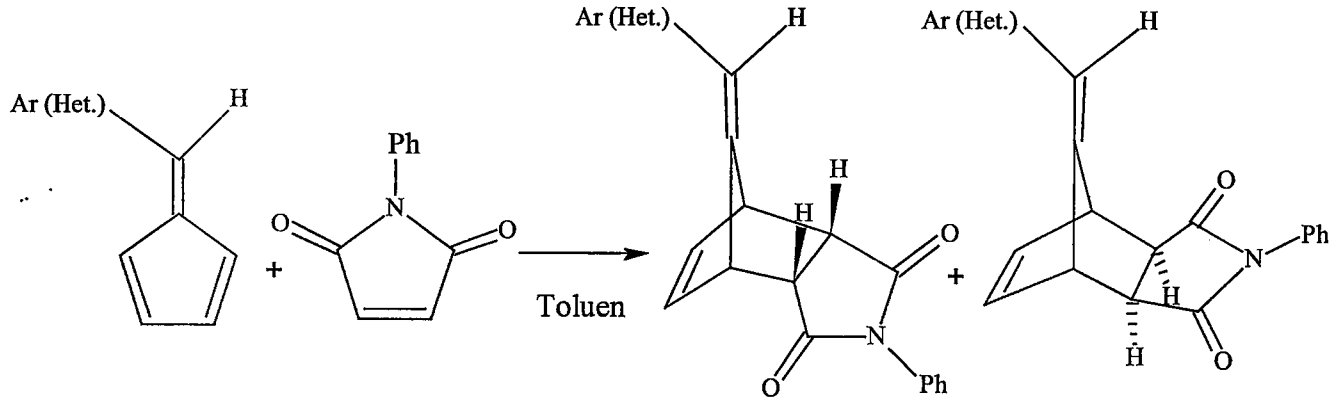


Şekil 5.48 Bileşik 9'un DEPT spektrumu



Şekil 5.49 Bileşik9'un GC-MS spektrumu

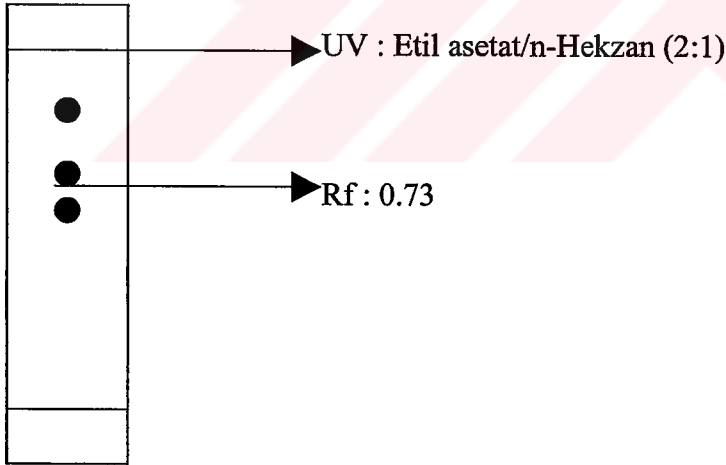
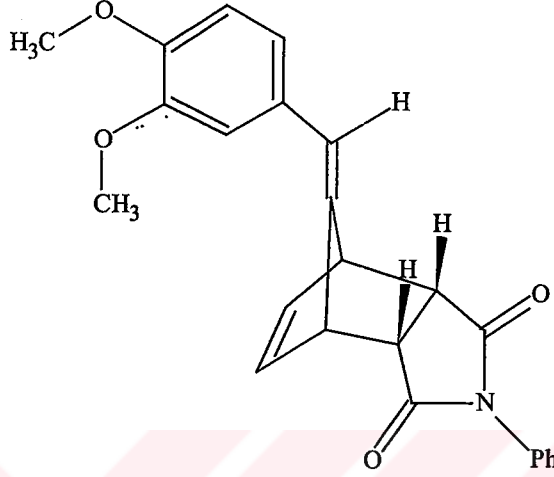
5.7 Fulvenlerin N-Fenilmaleinimit ile Diels-Alder Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem



İki boyunlu bir balonda, susuz toluende (5 ml) çözülmüş N-Fenilmaleinimit (0.25 mmol) üzerinden azot geçirilirken, bir enjektör yardımıyla septum kolundan, susuz toluende çözülmüş fulven (0.25 mmol), 1 saat içerisinde damla damla ortama katıldı. Azot atmosferi altında kaynatılan reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandığında çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılan karışımdaki izomerleri ayırmak için uygun bulunan çözücülerle hazırlanan kolon kromatografisinde maddelerin birbirlerinden ayrılmaları ve saflaştırılmaları sağlandı.

5.7.1 endo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,

Bileşik 10, (C₂₄H₂₁NO₄)



Genel yöntemde (sayfa 125) belirtilen şekilde hazırlanan reaksiyon karışımı iki gün süre ile susuz toluende kaynatıldı. Sonuçta, bir mol N-Fenilmaleinimit'e karşılık bir mol eklenen fulvenin, N-Fenilmaleinimit'in tamamen tükenmesine rağmen reaksiyon ortamında hala bulunduğu TLC kontrolü ile anlaşıldı. Ortama 0.5 mmol N-Fenilmaleinimit eklenerek dört saat daha kaynatmaya devam edildi.

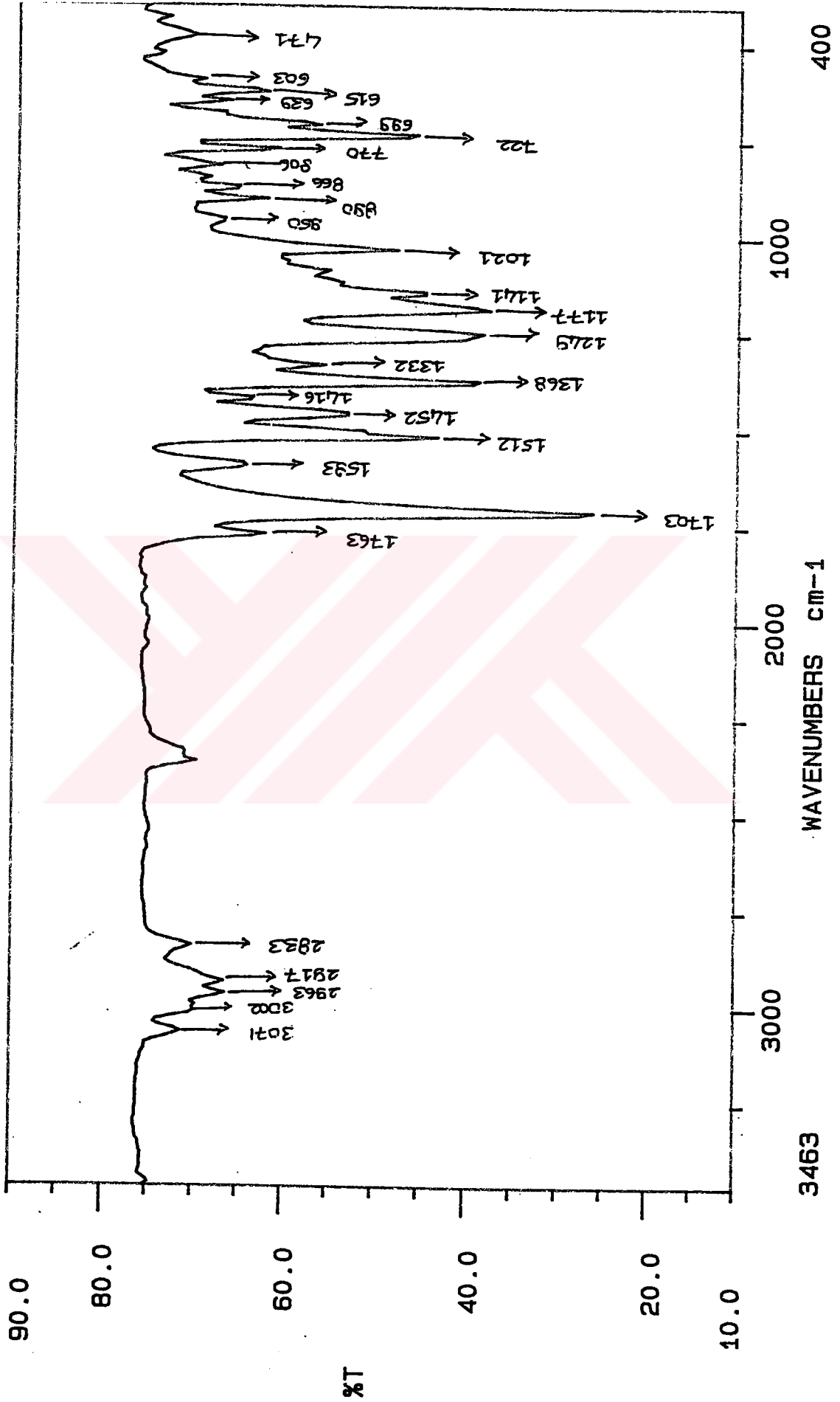
Tüm bu işlemlerin ardından, başlangıçta turuncu olan reaksiyon karışımının rengi açık sarı oldu. Etil asetat / n-hekzan (2:1) çözücülerini ile TLC kontrolü sonucu Rf değeri büyük olan ilk izomerin biraz üzerinde N-Fenil maleinimidin spotu gözlemlendi. Bu orandaki çözücüler karışımı ile hazırlanan kolon kromatografisinde Rf değeri 0.73 olan ilk izomer N-Fenilmaleinimitle birlikte ayrıldı. İkinci izomer tek olarak saf izole edildi. İlk bileşiği N-Fenilmaleinimit'den ayırmak üzere n-hekzan/etil asetat (3:2) çözücülerinde preparatif tabaka yapıldı. Bu şekilde ilk bileşik saf olarak ayrıldı.

Beyazımsı sarı kristaller, e.n. 153 °C , verim % 48.

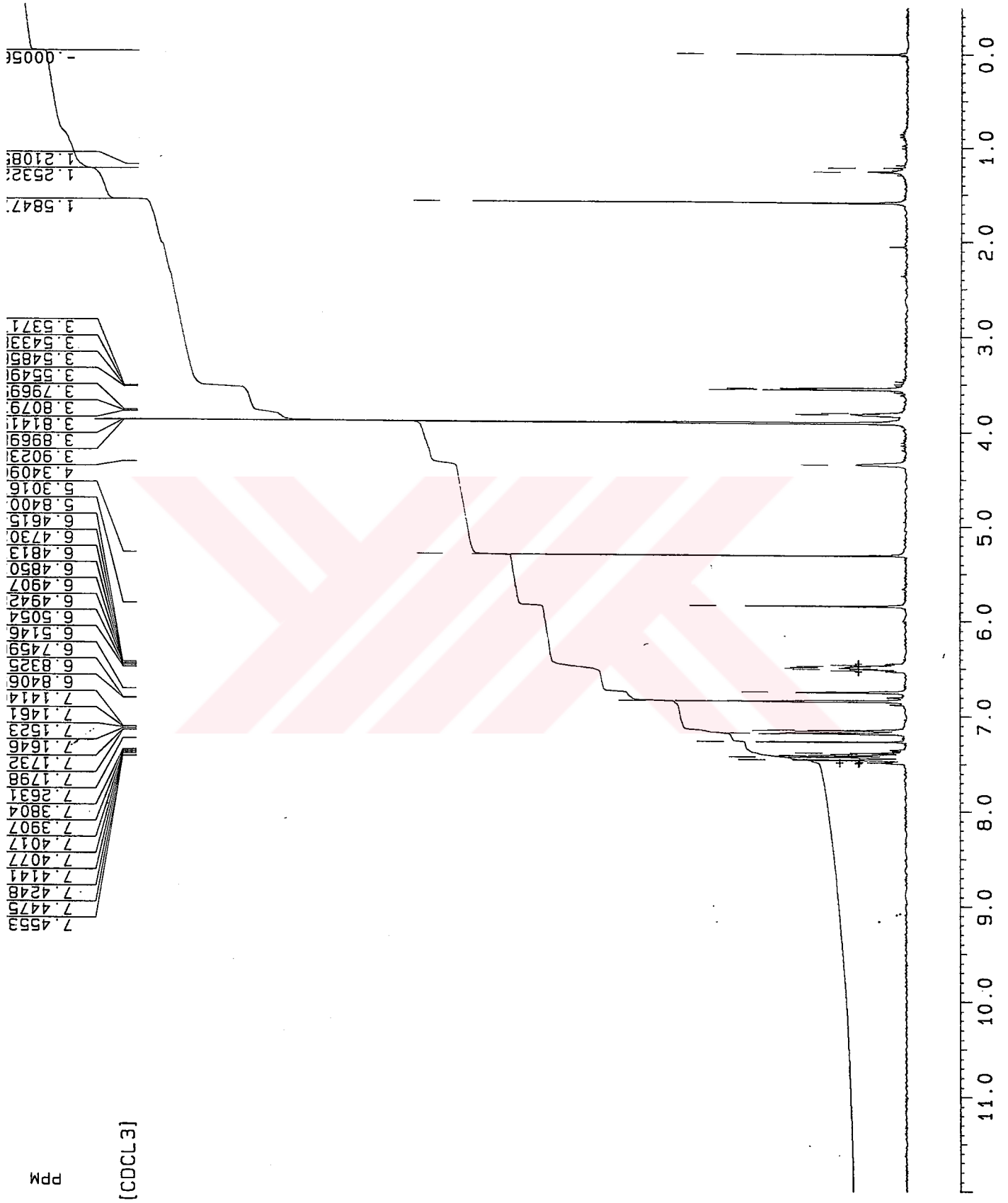
5.7.1.1 Bileşik 10' un Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3071 ve 3002 (aromatik, =CH gerilimleri), 2963, 2917 ve 2833 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1763 ve 1703 (C=O gerilimleri), 1583 ve 1512 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1452, 1416 ve 1368 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1249 (asimetric, C—O gerilimi), 1177, 1141 ve 1021 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 890 ve 866 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.53-3.55 (q, 2H, CH), 3.79-3.80 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 3.82-3.90 (d, 6H, OCH_3), 4.34 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.84 (s, 1H, CH), 6.44-6.52 (m, 2H, alken), 6.74-6.84 (m, 3H, aromatik), 7.14-7.49 (m, 5H, aromatik) ppm.

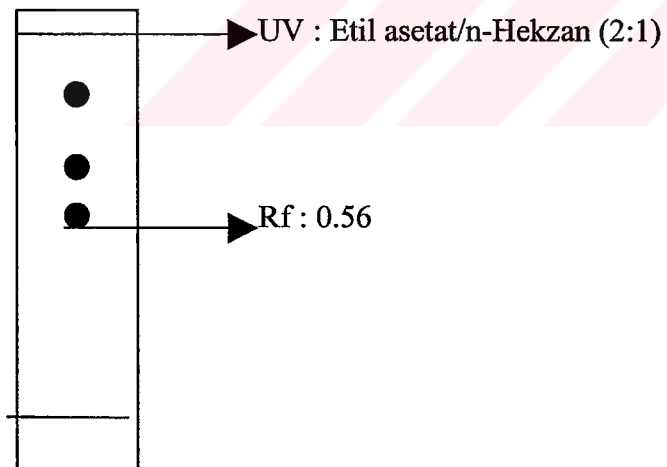
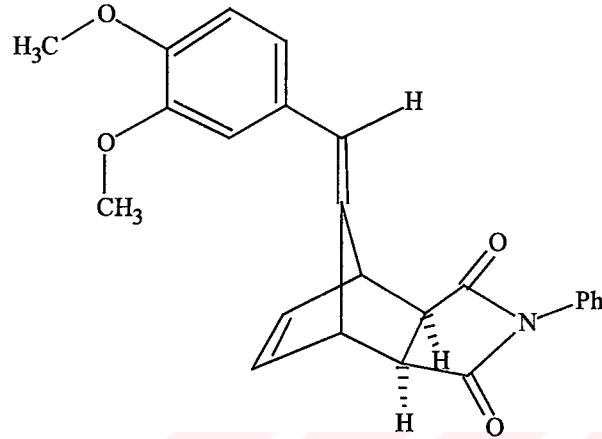


Şekil 5.50 Bileşik 10'un IR spektrumu

Şekil 5.51 Bileşik 10'un ¹H NMR spektrumu

5.7.2 ekzo-10-(3,4-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,

Bileşik 11, (C₂₄H₂₁NO₄)

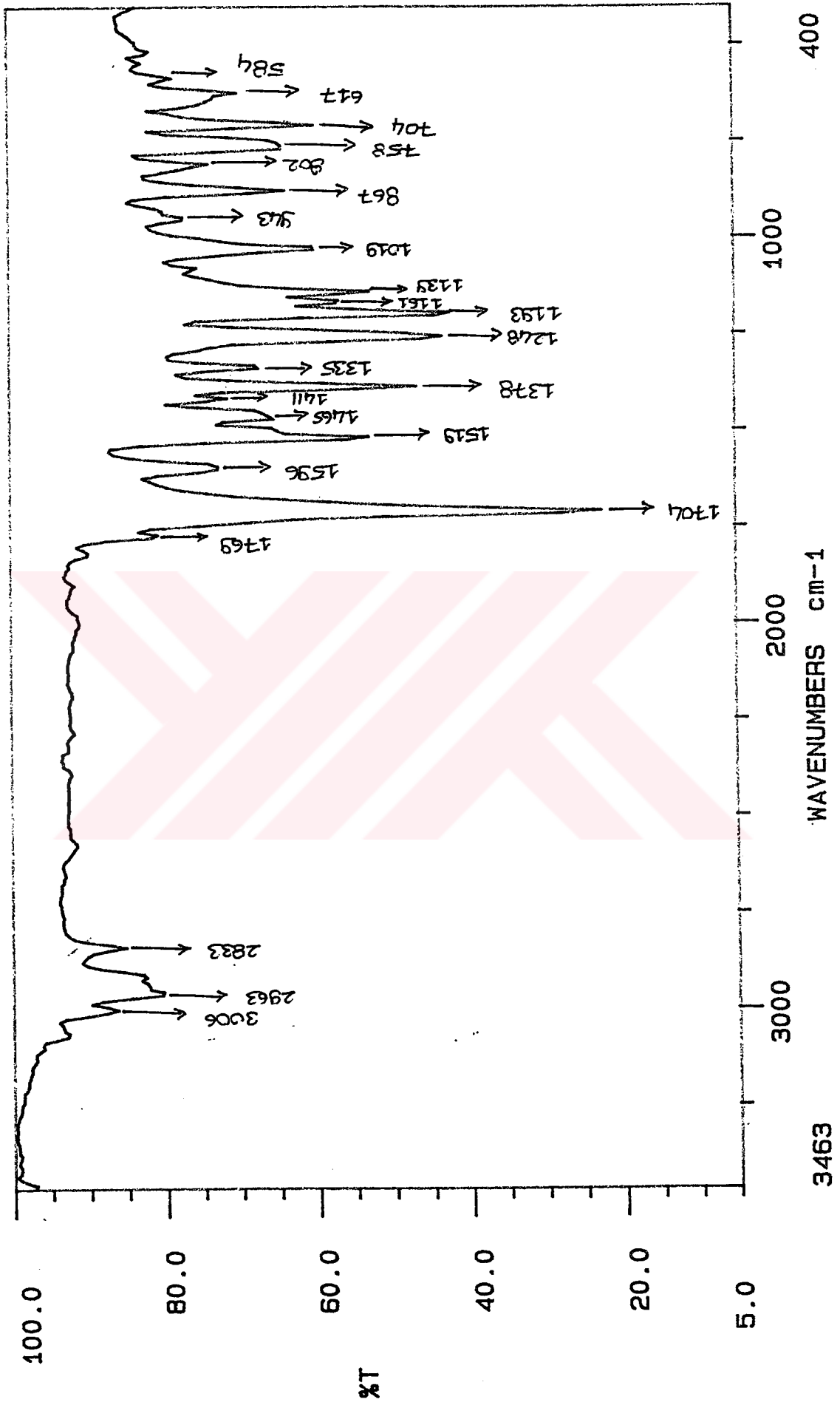


Sarı kristaller, e.n. 184 °C, verim % 22.

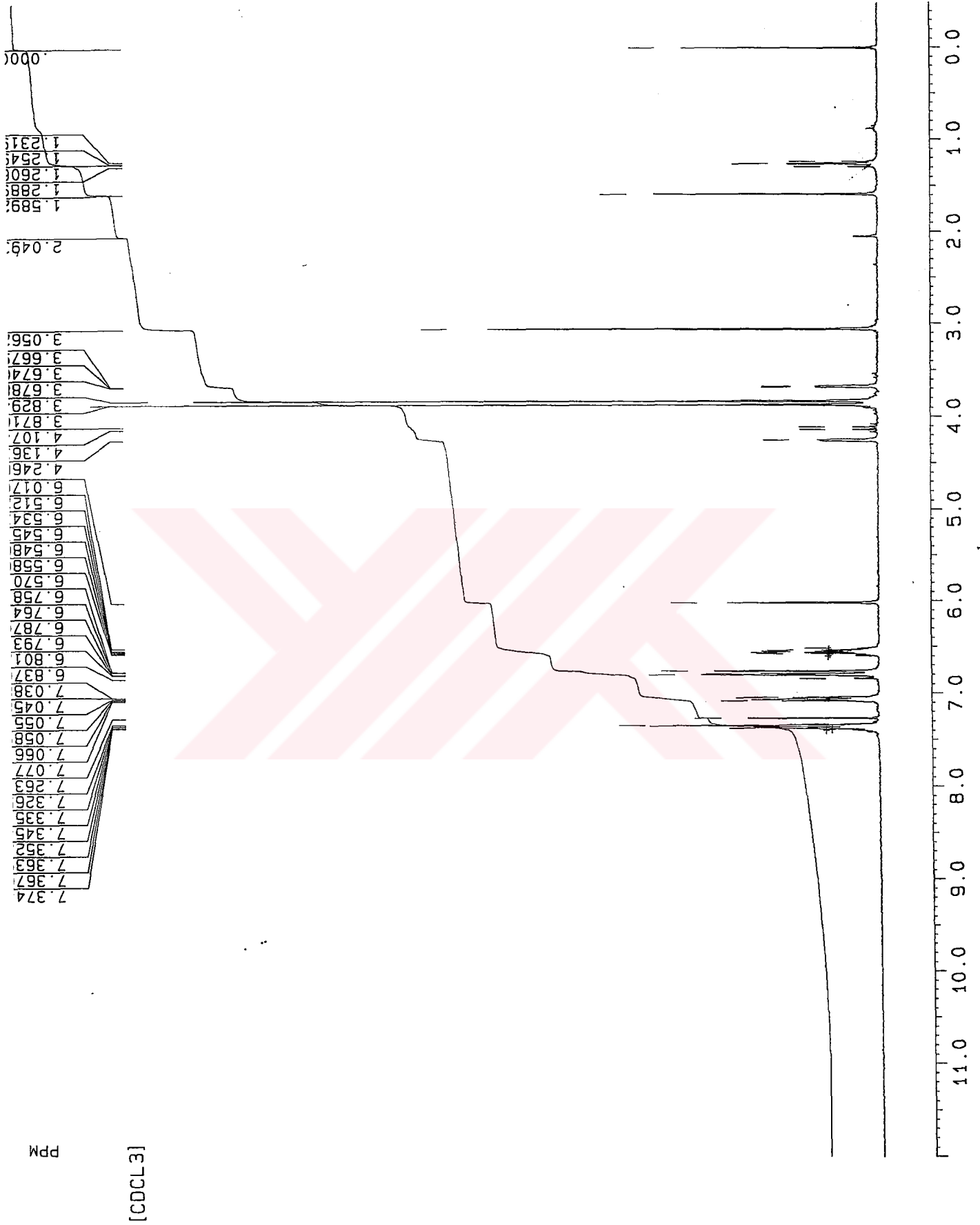
5.7.2.1 Bileşik 11' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3006 (aromatik, =CH gerilimi), 2960 ve 2833 (alifatik, asimetric ve simetrik CH gerilimleri), 1769 ve 1704 (C=O gerilimleri), 1596 ve 1519 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1495, 1378 ve 1335 (alifatik, asimetric ve simetrik C—H eğilimleri), 1248 (asimetric, C—O gerilimi), 1193, 1161, 1189 ve 1019 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 867 ve 802 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.05 (s, 2H, CH), 3.66-3.67 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 3.82-3.87 (d, 6H, OCH_3), 4.24 (s, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 6.01 (s, 1H, CH), 6.51-6.59 (m, 2H, alken), 6.75-6.83 (m, 3H, aromatik), 7.03-7.39 (m, 5H, aromatik) ppm.



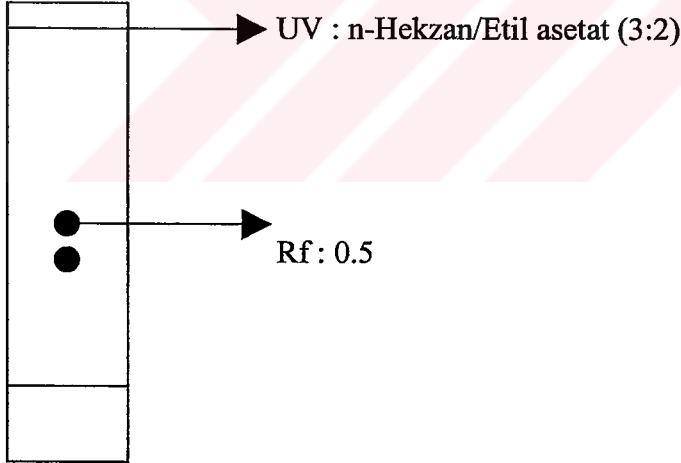
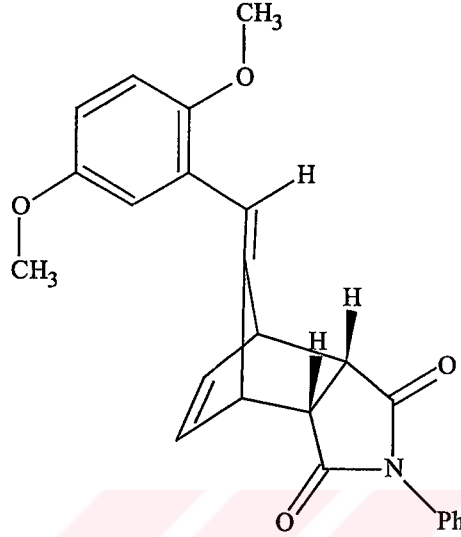
Şekil 5.52 Bileşik 11'in IR spektrumu



Şekil 5.53 Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu

5.7.3 endo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,

Bileşik 12, (C₂₄H₂₁NO₄)



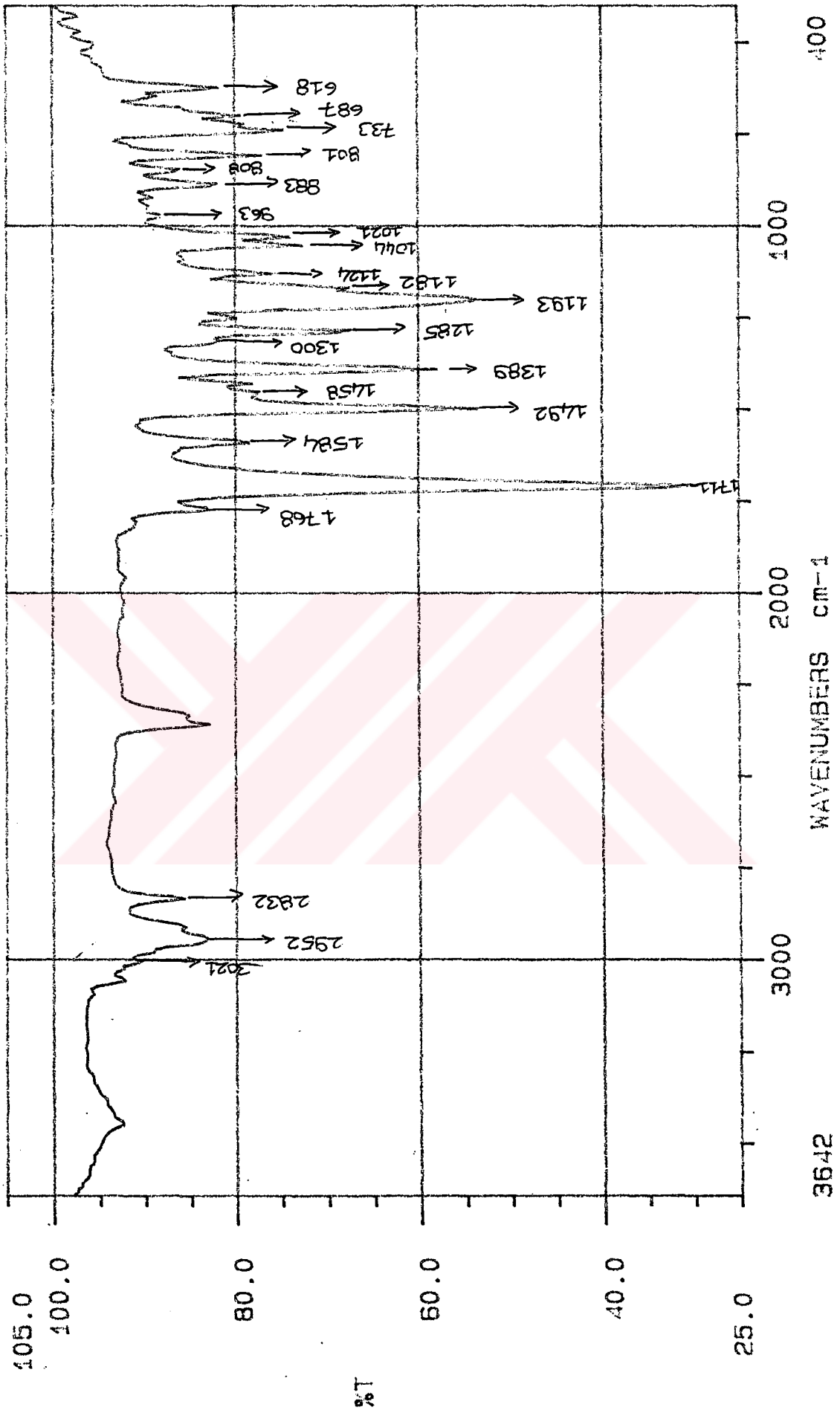
Fulvenlerin N-Fenilmaleinimitle reaksiyonlarında belirtilen yöntemle (sayfa 125) reaksiyon hazırlandı. Yaklaşık olarak sekiz saat susuz toluende, inert atmosfer altında kaynatılan karışımın rengi açıldı. Yapılan TLC kontrolü ile reaksiyonun tamamlanarak beklenen Diels-Alder katılma izomer ürünlerinin oluştuğu görüldü. Bu iki bileşiği en iyi ayıran n-hekzan/etil asetat (3:2) çözücüler karışımı ile hazırlanan kolon kromatografisi ile endo- ve ekzo-izomerler birbirlerinden ayrıldılar.

Koyu sarı kristaller, e.n. 163 °C, verim % 46.

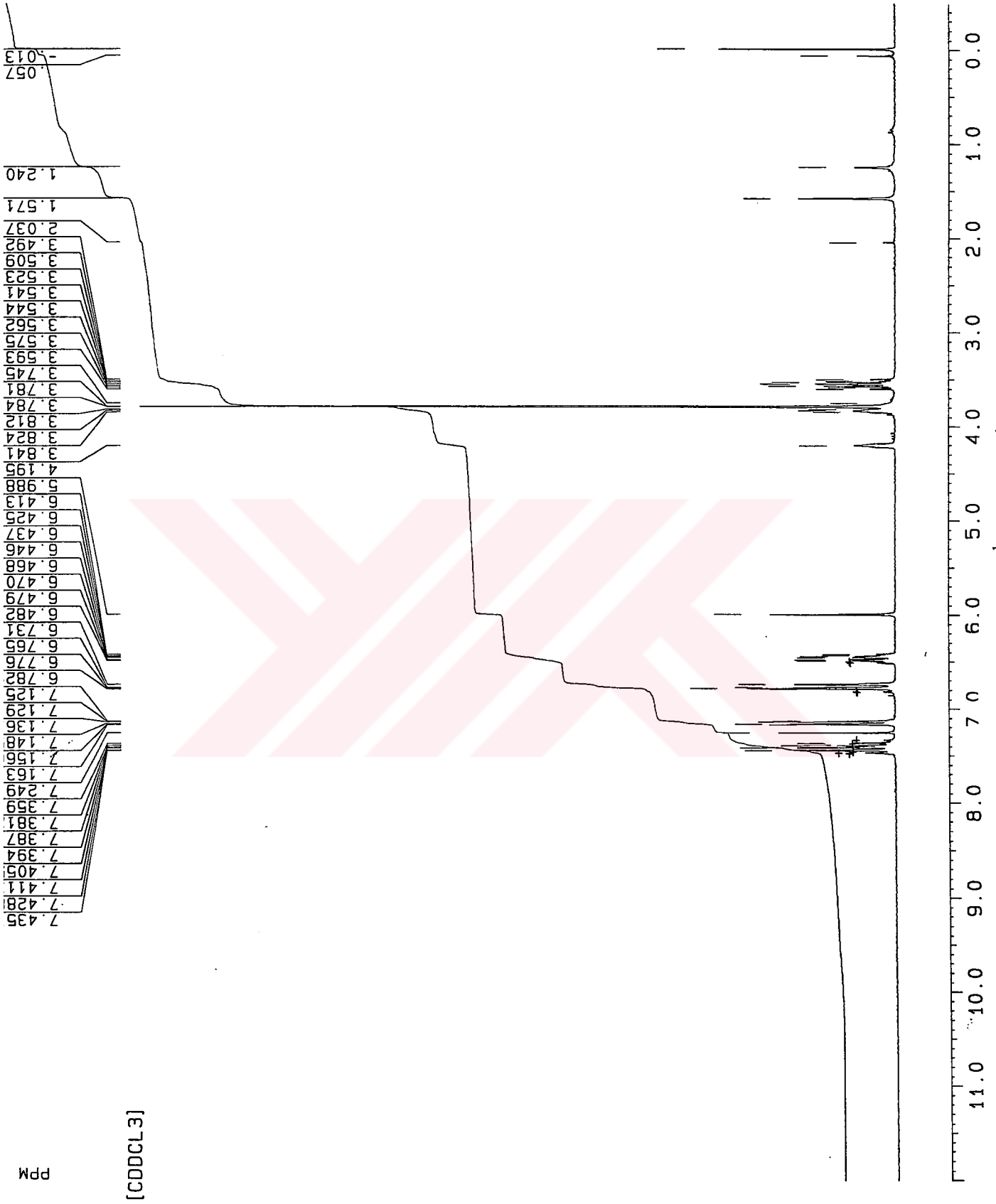
5.7.3.1 Bileşik 12' nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3021 (aromatik, =CH gerilimi), 2952 ve 2832 (alifatik, asimetric ve simetric C—H gerilimleri), 1768 ve 1711 (C=O gerilimleri), 1584 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri), 1492, 1458, 1389 ve 1320 (alifatik, asimetric ve simetric C—H eğilimleri), 1285 (asimetric, C—O gerilimi), 1193, 1182, 1124 ve 1044 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 883 ve 808 (1,2,4-trisubstitue halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.49-3.59 (m, 2H, CH), 3.74-3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.79-3.84 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 4.19 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.98 (s, 1H, CH), 6.41-6.48 (m, 1H, alken), 6.73-6.78 (m, 2H, CH), 7.12-7.16 (m, 2H, aromatik), 7.32-7.47 (m, 5H, aromatik), ppm.

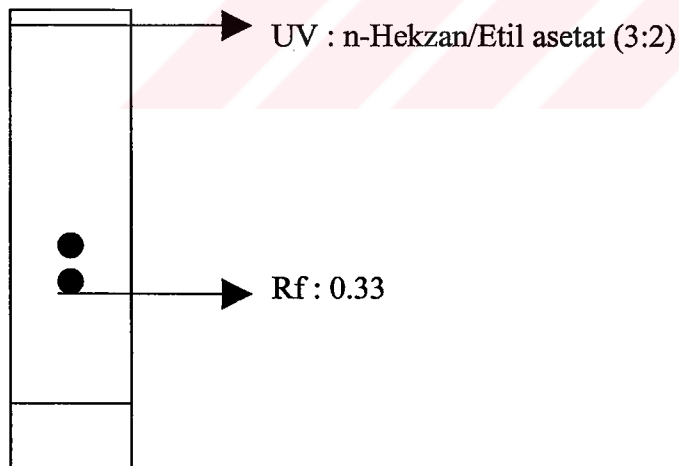
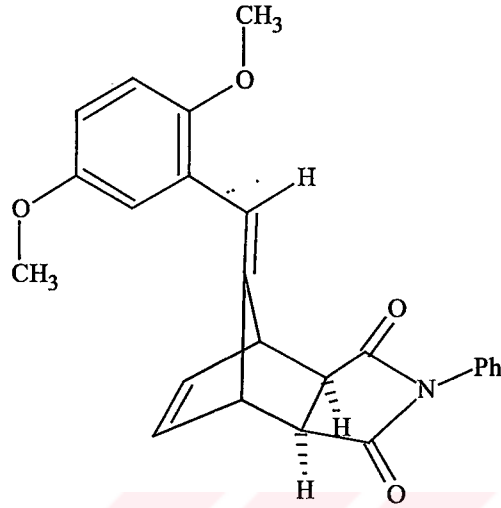


Şekil 5.54 Bileşik 12'nin IR spektrumu



Şekil 5.55 Bileşik 12'nin ¹H NMR spektrumu

5.7.4 ekzo-10-(2,5-Dimetoksibenziliden)-4-fenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-dion,
Bileşik 13, (C₂₄H₂₁NO₄)

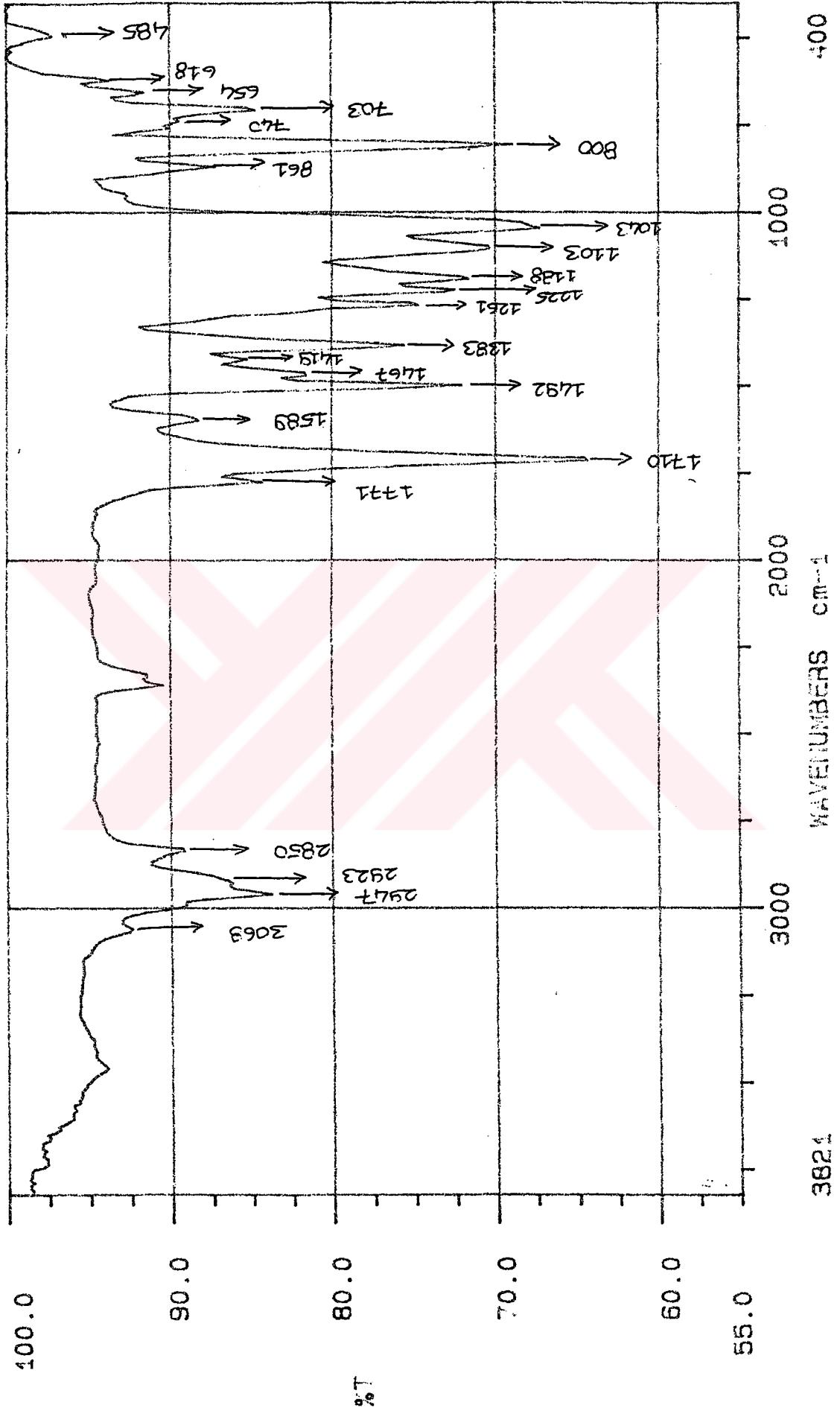


Sarı yağ, verim % 23.

5.7.4.1 Bileşik 13' ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : 3068 (aromatik, =CH gerilimi), 2947, 2923 ve 2850 (alifatik, asimetrik ve simetrik CH gerilimleri), 1771 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1589 (aromatik ve alkenik C=C gerilimi), 1492, 1467 ve 1383 (alifatik, asimetrik ve simetrik C—H eğilimleri), 1261 ve 1225 (asimetrik, C—O gerilimleri), 1188, 1103 ve 1043 (aromatik halka, düzlem içi C—H eğilimleri), 861 ve 800 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C—H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) : δ 3.09 (s, 2H, CH), 3.62-3.84 (m, 7H, OCH_3 ve $\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 4.22 (brs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 6.30 (s, 1H, CH), 6.58-6.66 (m, 1H, alken), 6.80 (s, 1H, CH), 7.17-7.21 (m, 3H, aromatik), 7.37-7.51 (m, 5H, aromatik) ppm.



Şekil 5.56 Bileşik 13'ün IR spektrumu

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pentafulvenlerin kimyası, bu bileşiklerin siklokatalmalar gerçekleştirilmesi nedeniyle teorik olarak da günümüzde büyük ilgi görmektedir (Peterson vd., 1999; Houk vd., 1997). Uygun substitue fulvenlerin organik sentezlerde uygulamalarında başlıca üç farklı yaklaşım vardır. Bunlardan biri, fulvenden türeyen bisiklik azo bileşiklerinin sentezi diğeri ise ekzosiklik çifte bağda çeşitli alkenik gruplar içeren fulvenlerin molekül içi siklokatalma reaksiyonlarıdır (Shanmugasundaram ve Raghunathan, 1999). En son geliştirilen çalışma, yan zincirde bir karbonil grubu taşıyan allen oksit ve siklopropanonların fulvenlerden elde edilmesidir (Erden vd., 1995).

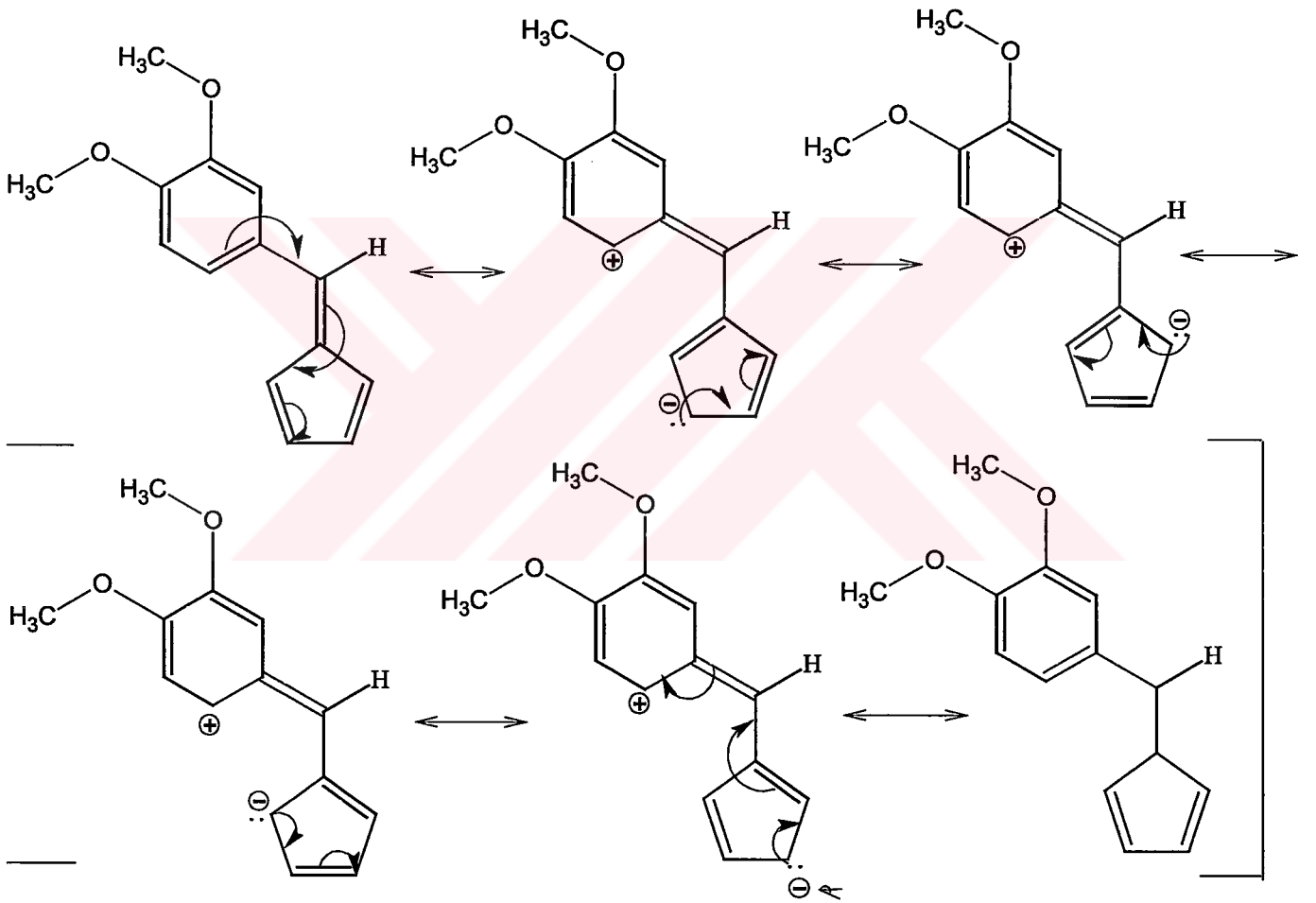
Blitzer'in (2001) raporunda da belirttiği gibi, substitue fulvenlerin anti-tümör aktivitelerinin yüksek olması nedeniyle günümüzde fulvenlere ilgi daha da artmıştır (Şema 5.1).

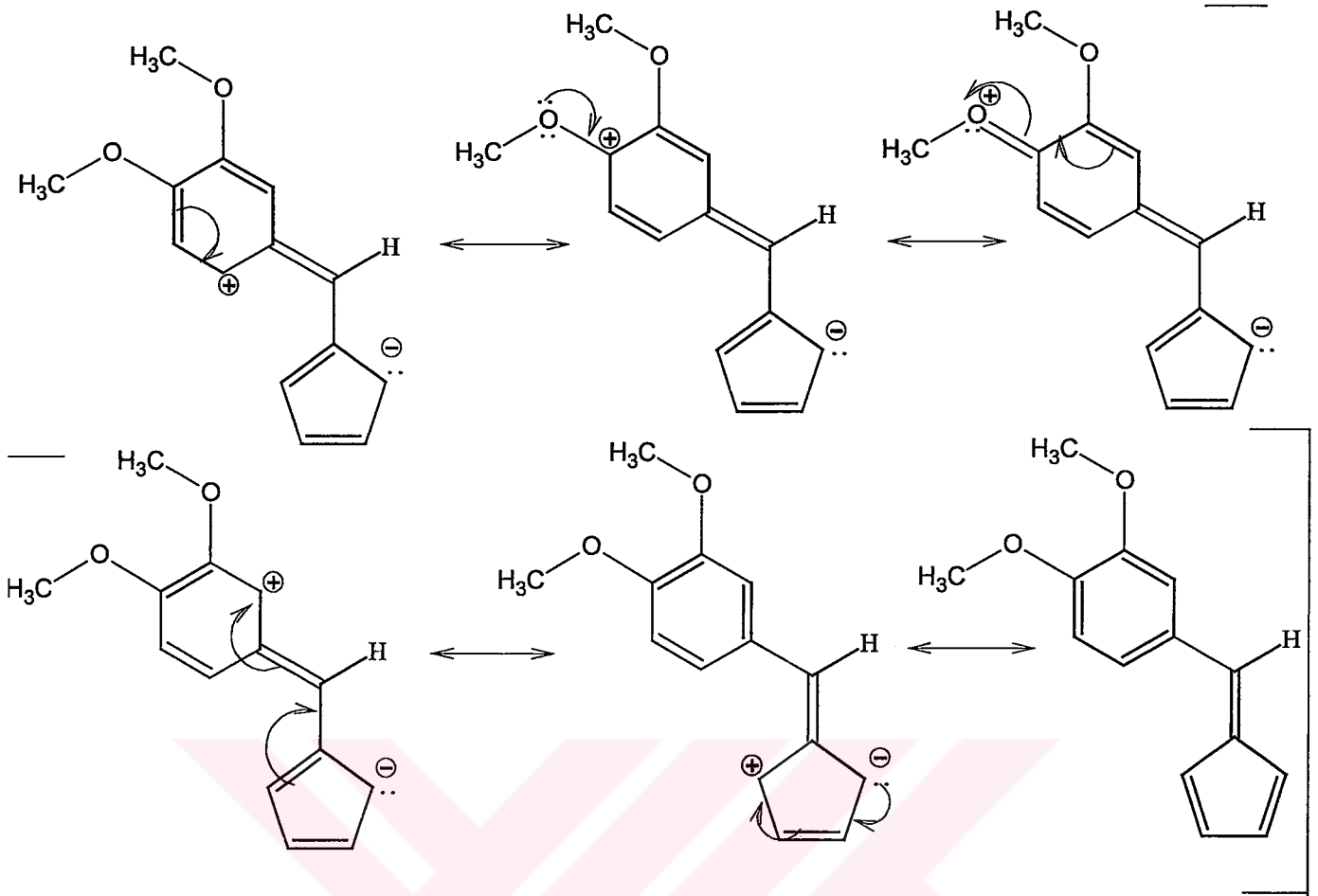
Bu bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla, kaynak araştırmalarını takiben başlatılan bu araştırma, başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada, 3,4-Dimetoksibenzaldehit, 2,5-Dimetoksibenzaldehit ve 3-Piridinkarbaldehit'den üç yeni fulven hazırlanmıştır (Şema 5.2). İkinci aşamada ise bu fulvenlerin sırasıyla Maleik anhidrit, Dimetil asetilendikarboksilat, Dimetil maleat ve N-Fenilmaleinimit ile verebileceği [4+2] siklokatalma reaksiyonları ve koşulları incelenmiştir (Şema 5.3 ve 5.4). Üçüncü aşamada, tüm yeni bileşiklerin yapıları, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT ve MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Son aşama ise bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin ölçülmesi çalışmalarını içermektedir.

Yapılan kaynak araştırmaları sonucunda aril- ve özellikle hetarilsüstitue aldehitlerle yapıları saptanan az sayıda fulven olduğu belirlendikten sonra biyolojik aktiviteyi arttıracak olasılıklar da göz önüne alınarak halkayı aktive eden ve farklı pozisyonlarda metoksi grupları içeren 3,4-Dimetoksibenzaldehit, 2,5-Dimetoksibenzaldehit ve 3-Piridinkarbaldehit başlangıç maddeleri olarak seçilmiştir. Pirolidin baz olarak kullanıldığı yöntem (Erden vd., 1995) ve siklopentadien (dimerleşme yapması nedeniyle her seferinde taze destillenmiş) ile bu aldehitlerin reaksiyonları hazırlanmıştır. Her üç pentafulvenin saflaştırılması kolon kromatografisi ile yapılmıştır.

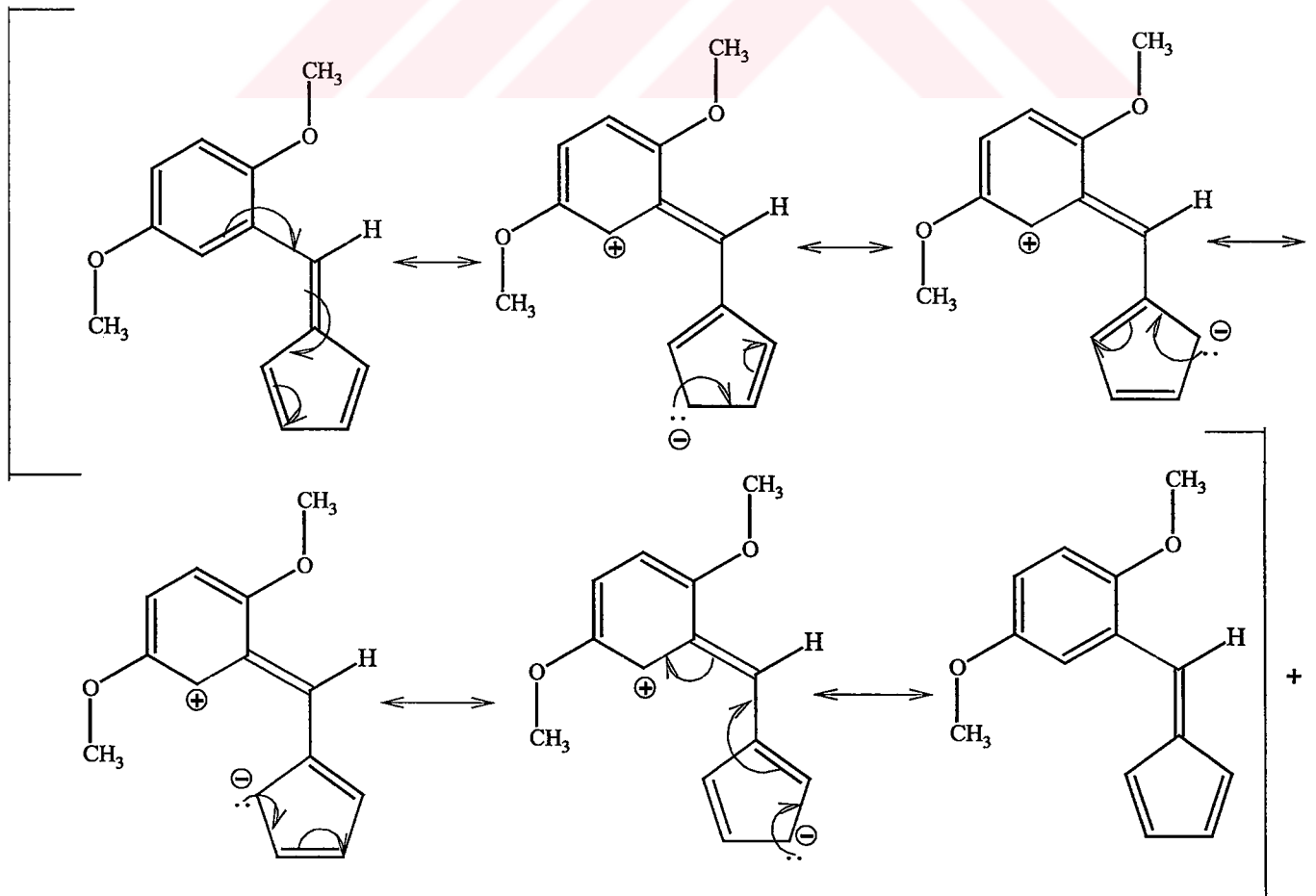
Kaynaklarda da (Gugelchuck vd., 1994) belirtildiği üzere hetarilsüstitue fulvenlerin kararlılığı oda sıcaklığında çok azdır. Bu nedenle, Piridin-3-karbaldehit' den elde edilen fulvenin yapı tayininde hemen nükleer magnetik rezonans spektrumu alınmadığı için zorlanılmıştır.

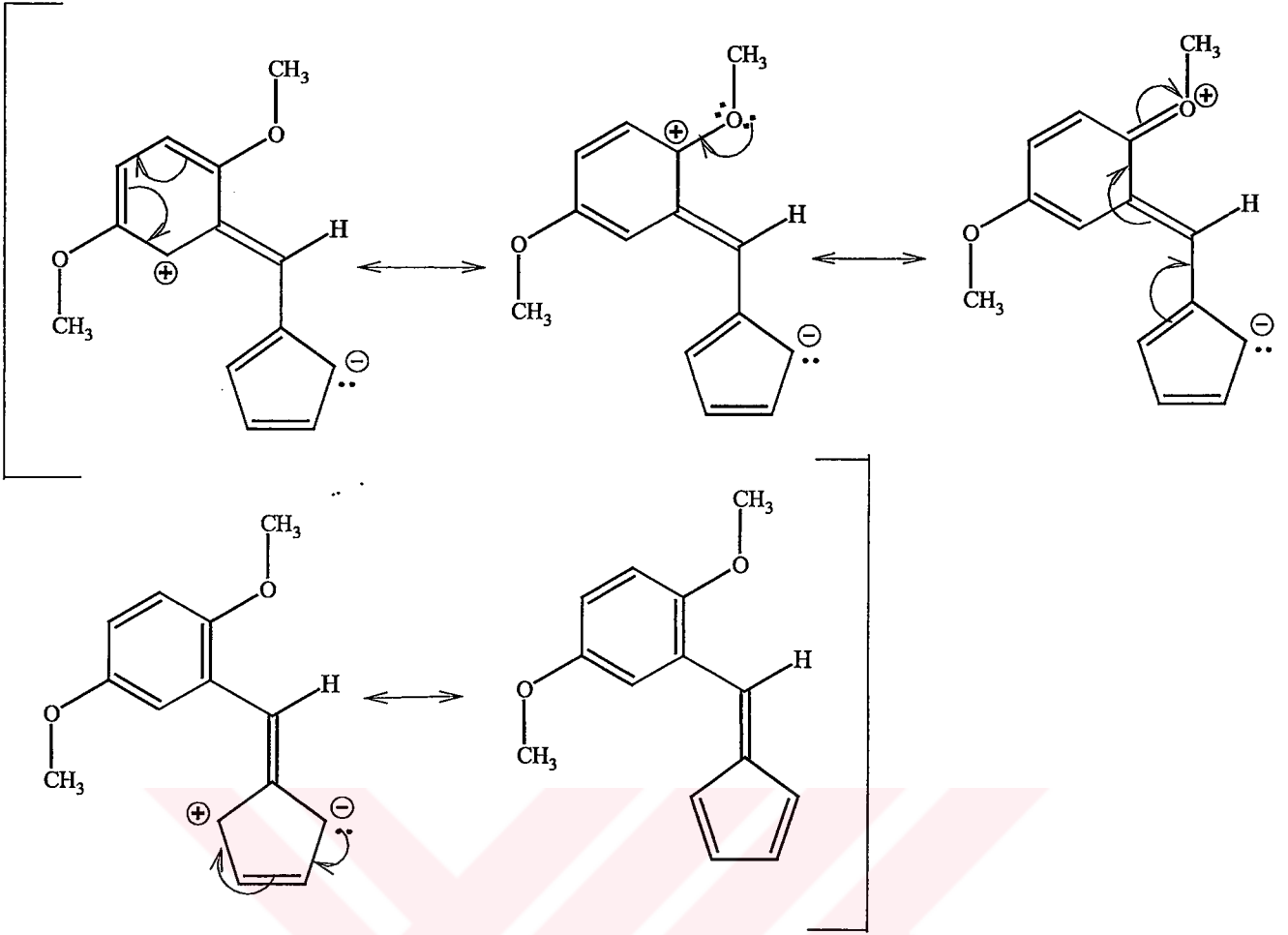
3,4-Dimetoksibenzaldehit'den hazırlanan fulven ile yapılan Diels-Alder reaksiyonları diğer izomerine oranla daha kolaylıkla meydana gelmektedir. Bunu aşağıda her iki başlangıç maddesi için (Şema 6.1 ve 6.2)'de gösterilen rezonans yapılarla açıklamak olasıdır.





Şema 6.1 Bileşik 1'in Rezonans yapıları





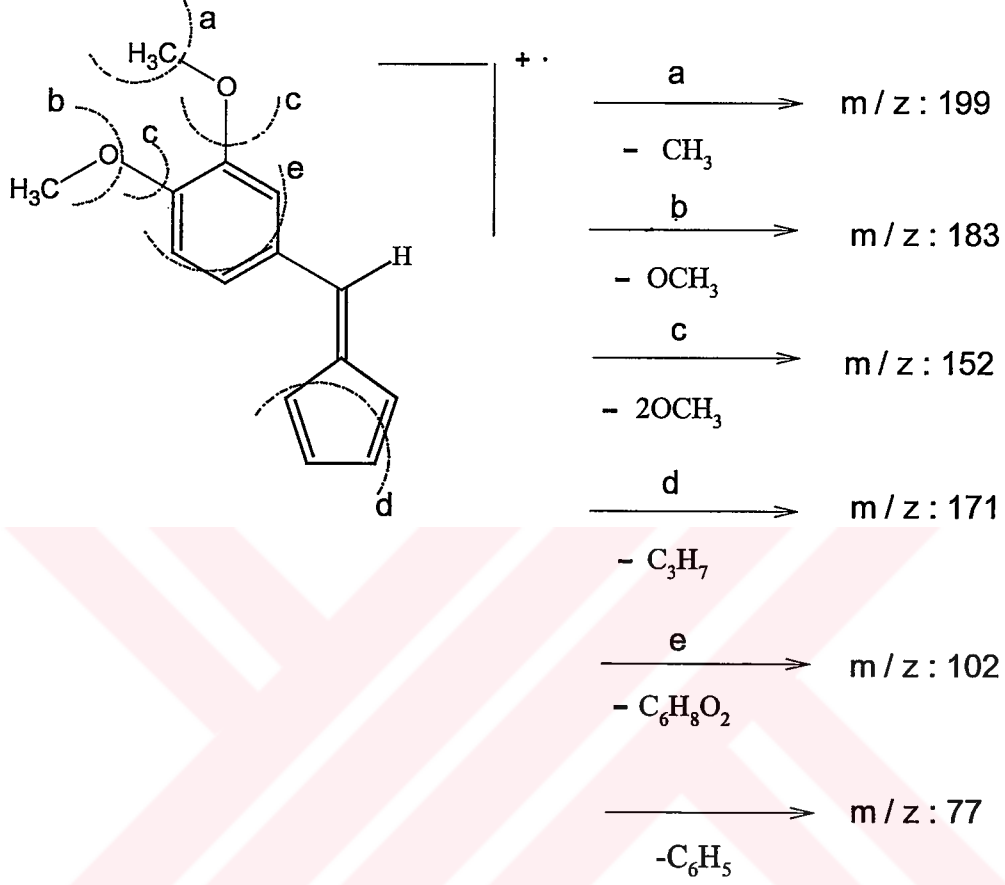
Şema 6.2 Bileşik 2'nin rezonans yapıları

Bileşik 1, 2 ve 3' ün infrared spektrumları incelendiğinde (sayfa 70, 77, ve 82) aldehitlerdeki karakteristik C=O bandının (sırasıyla 1700, 1685 ve 1703 cm^{-1}) ürünlerde rastlanılmaması ve 1,2-4-trisubstituearomatik halka düzlem içi eğilme bantlarının (Crews, vd., 1998) beklenen yerlerde yer alması fulvenlerin yapılarının belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

Sentezlenen fulvenlerin kaynak verilerinden de yararlanılarak (Lambert, vd., 1998) yapılarının aydınlatılmasının ikinci aşamasında, kloroform-d' de çözünen Bileşik 1, 2 ve 3' ün TMS standartına göre ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar incelendiğinde (sayfa71, 78 ve 83) başlangıç aldehitlerine özgü sırasıyla, 9.8, 10.6 ve 9.1 ppm de yer alan kimyasal kaymalarının fulvenlerde yer almaması ve alkenik protonların beklenen yerde bulunması yapıları desteklemektedir.

Bu verilerin doğrultusunda, belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler

iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla, 214, 214 ve 156 olup bu değerler izole edilmiş olan fulvenlerin moleküler ağırlıklarını belirlemektedir. Bileşik 1'in kütle spektrumundaki parçalanmanın genel şekli aşağıda görülmektedir:



Yapıları kesinleşen fulvenlerin dien olarak davranacağı, [4+2] tipi Diels-Alder reaksiyonları, kaynaklardan da yararlanılarak araştırılmıştır (Smith, 1994; Liu vd., 1999). Maleik anhidrit, Dimetil asetilendikarboksilat, Dimetil maleat ve N-Fenilmaleinimit gibi dienofillerle çeşitli reaksiyon koşulları denenmiştir. Yapılan bir dizi denemeler sonucu, uygun çözücü, sıcaklık ve zaman belirlendikten sonra siklokatalma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklarda belirtildiği üzere, (Gugelchuck, 1994) bu tür bisiklik yapılar ile sonuçlanan katılma reaksiyonlarında bu yapılara özgü endo- ve ekzo- olmak üzere iki siklokatalma izomerleri beklenmektedir. Genellikle bu bileşikler elde edilirken HOMO_{dien}-LUMO_{dienofil} etkileşimi görülmekte ve daha yüksek verimlerle endo-katılma ürünleri elde edilmektedir.

Bizim tarafımızdan yapılan Diels-Alder reaksiyonlarında da hem endo- ve hem de ekzo-siklokatalma bileşikleri oluşmuştur. İnce tabaka kromatografisinde (TLC) izlenen ve R_f

değerleri birbirine çok yakın olan izomerleri yapılan kolon ve preparatif gibi kromatografik çalışmalarla izole etmek mümkün olmuştur.

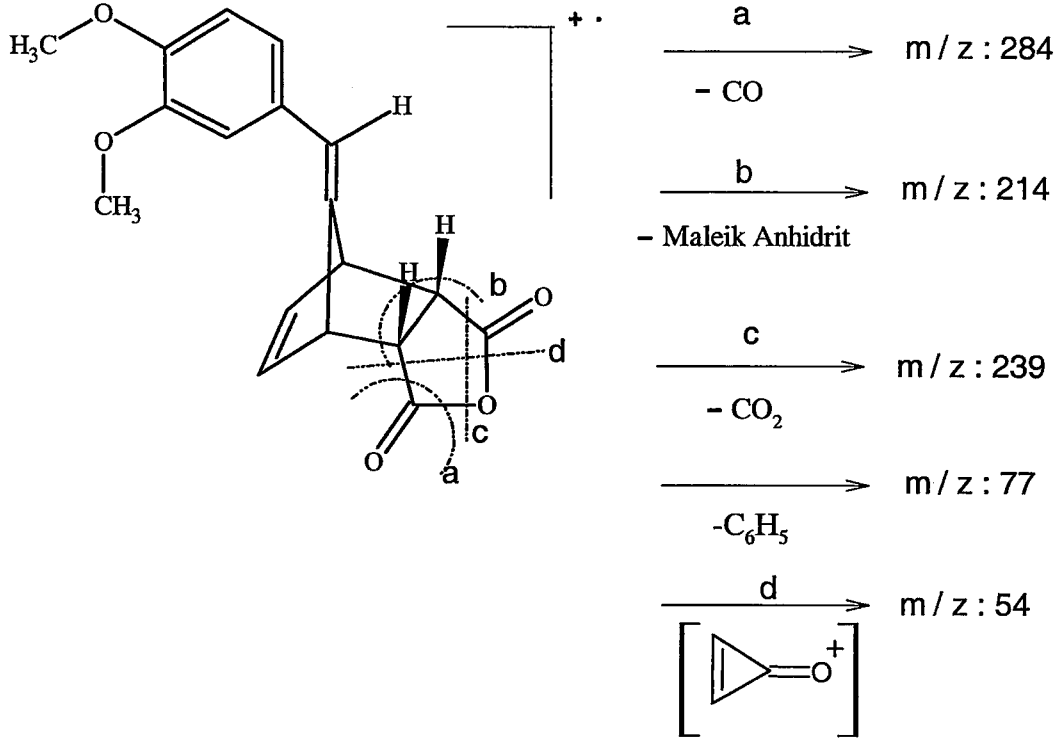
Piridin-3-karbaldehit'den hazırlanan Bileşik 3 ile yapılan çeşitli katılma denemeleri başarısızlıkla sonuçlanmış ve Diels-Alder ürünlerini elde etmek olası olmamıştır. Aynı zamanda Bileşik 1 ve 2'nin Dimetil maleat ile yapılan [4+2] katılma denemelerinde de sonuç alınamamıştır.

Bileşik 1 ve 2'nin Maleik anhidrit ile gerçekleştirilen endo- ve ekzo-katılma izomerleri olan Bileşik 4, 5, 6 ve 7'nin infrared spektrumları incelendiğinde, (sayfa 88, 94, 101 ve 108) yapılarda Maleik anhidrit'in katıldığını gösteren karakteristik C=O bantlarının 1856 ve 1783 cm^{-1} (Bileşik 4 ve 5 için) ve 1852 ve 1776; 1856 ve 1775 cm^{-1} de (Bileşik 6 ve 7 için), maleik anhidrit'in kendi C=O bandından (1851 ve 1769 cm^{-1}) kaymış olarak, (sayfa 57) yer alması yapıların doğruluğunu göstermektedir.

Bu bileşiklerin yapılarının doğruluğunu desteklemek amacıyla alınan ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, (sayfa 89, 95, 102 ve 109) köprübaşı protonların, alkenik protonların ve fulvenden gelen CH protonunun kaynaklarca desteklenen (Silverstein ve Webster, 1998; Balcı, 2000) yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu ispatlamaktadır. Birbirine izomer olan Bileşik 4 ve 5 ile Bileşik 6 ve 7'nin spektrumları karşılaştırıldığında endo-katılma ürünü olan 4 ve 6'nın CH protonlarının köprübaşı protonlarla etkileşerek daha aşağı alana kaydığı gözlenmektedir. Ekzo-protonlar ise singlet olarak daha yukarı alanda yer almaktadır.

Bu spektrumlara ek olarak alınan ^{13}C NMR spektrumları (sayfa 90, 96, 103 ve 110) incelendiğinde OCH_3 , CH, =CH, kuaterner ve karbonil karbonlarının beklenen yerlerde pikler verdikleri saptanmıştır. DEPT spektrumlarında kuaterner ve karbonil gruplarının yok olması bileşiklerin katılma ürünleri olduklarını göstermektedir.

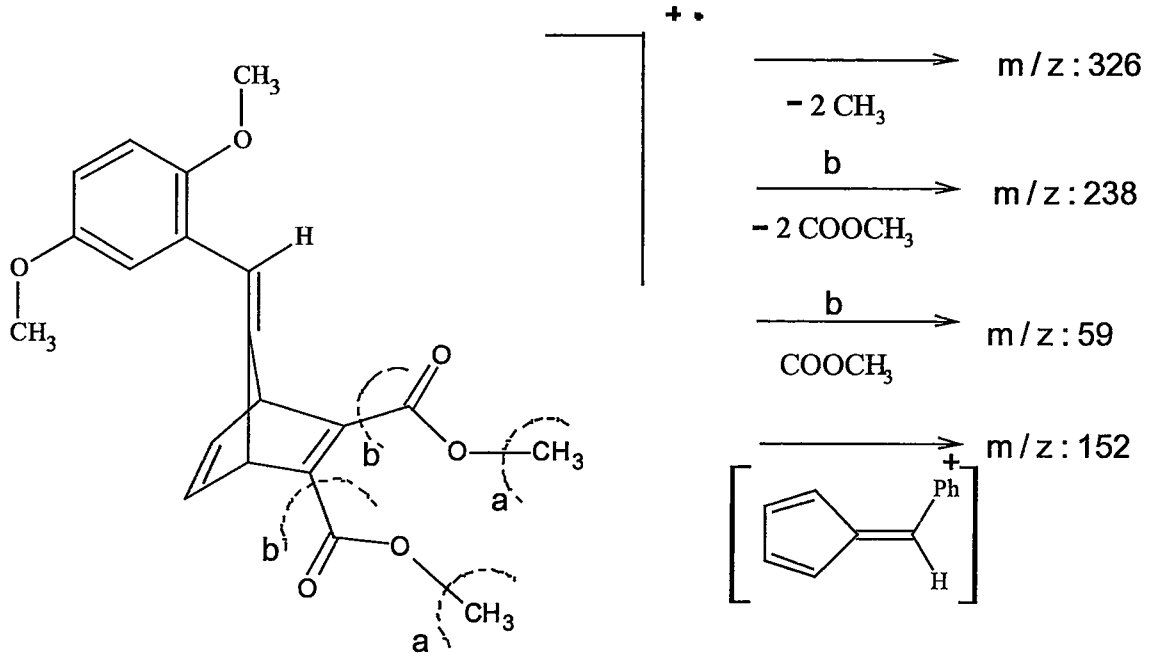
Bütün bunlara ek olarak yapıların kaynak verilerle (Porter, 1985) karşılaştırılan kütle spektrumları incelendiğinde moleküler iyon piklerinin yanı sıra ayrılan fragmentasyonların yapılar ile uyum içinde olduğu saptanmıştır. Aşağıda örnek olarak Bileşik 4'ün kütle bölünmeleri gösterilmektedir:



Bileşik 1 ve 2'nin Dimetil asetilendikarboksilat ile verdiği Diels-Alder reaksiyonlarından elde edilen Bileşik 8 ve 9' un infrared spektrumlarına bakıldığında (sayfa 116 ve 120), sırasıyla 1722 ve 1734 cm^{-1} de gözlemlenen $C=O$ bantlarının beklenildiği şekilde Dimetil asetilendikarboksilatın kendi karbonil bandından (1724 cm^{-1}) kayma göstererek yapıda yer alması yapılarının doğruluğunu desteklemektedir.

Yapıların 1H NMR spektrumları incelendiğinde (sayfa 117 ve 121) köprübaşı protonların ve alken protonlarının beklenen yerlerde çıkması ve buna ek olarak dört metoksi grubunun beklenen yerde yani $3.77\text{-}3.85 \text{ ppm}$ 'de spektrumda yer alması katılma ürünlerinin meydana geldiğini ispatlamaktadır.

Bütün bunlara ek olarak Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumunda karbonil grupları 165 ve 167 ppm de yer almaktadır. DEPT yöntemi ile de yok olmaktadır. Ayrıca, kütle spektrumu, bileşiğin moleküler iyon piki olan 356 yı % 100 oranında vermektedir. Ayrılan parçalar da yapı ile aşağıda gösterildiği gibi uyumludur:



Bileşik 1 ve 2'nin N-Fenilmaleinimit ile verdiği [4+2] katılma reaksiyonlarından izole edilen Bileşik 10, 11, 12 ve 13' ün infrared spektrumları incelendiğinde, sırasıyla 1763 ve 1703; 1769 ve 1704; 1768 ve 1711; 1771 ve 1710 da yer alan karbonil bantlarının beklenen yerlerde ve N-Fenilmaleinimit'inkinden kaymış olarak (1705 cm^{-1}) yer alması yapıların doğruluğunu desteklemektedir.

Bu bileşiklerin yapılarının kaynak verileri (Erdik, 1998) karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, ^1H nükleer magnetik rezonans spektrumları alınmıştır. Köprübaşı protonları beklenen yerde bulunmakta ve aromatik, alkenik ve CH protonlarının integrasyonları yapılar ile uyum içerisinde görülmektedir.

Sonuç olarak, tüm reaksiyonlardan sağlanan veriler toplu halde değerlendirildiğinde, hedeflendiği gibi, dien olarak kullanılacak fulven sentezleri gerçekleştirildikten sonra bir dizi denemeler sonucu belirlenen şartlarda bu fulvenlerle Diels-Alder reaksiyonları yapılmış ve izomer karışımların kromatografik çalışmalarla ayrılması sağlanmıştır.

Bu yeni maddelerin biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları halen sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

- Balçı, M., (2000), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Metu Press, ODTÜ, Ankara.
- Bergmann, E. D., (1968), Chem. Rev., 68:41-67.
- Blitzer, C. N., (2001), "Building a Balanced Oncology Portfolio", M. G. I., Pharma Inc.
- Budavari, S., (1989), The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, Merck & Co., Inc.
- Coe, J. W., Vetelino, M. G. ve Kemp, D. S., (1994), Tetrahedron Letters, 35 (36) :6627-6630.
- Crews, P., Rodriguez J. ve Jaspars, M., (1998), Organic Structure Analysis, Oxford Univ. Press, New York.
- Day, H. J., (1953), Chem. Rev., 53:167-169.
- Erden, İ., Xu, F., Drummond, J. ve Alstad, R., (1993), Journal of Organic Chemistry, 58:3611-3612.
- Erden, İ., Xu, F., Sadaun, A., Smith, W., Sheff, G. ve Ossun, M., (1995), Journal of Organic Chemistry, 60:813-817.
- Erdik, E., (1998), Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitabevi, Ankara.
- Fessenden, J. R., Fessenden, J. S. ve Logue, W. M., (2001), Organik Kimya, Brooks/Cole Publishing Company, 698-699.
- Griesbeck, A. G., (1989), Journal of Organic Chemistry, 54:4981.
- Gugelchuck M. M., Chan, P. C. M. ve Sprules T. J., (1994), Journal of Organic Chemistry, 59:7723-7731.
- Himeda, Y., Ueda, I. ve Hatanaka, M., (1996), Chemistry Letters, 1:71-72.
- Hinchliffe, A. ve Machado, S. J. H., (2000), International Journal of Molecular Sciences, 1:39-48.
- Houk, K. N., George J. K. ve Duke, R. E., (1974), Tetrahedron, 30:523-533.
- Kotora, M., Matsumara, H., Gao, G. ve Takahashi, T., (2001), Organic Letters, 3 (22):3467-3470.
- Lambert, J. B., Shurvell, F. H., Lighter, D. A. ve Cooks, R. G., (1998), Organic Structural Spectroscopy, Prentice Hall, New Jersey.
- Little, R. D., (1986), Chem. Rev., 86:875-884.

- Little, R. D., Masjedizadeh, M. R. ve Moeller, K. D., (1992), *Synlett*, (1):107.
- Liu, C., Shie, H., You, C., Wang, W., Hava, L., Yang, J. ve Tseog, C., (1997), *Tetrahedron*, 53 (51):17275-17296.
- Liu, C. Y., Shie, H. Y. ve Yu, C. L., (1999), *Tetrahedron*, 55:9171-9184.
- Maitland, J., (1997), *Organic Chemistry*, W. W. Norton Company, New York-London, 537-545.
- Manikandan, S., Shangasundaram, M. ve Roghunathan R., (2001), *Tetrahedron*, 58:597-601.
- Marchand, A. P., Dong, E. Z., Shukla, R., Prasad, A. D. ve Bou, S. G., (1997), *Tetrahedron*, 53 (44):14895-14902.
- McMorris, M. J. ve Kelner, T. C., (1990), *Journal of the National Cancer Institute*, 82:1562-1565.
- Nair, V., Kumar, S., Anilkumar, G. ve Nair, J. S., (1995), *Tetrahedron*, 51 (33) :9155-9166.
- Nair, V., Anilkumar, G., Radhakrishnan, K. V., Sheela, K. C., ve Rath, P. N., (1997), *Tetrahedron*, 53 (51):17361-17372.
- Nair, V. ve Mathew, B., (2000), *Tetrahedron Letters*, 41:6919-6921.
- Olsson, T. ve Sandstroem, J., (1982), *Acta Chemical Scand. Ser. B*, 36 (1) :23-30.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. R., (1980), *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford.
- Peterson, M. L., Stranand, J. T., Markotan, T. P., Morales, C. A., Scaltrito, D. V. ve Staley, S. W., (1999), *Journal of Organic Chemistry*, 64, 9067-9076.
- Porter, Q. N., (1985), *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons.
- Pouchert, C. J., (1975), *The Aldrich Library of IR Spectra*, Aldrich Chemical Company, Inc., USA.
- Pouchert, C. J., (1983), *The Aldrich Library of NMR Spectra*, Aldrich Chemical Company, Inc., USA.
- Scott, A. P., Agranat, I., Biederman, P. U., Riggs, N. V. ve Radom, L., (1997), *Journal of Organic Chemistry*, 2026-2038.
- Shanmagasundaram, M. ve Raghunathan, R., (1999), *Tetrahedron Letters*, 40:4869-4870.
- Silverstein, M. R. ve Webster, F. X., (1998), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc..
- Smith, M. B., (1994), *Organic Synthesis*, Mc Graw-Hill, Inc., 1113-1134.

Solomons, G. ve Fryhle, C., (2000), Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., 604-611.

Thiele, J. J., Leibigs Annalen den Chemie, (1906), 348, 1.

Williamson, K. L., (1994), Macroscale and Microscale Organic Experiments, D. C. Heath and Company, Canada.

Zeller, K. P., (1985), Pentafulvens, In. Methoden der Organischen Chemie, 5 ,(2c):504-684.



ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi 25.08.1973

Doğum Yeri Sakarya

Lise 1987-1990 Pertevniyal Lisesi

Lisans 1990-1994 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Yüksek Lisans 2001-2003 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı Kurumlar 1996-1998 Erdoğan Parfüm Sanayi

2002-Devam ediyor Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Organik Kimya Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi