

**SEKİZ ÜYELİ HALKA İÇEREN BAZI
SİKLiTOLLERİN SENTEZİ:
AMİNO- VE HALOSİKLiTOLLER**

Yunus ZOZİK

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Emine SALAMCI
2014
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SEKİZ ÜYELİ HALKA İÇEREN BAZI SİKLİTOLLERİN
SENTEZİ: AMİNO- VE HALOSİKLİTOLLER**

Yunus ZOZİK

KİMYA ANA BİLİM DALI

ERZURUM

2014

Her hakkı saklıdır



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



TEZ ONAY FORMU

**SEKİZ ÜYELİ HALKA İÇEREN BAZI SİKLİTOLLERİN SENTEZİ: AMİNO
VE HALOSİKLİTOLLER**

Prof. Dr. Emine SALAMCI danışmanlığında, Yunus ZOZİK tarafından hazırlanan bu çalışma 07/01/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak **oybirliği/ oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza:

Üye: Prof. Dr. Arif DAŞTAN

İmza:

Üye: Prof. Dr. Emine SALAMCI

İmza:

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu proje TÜBİTAK (KBAG) projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 110T208

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SEKİZ ÜYELİ HALKA İÇEREN BAZI SİKLİTOLLERİN SENTEZİ: AMİNO- VE HALOSİKLİTOLLER

Yunus ZOZİK

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Emine SALAMCI

cis,cis-1,3-Siklooktadienden çıkılarak sekiz üyeli halka içeren amino- ve halosiklitollerin kısa ve etkin sentezi gerçekleştirildi. Bu sentezde, *cis,cis*-1,3-siklooktadienin fotooksijenasyonu ile anahtar bileşik siklookten endoperoksit elde edildi. Sentezlenen siklookten endoperoksitin çeşitli kimyasal transformasyonları sonucunda (1,3,4/2)-3-aminosiklooktantriol, (1,4/2,3)-3-aminosiklooktantriol, (1,3,4/2)-3-bromosiklooktantriol ve (1,3,4/2)-3-klorosiklooktantriol bileşikleri yüksek verimle ve stereospesifik olarak sentezlendi. Çalışmanın ikinci kısmında, *cis,cis*-1,3-siklooktadienin *m*-CPBA ile epoksidasyonundan elde edilen epoksitin NaN_3 ile muamelesinden ilgili azidoalkol elde edildi. Azidoalkolün mezilasyonu sonucu elde edilen mezil ürününün NaN_3 ile tepkimesinden sonra oksidasyon gerçekleştirildi. Bu reaksiyonların birleşimi sonucunda (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol, (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol ve (1,2,3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol bileşikleri sentezlendi. Siklookten epoksitin OsO_4/NMO oksidasyonu ilgili epoksidiolü verdi. Epoksidioldeki epoksit halkasının HCl(g) -MeOH ile açılmasını müteakip hidroksil gruplarının asetilizasyonu sonucunda bir karışım elde edildi. Karışım kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (1,2,4/3)-4-kloro- ve (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriasetat bileşikleri elde edildi. Ardından asetat grupları uzaklaştırılarak (1,2,4/3)-4-klorosiklooktantriol ve (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriol molekülleri sentezlendi. Siklookten endoperoksitten çıkılarak bromosiklitol türevlerinin sentezleri de gerçekleştirildi.

2014, 181 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siklitol, karbosiklik, endoperoksit, aminosiklooktantriol, diaminosiklooktandiol, halosiklooktantriol, epoksisiklooktandiol, sentez.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SOME CYCLITOLS CONTAINING EIGHT-MEMBERED RINGS: AMINO- AND HALOCYCLITOLS

Yunus ZOZIK

Department of Chemistry
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Atatürk University

Supervisor: Prof. Dr. Emine SALAMCI

A concise and efficient synthesis of amino- and halocyclitols containing eight-membered carbocycles are described starting from *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene. Initially, cyclooctene endoperoxide obtained by photooxygenation of *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene was the key compound in the synthesis. As a result of various chemical transformation of cyclooctene endoperoxide resulted in formation of (1,3,4/2)-3-aminocyclooctanetriol, (1,4/2,3)-3-aminocyclooctanetriol, (1,3,4/2)-3-bromocyclooctanetriol and (1,3,4/2)-3-chlorocyclooctanetriol in high yield and stereospecifically. In the second part of this work, epoxide obtained by *m*-CPBA of *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene was treated with NaN_3 to form the corresponding azidoalcohol. After mesylation of the azidoalcohol and from treated with NaN_3 of mesyl product was performed oxidation. The combinations of these reactions gave (1,2/3,4)-3,4-diaminocyclooctandiol, (1,4/2,3)-1,4-diaminocyclooctandiol, (1,2,3,4)-3,4-diaminocyclooctandiol. OsO_4/NMO oxidation of the cyclooctene epoxide afforded epoxydiol. The ring-opening of the epoxydiol with HCl(g) -MeOH followed by acetylation of the hydroxyl group gave a mixture. (1,2,4/3)-4-chloro- and (1,2,3/4)-3-chlorocyclooctanetriacetate were isolated by column chromatography. The deprotection of the acetate groups gave the new (1,2,4/3)-4-chloro- and (1,2,3/4)-3-chlorocyclooctanetriol structure. Bromocyclitol derivatives were also synthesized starting from cyclooctene endoperoxide.

2014, 181 pages

Keywords: Cyclitol, carbocycle, endoperoxide, aminocyclooctanetriol, diaminocyclooctanediol, halocyclooctanetriol, epoxycyclooctanediol, synthesis.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 110T208) tarafından desteklenmiş olup, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Sayın Prof. Dr. Emine **SALAMCI** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmayı maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK ve Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmaların her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Emine **SALAMCI**'ya,

Bu çalışma esnasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Sayın Arş. Gör. Dr. Ayşe **TAN** ve Sayın Arş. Gör. Selçuk **EŞSİZ** olmak üzere Sayın Arş. Gör. Kadir **AKSU**, Sayın Arş. Gör. Abdullah **BİÇER**, Sayın Uzm. Musa **ERDOĞAN** ve Sayın Ufuk Nusret **KARAVAİZOĞLU**'na, aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Özgür **KAYA**, Sayın Ali **KESKİN**, Sayın Tekin **ARTUNÇ**, Sayın Murat **BOZTAŞ** ve Sayın Sedef **SIRTBAŞI**'na,

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit **KAZAZ**, Sayın Uzm. Barış **ANIL**, Sayın Uzm. Murat **ACAR**'a, Elementel analizlerinin alınmasındaki titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk **ATMACA**'ya, HRMS spektrumlarının alınmasında gösterdiği titiz çalışmalarından dolayı Sayın Arş. Gör. Serdal **KAYA**'ya (ODTÜ Kimya) ve IR spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Arş. Gör. Kader **DAĞCI**'ya,

Çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve özellikle maddi yönden destek sağlayan Fizik Öğretmeni olan ağabeyim Sayın Muammer **ZOZİK**'e sonsuz teşekkür ederim.

Yunus ZOZİK
Ocak 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Siklitoller	1
1.2. Konduritoller	2
1.3. Aminokonduritoller ve Diaminokonduritoller	3
1.3.1. Aminokonduritoller (Konduraminler)	3
1.3.2. Diaminokonduritoller	4
1.3.3. Aminokonduritol ve diaminokonduritol bileşiklerinin biyolojik önemi	5
1.4. Halokonduritoller	6
1.5. Quercitoller.....	7
1.6. İnositoller.....	9
1.7. Sekiz Üyeli Halka İçeren Siklitoller.....	10
2. KAYNAK ÖZETLERİ	13
2.1. Aminokonduritol A-1 (17) ve Aminokonduritol B-1 (19) Bileşiklerinin Sentezi.....	13
2.2. Aminokonduritol F-4 (32) Bileşiğinin Sentezi.....	14
2.3. meso-Diaminokonduritol 33 Bileşiğinin Sentezi	14
2.4. Bromosiklopentantriol 79'un Sentezi.....	15
2.5. Dibromokonduritol 81 ve Diklorokonduritol 38 Bileşiklerinin Sentezi	15
2.6. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (62)'nin Sentezi	16
2.7. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (92)'nin Sentezi	17
2.8. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (63)'ün Sentezi	17
2.9. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (61)'in Sentezi	18
2.10. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (108) ve (1,2,6/3,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (113) Bileşiklerinin Sentezi.....	19
2.11. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (118)'in Sentezi	21
2.12. Çalışmanın Amacı	22
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	24
3.1. (1,3,4/2)-3-Aminosiklooktantriol (134)'ün Stereospesifik Sentezi.....	24
3.1.1. Singlet oksijen (¹ O ₂)	24
3.1.2. Singlet oksijenin elde edilmesi.....	26

3.1.2.a. Fotouyarma yöntemi.....	26
3.1.3. Singlet oksijenin tepkimeleri.....	28
3.1.3.a. En-tepkimleri	28
3.1.3.b. Siklokatılma tepkimeleri	29
3.1.4. <i>cis,cis</i> -1,3-Siklooktadien (85)’in fotooksijenasyonu.....	30
3.1.5. Endoperoksit 93 ’ün Zn ile indirgenmesi	31
3.1.6. Siklooktendiol 94 ’ün asetilizasyonu	31
3.1.7. Diasetat 95 ’in OsO ₄ /NMO ile oksidasyonu	31
3.1.8. Organik sentezlerde siklik sülfid ve siklik sülfat bileşikleri	32
3.1.8.a. Siklik sülfid bileşiklerinin sentezi	34
3.1.8.b. Siklik sülfat bileşiklerinin sentezi	34
3.1.9. Siklooktandiasetatsülfid 129 ’un sentezi.....	35
3.1.10. Siklooktandiasetatsülfat 130 ’un sentezi	37
3.1.11. Siklooktandiasetatsülfat 130 ’un NaN ₃ ile reaksiyonu.....	38
3.1.12. Azidotriol 132 ’nin sentezi	38
3.1.13. Azidotriol 132 ’nin asetilizasyonu	39
3.1.14. Azidotriol 132 ’nin hidrojenasyonla indirgenmesi.....	40
3.2. (1,4/2,3)-3-Aminosiklooktantriol (138)’in Stereospesifik Sentezi.....	41
3.2.1. Epoksidiol 98 ’in sentezi	41
3.2.2. Siklooktanbromtriol 135 ’in sentezi	41
3.2.3. Siklooktanbromtriasetat 137 ’nin sentezi	43
3.2.4. Siklooktanbromtriol 135 ’in amonolizi	44
3.2.5. Bromhidroksiketal 136 ’nın sentezi	44
3.2.6. Bromhidroksiketal 136 ’nın amonolizi.....	46
3.2.7. Siklooktanazidotriol 140 ’ın sentezi ve asetilizasyonu	46
3.2.8. Siklooktanazidotriol 140 ’ın hidrojenasyonla indirgenmesi	48
3.3. (1,2/3,4)-3,4-Diaminosiklooktandioli (154), (1,4/2,3)-1,4- Diaminosiklooktan diol (155) ve (1,2,3,4)-3,4-diaminosiklooktandioli (156)’nin Sentezi.....	49
3.3.1. Monoepoksit 142 ’nin sentezi	49
3.3.2. Siklooktenazidol 143 ’ün sentezi	50
3.3.3. Siklooktenazidomezil 144 ’ün sentezi.....	50
3.3.4. Siklooktenazidomezil 144 ’ün NaN ₃ ile aseton’daki reaksiyonu	51
3.3.5. Azidomezil 144 ’ün NaN ₃ ile DMF’deki reaksiyonu.....	53
3.3.6. Diazid 146 ’nın OsO ₄ /NMO ile oksidasyonu.....	54
3.3.7. Diazid 145 ve diazid 146 karışımının OsO ₄ /NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu	55
3.3.8. Diaziddiasetat 149 ’un metanolizi ve hidrojenasyonu.....	57
3.3.9. Diaziddiasetat 150 ’nin metanolizi ve hidrojenasyonu	58
3.3.10. Diaziddiasetat 151 ’in metanolizi ve hidrojenasyonu	59

3.4. (1,3,4/2)-3-Klorosiklooktantriol (157)'nin Sentezi ve Asetilizasyonu	60
3.5. (1,2,4/3)-4-klorosiklooktantriol (164) ve (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriol (165)'in sentezleri	62
3.5.1. Epoksidiol 159 'un sentezi	62
3.5.2. Epoksidiol 159 'un asetilizasyonu	63
3.5.3. Epoksidiasetat 160 'ın NaN_3 ile su-etanol içerisindeki reaksiyonu	64
3.5.4. Epoksidiol 159 'un ketallenmesi	65
3.5.5. Epoksiketal 161 'in NaN_3 ile reaksiyonu	66
3.5.6. Epoksidiol 159 'un HCl(g) -MeOH çözeltisi ile reaksiyonu	67
3.5.7. Klortriol 164 ve 165 izomer karışımının asetilizasyonu	67
3.5.8. Klortriasetat 166 'nın metanolizi	69
3.5.9. Klortriasetat 167 'nin metanolizi	70
3.6. Sekiz Üyeli Halka İçeren Bromosiklitol Türevlerinin Sentezi	71
3.6.1. Hidroksiyeter 169 'un sentezi	71
3.6.2. Hidroksiyeter 169 'un brominasyonu	72
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	77
4.1. Saflaştırma	77
4.2. Kromatografik Ayırmalar	77
4.2.1. Kolon kromatografisi	77
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	77
4.3. Spektrumlar	77
4.3.1. NMR spektrumları	77
4.3.2. IR spektrumları	78
4.3.3. Elementel analiz	78
4.4. Erime Noktası Tayini	78
4.5. Liyofilizatör	78
4.6. Deneyler	78
4.6.1. Endoperoksit 93 'ün sentezi	78
4.6.2. Siklooktendiol 94 'ün sentezi	79
4.6.3. Diasetat 95 'in sentezi	80
4.6.4. Diasetatdiol 96 'nın sentezi	80
4.6.5. Siklooktandiasetatsülfat 129 'un sentezi	81
4.6.6. Siklooktandiasetatsülfat 130 'un sentezi	82
4.6.7. Siklooktandiasetatsülfat 130 'un NaN_3 ile reaksiyonu	83
4.6.8. Azidotriol 132 'nin sentezi	84
4.6.8.1. % 20'lik HCl(g) -MeOH çözeltisinin hazırlanması	84
4.6.9. Azidotriasetat 133 'ün sentezi	85
4.6.10. Aminosisiklooktantriol 134 'ün sentezi	86
4.6.11. Epoksidiol 98 'in sentezi	87

4.6.12. Bromtriol 135'in sentezi.....	88
4.6.12.1. % 35'lik HBr(g)-MeOH çözeltisinin hazırlanması	89
4.6.13. Bromtriasetat 137'nin sentezi.....	89
4.6.14. Bromtriol 135'in amonolizi.....	90
4.6.15. Bromhidroksiketal 136'nın sentezi	91
4.6.16. Bromhidroksiketal 136'nın amonolizi.....	92
4.6.17. Azidotriol 140'in sentezi	92
4.6.18. Azidotriol 140'in asetilizasyonu	93
4.6.19. Azidotriol 140'in hidrojenasyonla indirgenmesi.....	94
4.6.20. Monoepoksit 142'nin sentezi	95
4.6.21. Azidol 143'ün sentezi.....	95
4.6.22. Azidomezil 144'ün sentezi	96
4.6.23. Azidomezil 144'ün aseton içerisinde NaN_3 ile reaksiyonu.....	97
4.6.24. Azidomezil 144'ün DMF içerisindeki azidolizi	98
4.6.25. Diazid 146'nın OsO_4/NMO ile oksidasyonu.....	99
4.6.26. Diazid 145 ve 146 karışımının OsO_4/NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu.....	100
4.6.27. Diaziddiol 152'nin sentezi.....	102
4.6.28. Diaziddiol 148'in sentezi.....	103
4.6.29. Diaziddiol 153'ün sentezi.....	103
4.6.30. Diaminodiol 154'in sentezi	104
4.6.31. Diaminodiol 155'in sentezi	105
4.6.32. Diaminodiol 156'nın sentezi	106
4.6.33. Klortriol 157'nin sentezi	107
4.6.34. Klortriasetat 158'in sentezi.....	107
4.6.35. Epoksidiol 159'un sentezi	109
4.6.36. Epoksidiasetat 160'in sentezi	110
4.6.37. Epoksidiasetat 160'in NaN_3 ile su-etanol içerisindeki reaksiyonu.....	111
4.6.38. Epoksiketal 161'in sentezi.....	111
4.6.41. Epoksidiol 159'un HCl(g) -MeOH çözeltisi ile reaksiyonu.....	112
4.6.42. Klortriol 164 ve 165 izomer karışımının asetilizasyonu	113
4.6.43. Klortriasetat 166'nın hidrolizi	114
4.6.44. Klortriasetat 167'nin hidrolizi	115
4.6.45. Hidroksieter 168'in sentezi.....	116
4.6.46. Hidroksiketer 169'un brominasyonu.....	117
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	119
KAYNAKLAR	126
EKLER.....	132
EK 1	132

EK 2.....	180
ÖZGEÇMİŞ	182

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Ac ₂ O	Asetik Anhidrit
AcCl	Asetil klorür
AcOH	Asetik asit
br s	Broad singlet (Geniş singlet)
COSY	Correlation Spectroscopy
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridin
DMF	N,N-Dimetilformamid
DMP	2,2-Dimetoksipropan
dt	Dubletin tripleti
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -klorperbenzoik asit
NMO	N-Metilmorfolin oksit
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -toluen sülfonik asit
q	Kuvartet
TPP	<i>meso</i> -tetrafenilporfirin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Siklitol türevleri	1
Şekil 1.2. İlaç olarak kullanılan bazı siklitol türevleri	2
Şekil 1.3. Konduritol izomerleri	3
Şekil 1.4. Konduramin bileşiklerleri	4
Şekil 1.5. Bilinen bazı diaminokonduritol izomerleriekil.....	5
Şekil 1.6. Bilinen bazı halokonduritol izomerleri.....	7
Şekil 1.7. Konduritol B (12)'nin HBr ile reaksiyonu.....	7
Şekil 1.8. Quercitol izomerleri.....	8
Şekil 1.9. İnositol izomerleri.....	9
Şekil 1.10. Siklooktantetrol izomerleri	11
Şekil 1.11. Literatürde henüz bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren bazı amino- ve halosiklitoller	12
Şekil 2.1. Aminokonduritol A-1 (17) ve B-1 (19)'un sentezi.....	13
Şekil 2.2. Aminokonduritol F-4 (32)'nin sentezi.....	14
Şekil 2.3. meso-Diaminokonduritol 33'ün sentezi.....	15
Şekil 2.4. Bromosiklopentantriol 79'un sentezi.....	15
Şekil 2.5. Dibromokonduritol 81 ve diklorokonduritol 38'in sentezi.....	16
Şekil 2.6. (1,2/3,4)-siklooktantetrol (62)'nin sentezi	16
Şekil 2.7. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (92)'nin sentezi	17
Şekil 2.8. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (63)'in sentezi	18
Şekil 2.9. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (61)'in sentezi	19
Şekil 2.10. Sekiz üyeli halka içeren L-ido 102 ve D-manno 103 bileşiklerinin sentizi	19
Şekil 2.11. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (108)'in sentezi	20
Şekil 2.12. (1,2,6/3,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (113)'ün sentezi	21
Şekil 2.13. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (118)'in sentezi.....	22
Şekil 3.1. Oksijen molekülünün basit moleküler orbitalleri	24
Şekil 3.2. Oksijen molekülünün triplet ve singlet durumlarını gösteren enerji diagramı	25
Şekil 3.3. Fotouyarma metodu ile singlet oksijen eldesi	27
Şekil 3.4. Triplet uyarıcıdan triplet oksijene elektron transfer mekanizması	27
Şekil 3.5. Singlet oksijenin en-tepkimesi.....	28
Şekil 3.6. Çeşitli En-mekanizmaları	29
Şekil 3.7. [2+2] Siklokatalıma tepkimeleri.....	29
Şekil 3.8. [4+2] Siklokatalıma tepkimeleri.....	30
Şekil 3.9. Endoperoksit 93'ün sentezi	30
Şekil 3.10. Siklooktendiol 94'ün sentezi	31

Şekil 3.11. Siklooktendiol 94 'ün asetilizasyonu.....	31
Şekil 3.12. Diasetatdiol 96 'nın sentezi	32
Şekil 3.13. Halkalı sülfid ve sülfat bileşikleri.....	32
Şekil 3.14. Halkalı sülfatların nükleofillerle reaksiyonu sonucu iki stereomerkezli bileşiklerin oluşması	33
Şekil 3.15. Siklik sülfid bileşiklerinin sentezi	34
Şekil 3.16. Siklik sülfat bileşiklerinin sentezi.....	35
Şekil 3.17. Siklooktandiasetatsülfid 129 'ün sentezi	35
Şekil 3.18. Siklooktandiasetatsülfat 130 'ün sentezi	37
Şekil 3.19. Diasetatazidosülfat 131 'in sentezi	38
Şekil 3.20. Azidotriol 132 'nin sentezi	39
Şekil 3.21. Azidotriasetat 133 'ün sentezi	39
Şekil 3.22. Aminotriol 134 'ün sentezi	40
Şekil 3.23. Epoksidiol 98 'in sentezi	41
Şekil 3.24. Epoksidiol 98 bileşiğindeki epoksit halkasının HBr gazı ile açılması	42
Şekil 3.25. Siklooktanbromtriasetat 137 'nin sentezi	43
Şekil 3.26. Bromtriol 135 'in amonolizi	44
Şekil 3.27. Bromhidroksiketal 136 'nın sentezi.....	45
Şekil 3.28. Bromhidroksiketal 136 'nin amonolizi.....	46
Şekil 3.29. Siklooktanazidotriol 140 'in sentezi ve asetilizasyonu.....	47
Şekil 3.30. Aminotriol 138 'in sentezi.....	48
Şekil 3.31. Monoepoksit 142 'nin sentezi.....	49
Şekil 3.32. Azidol 143 'ün sentezi	50
Şekil 3.33. Siklooktenazidomezil 144 'ün sentezi	50
Şekil 3.34. Diazid 146 'nın sentezi	52
Şekil 3.35. Alilik azid 144 'ün düzenlenme mekanizması.....	52
Şekil 3.36. Azidomezil 144 'ün DMF'de NaN_3 ile reaksiyonu	54
Şekil 3.37. Diaziddiol 148 'in sentezi.....	54
Şekil 3.38. Diaziddiasetat 149 , 150 ve 151 'in elde edilmesi	55
Şekil 3.39. Diaminodiol 154 'ün sentezi.....	57
Şekil 3.40. Diaminodiol 155 'in sentezi	59
Şekil 3.41. Diaminodiol 156 'nın sentezi	59
Şekil 3.42. Klortriol 157 'nin sentezi.....	61
Şekil 3.43. Epoksidiol 159 'ün sentezi	62
Şekil 3.44. Epoksidiasetat 160 'in sentezi	63
Şekil 3.45. Epoksidiasetat 160 'in NaN_3 ile açılması	64
Şekil 3.46. Epoksiketal 161 'in sentezi.....	65
Şekil 3.47. Epoksiketal 161 'in NaN_3 ile su-etanol ortamında reaksiyonu.....	66
Şekil 3.48. Epoksiketal 161 'in NaN_3 ile DMF ortamında reaksiyonu.....	66
Şekil 3.49. Epoksidiol 159 'ün hidrolizi	67
Şekil 3.50. Klortriasetat 166 ve 167 'nin sentezi	68

Şekil 3.51. Klortriol 164 'ün sentezi.....	69
Şekil 3.52. Klortriol 165 'in sentezi.....	70
Şekil 3.53. Hidroksieter 169 'un sentezi.....	71
Şekil 3.54. Hidroksieter 169 'un brominasyonu	72
Şekil 3.55. Dibrom 170 ve 172 'nin oluşum mekanizması.....	73
Şekil 3.56. Monobrom 171 'in oluşum mekanizması	73

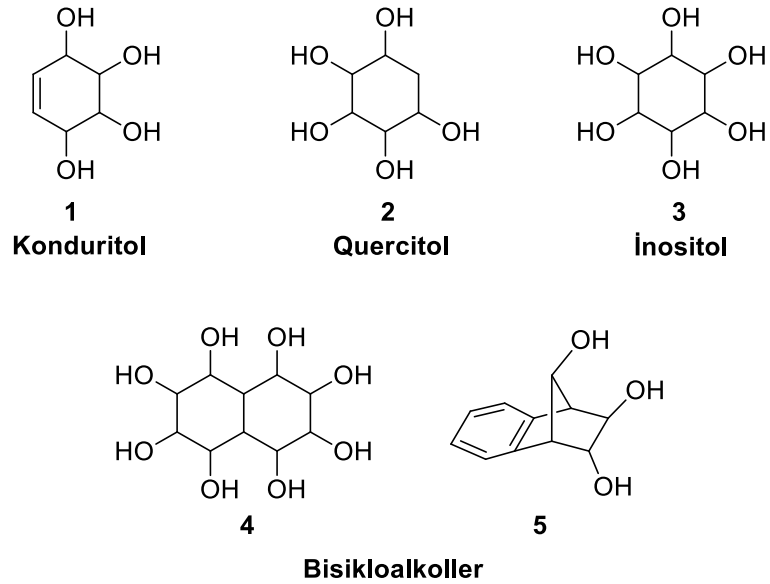
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Dibrom 170, dibrom 172 ve monobrom 171'in ^1H - ve ^{13}C -NMR verileri.....	76
---	----

1. GİRİŞ

1.1. Siklitoller

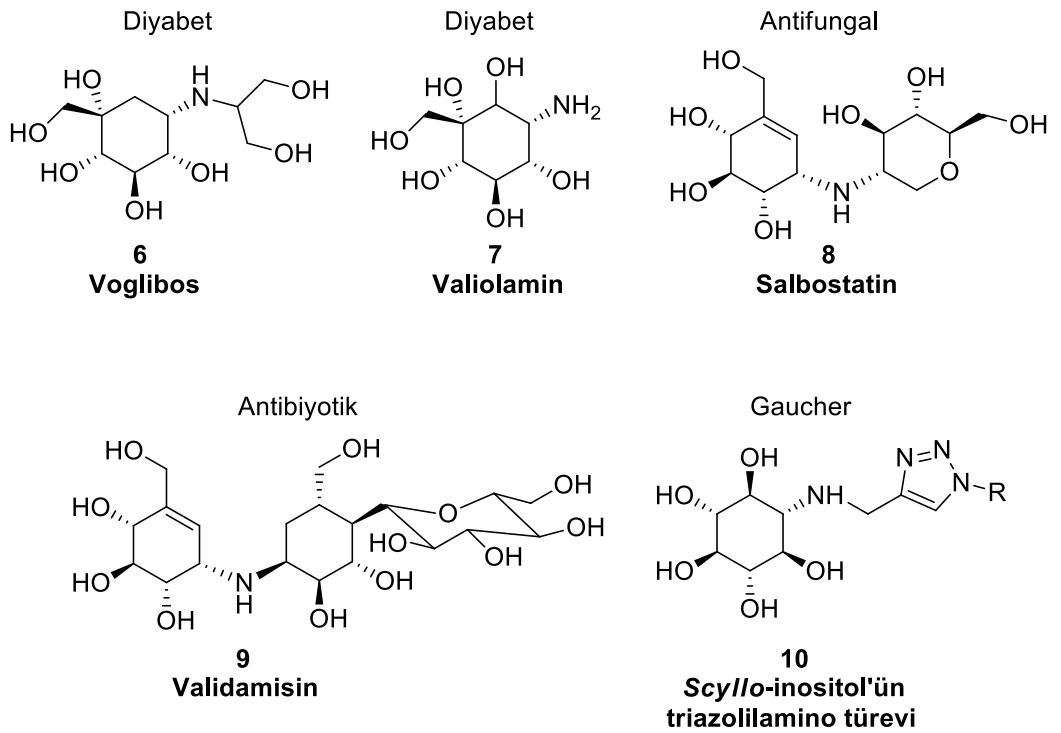
Siklitol, yapısında birden fazla hidroksil grubu ihtiva eden polihidroksisikloalkanları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Biyolojik öneme sahip birçok molekül ve doğal ürünün polihidroksillenmiş birimler içerdiği bilinmektedir (Posternak 1965; Wang *et al.* 2001; Bleriot *et al.* 2002; Kummeter and Kasmaier 2003; Şengül *et al.* 2005). Son yıllarda organik kimyacılar, biyolojik aktivite ve molekül yapısı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla siklitollerin sentezleri üzerine odaklanmışlardır (Hudlicky *et al.* 1996; Billington 1993). Çok fazla sayıda siklitol türevi olmasına rağmen yaygın olarak bilinen üç türü mevcuttur. Bunlar; konduritol, quercitol ve inositol'dür. Bunların yanında hidroksil grubu yerine amin, halojen, kükürt, fosfat gibi fonksiyonel grupların bağlı olduğu siklitol türevleri de bilinmektedir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Siklitol türevleri

Siklitollerin birçoğu glikosidaz inhibitörü, tatlandırıcı, antikanser, antidiyabetik, antifungal, antiviral ve antibiyotik reaktifleri olarak kullanıldığından bu bileşiklerin

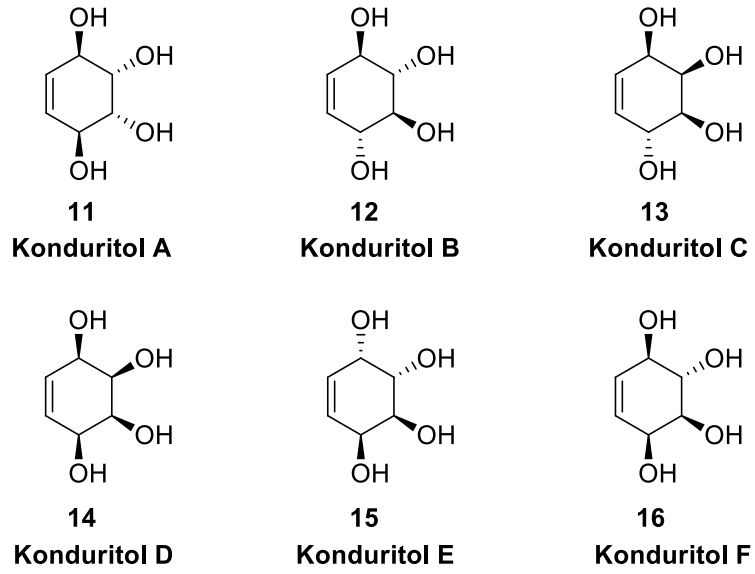
sentezleri büyük bir önem kazanmaktadır (Suami and Ogava 1990; Suami 1990; Jacop 1995; Heightman and Vasella 1999; Griffen *et al.* 2013). Bazı siklitol türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.2). Voglibos **6** ve valiolamin **7** bileşikler tip 2 diyabet hastalarında, salbostatin **8** antifungal olarak, validamisin **9** antibiyotik olarak ve *scyllo*-inositol'ün triazolilamino türevi **10** bileşiği de gaucher hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Griffen *et al.* 2013).



Şekil 1.2. İlaç olarak kullanılan bazı siklitol türevleri

1.2. Konduritoller

Siklitollerin önemli bir sınıfını oluşturan konduritoller siklohekzen tetrol yapısında bileşikler olup, altı stereoizomere sahiptirler (Şekil 1.3). Sentetik açıdan büyük önem taşıyan bu izomerler sentez ve yapı karakterizasyonu sırasına göre A, B, C, D, E ve F olarak adlandırılmaktadır (McCasland and Horswill 1953). Bunlardan A ve D mezo, B, C, E ve F enantiyomer çiftleridir (Şekil 1.3). Bu izomerden konduritol A ve konduritol F doğal ürünlerdir.



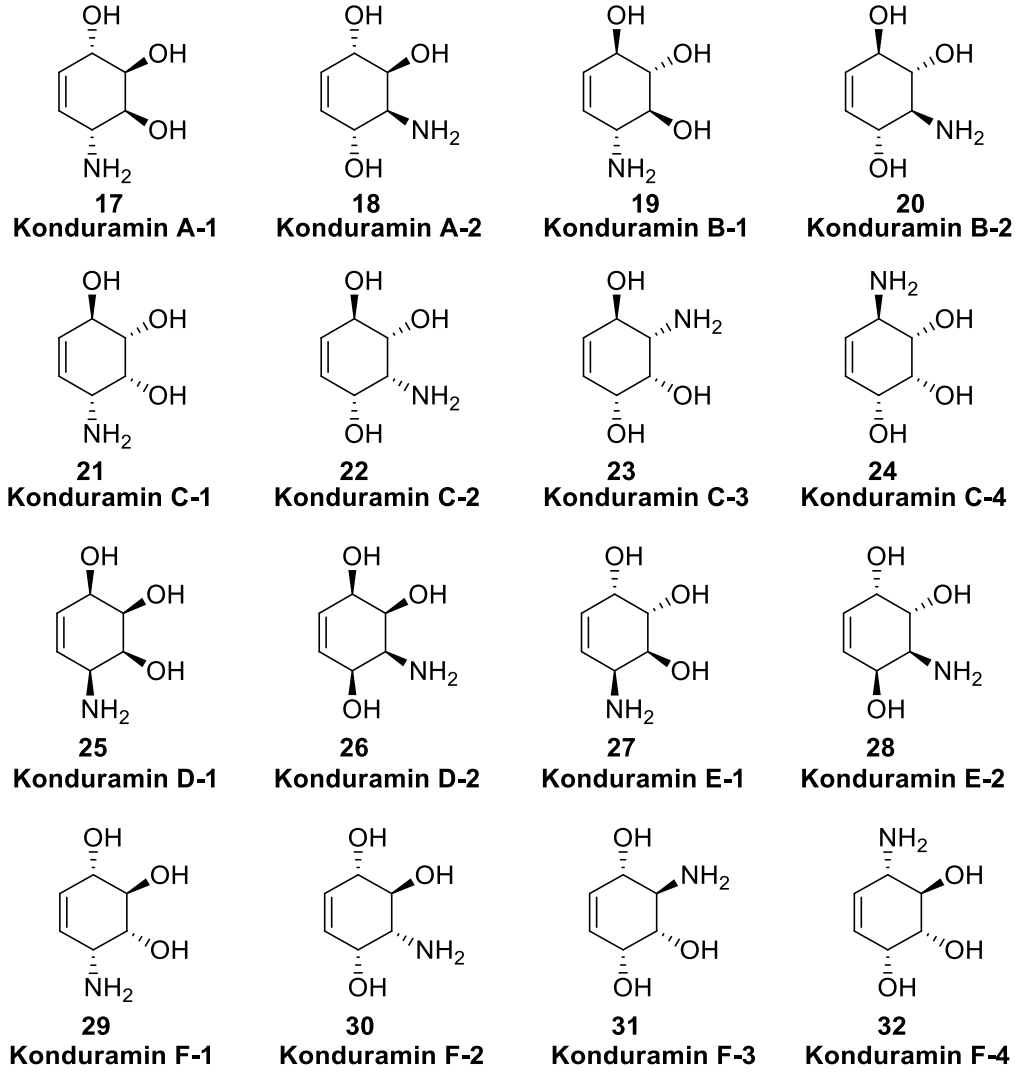
Şekil 1.3. Konduritol izomerleri

Konduritollerin bazı önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (Carles and Oak 1989). Bunlardan en önemlisi konduritollerin glikosidaz inhibitörü olmasıdır. Ayrıca konduritollerin antibiyotik, antilösemi ve büyüme düzenleyici özelliğe sahip oldukları da bilinmektedir (Balcı 1997).

1.3. Aminokonduritoller ve Diaminokonduritoller

1.3.1. Aminokonduritoller (Konduraminler)

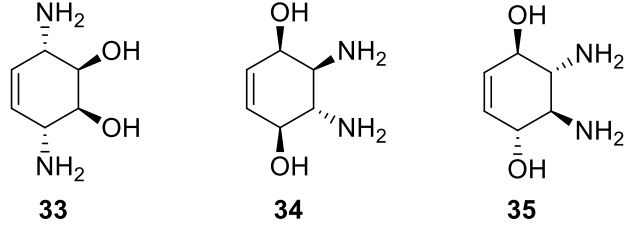
Aminokonduritoller, konduritol bileşiklerindeki bir hidroksil grubu yerine amin fonksiyonel grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir (Şekil 1.4). Aminokonduritoller, aminoinositol bileşiklerinin sentezinde kullanılan önemli ara bileşiklerdir.



Şekil 1.4. Konduramin bileşikleri

1.3.2. Diaminokonduritoller

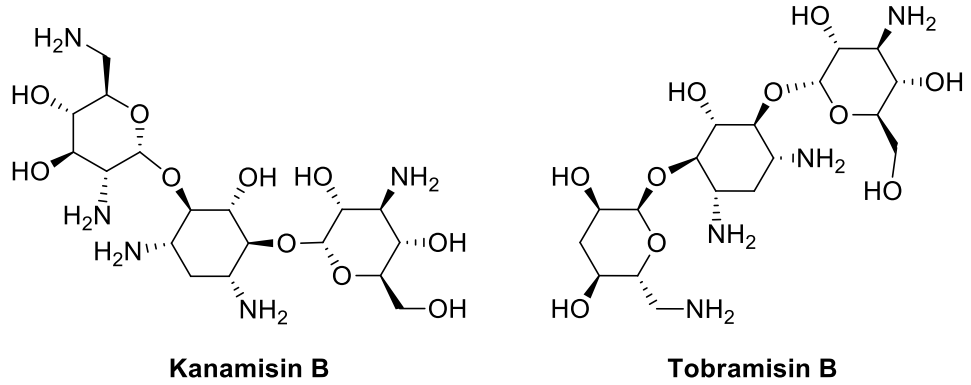
Diaminokonduritoller, konduritollerdeki iki hidroksil grubu yerine amin fonksiyonel gruplarının bağlı olduğu bileşiklerdir (Şekil 1.5). Diaminokonduritoller de diaminoinositollerin sentezi açısından önemlidir.



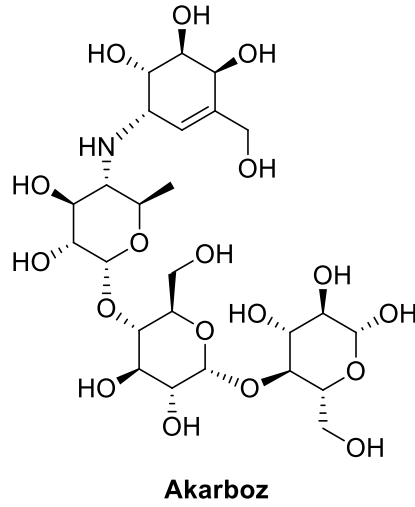
Şekil 1.5. Bilinen bazı diaminokonduritol izomerleri

1.3.3. Aminokonduritol ve diaminokonduritol bileşiklerinin biyolojik önemi

Bilinen en iyi aminoglikozit antibiyotiklerinden kanamisin B ve tobramisin B'nin yapısında, aminokonduritol ve diaminokonduritol yapısı bulunmaktadır (Rinehart and Stroshane 1976; Zap *et al.* 1993). Bu antibiyotikler önemli HIV düzenleyici içeren bazı RNA dizileri ile reaksiyon vermektedir. Aminoglikozidler ve RNA arasında bağlanma hidroksil ve komşu amino grupları ile olmaktadır (Wang and Tor 1997).



Bir çeşit aminokonduritol türevi olan Akarbozun bakteriyal fungal ve bitki glikozidazlara karşı etkili olduğu bilinmektedir (Junge *et al.* 1984; Molyneaux *et al.* 1993).

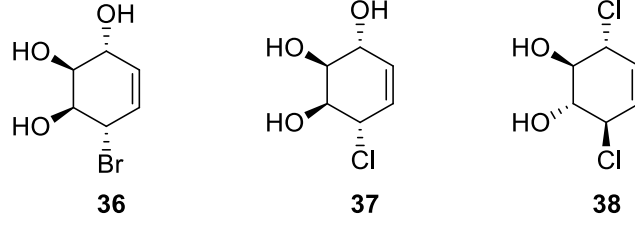


Kanfer ve Das grubu aminokonduritol B-1 (**19**)'un Gaucher hastalığı için tedavi edici etkisi olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Kanfer *et al.* 1975; Das *et al.* 1987). Gaucher hastalığı karaciğer, dalak, akciğer gibi bazı organlarda, kemik iliğinde ve nadiren de beyinde aşırı yağ birikimine neden olan lizozomal depolama bozukluğudur (Seriver *et al.* 2001).

Özet olarak, aminokonduritol ve diaminokonduritol gibi amino ve hidroksil grubu içeren bileşikler ilaç keşfi açısından büyük bir potansiyel göstermektedir.

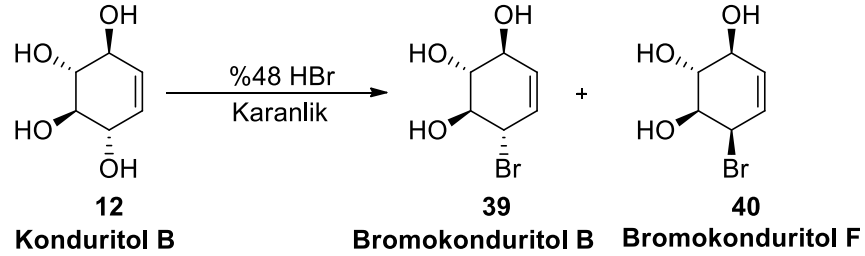
1.4. Halokonduritoller

Halokonduritoller, yapısında hem hidroksil hem de halojen grubu içeren konduritol türevleridir (Şekil 1.6). Bazı halokonduritol türevleri α -glikozitlerin kovalent inhibitörü olduğu için bu tür bileşikler AIDS araştırmacılarının ilgisini çekmektedir (Gultekin *et al.* 2004). Aynı zamanda halokonduritol bileşikleri, yeni siklitol türevlerinin sentezi için önemli ara bileşiklerdir.



Şekil 1.6. Bilinen bazı halokonduritol izomerleri

Legler *et al.* (1977) tarafından yapılan çalışmada, konduritol B (**12**)'nin HBr ile reaksiyonu sonucunda bromokonduritol olarak bilinen diastereomer çifti sentezlenmiş fakat bu diastereomerler saf olarak izole edilememişlerdir (Şekil 1.7). Bu diastereomer karışımı ile enfekte olmuş tavuk embriyo hücrelerinin muamele edilmesi sonucunda influenza (Dateme *et al.* 1982), sindbis (Dateme *et al.* 1984), jünin (Silber *et al.* 1993) ve HIV-1 (Montefiori *et al.* 1989) gibi bazı virüsler üzerinde etkili olarak virüs oluşumunu azalttığı görülmüştür.

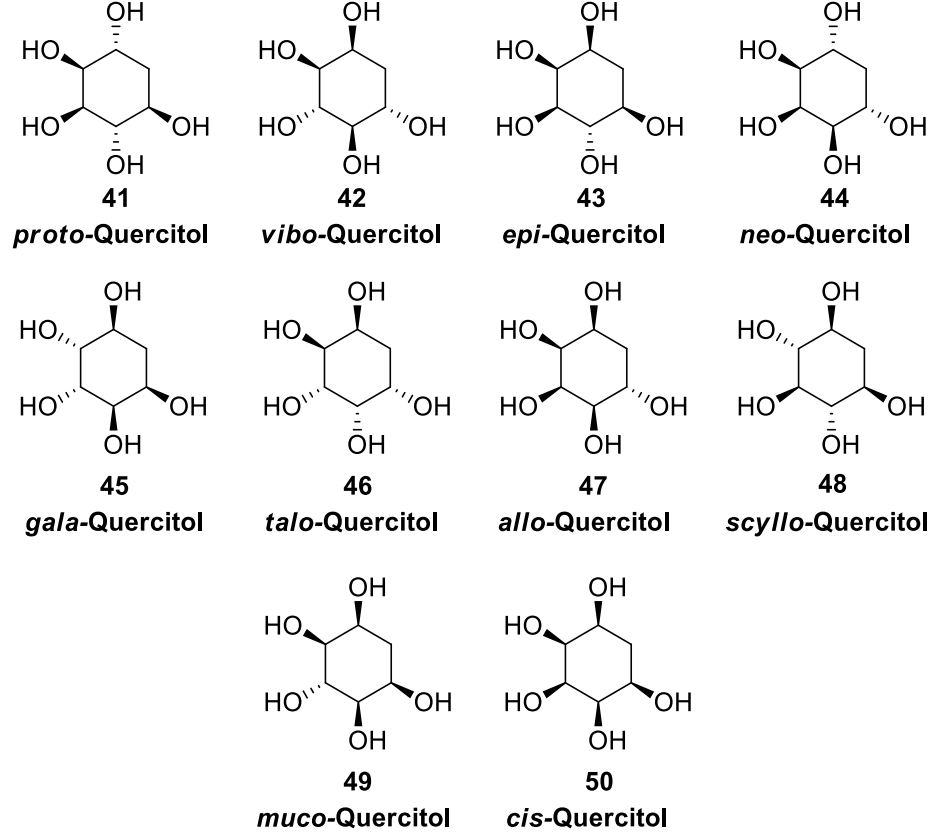


Şekil 1.7. Konduritol B (**12**)'nin HBr ile reaksiyonu

1.5. Quercitoller

Quercitoller, siklitol ailesinin bir üyesi olup sikloheksanpentol yapısına sahip poliollerdir (McCasland *et al.* 1961). Yapı itibarıyla organik kimyanın en geniş diastereomer ailesinden biri olan quercitoller, 16 stereoizomerik yapıda bulunurlar. Bunlardan dördü simetrik, diğer onikisi ise altı enantiyomer çifti şeklinde gruplandırılmaktadır (Şekil 1.8). Bu izomerleri birbirinden ayırmak için konfigürasyonları *proto-*, *vibo-*, *epi-*, *neo-*, *gala-*, *talo-*, *allo-*, *muco-* ve *cis-* ön ekleri ile

veya hidroksi gruplarının yönlerini ve bağlı oldukları karbonları belirten rakamlar kullanılarak isimlendirilmişlerdir (McCasland *et al.* 1961; Posternak 1965).



Şekil 1.8. Quercitol izomerleri

Quercitol bileşiklerinden *proto-Quercitol* ve *vibo-Quercitol* bitkilerden izole edildikten sonra bunların sentezleri de gerçekleştirilmiştir. Quercitollerin sentezlerinde çıkış bileşikleri olarak genellikle inositoller, inososlar, konduritoller, halodeoksiinositoller, aminoinositoller ve anhidroinositoller kullanılmıştır (Seçen *et al.* 1993; Salamcı *et al.* 1997; Gultekin *et al.* 2003). Son yıllardaki çalışmalarda ise daha basit çıkış bileşikleri kullanılarak quercitol ve türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir.

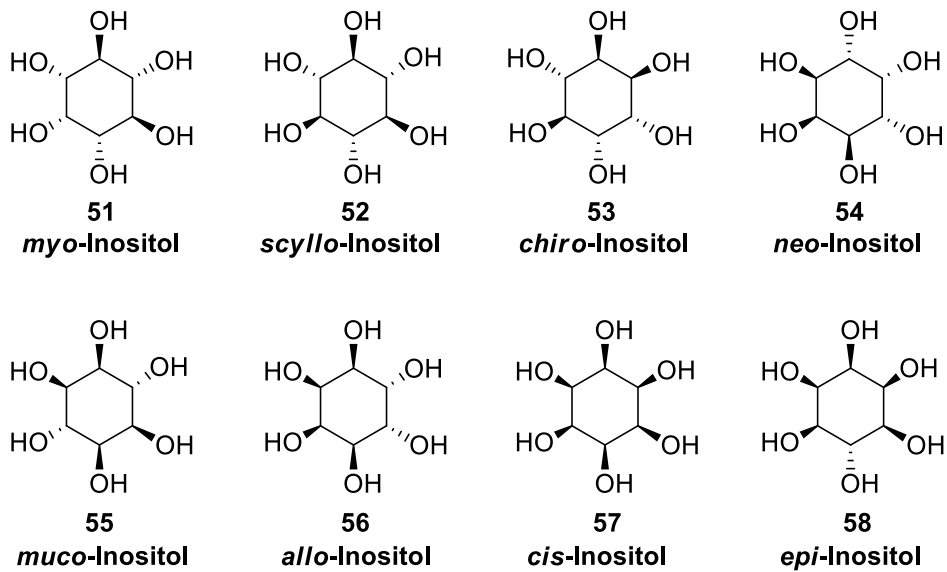
Aminosiklitoller biyolojik aktif moleküller olduğu için yapısında amino grubu içeren aminoquercitol, diaminoquercitol ve türevlerinin sentezleri de gerçekleştirilmiştir (Suami *et al.* 1975; Contelles *et al.* 1992). Yine quercitol türevlerinden olan quercitol

fosfat bileşiklerinin önemli biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı literatürde bu bileşiklerin sentezlerine de sıkça rastlanmaktadır (Auchus *et al.* 1985; Mayer *et al.* 1988; Ley *et al.* 1989; Ley *et al.* 1990; Ley 1990; Hegetschweiler *et al.* 1990).

Kenchington (Sothheeswaran and Kenchington 1989) ve Liverton'un (Baker *et al.* 1989) yaptıkları araştırmalar sonucu, bitki ve hayvanlar üzerinde yapılan denemelerde *myo*-inositolun analogu olan, bazı quercitollerin (*neo*-, *epi*-, *vibo*-, *scyllo*-) ve azido türevlerinin tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Özellikle *vibo*-Quercitol (**42**) biyolojik aktif olup, bazı siklik türevlerinin de bitkilerde büyüme düzenleyici ve böcek öldürücü gibi özelliklere sahip olması bu bileşiklerin önemini artırmaktadır (Drian and Vogel 1988; Sothheeswaran and Kenchington 1989; Baker *et al.* 1989).

1.6. İnositoller

İnositoller, sikloheksanhekzol yapısında olan siklitollerdir. İnositoller sekiz stereoizomere sahip olup bunlardan doğada en çok bulunanı *myo*-inositol'dür. Diğer doğal izomerler ise *scyllo*-, *chiro*-, *neo*-, ve *muco*-inositol'dür (Şekil 1.9).



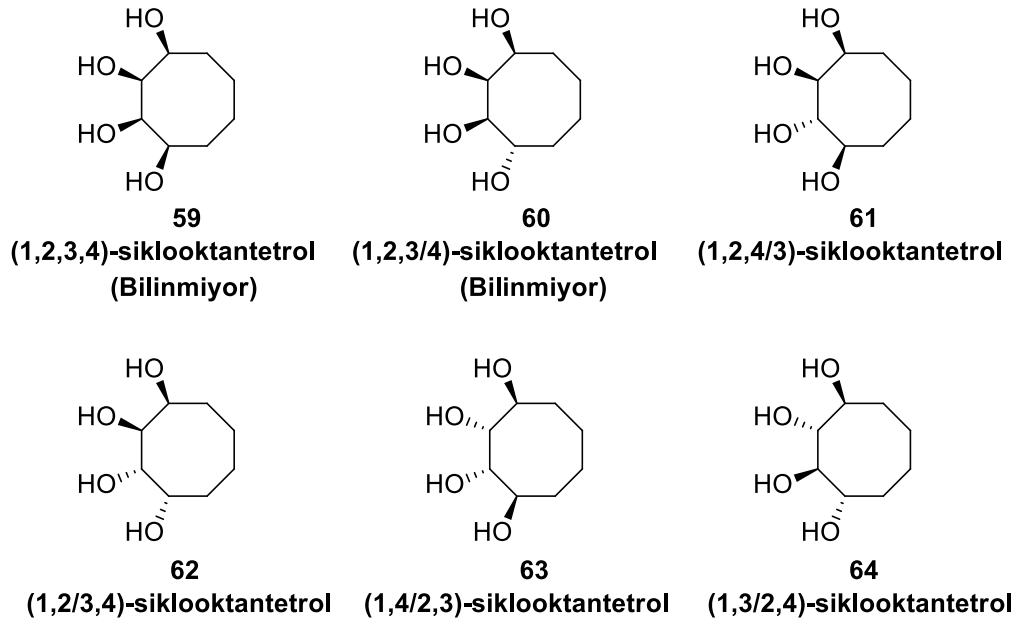
Şekil 1.9. İnositol izomerleri

İnositoller, başta nohut ve fasulye olmak üzere birçok yiyecekte bulunurlar. Inositollerin birçok sentetik türevi önemli biyolojik aktivite gösterir. Bu moleküller iyi bir büyüme düzenleyicidir ve bazı tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkiye sahiptirler. Ayrıca birçok inositol türevi antibiyotik özellik göstermektedir. Hücre içinde Ca^{2+} iyon transferi yaparak özellikle bitkilerin düşük sıcaklıklara karşı dayanıklılığını da artırmaktadırlar (Yoshizaki and Backvall 1968).

1.7. Sekiz Üyeli Halka İçeren Siklitoller

Sekizli halka içeren siklitoller, yapısında birden fazla hidroksil grubu (-OH) içeren polihidroksisikloalkanlar olarak bilinmektedir. Diğer siklitollerden farklı olarak sekiz üyeli halka içeren siklitollerde, sikloktan halkası esnek bir yapıya sahiptir ve hidroksil grupları biyolojik etkileşimlerde uzaysal dağılımlar göstermektedir (Mehta and Pallavi 2002; Mehta *et al.* 2007). Bu nedenle bu bileşiklerin enzimin aktif bölgesine uyum sağlama potansiyeli artmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı son yıllarda bu bileşiklerin sentezleriyle ilgili araştırmalar da bir artış gözlenmiştir (Gysper *et al.* 1998; Hanna and Ricard 2000; Wang *et al.* 2001; Andriuzzi *et al.* 2002, 2004, 2005; Bleriot *et al.* 2002; Mehta 2007; Salımcı 2010).

Sekiz üyeli halka içeren siklitollerin ilk örnekleri siklooktantetrollerdir (Şekil 1.10). Siklooktantetrol bileşiklerinden dördünün sentez yöntemi (Gysper *et al.* 1998; Wang *et al.* 2001; Salımcı 2010) bilinmektedir. Siklooktantetrol ve türevleri, supramoleküllerin ve doğal ürünlerin sentezinde kullanılan önemli ara bileşiklerdir (Powell *et al.* 1972; Kawazoe *et al.* 2001).



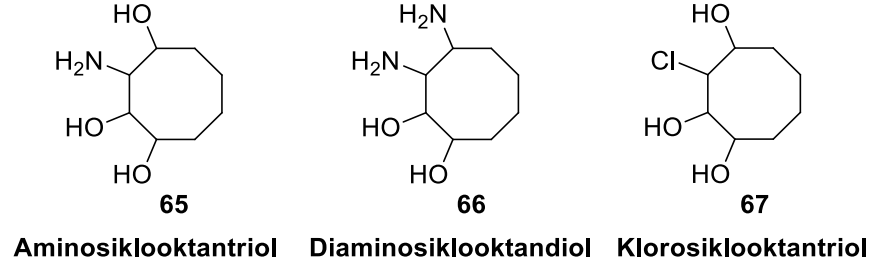
Şekil 1.10. Siklooktantetrol izomerleri

Konduramin ve analoglarından türetilen aminosiklitoller biyolojik aktivite göstermektedir ve bu nedenle antibiyotik ve bazı metal komplekslerinin sentezinde kullanılmaktadır (Kresze and Kysela 1981; Hudlicky 1994; Rajski and Williams 1998; Jamieson and Lippard 1999; Arcelli *et al.* 2001). Aynı zamanda aminosiklitoller, aminoglikozit antibiyotikleri ve antiviral nükleozitler gibi çeşitli biyoaktif moleküllerin çekirdek birimlerini oluşturmaktadırlar (Milas and Maloney 1940; Tolbert *et al.* 1967; Sable *et al.* 1970; Soo *et al.* 1998). Bu nedenlerle bu tür bileşiklere ilgi artmaktadır.

Sekiz üyeli halka içeren aminosiklitollerin sentezleriyle ilgili literatürde sadece bir çalışma mevcuttur (Grabowski *et al.* 1997). Konduramin bileşikleri gibi hidroksil ve amino grubu içeren bu moleküller de ilaç keşfi açısından ilginç sistemlerdir.

Aminosiklitollerin yukarıdaki biyolojik aktiviteleri gözönüne alındığında, literatürde henüz bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren aminosiklitollerin sentezleri önem kazanmaktadır. Yapısında hem hidroksil, hem de halojen grubu içeren sekiz üyeli halosiklitollerin sentezi de literatürde henüz bilinmemektedir. Halokonduritol bileşiklerinin biyolojik aktivite göstermesinden dolayı bu bileşiklerin sentezi de ilgi

çekmektedir. Ayrıca yeni siklitol türevlerinin sentezinde, sekiz üyeli halosiklitollerin önemli anahtar bileşikler olacağı düşünülmektedir.



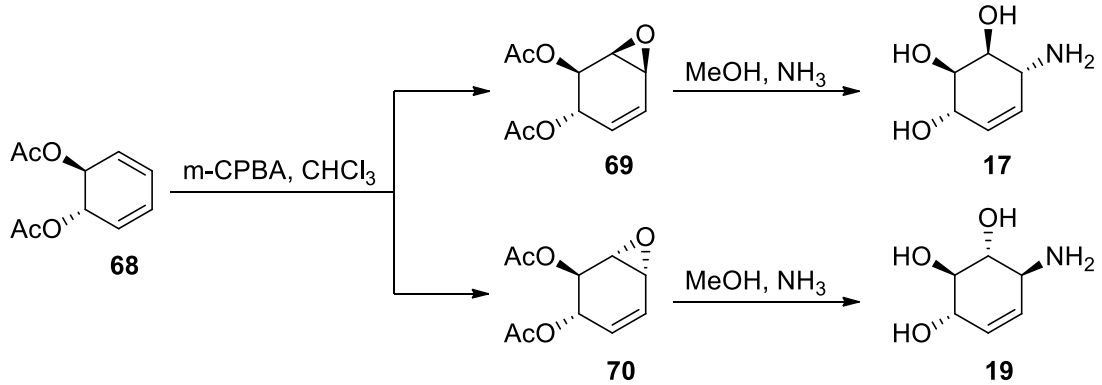
Şekil 1.11. Literatürde henüz bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren bazı amino- ve halosiklitoller

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Polihidroksisikloalkan (siklitol) türevlerinin sentezi oldukça yaygın çalışılan bir konudur. Bu tür bileşiklerin doğal ürün yapısında bulunması ve biyolojik aktivite göstermesi bu sahaya olan ilgiyi artırmış ve son yıllarda bir çok siklitol türevi sentezlenmiştir. Sekiz üyeli halka içeren siklitollerden siklooktantetrol, aminosiklooktanpentol ve diaminosiklooktandiol bileşiklerinin sentezleri bilinmesine rağmen, aminosiklooktantriol ve halosiklooktantriol bileşiklerinin sentezleri henüz bilinmemektedir.

2.1. Aminokonduritol A-1 (17) ve Aminokonduritol B-1 (19) Bileşiklerinin Sentezi

Nakajima *et al.* (1962) ilk aminokonduritol bileşikleri olan aminokonduritol A-1 (17) ve aminokonduritol B-1 (19) bileşiklerini *trans*-diasetat 68'den çıkarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.1).

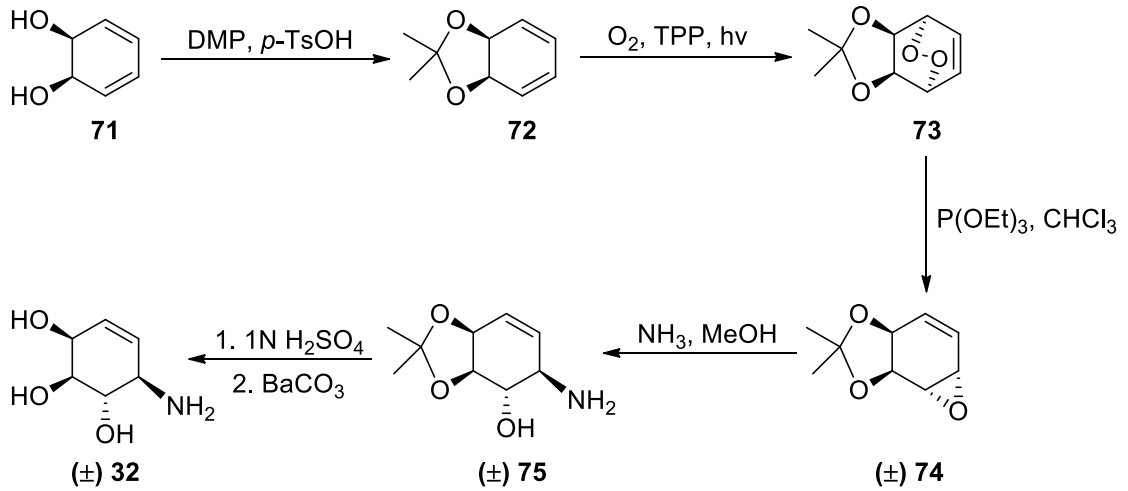


Şekil 2.1. Aminokonduritol A-1 (17) ve B-1 (19)'un sentezi

Nakajima *et al.* (1962) *trans*-diasetat 68'den çıkarak epoksidasyon sonucu epoksidiasetat 69 ve epoksidiasetat 70 bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşikleri saf olarak izole etmişlerdir. Daha sonra epoksidiasetat 69 ve 70 bileşiklerinin amonolizi ile aminokonduritol A-1 (17) ve aminokonduritol B-1 (19)'u sentezlemişlerdir.

2.2. Aminokonduritol F-4 (32) Bileşiğinin Sentezi

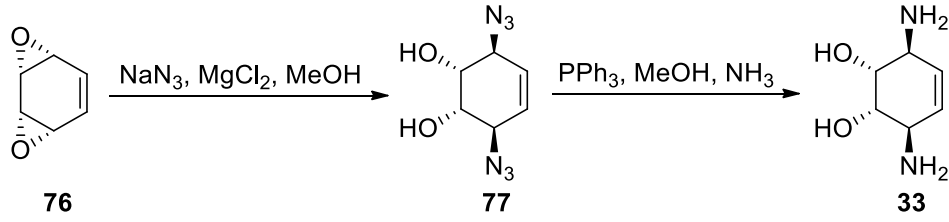
Balcı vd (1994) aminokonduritol F-4 (**32**) bileşiğini sikloheptadien **71**'den çıkarak stereospesifik olarak sentezlemişlerdir (Seçen *et al.* 1994). Sikloheptadien **71**'i 2,2-dimetoksipropan ve *p*-toluen sülfonik asit ile ilgili ketal **72**'ye dönüştürerek singlet oksijen ile reaksiyona tabi tutmuşlar ve endoperoksit **73**'ü elde etmişlerdir. Endoperoksit **73**'ün P(OEt)₃ ile reaksiyonuna müteakip oluşan epoksit **74**'deki epoksit halkasının amonolizi ardından ketal grubunun hidrolizi sonucunda aminokonduritol F-4 (**32**)'yi sentezlemişlerdir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Aminokonduritol F-4 (**32**)'nin sentezi

2.3. meso-Diaminokonduritol 33 Bileşiğinin Sentezi

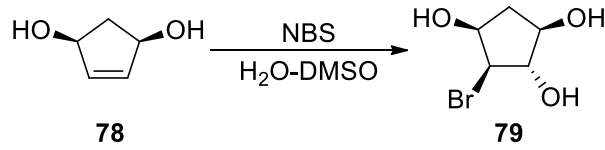
Vogel *et al.* (1979) bisepoksit **76** bileşiğinden çıkarak meso-diaminokonduritol **33** bileşiğini sentezlemişlerdir (Altenbach *et al.* 1979). Bunun için bisepoksit **76** bileşiğini NaN₃/MgCl₂ ile reaksiyona tabi tutarak önce diaziddiol **77**'yi elde etmişler daha sonra **77**'deki azid gruplarının indirgenmesi sonucunda meso-diaminokonduritol **33**'ü sentezlemişlerdir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. meso-Diaminokonduritol 33'ün sentezi

2.4. Bromosiklopentantriol 79'un Sentezi

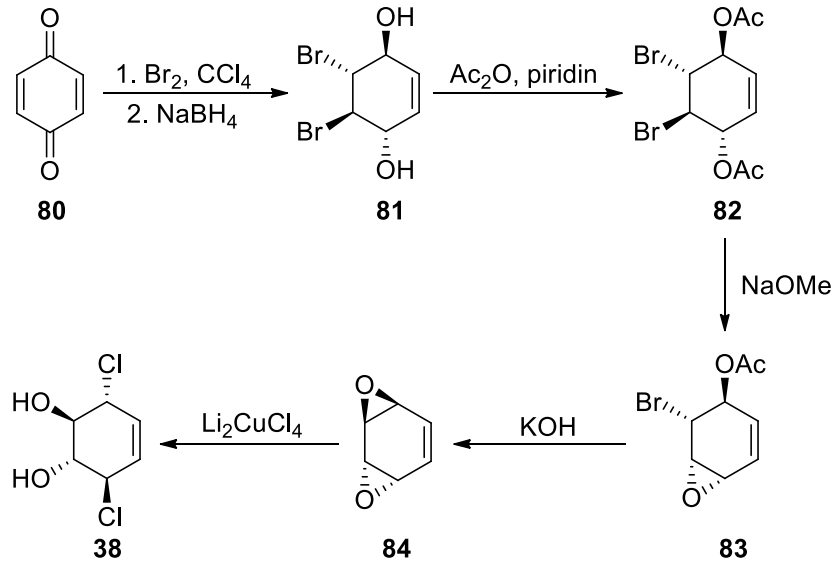
Ganem *et al.* (2000) *cis*-siklopenten-1,4-diol (**78**)'i su içerisinde NBS ile muamele ederek bromosiklopentantriol **79** bileşiğini sentezlemişlerdir (Clark *et al.* 2000) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Bromosiklopentantriol 79'un sentezi

2.5. Dibromokonduritol 81 ve Diklorokonduritol 38 Bileşiklerinin Sentezi

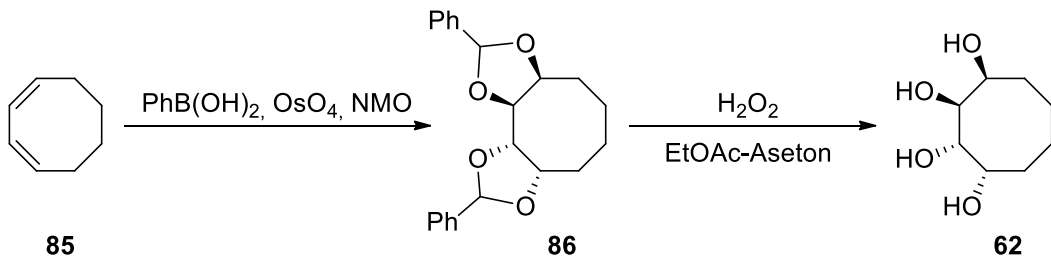
Guo *et al.* (1993) 1,4-benzokininon (**80**) bileşiğinden yola çıkarak halokonduritol bileşiklerinden dibromokonduritol **81** ve diklorokonduritol **38** bileşiklerini sentezlemişlerdir. 1,4-benzokininon (**80**) bileşiğindeki çift bağlardan biri bromlandıktan sonra karbonil gruplarını NaBH_4 ile indirgeyerek dibromokonduritol **81** bileşiğini sentezlemişlerdir. Dibromokonduritol **81**'den farklı bir halokonduritol bileşiği sentezlemek için dibromokonduritol **81**'i Ac_2O /piridin ile asetilizasyona tabi tutmuşlar ve dibromdiasetat **82**'yi elde etmişlerdir. Daha sonra dibromdiasetat **82**'yi bazik ortamda monoepoksit **83**'e ardından bisepoksit **84**'e dönüştürmüşlerdir. Bisepoksit **84**'ün lityumtetraklorokuprat ile reaksiyonu sonucu diklorokonduritol **38**'i sentezlemişlerdir. (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Dibromokonduritol **81** ve diklorokonduritol **38**'in sentezi

2.6. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (**62**)'nin Sentezi

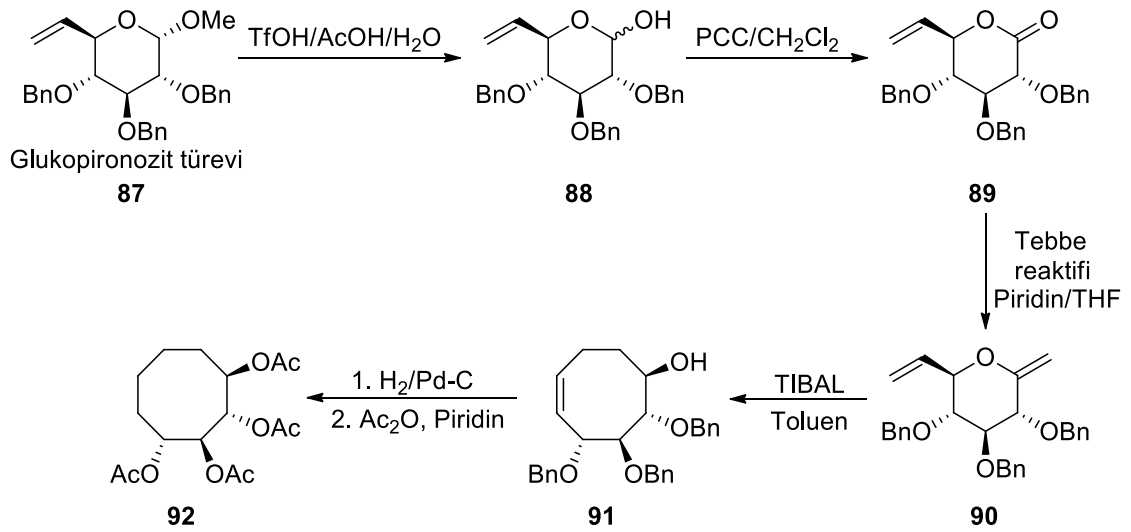
İlk siklooktantetrol stereoizomerinin sentezi Sharpless *et al.* (1998) tarafından gerçekleştirilmiştir (Gysper *et al.* 1998). 1,3-siklooktadien (**85**)'in fenilboranik asit kullanılarak susuz ortamda N-metilmorfolin N-oksit (NMO) ve osmiyum tetraoksit (OsO₄) ile dihidroksilasyonundan (1,2/3,4)-siklooktantetrol (**62**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. (1,2/3,4)-siklooktantetrol (**62**)'nin sentezi

2.7. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (92)'nin Sentezi

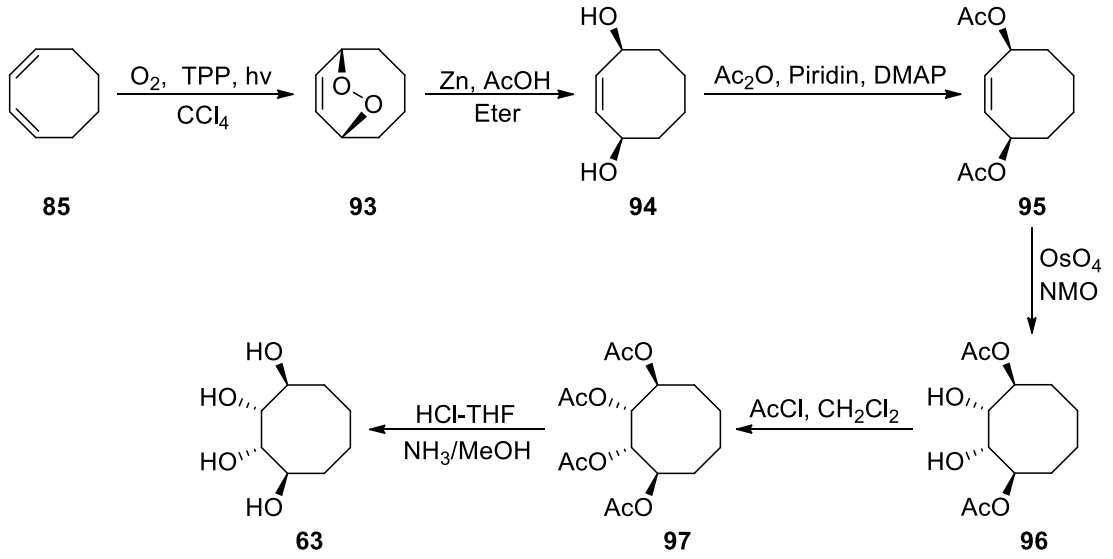
Sinay *et al.* (2001) bir şeker olan glukopiranozid türevi **87**'den çıkarak aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi uzun bir sentez yöntemi ile (1,3/2,4)-siklooktantetraasetat (**92**)'yi sentezlemişlerdir (Wang *et al.* 2001) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (**92**)'nin sentezi

2.8. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (63)'ün Sentezi

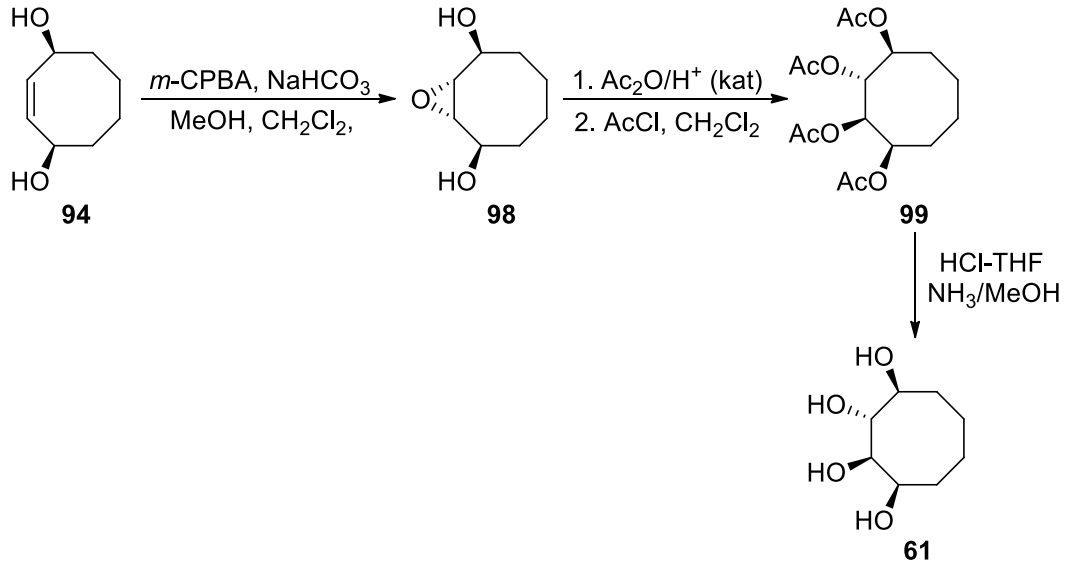
Siklooktantetrol izomerlerinden (1,4/2,3)-siklooktantetrol (**63**), yakın zamanda Salamcı tarafından başarıyla sentezlenmiştir (Salamcı 2010). *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**85**)'in fotooksijenasyonundan elde edilen endoperoksit **93**'ün çinko ile indirgenmesi sonucu siklooktendiol **94** elde edilmiş ve ardından siklooktendiol **94**'deki hidroksil gruplarının asetilizasyonu ile diasetat **95** elde edilmiştir. Daha sonra diasetat **95**'deki çift bağın OsO_4/NMO ile oksidasyonunu müteakip hidroksil gruplarının asetilizasyonunu ve ardından asetil gruplarının hidroliz edilmesi sonucunda (1,4/2,3)-siklooktantetrol (**63**) sentezlenmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (**63**)'in sentezi

2.9. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (**61**)'in Sentezi

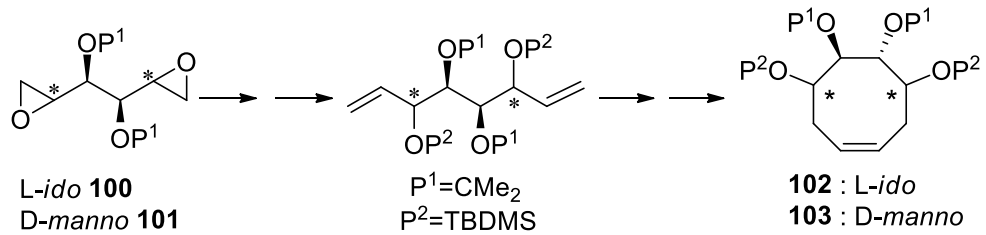
(1,2,4/3)-siklooktantetrol (**61**)'in sentezi de yine Salamcı tarafından gerçekleştirilmiştir (Salamcı 2010). *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**85**)'den çıkılarak elde edilen siklooktendiol **94**'ün *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucu *trans*-epoksidiol **98** elde edilmiştir. Daha sonra *trans*-epoksidiol **98**'in asetolizi sonucunda siklooktantetraasetat **99** bileşiği elde edilmiş **99**'un hidroliziyle de (1,2,4/3)-siklooktantetrol (**61**) sentezlenmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (**61**)'in sentezi

2.10. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**108**) ve (1,2,6/3,4,7)-7-Amino siklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**113**) Bileşiklerinin Sentezi

Merrer *et al.* (2002) tarafından yapılan çalışmada L-ido **100** ve D-manno **101** bileşiklerinden çıkılarak çeşitli kimyasal transformasyonlar sonucunda sekiz üyeli halka içeren L-ido **102** ve D-manno **103** bileşikleri sentezlenmiştir (Gravier-Pelletier *et al.* 2002) (Şekil 2.10).

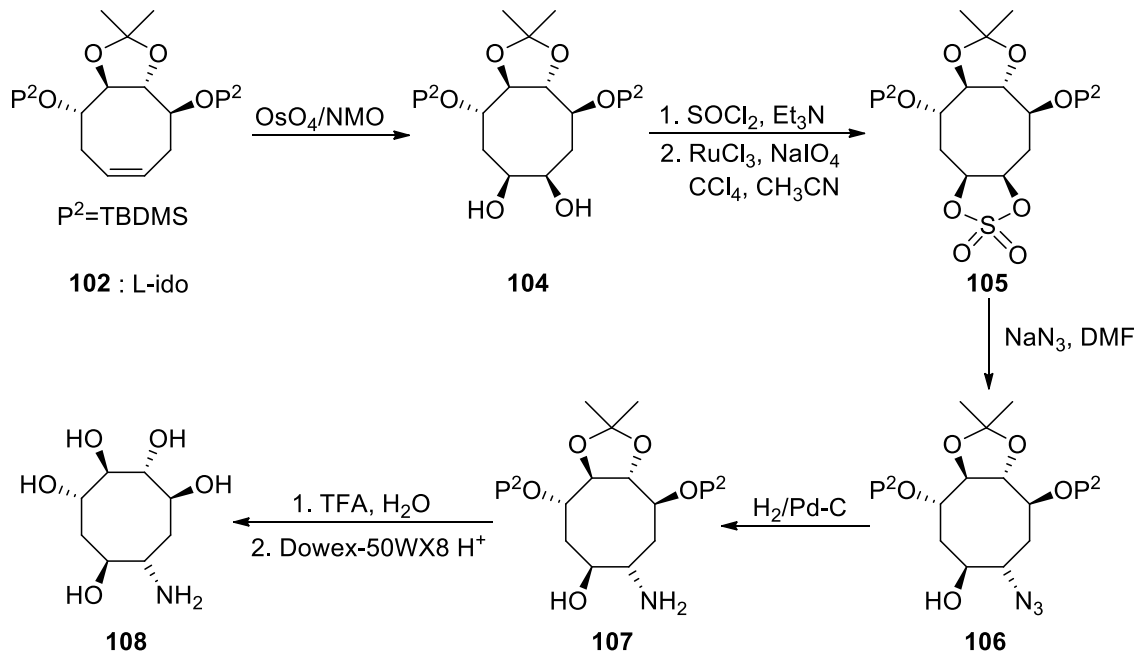


Şekil 2.10. Sekiz üyeli halka içeren L-ido **102** ve D-manno **103** bileşiklerinin sentezi

Daha sonra Andriuzzi *et al.* (2005) tarafından yapılan çalışmada Merrer *et al.* (2002) tarafından sentezlenmiş olan L-ido **102** bileşiği kullanılarak (1,3,6/2,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**108**) bileşiği, D-manno **103** bileşiği kullanılarak da

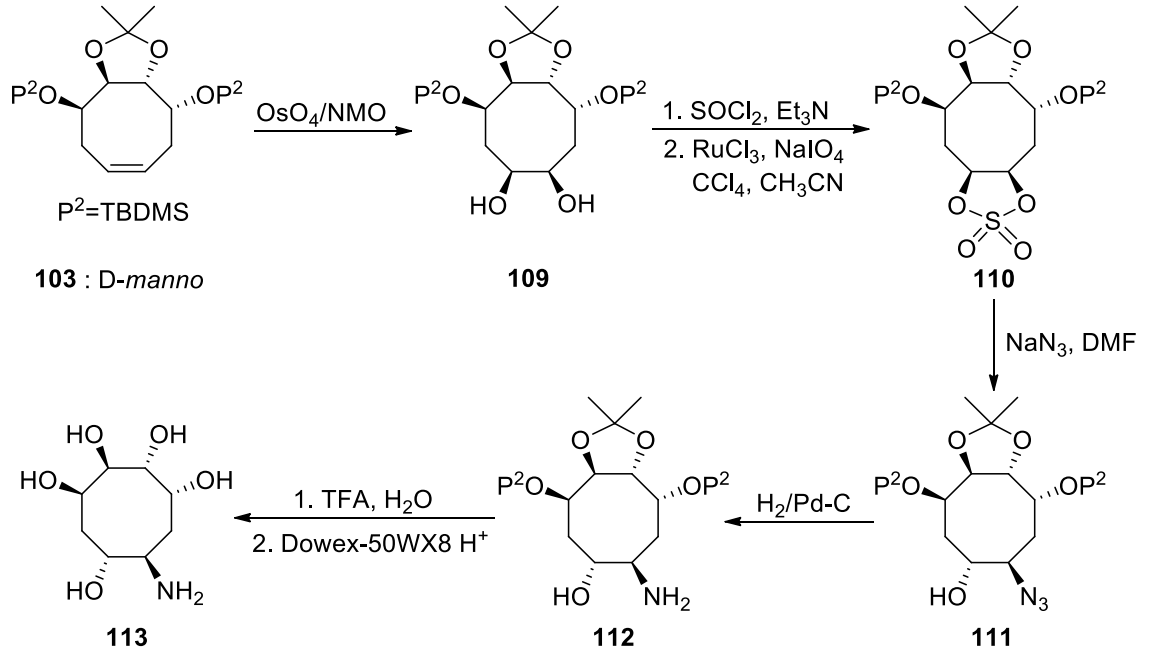
(1,2,6/3,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**113**) bileşiği çok uzun yöntemlerle sentezlenmiştir.

(1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**108**) bileşiğinin sentezi için *L-ido* **102** bileşiği OsO_4/NMO ile oksidasyona tabi tutulmuş ve *cis*-diol **104** bileşiği elde edilmiştir. *cis*-diol **104**'ün önce $\text{SOCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ ile ardından $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ ile muamelesi sonucunda siklik sülfat **105** bileşiği elde edilmiştir. Siklik sülfat **105** bileşiğindeki sülfat gurubunun DMF içerisinde NaN_3 ile reaksiyonundan azidoalkol **106** sentezlenmiştir. Azidoalkol **106** da bulunan azid grubunun $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ katalizörlüğünde hidrojenasyonu müteakip koruma gruplarının uzaklaştırılması sonucu (1,3,6/2,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**108**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**108**)'in sentezi

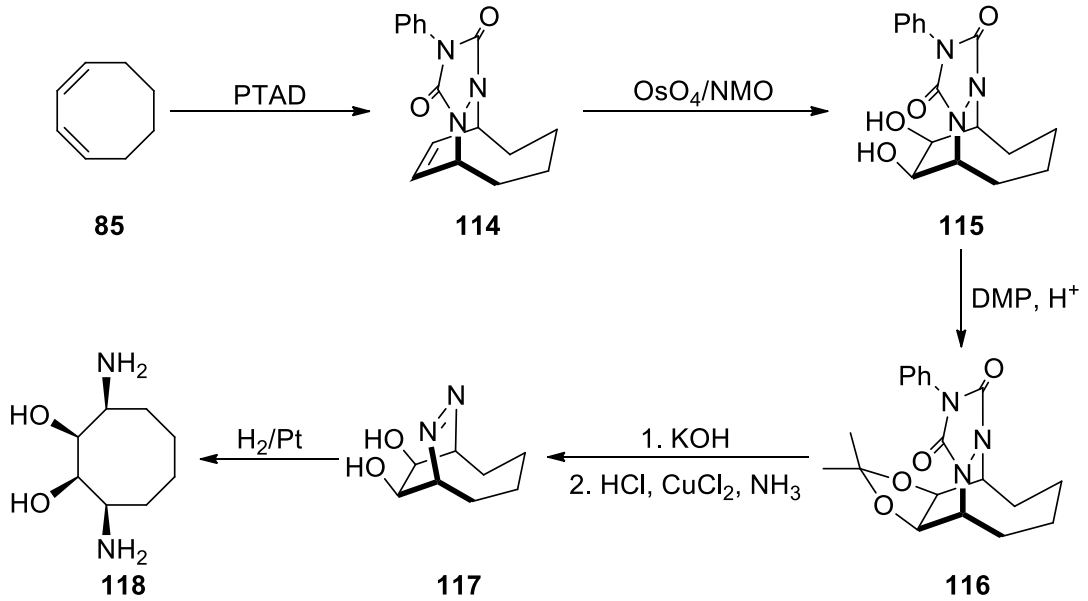
(1,2,6/3,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**113**)'ün sentezinde de *D-manno* **103** bileşiği kullanılmış ve yukarıdaki (1,3,6/2,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**108**)'in sentezinde kullanılan prosedürün uygulanarak ilgili bileşik **113**'ü sentezlemişlerdir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. (1,2,6/3,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**113**)'ün sentezi

2.11. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (**118**)'in Sentezi

Sekiz üyeli halka içeren ilk diaminodiol bileşiğini Grabowski *et al.* (1997) 1,3-siklooktadien (**85**) bileşiğinden çıkarak sentezlemişlerdir. Bu sentezde önce 1,3-siklooktadien (**85**)'e 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dion'un (PTAD) [4+2] katılması sonucu **114** bileşiğini elde etmişlerdir. **114** bileşiğinde bulunan çift bağın OsO_4/NMO ile oksitlenmesi ve ardından 2,2-dimetoksipropan ve kamforsülfonik asit ile reaksiyonundan ilgili ketal bileşiği **116**'yı elde etmişlerdir. **116** bileşiğinin 2-propanol içerisinde KOH ile reflüks edilmesinin ardından HCl , CuCl_2 ve $\text{NH}_3(\text{aq})$ ile reaksiyonundan **117** bileşiği ve **117**'deki azid gruplarının indirgenmesi sonucunda da (1,2,3,8)-3,8-diaminosiklooktandiol (**118**)'i sentezlemişlerdir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (**118**)'in sentezi

2.12. Çalışmanın Amacı

Siklitollerin birçoğu glikosidaz inhibitörü ve antibiyotik özelliği göstermektedir. Siklitoller aynı zamanda bazı doğal bileşik ve ilaçların sentezlerinde kullanılan önemli bileşiklerdir. Aminosiklitol türevleri, önemli RNA bölgelerini hedef aldıklarından dolayı bu tür bileşikler ilaç molekülü olabilme özelliği taşımaktadırlar. Birçok halosiklitol yeni siklitol türevlerinin keşfi açısından önemli rol oynayan ara bileşiklerdir. Halosiklitoller AIDS araştırmacıları için de ilgi çekici bileşikler sınıfına girmektedir. Literatürde amino- ve halo- grubu içeren bileşiklerin sentezi üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalar beşli, altılı ve yedili siklitoller ile sınırlıdır. Sekiz üyeli halka içeren siklitoller üzerine yapılan çalışmalar ise hemen hemen yok denecek kadar azdır. Sekiz üyeli halka içeren siklitol türevleri, siklooktan halkasının esnek bir yapıya sahip olması nedeniyle, biyolojik aktivite çalışmalarında enzimin aktif bölgesine kolayca uyum sağlayabilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada biyolojik aktivite gösterebilecek ve ilaç keşfi açısından önemli olabileceğini düşündüğümüz ve literatürde sentezleri henüz bilinmeyen (1,3,4/2)-3-aminosiklooktantriol (**134**), (1,3,4/2)-3-bromosiklooktantriol (**135**), (1,4/2,3)-3-

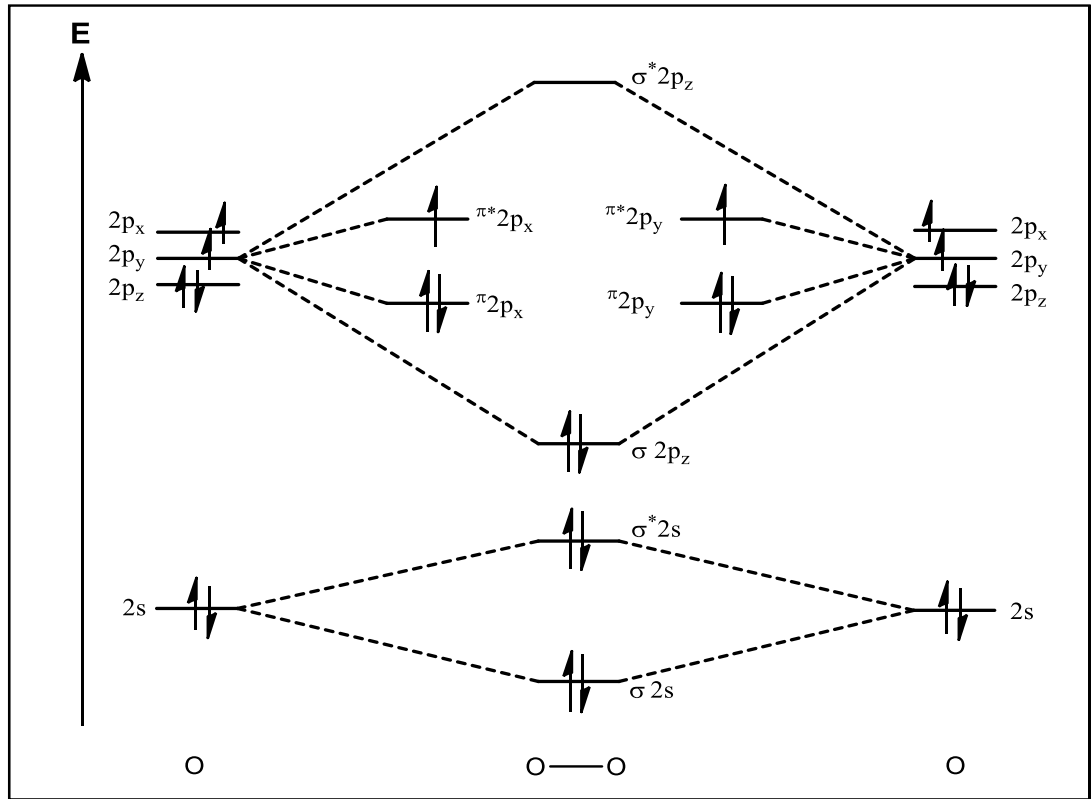
aminosiklooktantriol (**138**), (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol (**154**), (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol (**155**), (1,2,3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol (**156**), (1,3,4/2)-3-klorosiklooktantriol (**157**), (1,2,4/3)-4-klorosiklooktantriol (**164**) ve (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriol (**165**) bileşiklerini ticari olarak kolayca temin edilen *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**85**)’den çıkarak sentezlenmesi hedeflendi.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. (1,3,4/2)-3-Aminosiklooktantriol (134)'ün Stereospesifik Sentezi

3.1.1. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

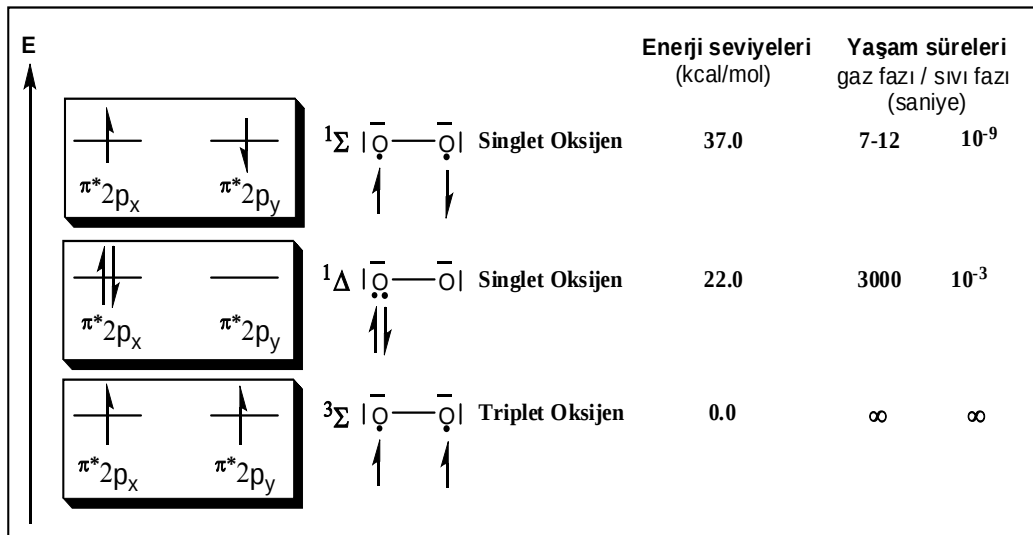
Moleküler oksijen, temel halde triplet konfigürasyona sahip olup reaktivitesi son derece düşük olan moleküldür. Oksijen molekülünün triplet konfigürasyona sahip olması temel haldeki paramagnetik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Hund kuralına göre; orbitaller en fazla katlılık kuralına göre dolarlar. Bu yüzden oksijen molekülünün temel haldeki iki elektronu orbitallerde paralel spinde bulunur (Wasserman and Ives 1981; Balcı 2009) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Oksijen molekülünün basit moleküler orbitalleri

Triplet oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen, yüksek enerjili oksijen molekülü olup reaktif ara ürünler sınıfına girer ve gerek kimyasal reaksiyonları, gerekse biyokimyasal transformasyonları açısından son derece önemlidir.

Oksijen molekülünün $^1\Sigma$ ve $^1\Delta$ olmak üzere yüksek enerjili iki singlet konfigürasyonu vardır (Şekil 3.2) (Wasserman and Jeffery 1981). Şekil 3.2’de temel halde triplet yapıda olan oksijen molekülünün π^*2p_x ve π^*2p_y orbitallerindeki paralel yönlü iki elektron uyarılma sonucu $^1\Sigma$ ve $^1\Delta$ şeklindeki singlet oksijen molekülüne dönüşebileceği görülmektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Oksijen molekülünün triplet ve singlet durumlarını gösteren enerji diyagramı

Singlet oksijen molekülünün yaşam süresi sıvı fazda molekül çarpışmalarından dolayı gaz fazına göre daha kısadır. Şekil 3.2’de görüldüğü üzere sıvı fazda tepkimeye giren oksijenin $^1\Delta$ olduğu anlaşılır. Çünkü $^1\Sigma$ singlet oksijenin yaşam süresi kimyasal tepkimeler için çok kısa olup, enerji düzeyi çok yüksektir. $^1\Delta$ ’de elektronlar aynı orbitalde ve zıt spinli olduğundan çift bağ elektronları özelliği taşımakta ve bir çift bağ gibi tepkimelere katılmaktadır. Bu özelliğinden dolayı singlet oksijene ilgi artmaktadır. Singlet oksijene duyulan bu ilgi, *phagocytes* hücrelerinin bakteriyal aktivitesinde, enzim

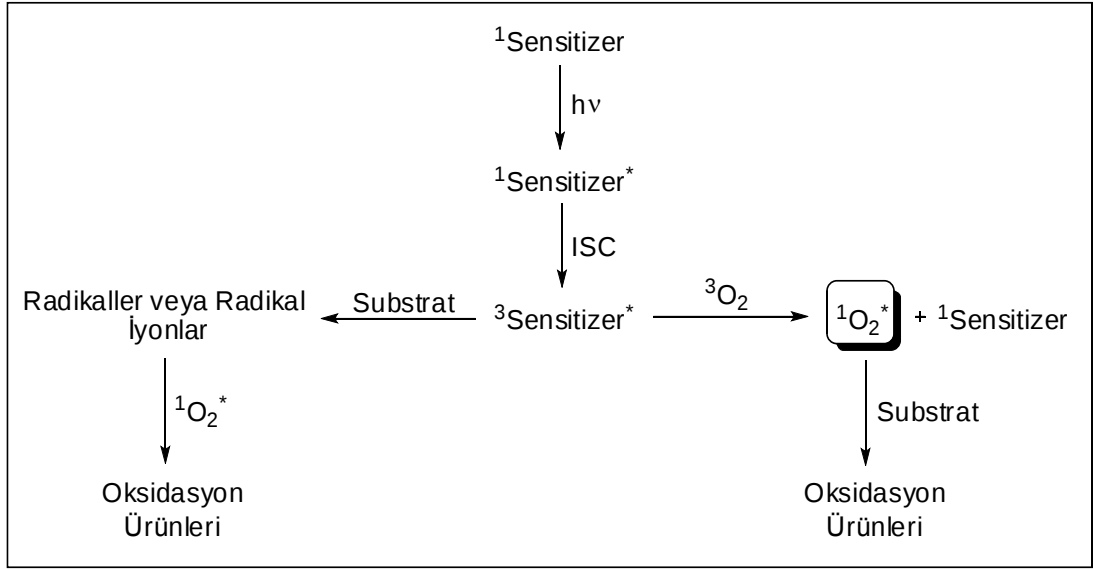
tepkimelerinde, prostaglandin sentezinde, metabolik hidroksitlenmede ve bazı kan hastalıklarındaki biyokimyasal rolünün saptanmasından sonra daha da artmıştır (Balcı 1982, 2008; Frimer 1984).

3.1.2. Singlet oksijenin elde edilmesi

Singlet oksijen, fotouyarma ve kimyasal olmak üzere iki yöntemle elde edilir. Bu çalışmada singlet oksijen, fotouyarma yöntemi kullanılarak elde edildi. Singlet oksijenin sıvı fazda yaşam süresi kısa olduğu için (10^{-3} saniye) çözelti ortamında elde edilir (Torro 1978, Gollnick and Kuhn 1979; Balcı 2009).

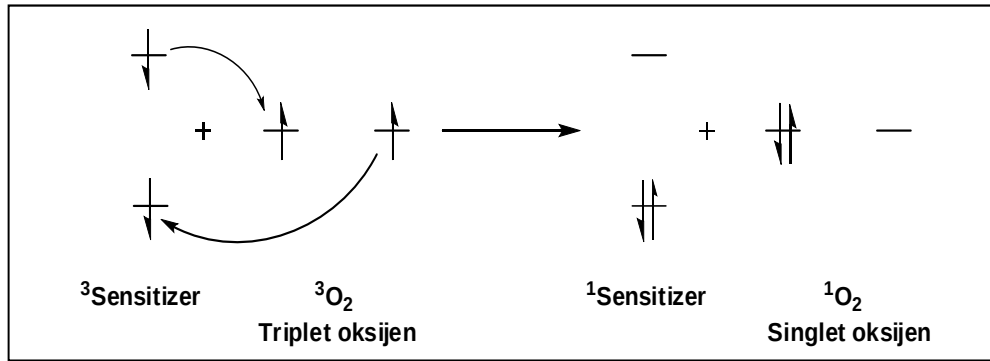
3.1.2.a. Fotouyarma yöntemi

Triplet oksijen doğrudan ışınlandırılarak singlet oksijene dönüştürülemez. Bu yüzden singlet oksijen elde etmek için bazı aktifleştircilere (sensitizer) ihtiyaç vardır. Bunlar TPP (meso-tetrafenilporfirin), metilen mavisi, rose bengal, eosin, benzofenon gibi moleküllerdir. Bu aktifleştircilerin triplet enerjileri genellikle 30-70 kcal/mol arasındadır. Oksijen gazı aktifleştirci içeren bir çözeltiden geçirilirken ortam ışınlandırılırsa, aktifleştirci uyarılmış singlet durumuna geçer, daha sonra ISC'e (Inter System Crossing) uğrayarak triplete dönüşür. Triplet uyarılmış aktifleştirci, triplet oksijenle etkileşerek singlet oksijeni oluşturur (Balcı 1982; Balcı 2009) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Fotouyarma metodu ile singlet oksijen eldesi

Genel olarak son aşamanın elektron değişme mekanizmasına göre oluştuğu kabul edilmektedir (Şekil 3.4) (Stephenson et al 1980).



Şekil 3.4. Triplet uyarıcıdan triplet oksijene elektron transfer mekanizması

3.1.2.b. Kimyasal yöntemler

Singlet oksijen, aşağıdaki kimyasal yöntemlerle elde edilmektedir.

1. Hidrojen Peroksit-Hipoklorit Yöntemi (Balcı 1982)
2. Fosfit-Ozon Komplekslerinin Parçalanması (Balcı 1982)

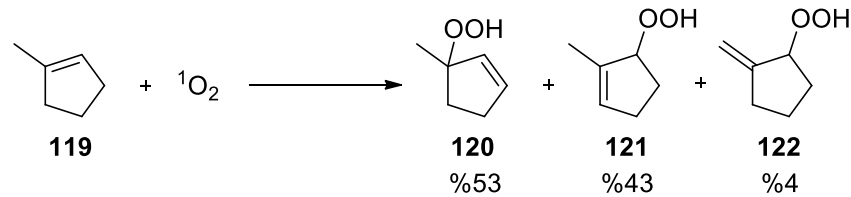
3. Aromatik Peroksitlerin Parçalanması (Balcı 1982)
4. Sodyum Molibdat-Hidrojen Peroksit Yöntemi (Aubury *et al.* 1984)
5. Silil Ozon Yöntemi (Corey *et al.* 1986)

3.1.3. Singlet oksijenin tepkimeleri

Singlet oksijenin tepkimeleri, en tepkimeleri ve siklokatalma tepkimeleri olmak üzere iki grup altında incelenmektedir (Balcı 1981, 2008; Balcı 2009).

3.1.3.a. En-tepkimleri

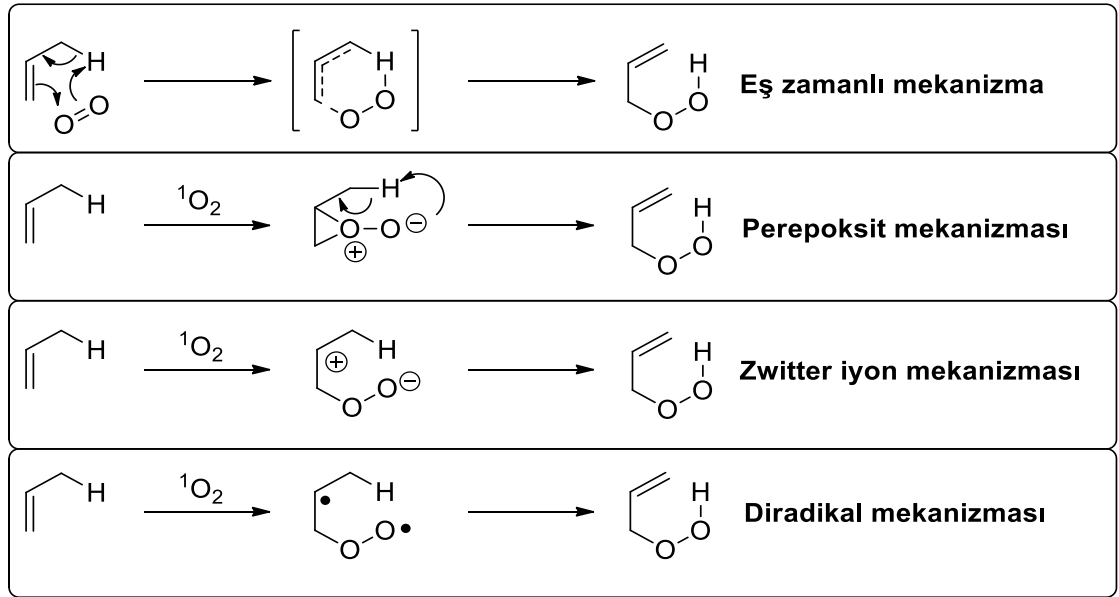
Singlet oksijen, bazı dienofillerde de görüldüğü gibi, α -konumunda hidrojen içeren alkenlerle en-tepkimesine girerek doymamış hidroperoksitleri oluşturur (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Singlet oksijenin en-tepkimesi

Singlet oksijen molekülü çift bağa yaklaşırken alilik konumda olan protonu koparır ve doymamış hidroperoksit meydana gelir. Eğer reaksiyona giren çift bağ, yukarıdaki örnekte olduğu gibi asimetric bir çift bağ ise, singlet oksijen üç farklı alilik proton ile de reaksiyona girebilir.

En-tepkimesi için çok farklı reaksiyon mekanizmaları önerilmektedir. Substratın yapısına göre mekanizma farklı olabilir. Genel olarak 4 farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar sırasıyla eş zamanlı (concerted), perepoksit, zwitter iyon ve diradikal mekanizmalarıdır (Şekil 3.6).

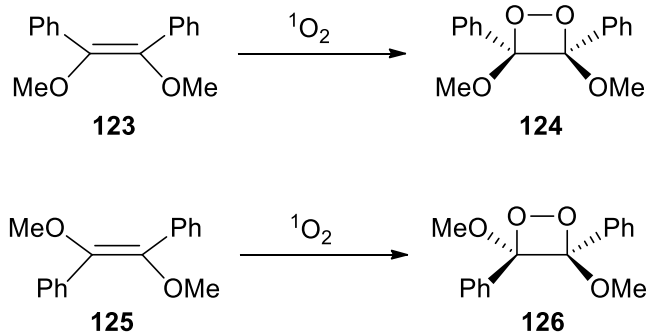


Şekil 3.6. Çeşitli En-mekanizmaları

3.1.3.b. Siklokatılma tepkimeleri

1. [2+2] Siklokatılma tepkimeleri

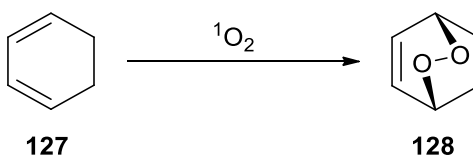
Singlet oksijen, alilik hidrojeni olmayan, özellikle elektronca zengin çift bağlarla [2+2] Siklokatılma tepkimesine girerek dioksetanları oluşturur (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. [2+2] Siklokatılma tepkimeleri

2. [4+2] Siklokatılma (Diels-Alder) tepkimeleri

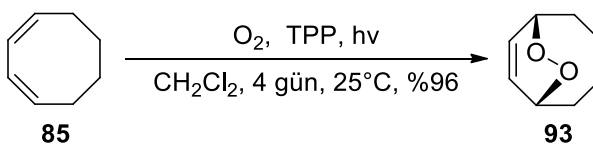
Singlet oksijen, 1,3-dienlerle [2+4] katılma reaksiyonuna girerek doymamış 1,4-siklik endoperoksitleri oluşturur. Eğer reaksiyona giren dien, 1,3-sikloheksadien (**127**) gibi siklik bir dien ise bu kez bisiklik endoperoksitler meydana gelir. Bu reaksiyon aracılığı ile doymamış dienlerin 1,4-konumlarına oksijen atomları tek bir kademede bağlanabilmektedir. Her iki oksijen atomu, dien sistemine aynı yönden bağlandığından, oksijen atomlarının konfigürasyonu *cis*’dir (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. [4+2] Siklokatılma tepkimeleri

3.1.4. *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**85**)’in fotooksiyasyonu

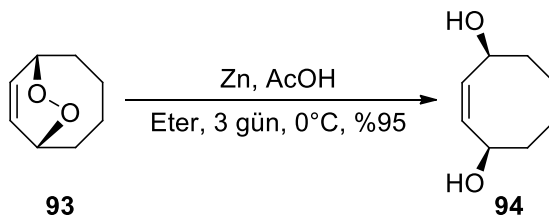
cis,cis-1,3-Siklooktadien (**85**) literatürde bilinen yöntemle (Kayama *et al.* 1974; Horinaka *et al.* 1975; Trabanco *et al.* 2000; Salıncı 2010) fotooksiyasyona tabi tutularak endoperoksit **93**’e dönüştürüldü ve %96 verimle endoperoksit **93** saf olarak elde edildi (Kayama *et al.* 1974 (verim %52); Horinaka *et al.* 1975 (verim %53); Trabanco *et al.* 2000 (verim %26)) (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Endoperoksit **93**’ün sentezi

3.1.5. Endoperoksit **93**'ün Zn ile indirgenmesi

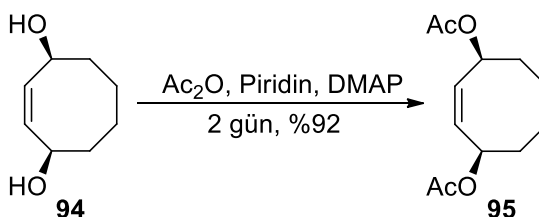
Endoperoksit **93** eterde çözülerek 0°C' de Zn/AcOH ile indirgenmesi sonucunda %95 verimle siklooktendiol **94** elde edildi (Salamcı 2010). (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Siklooktendiol **94**'ün sentezi

3.1.6. Siklooktendiol **94**'ün asetilizasyonu

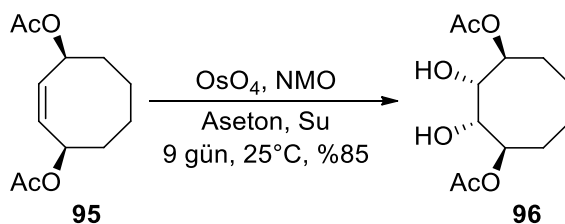
Siklooktendiol **94** piridinde çözülerek 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine Ac₂O ve DMAP (kat.) ilave edildi 2 saat sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınarak 2 gün daha karıştırıldı ve diasetat **95** %92 verimle elde edildi (Salamcı 2010) (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Siklooktendiol **94**'ün asetilizasyonu

3.1.7. Diasetat **95**'in OsO₄/NMO ile oksidasyonu

Literatürde bilinen yöntemle göre (Salamcı 2010) diasetat **95** bileşiğindeki çift bağı OsO₄/NMO ile oksitlenmesi sonucunda %85 verimle diasetatdiol **96** bileşiği elde edildi (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Diasetatdiol **96**'nın sentezi

EK 1.1'de diasetatdiol **96**'nın ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.08\text{-}5.01$ ppm'de asetoksi protonları multiplet, $\delta=4.00$ ppm'de alkoksi protonları ise dublet ($J=8.3$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.16$ ppm'de hidroksil protonu geniş singlet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.07$ ppm'de asetil gruplarına ait singlet ve $\delta=2.06\text{-}1.62$ ppm aralığındaki metilenik protonlar ise multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=171.5$ ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=76.4$ ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=74.1$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=30.1, 24.2$ ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.6$ ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

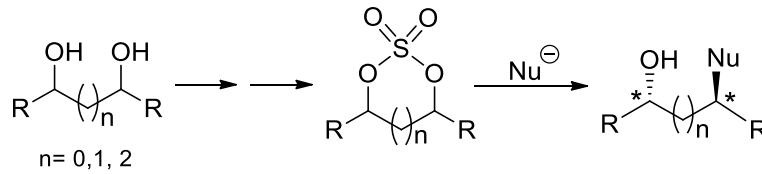
3.1.8. Organik sentezlerde siklik sülfid ve siklik sülfat bileşikleri

Halkalı sülfid ve sülfatlar genellikle beşli, altılı ve yedili halkaya sahiptirler. Halkalı sülfat esterleri 1932'den beri bilinmesine rağmen (Baker and Field 1932, Carlson and Cretcher 1947) halkalı sülfat bileşiklerini hazırlamak için etkili bir yöntemin eksikliği halkalı sülfatların uygulama alanını sınırlamıştır.



Şekil 3.13. Halkalı sülfid ve sülfat bileşikleri

Gao ve Sharpless, halkalı sülfidler sodyum periyodat ve rutenyum tetraoksit (kat.) ile halkalı sülfat bileşiklerine dönüştürerek bu alanda önemli bir gelişme sağlamışlardır (Gao and Sharpless 1988). Halkalı sülfat bileşiklerinin birkaç özelliği onları organik sentezlerde önemli hale getirmiştir. Birinci olarak halkalı sülfat bileşikleri çeşitli nükleofillerle karşı yüksek reaktivite göstermekte olup epoksitler ile kıyaslandığında epoksitlere göre çok daha reaktiftirler. İkinci olarak, sülfat bileşiklerinin nükleofillerle olan reaksiyonlarında nükleofiller sülfat bileşiklerine bir konumdan atak yaparlar. Diğer konum koruyucu olarak hizmet verir. Üçüncü olarak da, beş üyeli halkalı sülfatların nükleofillerle reaksiyonu birbirine komşu iki stereomerkezli bileşiklerin oluşmasını sağlar. Ayrıca 1,3- ve 1,4-diollerin halkalı sülfat bileşikleri nükleofillerle reaksiyona girerek uzak stereomerkezli bileşiklerin oluşmasını sağlarlar (Byun *et al.* 2000) (Şekil 3.14). Halkalı sülfat bileşiklerinin nükleofillerle olan reaksiyonlarında bir diğer avantajı da verimlerinin yüksek olmasıdır.

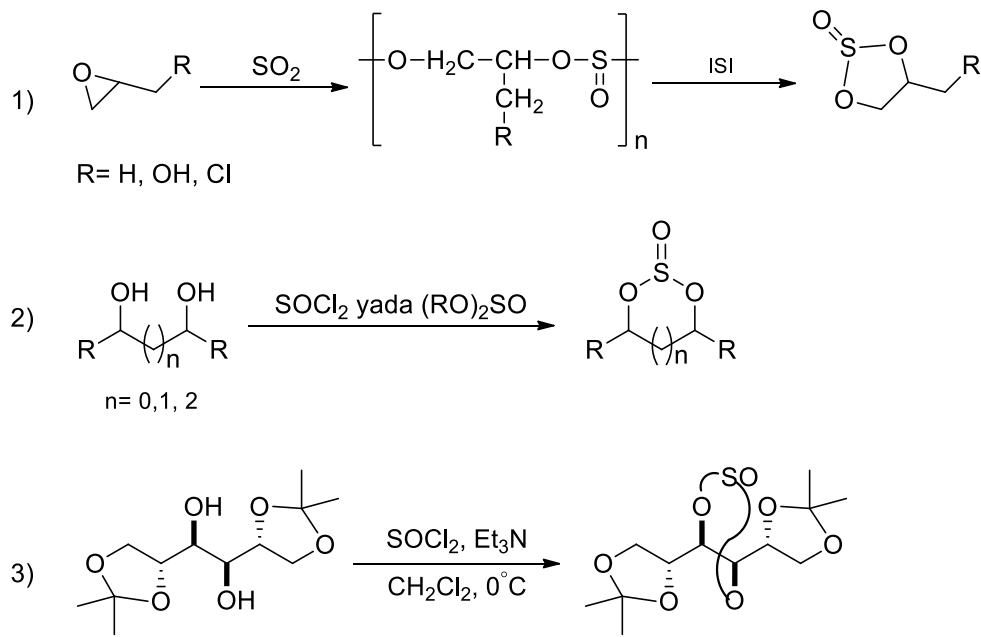


Şekil 3.14. Halkalı sülfatların nükleofillerle reaksiyonu sonucu iki stereomerkezli bileşiklerin oluşması

Siklik sülfid ve siklik sülfat bileşiklerinin IUPAC isimleri, heterosiklik sistemler için kullanılan IUPAC adlandırma sisteminde olduğu gibidir (IUPAC 1960). Numaralandırmaya halka içerisindeki bir oksijenden başlanır ve halkanın etrafında bulunan heteroatom ve süstitüentlere en düşük numara gelecek şekilde verilerek yapılır. Günümüzde bir çok kimyacı bu bileşikleri adlandırırken yaygın olarak alkollerin sülfat esterleri terimini kullanmaktadırlar.

3.1.8.a. Siklik sülfid bileşiklerinin sentezi

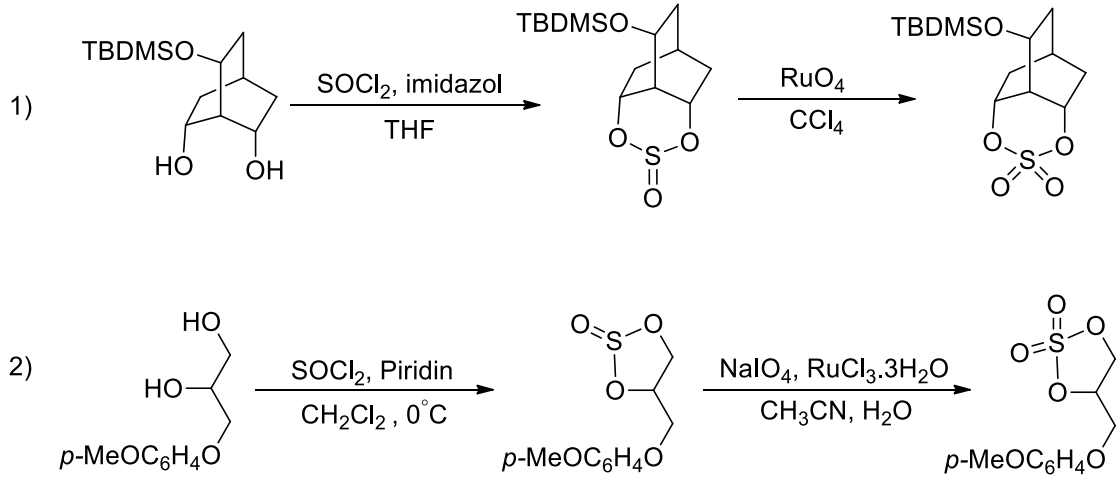
Siklik sülfitlerin sentezleriyle ilgili literatürde birkaç yöntem bilinmektedir (Van Woerden 1963; Kim and Sharpless 1989; Burgess *et al.* 1993; Carlsen and Aase 1993; Shellhamer *et al.* 1995; King *et al.* 1997) Bu yöntemlerle bazı epoksitler, 1,2-diol, 1,3-diol ve 1,4-diol bileşikleri sülfid bileşiklerine dönüştürülmektedir (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Siklik sülfid bileşiklerinin sentezi

3.1.8.b. Siklik sülfat bileşiklerinin sentezi

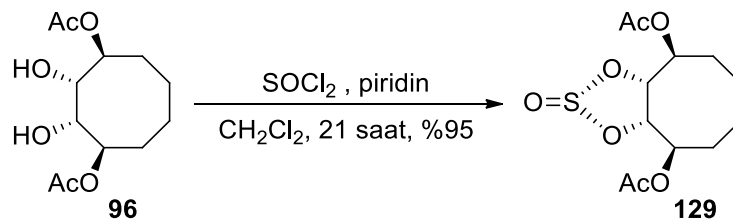
Siklik sülfat bileşiklerinin sentezinde birçok yöntem bilinmektedir (Sheean and Zoller 1974; Nishinaga and Wakabayashi 1978; Denmark 1981; Tewson 1983; Lowe and Salamone 1983; Poorker and Kagan 1985; Tewson and Soderlind 1985; GaO and Sharpless 1988; Latif *et al.* 1990; Berridge *et al.* 1990; Hoffmann and Stiasny 1995; Vanhessche and Sharpless 1997; He *et al.* 1998;). Bu yöntemlerden en sık kullanılanı siklik sülfitlerin oksidasyonudur (Denmark 1981; Lowe and Salamone 1983; GaO and Sharpless 1988). Sentez çalışmalarımızda da bu yöntem uygulanmıştır (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. Siklik sülfat bileşiklerinin sentezi

3.1.9. Siklooktandiasetatsülfıt 129'un sentezi

Hedef moleküllerimizden aminotriol **134**'ü sentezleyebilmek için önce diasetatdiol **96** bileşiği ilgili siklooktandiasetatsülfıt **129** bileşiğine dönüştürüldü. Burada diasetatdiol **96** bileşiğini siklooktandiasetatsülfıt **129** bileşiğine çevirmemizdeki amacımız sülfıt gruplarının nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarına olanak tanımasıdır. Bu sayede daha sonraki kademelerimizde azidle yerdeğiştirme sağlanacak ve hedeflenen aminotriol **134** bileşiğine ulaşmamız kolaylaşacaktır (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Siklooktandiasetatsülfıt **129**'un sentezi

Siklooktandiasetatsülfıt **129** bileşiğini elde etmek için diasetatdiol **96** CH_2Cl_2 'de çözülerek üzerine piridin ve ardından damla damla SOCl_2 ilave edildi. 2 saat 0°C 'de, 19

saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra %95 verimle siklooktandiasetatsülfit **129** bileşiği sentezlendi (Şekil 3.17).

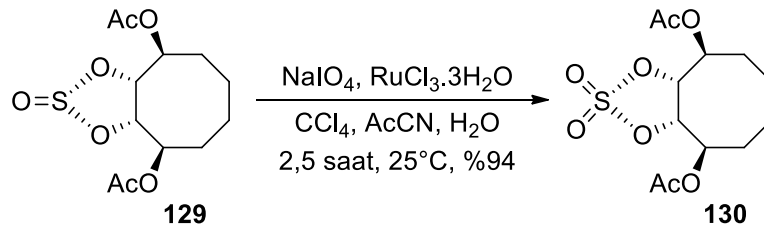
EK 1.2'de siklooktandiasetatsülfit **129** molekülüne ait ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları, **EK 1.3**'de ise HMQC spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.31$ - 5.20 ppm'de asetoksi protonları AA'BB' sisteminin AA' kısmını oluşturmakta ve multiplet olarak rezonans olmaktadır. $\delta=5.01$ - 4.90 ppm'deki sülfat protonları ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmakta ve multiplet olarak rezonans olmaktadır. $\delta=2.07$ ppm'de asetil gruplarına ait singlet görülmektedir. Metilenik protonlar ise $\delta=2.06$ - 1.48 ppm aralığında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence), çift boyutlu NMR'da uygulanan heteronükleer korrelasyon tekniklerinden biridir (Balcı 2009). Bu teknik kullanılarak siklooktandiasetatsülfit **129**'da protonların doğrudan bağlı oldukları karbon atomları ve karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri kesin olarak belirlendi. HMQC spektrumu, NMR'da rezonans olan protonların tek bağ üzerinden hangi karbon atomlarına bağlı olduğunu gösterir. HMQC spektrumunda X ekseninde NMR, Y ekseninde ise karbon NMR bulunmaktadır. X eksenine ile Y eksenine arasında kalan alanda ise çapraz pikler bulunmaktadır. Proton NMR'da rezonans olan protonların tek bağ üzerinden hangi karbon atomlarına bağlı olduğunu bulmak için şu yol izlenir; Y ekseninde bulunan karbon sinyallerinden yola çıkılarak X eksenine paraleller çizilir ve sinyallerin kesiştiği noktalarda kontur sinyalleri bulunur. Bu çizimler sonucunda üç farklı durumla karşılaşılır. a) Herhangi bir çapraz pikin olmaması: Bu durum, sinyali oluşturan karbon atomuna herhangi bir protonun bağlı olmadığını gösterir. b) Tek bir çapraz pikin olması: Sinyali oluşturan karbon atomuna proton ya da protonların bağlı olduğunu gösterir. Karbon atomuna bağlı olan proton sayısı 1, 2 veya 3 olabilir. Ancak, proton sayısının 2 veya 3 olması durumunda, bu protonlar özdeştir. c) İki çapraz pikin olması: Böyle bir durumda karbon atomuna bağlı olan proton sayısı ikidir ve bu protonlar diastereotop protonlardır.

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.1$ ppm'de asetil grubuna ait karbonil karbonu, $\delta=82.2$ ppm'de sülfat grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=69.6$ ppm'de asetoksi grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=32.3$ de metilenik karbonlar, $\delta=22.6$ ppm'de asetil metilinin karbonu ve $\delta=21.2$ ppm'de ise diğer metilenik karbonlar olmak üzere 6 karbon sinyali görülmektedir.

3.1.10. Siklooktandiasetatsülfat **130**'un sentezi

Halkalı sülfat bileşikleri nükleofillerle karşı yüksek reaktiviteye sahip olup nükleofillerle reaksiyonları sonucunda elde edilen ürünlerin verimi yüksektir. Bu nedenle literatürde bilinen sülfat bileşiklerinin sülfat bileşiklerine dönüştürülmesi yöntemi (GaO and Sharpless 1988) kullanılarak siklooktandiasetatsülfat **129**'dan siklooktandiasetatsülfat **130** sentezlendi. Bunun için siklooktandiasetatsülfat **129** bileşiği CCl_4 'de çözüldükten sonra üzerine NaIO_4 , AcCN , $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ve su ilave edilerek 2,5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve sonuçta %94 verimle siklooktandiasetatsülfat **130** elde edildi (Şekil 3.18).



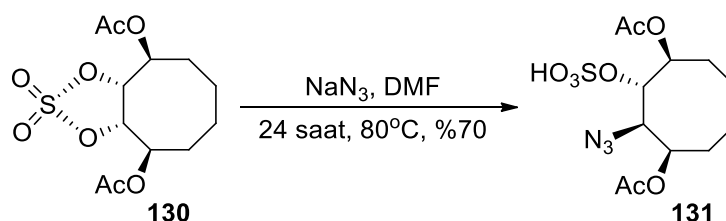
Şekil 3.18. Siklooktandiasetatsülfat **130**'un sentezi

EK 1.5'de siklooktandiasetatsülfat **130** molekülüne ait ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları, **EK 1.4**'de ise HMQC spektrumu görülmektedir. HMQC spektrumu ile siklooktandiasetatsülfat **130**'un yapısı tamamen aydınlatıldı. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.52$ - 5.44 ppm'de asetoksi protonları AA'BB' sisteminin AA' kısmını oluşturmakta ve multipler olarak rezonans olmaktadır. $\delta=5.15$ - 5.05 ppm'deki sülfat protonları ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmaktadır ve multipler olarak rezonans olmaktadır. $\delta=2.09$ ppm'de asetil gruplarına ait singlet görülmektedir. Metilenik protonlar ise $\delta=2.09$ - 1.44 ppm aralığında multipler dizisi vererek rezonans

olmaktadırlar. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=169.6$ ppm'de asetil grubuna ait karbonil karbonu, $\delta=84.5$ ppm'de sülfat grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=69.5$ ppm'de asetoksi grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=31.4$ ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=22.6$ ppm'de asetil metilinin karbonu ve $\delta=21.1$ ppm'de diğer metilenik karbonlar olmak üzere 6 karbon sinyali görülmektedir.

3.1.11. Siklooktandiasetatsülfat **130**'un NaN_3 ile reaksiyonu

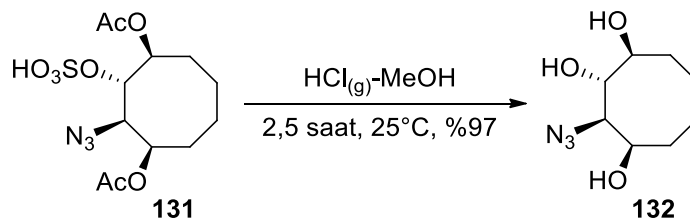
Halkalı sülfat bileşiklerinin çeşitli nükleofillere karşı yüksek reaktivite gösterdiği ve nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarını kolayca verdiği yukarıda anlatılmıştı. Buradan hareketle hedef molekül olan aminotriol **134**'ü sentezleyebilmek için siklooktandiasetatsülfat **130** bileşiğindeki sülfat grubu ile azid nükleofili reaksiyona tabi tutuldu. Bunun için siklooktandiasetatsülfat **130** bileşiği DMF'de çözüldükten sonra üzerine NaN_3 ilave edilerek 80°C de 24 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı silikajel kolon kromatografisi kullanılarak $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:97) ile saflaştırıldı. Diasetatazidosülfat **131** %70 verimle elde edildi. (Şekil 3.19)



Şekil 3.19. Diasetatazidosülfat **131**'in sentezi

3.1.12. Azidotriol **132**'nin sentezi

Diasetatazidosülfat **131**'in üzerine % 20 lik HCl(g) - MeOH çözeltisi ilave edilerek 2,5 saat karıştırıldıktan sonra % 97 verimle azidotriol **132** elde edildi (Şekil 3.20).

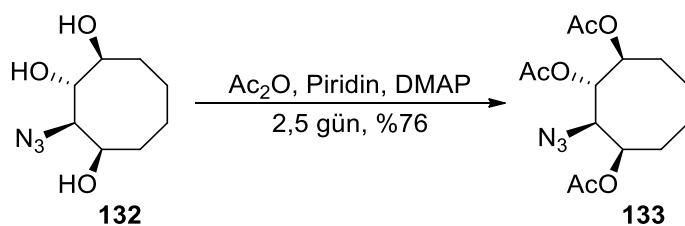


Şekil 3.20. Azidotriol **132**'nin sentezi

EK 1.6'da azidotriol **132**'nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.91\text{-}3.84$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu -CH protonu multiplet, $\delta=3.49\text{-}3.36$ ppm'de alkoksi protonları (bu protonlarla birlikte bir de çözücünden gelen pik) multiplet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.60\text{-}1.20$ ppm'de ise metilenik protonlara ait multiplet sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=73.4$, 72.1 ve 70.0 ppm'de alkoksi grublarının bağlı olduğu karbon sinyalleri, $\delta=69.8$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu karbon sinyali görülmektedir. $\delta=31.8$, 30.7 , 23.6 ve 20.5 ppm'de ise metilenik karbonlar 4 farklı karbon sinyali vererek rezonans olmaktadır.

3.1.13. Azidotriol **132**'nin asetilizasyonu

Azidotriol **132**'nin yapısını karakterize etmek amacıyla azidotriol **132** Ac_2O /piridin ile asetilendi ve % 76 verimle azidotriasetat **133** elde edildi (Şekil 3.21).



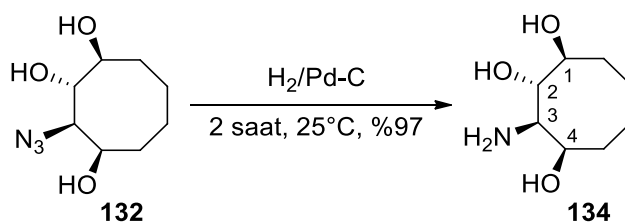
Şekil 3.21. Azidotriasetat **133**'ün sentezi

Azidotriasetat **133**'ün yapısı ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve çift rezonans ile aydınlatıldı. **EK 1.7**'de azidotriasetat **133**'ün ^1H -NMR ve çift rezonans spektrumları, **EK 1.8**'de de ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.24\text{-}5.15$ ppm'de iki

asetoksi protonu, $\delta=5.04-4.97$ ppm'de diğer asetoksi protonuna ait iki ayrı multiplet, $\delta=3.85$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu protona ait dubletin dubleti ($J=8.8$ Hz, 2.7 Hz) görülmektedir. Buradaki etkileşme sabitlerinden anlaşılacağı üzere, azido grubu komşu asetoksilerden biriyle *trans* ($J=8.8$ Hz), diğeriyle de *cis*-etkileşmektedir ($J=2.7$ Hz). $\delta=2.06$ ve $\delta=2.05$ ppm'de iki asetil grubuna ait singlet, $\delta=1.98$ ppm'de ise diğer asetil grubuna ait singlet görülmektedir. 1.90-1.58 ppm'de metilenik protonlara ait multiplet sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.1$, 170.0, 169.8 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=72.7$, 72.1, 71.3 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=65.6$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbon, $\delta=31.2$, 28.6, 23.5, 21.8 ppm'de metilenik karbonlar ve $\delta=21.1$, 21.0, 20.8 ppm'de asetil metil karbonları rezonans olmaktadır. ^1H - ve ^{13}C NMR dataları yapıyla uyum içerisindedir.

3.1.14. Azidotriol 132'nin hidrojenasyonla indirgenmesi

Azidotriol **132** metanolde çözüldükten sonra Pd-C (%10) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutularak 2 saat karıştırıldı ve %97 verimle saf olarak (1,3,4/2)-3-aminosiklooktantriol (**134**) elde edildi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. Aminotriol **134**'ün sentezi

EK 1.10'da aminosiklooktantriol **134**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.9'da da HMQC spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.99-3.91$ ppm'de H-1 protonu multiplet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.80$ ppm'de H-2 protonu multiplet, $\delta=3.54-3.47$ ppm'de H-4 protonu multiplet, $\delta=3.10$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J=7.9$, 3.0 Hz), ve $\delta=2.00-1.40$ ppm'de

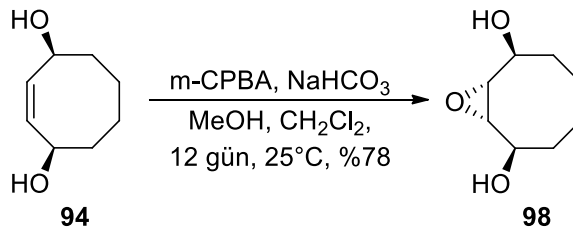
metilenik protonlara ait üç farklı multipler sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=74.8$, 69.8 , 69.5 ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=55.1$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbon, $\delta=30.2$, 30.1 , 21.7 , 20.8 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

EK 1.9'da aminosiklooktantriol **134** molekülüne ait HMQC spektrumu incelenmiş ve proton NMR'da rezonans olan protonların tek bağ üzerinden hangi karbonlara bağlı olduğu belirlenerek yapı aydınlatılmıştır.

3.2. (1,4/2,3)-3-Aminosiklooktantriol (**138**)'in Stereospesifik Sentezi

3.2.1. Epoksidiol **98**'in sentezi

Hedeflenen aminosiklooktantriol **138**'i sentezlemek amacıyla epoksidiol **98** literatürde bilinen yöntemle elde edildi (Salamcı 2010). Siklooktendiol **94** MeOH/CH₂Cl₂ (4:1) de çözülerek üzerine %77'lik m-CPBA ve NaHCO₃ ilave edildi. 12 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra %78 verimle epoksidiol **98** elde edildi (Şekil 3.23).

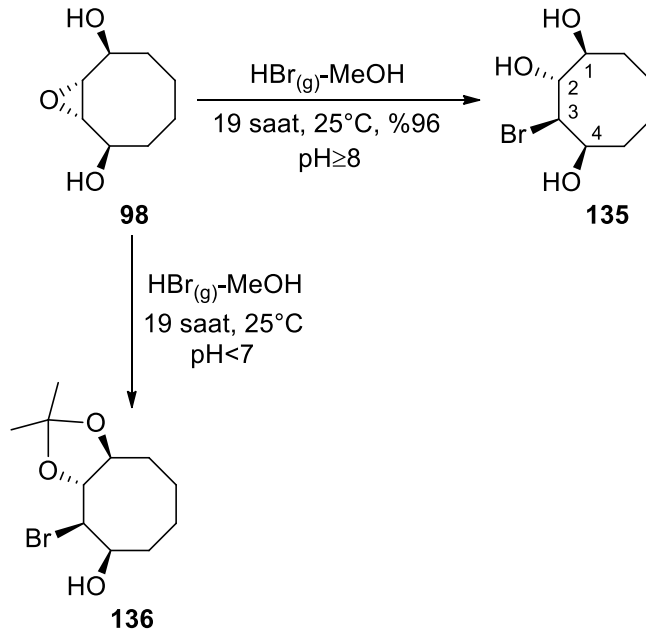


Şekil 3.23. Epoksidiol **98**'in sentezi

3.2.2. Siklooktanbromtriol **135**'in sentezi

Epoksidiol **98**'in üzerine %35'lik HBr(g)-MeOH ilave edilerek 19 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra % 96 verimle bromtriol **135** elde edildi. Burada dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, reaksiyon sonucunda çözücü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan

bromtriol **135**, içerisinde asit absorbladığı için asitin iyi bir şekilde nötralleşmesi gerekir. Nötralizasyon için ham ürün metanol içerisinde çözülerek BaCO_3 ile $\text{pH}=8$ oluncaya kadar nötralleşti. Ardından oluşan tuz (BaBr_2), organik madde ile beraber metanolde çözüldüğü için metanol uzaklaştırıldı ve oluşan ham ürün asetonda çözülerek süzgeç kağıdından süzüldü. Aseton'un uzaklaştırılması sonucu bromtriol **135** saf olarak elde edildi. Nötralizasyon aşamasında nötralleşme iyi yapılmazsa metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan tuzu çöktürmek için ham ürün, aseton ile muamele edildiğinde ketalleme şartlarına ulaşır ve bir iki dakikada bromtriol **135** molekülü ilgili ketal **136**'ya dönüşür (Şekil 3.24).



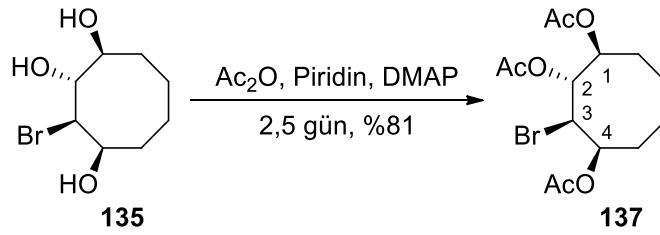
Şekil 3.24. Epoksidiol **98** bileşiğindeki epoksit halkasının HBr gazı ile açılması

EK 1.11'de bromtriol **135**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.33\text{-}4.25$ ppm'de bromun bağlı olduğu H-3 protonu multiyet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=4.01\text{-}3.95$ ppm'de alkoksi protonlardan H-4 protonu multiyet vererek, $\delta=3.93\text{-}3.86$ ppm'de alkoksi protonlardan H-2 protonu multiyet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.72\text{-}3.62$ ppm'de alkoksi protonlarından H-1 protonu ise multiyet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.00\text{-}1.20$ ppm'de ise metilenik protonlar multiyetler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=76.6, 71.5$

ve 69.1 ppm'de alkoksi grublarının bağlı olduğu karbon sinyalleri, $\delta=68.1$ ppm'de brom grubunun bağlı olduğu karbon sinyali görülmektedir. $\delta=35.1$, 33.2, 23.3 ve 21.8 ppm'de ise metilenik karbonlar 4 farklı karbon sinyali vererek rezonans olmaktadır. ^1H - ve ^{13}C -NMR dataları yapı ile uyum içindedir.

3.2.3. Sikloktanbromtriasetat **137**'nin sentezi

Bromtriol **135**'in yapısını karakterize etmek amacıyla bromtriol **135** asetilizasyona tabi tutuldu. Bunun için bromtriol **135** piridinde çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine Ac_2O ve DMAP (kat.) ilave edildi. 2,5 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı ve %81 verimle siklooktanbromtriasetat **137** elde edildi (Şekil 3.25).



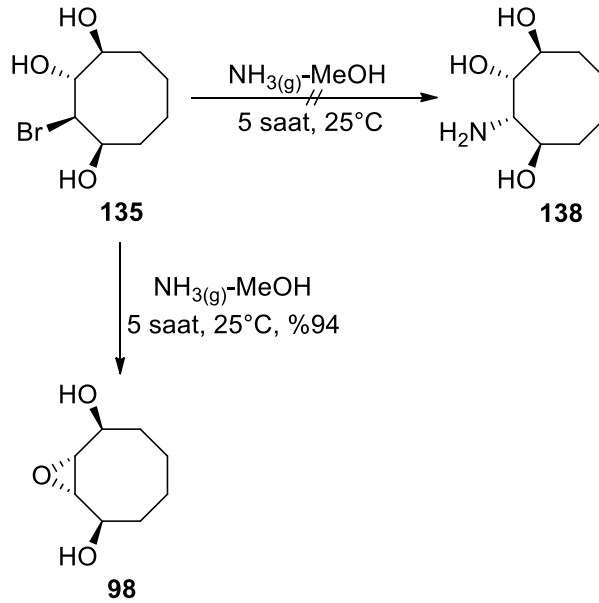
Şekil 3.25. Siklooktanbromtriasetat **137**'nin sentezi

EK 1.12'de siklooktanbromtriasetat **137**'nin ^1H -NMR ve çift rezonans spektrumları, **EK 1.13**'de de ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.46$ ppm'de asetoksi H-2 protonu triplet ($J=9.0$ Hz) vererek, $\delta=5.21$ - 5.15 ppm'de asetoksi H-4 protonu multipler vererek, $\delta=5.07$ ppm'de asetoksi H-1 protonu dubletin dubletinin dubleti ($J=8.5$, 7.2, 4.0 Hz) vererek ve $\delta=4.42$ ppm'de bromun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J=9.4$, 2.6 Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.08$, 2.07 ve 2.00 ppm'de asetil gruplarına ait üç tane ayrı ayrı singlet görülmektedir. $\delta=1.98$ - 1.58 ppm'de ise metilenik protonlar multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.2$, 169.8, 169.7 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=74.3$, 71.8, 71.0 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=57.3$ ppm'de bromun bağlı olduğu karbon, $\delta=31.8$, 30.5, 23.3, 21.9, ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.3$, 21.0, 20.8 ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

Siklooktanbromtriasetat **137**'nin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve çift rezonans spektrumları ile tamamen aydınlatıldı.

3.2.4. Siklooktanbromtriol **135**'in amonolizi

Hedef moleküllerden birisi olan aminotriol **138** molekülünü sentezlemek için bromtriol **135**'deki brom yerine amino grubunun takılması gerekiyordu. Ammonoliz yöntemi kullanılarak bunun gerçekleştirilmesi planlandı. Bunun için bromtriol **135** metanolde çözüldükten sonra içerisinden yavaş bir akımla NH_3 gazı geçirildi. Oda sıcaklığında 5 saat manyetik olarak karıştırılan reaksiyon sonunda beklenen ürün aminotriol **138** yerine molekül içi süstitüsyonun gerçekleşmesi üzerine epoksidiol **98** elde edildi (Şekil 3.26).

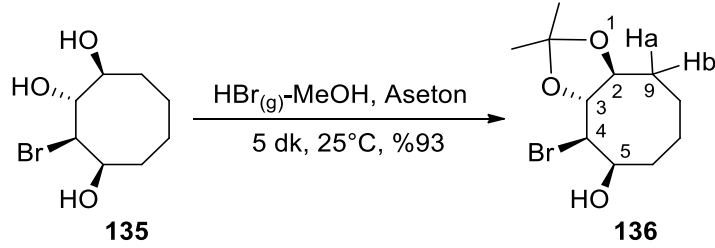


Şekil 3.26. Bromtriol **135**'in amonolizi

3.2.5. Bromhidroksiketal **136**'nın sentezi

Epoksidiol **98**'den aminotriol **138** molekülünü elde edebilmek için bromtriol **135** ketaline çevrilerek halohidrin üzerinden epoksite gitmesi engellendi. Bunun için

bromtriol **135** %35'lik HBr(g)-MeOH çözeltisiyle karıştırıldıktan (5 dakika) sonra çözücü uzaklaştırıldı. Ardından ham ürüne aseton ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı ve karışımın BaCO₃ ile nötralizasyonu sonucunda %93 verimle bromhidroksiketal **136** elde edildi (Şekil 3.27).

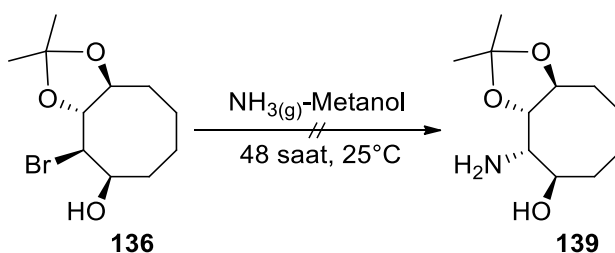


Şekil 3.27. Bromhidroksiketal **136**'nın sentezi

Bromhidroksiketal **136**'nın yapısı, ¹H- ve ¹³C-NMR, çift rezonans ve HMQC ile aydınlatıldı. **EK 1.14**'de bromhidroksiketal **136**'nın ¹H-NMR ve çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları, **EK 1.15**'de de ¹³C-NMR ve HMQC spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ=4.46 ppm'de bromun bağlı olduğu H-4 protonu dublet ($J_{3,4}=8.4$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. δ=4.33 ppm'de ketalin bağlı olduğu protonlardan H-3, H-4 ve H-2 ile etkileşerek triplete ($J_{3,2}=J_{3,4}=8.4$ Hz) yarılmaktadır. H-4 protonu sadece H-3 ile etkileşmekte H-5 ile etkileşmemektedir. H-5 ile etkileşmemesinin sebebi dihedral açısının 90°C olmasından kaynaklanmaktadır. δ=3.99 ppm'de ketalin bağlı olduğu diğer proton H-2 protonu ise, H-9a ile önce dublete, H-3'le de dubletin dubletine, H-9b'yle de tekrar dublete yarılarak dubletin dubletinin dubleti ($J=10.5, 8.4, 3.7$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. δ=3.82 ppm'de alkoksi H-5 protonu ise dubletin dubleti ($J=10.7, 3.2$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. δ=2.30-1.20 ppm'de metilenik protonlar multiplet olarak, δ=1.43 ve δ=1.41 ppm'de ise ketalin metilenik protonları singlet vererek rezonans olmaktadır. ¹³C-NMR spektrumunda δ=107.7 ppm'de ketal'in kuvarterner karbonu, δ=84.1 ppm'de ketal grubunun bağlı olduğu C-3 karbonu, δ=78.2 ppm'de ketal grubunun bağlı olduğu C-2 karbonu, δ=67.9 ppm'de alkoksi karbonu, δ=67.2 ppm'de bromun bağlı olduğu karbon, δ=34.7, 33.1 ppm'de metilenik karbonlar, δ=27.0, 26.5 ppm'de ketaldeki metilenik karbonlar, δ=22.1, 21.4 ppm'de ise diğer metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

3.2.6. Bromhidroksiketal 136'nın amonolizi

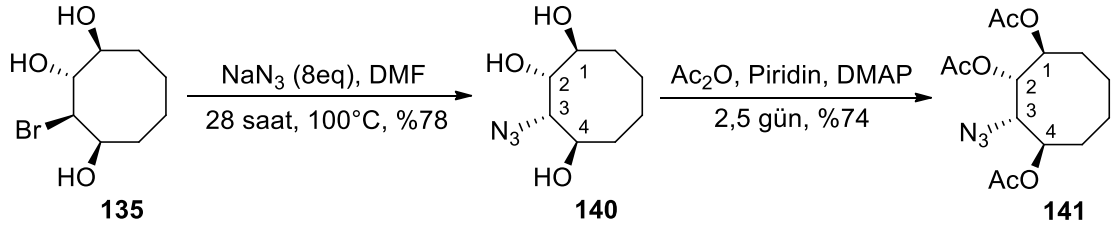
Bromhidroksiketal **136** metanolde çözülerek içerisinde yavaş bir akımla NH_3 gazı geçirildi. Oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. İnce tabaka kromatografisiyle ve $^1\text{H-NMR}$ 'la takip edilen reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edildi (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. Bromhidroksiketal **136**'nın amonolizi

3.2.7. Siklooktanazidotriol 140'ın sentezi ve asetilizasyonu

Epoksidiol **98** ve ketal **136**'nın NH_3 ile amonolizinden hedeflenen aminotriol **138** sentezlenemedi. Aminotriol **138**'i farklı bir yöntemle sentezlemek amacıyla bromtriol **135**'deki brom, NaN_3 ile reaksiyona sokularak süstitüe edildi. Bromtriol **135** DMF'de çözüldükten sonra üzerine NaN_3 (8eq) ilave edilerek sıcaklık 100°C 'ye çıkarıldı. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 28 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonucu %78 verimle siklooktanazidotriol **140** elde edildi (Şekil 3.29). Azidotriol **140**'ın yapısını karakterize etmek amacıyla azidotriol **140** asetillendi. Bunun için azidotriol **140** piridinde çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine Ac_2O ve DMAP ilave edilerek 2 saat 0°C 'de, 58 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra % 74 verimle azidotriasetat **141** elde edildi (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. Siklooktanazidotriol **140**'ın sentezi ve asetilizasyonu

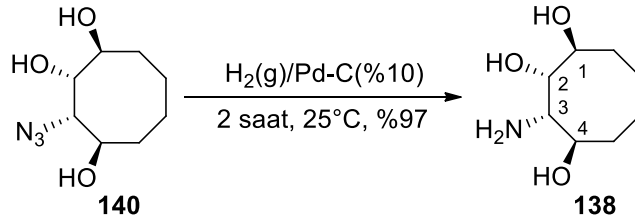
EK 1.16'da siklooktanazidotriol **140**'ın ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.90$ ppm'de alkoksi protonlarından H-2 proton dubletin dubleti ($J=8.7, 2.5$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. H-2 protonuna ait küçük etkileşme sabiti ($J=2.5$ Hz), azido grubunun bağlı olduğu H-3 protonu ile *cis*-etkileşmesinin olduğunu göstermektedir. $\delta=3.88\text{-}3.76$ ppm'de H-1 ve H-4 alkoksi protonları multiyet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.69$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J=9.2, 2.5$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.96\text{-}1.48$ ppm'de ise metilenik protonlar multiyetler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=74.9, 72.4$ ve 71.8 ppm'de alkoksi grublarının bağlı olduğu karbon sinyalleri, $\delta=69.9$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbon sinyali görülmektedir. $\delta=32.6, 31.4, 23.8$ ve 23.2 ppm'de ise metilenik karbonlar, 4 farklı karbon sinyali vererek rezonans olmaktadır.

EK 1.17'de azidotriasetat **141**'in ^1H -NMR ile çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları **EK 1.18**'de ise ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.42$ ppm'de asetoksi H-2 protonu, H-1 ve H-3 ile etkileşerek dubletin dubletine ($J_{2,1}=9.4, J_{2,3}=2.1$ Hz) yarılmaktadır. $J=9.4$ Hz'lik büyük etkileşme sabiti H-2 protonunun asetoksi H-1 protonu ile *trans*-konumda olduğunu göstermektedir. $\delta=5.21\text{-}5.12$ ppm'de asetoksi H-1 protonuna ait, $\delta=4.95\text{-}4.85$ ppm'de de asetoksi H-4 protonuna ait iki ayrı multiyet görülmektedir. $\delta=3.89$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu H-3 protonuna ait dubletin dubleti ($J_{3,4}=8.5, J_{3,2}=2.1$ Hz) görülmektedir. Etkileşme sabitlerinden büyük etkileşme sabiti ($J_{3,4}=8.5$ Hz) H-3 protonunun asetoksi H-4 protonu ile *trans*-konumda olduğunu, küçük etkileşme sabiti ($J_{3,2}=2.1$ Hz) ise H-3 protonunun asetoksi H-2 protonu ile *cis*-konumda olduğunu göstermektedir $\delta=2.03$ ppm'de iki asetil grubu protonları üst üste

çakışmış bu protonlara ait singlet görülmektedir. $\delta=1.95$ ppm'de ise diğer asetil grubuna ait singlet görülmektedir. $\delta=1.75-1.53$ ppm'de metilenik protonlar multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.0, 169.9, 169.7$ ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=75.3, 72.6, 71.9$ ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=65.4$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbon, $\delta=30.3, 28.4, 24.6, 21.7$ ppm'de metilenik karbonlar ve $\delta=21.1, 21.0, 20.7$ ppm'de asetil metil karbonları rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde sinyallerde bir genişleme olduğu görülmektedir. Sinyallerdeki bu genişlemenin siklooktan halkasının esnekliğinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

3.2.8. Siklooktanazidotriol 140'ın hidrojenasyonla indirgenmesi

Azidotriol **140** mutlak metanolde çözüldükten sonra Pd-C (%10) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojenasyona tabi tutularak 2 saat karıştırıldı ve %97 verimle saf olarak (1,4/2,3)-3-aminosiklooktantriol (**138**) elde edildi (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. Aminotriol **138**'in sentezi

EK 1.19'da aminosiklooktantriol **138**'in ^1H -NMR spektrumu ile çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları ve **EK 1.20**'de de ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.74$ ppm'de alkoksi H-1 protonu dubletin dubletinin dubleti ($J=8.2, 6.5, 1.4$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.61$ ppm'de alkoksi H-2 protonu dubletin dubleti ($J=8.8, J_{2,3}=2.7$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $J_{2,3}=2.7$ Hz'lik küçük etkileşme sabiti alkoksi H-2 protonunun azido grubunun bağlı olduğu H-3 protonu ile *cis*-etkileştiğini göstermektedir. $\delta=3.60-3.55$ ppm'de alkoksi H-4 protonu multiplet

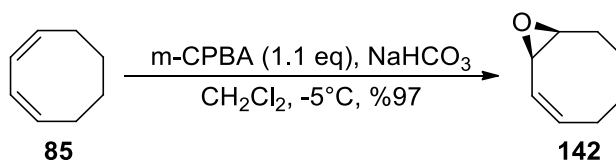
vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.90$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J_{3,4}=9.4$, $J_{3,2}=2.7$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.90-1.32$ ppm'de ise metilenik protonlara ait multipletler dizisi görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=76.5$, 73.4 , 72.8 ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=56.7$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbon, $\delta=32.9$, 32.2 , 24.7 , 23.3 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

Aminosiklooktatriol **138**'de bazı protonlar ışınlendirilerek molekülün yapısı kesin olarak aydınlatılmıştır.

3.3. (1,2/3,4)-3,4-Diaminosiklooktandiol (**154**), (1,4/2,3)-1,4-Diaminosiklooktandiol (**155**) ve (1,2,3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol (**156**)'nın Sentezi

3.3.1. Monoepoksit **142**'nin sentezi

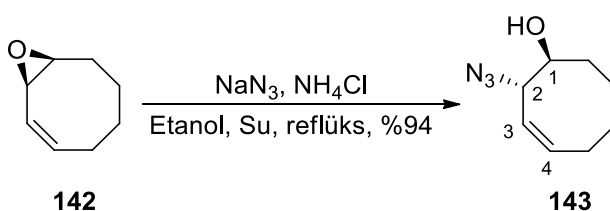
Diaminosiklooktandiol'lerin çıkış bileşiği monoepoksit **142** literatürde bilinen yöntemle göre sentezlendi (Crandall *et al.* 1968; Anet and Yavari 1975). *cis,cis*-1,3-Siklooktadien **85** CH_2Cl_2 de çözülerek üzerine *m*-CPBA ve NaHCO_3 ilave edilerek 2 saat -5°C 'de karıştırıldı ve % 97 verimle monoepoksit **142** elde edildi (Şekil 3.31). Burada *m*-CPBA'nın kontrollü ilave edilmesi gerekir şayet fazlası ilave edilirse ikinci çift bağ da epoksitlenir ve monoepoksitin yanısıra *trans*-epoksit de oluşur.



Şekil 3.31. Monoepoksit **142**'nin sentezi

3.3.2. Siklooktenazidol 143'ün sentezi

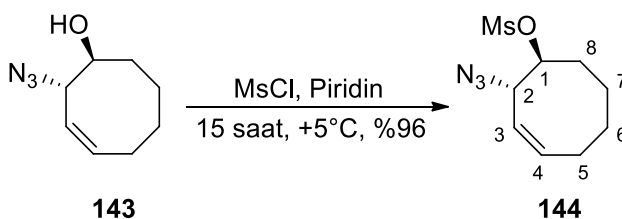
Monoepoksit **142**'den diaminosiklooktandiol bileşiklerini sentezlemek için siklooktan halkasına azido grubunun takılması gerekir. Bu amaçla monoepoksit **142** etanol/su (3:2) içerisinde çözülerek NaN_3 ve NH_4Cl ile reaksiyona konuldu. Karışım 24 saat reflüks edildi ve sonuçta %94 verimle azidol **143** elde edildi (Şekil 3.32).



Şekil 3.32. Azidol **143**'ün sentezi

3.3.3. Siklooktenazidomezil 144'ün sentezi

Azidol **143**'ü meziline çevirmek amacıyla piridine çözülerek $+5^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu ve üzerine metansülfonil klorür (MsCl) ilave edilerek ince tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 15 saatte tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonucu %96 verimle siklooktenazidomezil **144** elde edildi (Şekil 3.33).



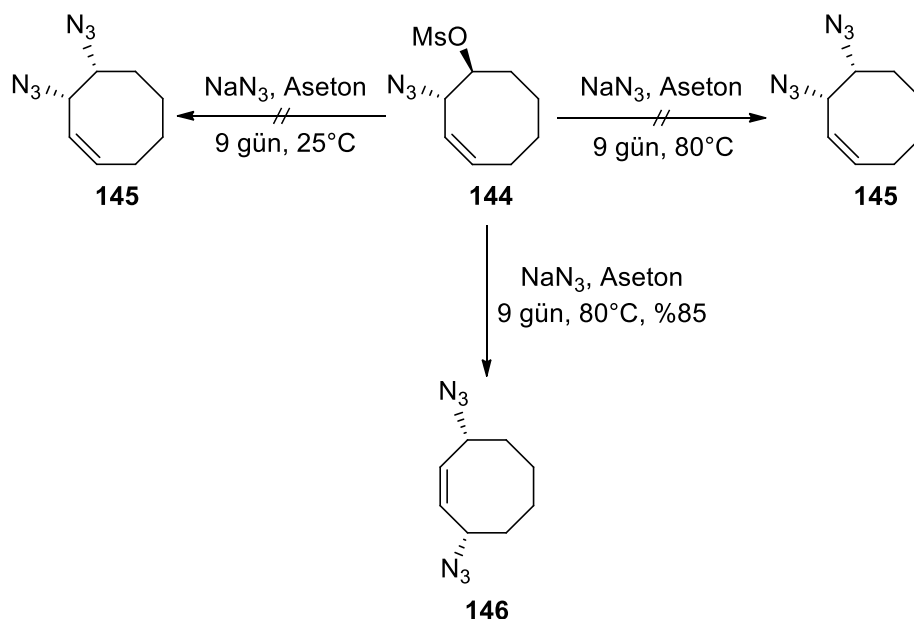
Şekil 3.33. Siklooktenazidomezil **144**'ün sentezi

EK 1.21'de Siklooktenazidomezil **144**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.93\text{-}5.82$ ppm'de olefinik H-4 protonu multiplet ve $\delta=5.36\text{-}5.29$ ppm'de diğer olefinik H-3 protonu multiplet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=4.55\text{-}$

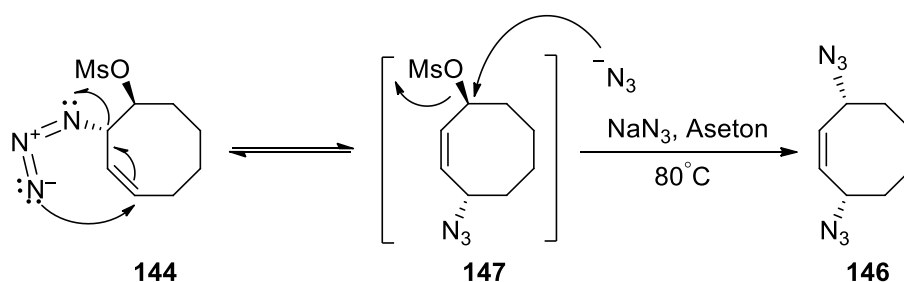
4.41 ppm'de H-2 ve H-1 protonları multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.02$ ppm'de CH_3 grubuna ait singlet, $\delta = 2.20-1.20$ ppm'de metilenik protonlara ait multipler sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=135.7$ ppm ve $\delta=125.9$ ppm'de olefinik karbonlar, $\delta=85.8$ ppm'de mezitil grubunun bağlı olduğu karbon, $\delta=62.1$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu karbon, $\delta=38.6, 31.6, 28.2, 27.8, 21.8$ ppm'de ise metilenik karbonlar olmak üzere toplam 5 karbon sinyali görülmektedir. Görüldüğü gibi ^1H - ve ^{13}C -NMR dataları yapıyla uyum içerisindedir.

3.3.4. Siklooktenazidomezil 144'ün NaN_3 ile aseton'daki reaksiyonu

Bilindiği üzere mezil grupları NaN_3 ile süstitüe edilerek ilgili azid gruplarına dönüştürülmektedir. Siklooktenazidomezil **144**'den ilgili diazid **145**'i sentezlemek amacıyla siklooktenazidomezil **144** asetonda çözülerek NaN_3 ile muamele edildi. Oda sıcaklığında reaksiyon gerçekleşmediği için reaksiyona termoliz tüpünde ısıtılarak devam edildi. Sıcaklığın artırılması ile reaksiyonun gerçekleştiği fakat beklenen ürün diazid **145**'in yerine, düzenlenme ürünü olan diazid **146**'nın %85 verimle oluştuğu görüldü (Şekil 3.34). Bu tür reaksiyonlar literatürde alilik azidlerin düzenlenmesi olarak bilinmekte (Gagneux *et al.* 1960; Göksu *et al.* 2004) ve birçok örnekleri yer almaktadır. Bu düzenlenmenin mekanizmasını aşağıdaki şekilde öneriyoruz (Şekil 3.35).



Şekil 3.34. Diazid **146**'nın sentezi



Şekil 3.35. Alilik azid **144**'ün düzenlenme mekanizması

Azidomezil **144**, [3,3]Cope düzenlenmesine benzer bir mekanizmayla 1,4-azidomezil **147** üzerinden diazid **146**'ya dönüşmektedir (Şekil 3.35).

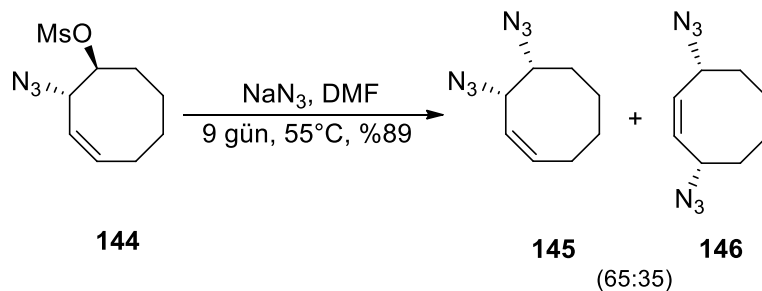
Düzenlenme ürünü diazid **146** 1,4-diaminodiol sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanıldı.

EK 1.22'de diazid **146**'nın ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda Olefinik ve azido grubunun bağlı olduğu protonlar AA'XX' sistemi vermektedir. $\delta=5.61\text{-}5.50$ ppm'de olefinik protonlara ait multipler AA'XX' sisteminin

AA' kısmını ve $\delta=4.29-4.14$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu protonlara ait multiplet ise AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturmaktadır. $\delta=1.90$ ve $\delta=1.62-1.40$ ppm'de ise metilenik protonlara ait multiplet sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=130.7$ ppm'de olefinik karbonlar, $\delta=59.6$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=35.5, 24.0$ ppm'de ise metilenik karbonlar olmak üzere toplam 4 karbon sinyali görülmektedir. ^1H - ve ^{13}C -NMR dataları yapıyla uyum içerisindedir (Göksu *et al.* 2004).

3.3.5. Azidomezil 144'ün NaN_3 ile DMF'deki reaksiyonu

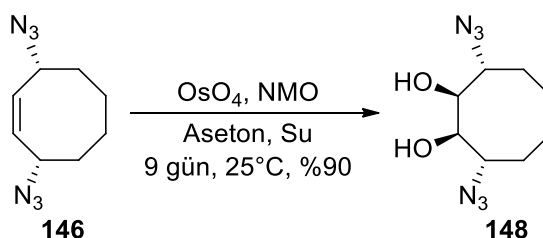
Azidomezil 144'ün NaN_3 ile aseton içerisinde farklı sıcaklıklar denenerek gerçekleştirilen reaksiyonunda diazid 145 bileşiğinin yerine düzenlenme ürünü olan diazid 146'nın elde edilmesi, bu yöntemle hedef molekül olan diaminodiol 154'ün sentezlenemeyeceğini gösterdi. Diazit 145'i elde edebilmek için aseton yerine çözücü olarak daha polar bir çözücü olan DMF ile reaksiyon tekrar yapıldı. Azidomezil 144'ün DMF içerisindeki azidolizinde oda sıcaklığında reaksiyon gerçekleşmedi ve sıcaklık 55°C 'ye çıkarıldığında reaksiyonun gerçekleştiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda ham ürünün ^1H -NMR spektrumundan diazid 145 ve diazid 146 bileşiklerinin oluştuğu görüldü. ^1H -NMR'dan sıcaklığın 55°C olduğu sıcaklıktaki reaksiyon sonucunda diazid 145 bileşiğinin %65 oranında ve diazid 146'nın da %35 oranında oluştuğu tespit edildi. Sıcaklık 80°C 'ye çıkarıldığı zaman diazid 146'nın oranı artarken diazid 145'in oranının azaldığı görüldü. Daha sonra reaksiyon süresinin oranlar üzerindeki etkisini incelemek üzere diazid 145 bileşiğinin oranının en yüksek olduğu şartlarda iki reaksiyon kuruldu. Yapılan reaksiyonlardan birinin süresi uzun tutulmasına rağmen oluşan ürünlerin oranlarının değişmediği görüldü. Diazid 145 bileşiğinin oranının en iyi olduğu reaksiyon şu şekilde yapıldı. Azidomezil 144 DMF'de çözüldükten sonra üzerine NaN_3 ilave edilerek sıcaklık 55°C 'ye çıkarıldı. 9 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Diazid 145 ve düzenlenme ürünü olan diazid 146 karışımı %89 verimle elde edildi. Karışımı ayırmak amacıyla bütün kromatografik yöntemler denendi. Fakat 145 ve 146 izomerleri ayrılmadı (Şekil 3.36).



Şekil 3.36. Azidomezil **144**'ün DMF'de NaN_3 ile reaksiyonu

3.3.6. Diazid **146**'nın OsO_4/NMO ile oksidasyonu

Diazid **146**'dan 1,4-diaminodiol **155**'i sentezlemek için 2,3-konumuna *cis*-diol takılması gerekir. Bu amaçla diazid **146**'daki çift bağ OsO_4/NMO ile oksitlenerek %90 verimle diaziddiol **148** bileşiği elde edildi (Şekil 3.37).

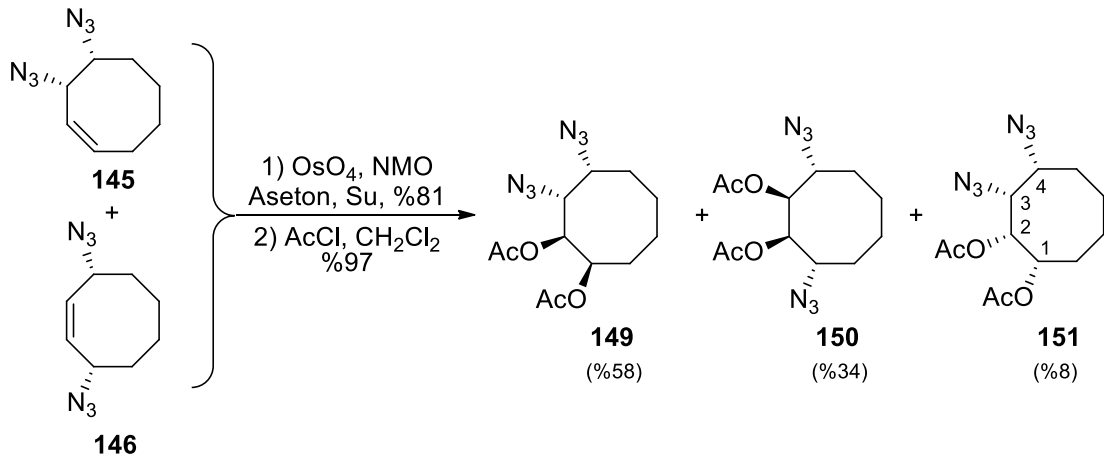


Şekil 3.37. Diaziddiol **148**'in sentezi

EK 1.28'de diaziddiol **148**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.95$ ppm'de hidroksil (-OH) protonları broad singlet, $\delta=3.87$ - 3.81 ppm'de alkoksi protonları multipler ve $\delta=3.78$ - 3.71 ppm'de de azido grubunun bağlı olduğu protonlar multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.90$ - 1.70 ve $\delta=1.60$ ppm'de ise metilenik protonlara ait multipler sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR'da molekül simetrisinden dolayı beklenen dört karbon, $\delta=76.8$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=51.7$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=30.7$, 24.2 ppm'de ise metilenik karbonlar görülmektedir. ^1H - ve ^{13}C -NMR dataları yapı ile uyum içerisindedir.

3.3.7. Diazid 145 ve diazid 146 karışımının OsO₄/NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu

Diazid **145** (%65) ve diazid **146** (%35) bileşikler kromatografik yöntemlerle saf olarak elde edilemedi. Bu nedenle hedef moleküllerimiz olan diaminodiol bileşiklerini sentezlemek amacıyla diazid **145** ve diazid **146** karışım olarak OsO₄/NMO ile oksidasyona tabi tutuldu sonuçta %81 verimle diaziddiol izomer karışımı elde edildi. Oksidasyonun ardından oluşan ürünlerin yapısını karakterize etmek ve saflaştırmak amacıyla karışım AcCl ile asetillendi. Asetilleme sonucunda %97 verimle diaziddiasetat **149**, **150** ve **151** izomer karışımı elde edildi. Karışımın ¹H-NMR spektrumundan %58 oranında **149** bileşiği, %34 oranında **150** ve %8 oranında da **151**'in olduğu tespit edildi. Daha sonra diaziddiasetat izomer karışımı silikajel kolon kromatografisi kullanılarak etilasetat/hekzan (5:95)'da ayrıldı. Birinci fraksiyonda **150**, ikinci fraksiyonda **149** ve üçüncü fraksiyonda **151** diaziddiasetat bileşikler saf olarak elde edildi (Şekil 3.38).



Şekil 3.38. Diaziddiasetat **149**, **150** ve **151**'in elde edilmesi

Diaziddiasetat izomerlerinin yapısı NMR spektrumlarıyla aydınlatıldı. **EK 1.23**'de diaziddiasetat **149**'un ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ=5.22-5.17 ppm'de asetoksi protonları ve δ=4.00-3.90 ppm'de azido grubunun bağlı olduğu protonlar iki ayrı multiplet sinyalleri vermektedir. δ=2.09 ve

$\delta=2.05$ ppm'de asetil gruplarına ait iki ayrı singlet, $\delta=1.90-1.50$ ppm'de metilenik protonlara ait iki farklı multiplet sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.2$, 169.9 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=74.7$, 72.9 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=65.5$, 59.8 ppm'de azid grublarının bağlı olduğu karbonlar, $\delta=31.0$, 28.0 , 24.2 , 21.8 ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.2$, 21.1 ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

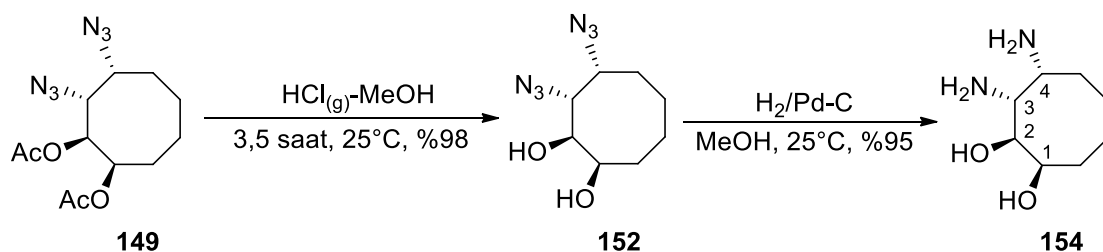
EK 1.24'de diaziddiasetat **150'**nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.26$ ppm'de asetoksi protonları AA'BB' sistemi vermekte ve AA' kısmını multiplet vererek oluşturmaktadır. Yukarı alanda $\delta=3.80$ ppm'deki multiplet ise azido grubunun bağlı olduğu protonların oluşturduğu AA'BB' sisteminin BB' kısmına aittir. $\delta=2.11$ ppm'de asetil gruplarına ait singlet, $\delta=2.05-1.58$ ppm'de metilenik protonlara ait üç farklı multiplet sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.0$ ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=74.4$ ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=62.5$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=29.0$, 23.9 ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=20.9$ ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

EK 1.25'de diaziddiasetat **151'**in ^1H -NMR ile çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları **EK 1.26'**da ise ^{13}C -NMR ile HMQC spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.26-5.23$ ppm'de H-2 asetoksi protonuna ait multiplet ve $\delta=5.15$ ppm'de diğer H-1 asetoksi protonuna ait dubletin tripleti ($J=11.3$, 3.8 Hz) sinyalleri görülmektedir. $\delta=3.98-3.95$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu H-3 protonu multiplet ve $\delta=3.49$ ppm'de diğer H-4 azido protonu da dubletin tripleti ($J=11.1$, 3.2 Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.30-2.10$ ppm'de metilenik protonlardan birine ait multiplet, $\delta=2.10$ ve 2.07 ppm'de asetil gruplarına ait iki ayrı singlet, $\delta=2.00-1.32$ ppm'de diğer yedi metilenik protona ait multiplet sinyalleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.6$, 170.0 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=72.7$, 72.2 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=67.7$, 63.0 ppm'de azid grublarının bağlı olduğu karbonlar, $\delta=26.6$, 25.3 , 23.1 , 21.5 ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.3$, 21.0 ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

EK 1.26'da diaziddiasetat **151** molekülüne ait HMQC spektrumu incelenmiş ve proton NMR'da rezonans olan protonların tek bağ üzerinden hangi karbonlara bağlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca **EK 1.25**'de diaziddiasetat **151** molekülüne ait bazı protonların ışınlandırılması sonucu elde edilen veriler sayesinde yapı tamamen aydınlatılmıştır.

3.3.8. Diaziddiasetat **149**'un metanolizi ve hidrojenasyonu

Diaziddiasetat **149**'dan ilgili diaminodiol **154**'ü sentezlemek için önce asetat grupları hidroliz edilmeli ardından da azido grupları indirgenmelidir. Bu amaçla diaziddiasetat **149** içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ile tepkimeye sokuldu. 3,5 saat süren reaksiyon sonucu asetat grupları hidroliz edildi ve diaziddiol **152** %98 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 3.39). Diaziddiol **152** MeOH'de çözülerek Pd-C (%15) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 2 saat hidrojen gazıyla tepkimeye sokuldu. Sonuçta diaminodiol **154** %95 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 3.39).



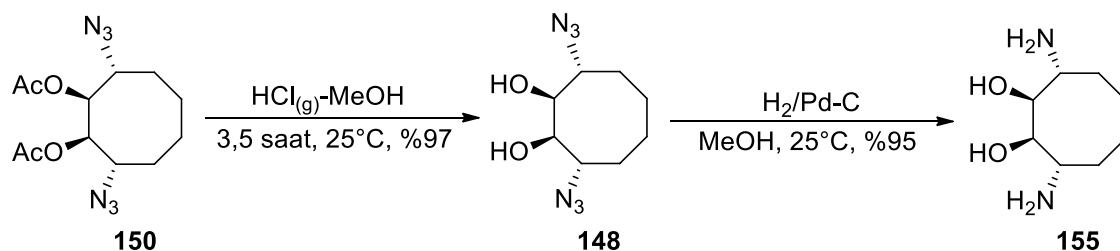
Şekil 3.39. Diaminodiol **154**'ün sentezi

EK 1.27'de diaziddiol **152**'nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.12\text{-}4.00$ ppm'de alkoksi protonlarına ait multiplet ve $\delta=3.95\text{-}3.80$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu protonlara ait multiplet görülmektedir. $\delta=3.00$ ppm'de $-\text{OH}$ grubuna ait broad singlet görülmektedir $\delta=2.00\text{-}1.45$ ppm'de ise metilenik protonlar multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=72.9, 71.7$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=66.2, 62.2$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=31.0, 29.2, 23.5, 23.1$ ppm'de ise metilenik karbonlara ait sinyaller görülmektedir.

Diaminodiol **154** molekülünün yapısı, ^1H - , ^{13}C NMR ve HMQC spektrumlarıyla aydınlatıldı. **EK 1.30**'da diaminodiol **154**'ün ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumları, **EK 1.31**'de ise HMQC spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3,92\text{-}3,86$ ppm'de alkoksi protonlarından H-1 multiplet vererek rezonans olmaktadır. Alkoksi protonlarından H-2 ise $\delta=3,53$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{2,3}=9,1$, $J_{2,1}=2,6$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $J_{2,3}=9,1$ Hz'lik büyük etkileşme sabiti alkoksi H-2 protonunun amino grubunun bağlı olduğu H-3 protonu ile *trans*-etkileştiğini, $J_{2,1}=2,6$ Hz'lik küçük etkileşme de alkoksi H-2 protonunun alkoksi H-1 protonu ile *cis*-etkileştiğini göstermektedir. $\delta=3,10\text{-}2,95$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu protonlardan H-4 multiplet vererek, diğer proton H-3 ise $\delta=2,85$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{3,2}=9,1$, $J_{3,4}=3,1$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Buradaki küçük etkileşme sabitinden ($J_{3,4}=3,1$ Hz) H-3 protonunun H-4 protonu ile *cis*-konumda olduğu görülmektedir. Metilenik protonlar ise $\delta=1,75\text{-}1,20$ ppm'de multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda $\delta=73,9$, $72,2$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=54,1$, $51,3$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=31,8$, $31,5$, $24,7$, $24,1$ ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

3.3.9. Diaziddiasetat **150**'nin metanolizi ve hidrojenasyonu

Diaziddiasetat **150** de **149**'daki gibi içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisiyle asetat grupları hidroliz edildi. Sonuçta diaziddiol **148** %97 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 3.40). Diaziddiol **148** mutlak metanolde çözülerek Pd-C (%15) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 2 saat hidrojenasyona tabi tutularak diaminodiol **155** %95 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 3.40).

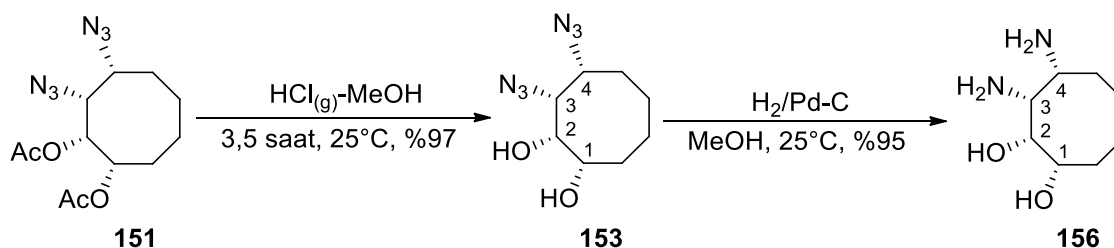


Şekil 3.40. Diaminodiol **155**'in sentezi

EK 1.32'de diaminodiol **155**'in ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.47$ ppm'de alkoksi protonları AA'BB' sistemi vermekte ve AA' kısmını multipler vererek oluşturmaktadır. Yukarı alanda $\delta=2.86$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu protonlar ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmakta ve multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.60$ - 1.35 ppm'de ise metilenik protonlara ait multipler sinyali görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda $\delta=76.8$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=51.7$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=30.7$, 24.2 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

3.3.10. Diaziddiasetat **151**'in metanolizi ve hidrojenasyonu

Diaziddiasetat **151**, **149**'daki gibi içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisiyle hidroliz edilerek diaziddiol **153** %97 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 3.41). Diaziddiol **153** mutlak metanolde çözülerek Pd-C (%15) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 2 saat hidrojenasyona tabi tutuldu ve sonuçta diaminodiol **156** %95 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 3.41).



Şekil 3.41. Diaminodiol **156**'nın sentezi

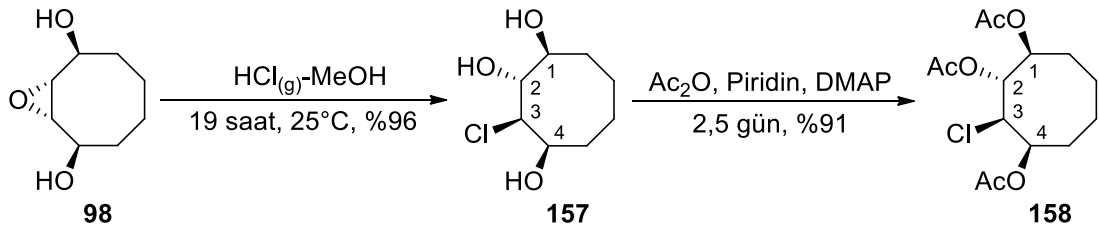
EK 1.29'da diaziddiol **153**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.05\text{-}4.01$ ppm'de alkoksi protonlarından birine ait multiplet, $\delta=3.84\text{-}3.80$ ppm'de diğer alkoksi protonuna ait multiplet görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.73$ ppm'de azido protonlarından birisi dubletin tripleti ($J=11.1, 4.2$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.65\text{-}3.58$ ppm'de diğer azido protonu multiplet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.08$ ppm'de $-\text{OH}$ grubuna ait broad singlet görülmektedir. $\delta=2.05\text{-}1.80$ ppm'de metilenik protonlardan beş tanesi multiplet vererek, diğer üç metilenik proton ise $\delta=1.70\text{-}1.60$, $\delta=1.50\text{-}1.38$ ve $\delta=1.32\text{-}1.18$ ppm'de olmak üzere multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=73.7, 71.9$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=70.8, 65.2$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=28.8, 25.1, 22.9, 21.7$ ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

EK 1.33'de diaminodiol **156**'nın ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.84\text{-}3.80$ ppm'de alkoksi protonlarından H-2 multiplet vererek rezonans olmaktadır. Alkoksi protonlarından H-1 ise $\delta=3.63$ ppm'de dubletin tripleti ($J=10.9, 3.2$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.96$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu protonlardan H-3 dubletin dubleti ($J=3.7, 2.2$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. H-3 protonuna ait her iki küçük etkileşme ($J=3.7, 2.2$ Hz) komşu alkoksi ve amino protonları ile *cis*-konumda olduğunu göstermektedir. Diğer amino grubunun bağlı olduğu H-4 protonu ise $\delta=2.80$ ppm'de dubletin tripleti ($J=11.1, 3.9$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Metilenik protonlar ise $\delta=1.80\text{-}1.20$ ppm'de multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda $\delta=78.7, 74.7$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=54.7, 54.4$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=28.8, 28.4, 22.4, 22.1$ ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır. Diaminodiol **156**'nın ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumları yapıyla uyum içindedir.

3.4. (1,3,4/2)-3-Klorosiklooktantriol (**157**)'nin Sentezi ve Asetilizasyonu

Epoksidiol **98**'in üzerine içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 19 saat karıştırıldıktan sonra % 96 verimle

klortriol **157** elde edildi (Şekil 3.42). Klortriol **157**'nin yapısını karakterize etmek amacıyla klortriol **157** asetilizasyona tabi tutuldu. Bunun için klortriol **157** piridinde çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine Ac₂O ve DMAP (kat.) ilave edildi. Reaksiyon 2,5 gün sonra sonlandırıldı ve %91 verimle klortriasetat **158** elde edildi (Şekil 3.42).



Şekil 3.42. Klortriol **157**'nin sentezi

EK 1.34'de klortriol **157**'nin ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ=4.14 ppm'de alkoksi H-4 protonu dubletin tripleti ($J=9.0$, $J_{4,3}=2.8$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Küçük etkileşme sabiti ($J_{4,3}=2.8$ Hz) alkoksi H-4 protonu ile klorun bağlı olduğu H-3 protonunun *cis*-etkileştiğini göstermektedir. δ=4.07 ppm'de klorun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J=8.6$, $J_{3,4}=2.8$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. δ=3.74 ppm'de alkoksi protonlarından H-2 protonu triplet ($J=8.8$ Hz) vererek ve δ=3.60 ppm'de alkoksi protonlarından H-1 protonu dubletin dubletinin dubleti ($J=9.3$, 5.7, 4.0 Hz) vererek rezonans olmaktadır. δ=1.88-1.34 ppm'de ise metilenik protonlar multiplet vererek rezonans olmaktadır. ¹³C-NMR spektrumunda δ=74.8, 71.8, 71.4 ppm'de alkoksi karbonları, δ=69.4 ppm'de klorun bağlı olduğu karbon, δ=33.0, 31.2, 23.6, 20.9 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

EK 1.35'de klortriasetat **158**'in ¹H-NMR ile çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları, **EK 1.36**'da ise ¹³C-NMR spektrumu görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ=5.39 ppm'de asetoksi H-2 protonu triplet ($J=8.8$ Hz) vererek, δ=5.33 ppm'de asetoksi H-4 protonu dubletin tripleti ($J=9.8$, 2.3 Hz) vererek, δ=5.11-5.04 ppm'de asetoksi H-1 protonu multiplet vererek ve δ=4.34 ppm'de klorun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J=9.0$, 2.6 Hz) vererek rezonans olmaktadır. δ=2.07, 2.06 ve 2.00 ppm'de asetil

gruplarına ait üç tane ayrı ayrı singlet görülmektedir. $\delta=1.98-1.56$ ppm'de ise metilenik karbonlar multipler vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.3$, 169.8 , 169.8 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=74.3$, 71.4 , 71.3 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=64.1$ ppm'de klorun bağlı olduğu karbon, $\delta=31.7$, 29.1 , 23.3 , 21.9 , ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.2$, 21.0 , 20.8 ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

3.5. (1,2,4/3)-4-klorosiklooktantriol (164) ve (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriol (165)'ün sentezleri

3.5.1 Epoksidiol 159'un sentezi

Hedef moleküllerimizden diaminodiol **156**, klortriol **164** ve klortriol **165**'i sentezlemek amacıyla önce epoksidiol **159** bileşiği sentezlendi (Ecer 2010). Monoepoksit **142**'deki çift bağın OsO_4/NMO ile oksidasyonu sonucunda %93 verimle epoksidiol **159** elde edildi (Şekil 3.43).



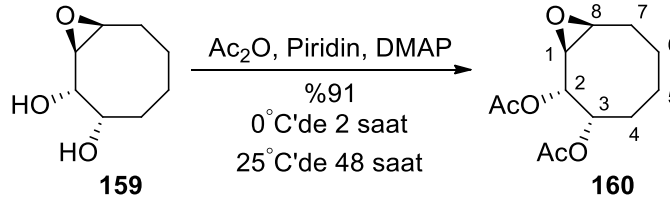
Şekil 3.43. Epoksidiol **159**'ün sentezi

EK 1.37'de epoksidiol **159**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.92$ ppm'de alkoksi H-1 protonu multipler vererek, $\delta=3.60$ ppm'de diğer alkoksi H-2 protonu multipler vererek rezonans olmaktadır. Epoksit protonları H-3 ve H-4 bir AB sistemi vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.19$ ppm'de H-3 protonu dubletin dubleti ($J_{3,2}=8.8$ Hz, $J_{3,4}=4.7$ Hz) vererek AB kısmının A kısmını oluşturmaktadır. H-3 ve H-2 protonları arasındaki büyük etkileşme sabiti ($J_{3,2}=8.8$ Hz) bu protonlar arasındaki *trans* ilişkisiyi göstermektedir. Küçük etkileşme sabiti de ($J_{3,4}=4.7$

Hz) H-3 ve H-4 komşu protonlar arasındaki etkileşimi göstermektedir. $\delta=3.05$ ppm'de H-4 protonu dubletin tripleti ($J_{4,5}=10.2$ Hz, $J_{4,3}=4.7$ Hz) vererek AB kısmının B kısmını oluşturmaktadır. $\delta=3.12$ ppm'de de hidroksile ait bir singlet ve $\delta=2.30-1.08$ ppm'de ise metilenik protonlar multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=73.2$ ve 72.6 ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=57.2$ ve 55.8 ppm'de epoksit karbonları ve $\delta=32.2$, 28.5 , 25.4 ve 21.0 ppm'de metilenik karbonlar olmak üzere sekiz karbon sinyali görülmektedir.

3.5.2. Epoksidiol 159'un asetilizasyonu

Epoksidiol **159**'un yapısını karakterize etmek ve aynı zamanda diaminodiol **156** bileşiğini sentezlemek amacıyla epoksidiol **159** asetilizasyona tabi tutuldu. Bunun için epoksidiol **159** piridinde çözülerek asetik anhidrit ve DMAP katalizörlüğünde asetilendi. Sonuçta %91 verimle saf olarak epoksidiasetat **160** elde edildi (Şekil 3.44).



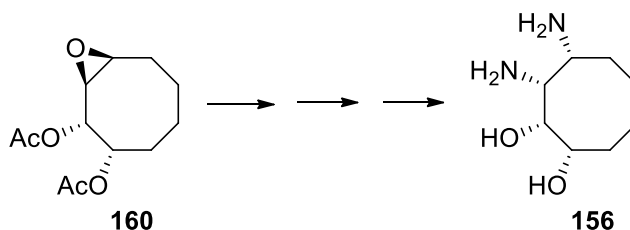
Şekil 3.44. Epoksidiasetat **160**'ın sentezi

EK 1.38'de epoksidiasetat **160**'ın ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.27-5.24$ ppm'de asetoksi protonlarından H-3 multipler, $\delta=4.79$ ppm'de ise asetoksi H-2 protonu dubletin dubleti ($J_{2,1}=8.7$ Hz, $J_{2,3}=2.6$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $J_{2,1}=8.7$ Hz'lik büyük etkileşme sabiti asetoksi H-2 protonunun epoksit protonu H-1 ile trans-etkileştiğini göstermektedir. $\delta=3.23$ ppm'de epoksit protonlarından H-1 dubletin dubleti ($J_{1,2}=8.7$ Hz, $J_{1,8}=4.5$ Hz) vererek, epoksit H-8 protonu ise $\delta=3.09-3.02$ ppm'de multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.32-2.23$ ppm'de metilenik protonlardan birisi multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.08$ ve $\delta=2.04$ ppm'de asetil gruplarının metilleri iki ayrı singlet vererek rezonans olmaktadır.

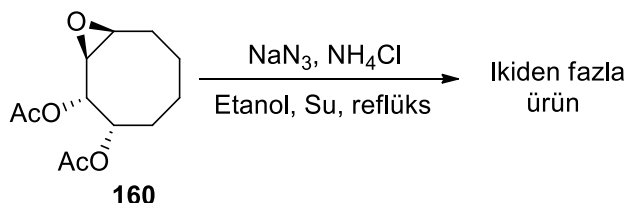
$\delta=1.90-1.18$ ppm'de ise diğer yedi metilenik proton multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.4$, 170.3 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=74.4$, 72.6 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=55.0$, 54.1 ppm'de epoksit karbonları, $\delta=29.1$, 27.0 , 24.0 , 21.2 ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.2$, 19.8 ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

3.5.3. Epoksidiasetat **160**'ın NaN_3 ile su-etanol içerisindeki reaksiyonu

Epoksidiasetat **160**'dan hedef molekül olan diaminodiol **156** bileşiğini sentezlemek için ilk önce epoksit halkasının azid ile açılması gerekir.



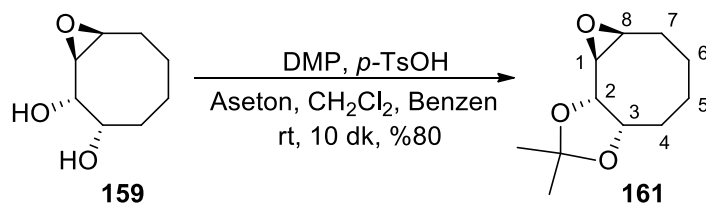
Bu amaçla epoksidiasetat **160** etanol/su (3:2) içerisinde çözülerek NaN_3 ve NH_4Cl ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı 24 saat reflüks edildikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Ham ürünün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde ikiden fazla ürünün oluştuğu tespit edildi. İkiden fazla ürünün oluşmasını epoksite komşu olan asetat gruplarının neden olduğunu düşünüyoruz (Şekil 3.45).



Şekil 3.45. Epoksidiasetat **160**'ın NaN_3 ile açılması

3.5.4. Epoksidiol 159'un ketallenmesi

Epoksidiasetat **160**'ın NaN_3 ile reaksiyonunda komşu grup etkisinden dolayı ürün karışımı elde edilmişti. Reaksiyonda komşu grup etkisini ortadan kaldırmak amacıyla epoksidiol **159** ketaline çevrildi (Şekil 3.46). Bunun için epoksidiol **159** aseton:metilenklorür:benzen (6:5:1) karışımında çözülerek üzerine 2,2-dimetoksipropan (DMP) ve katalitik miktarda *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) ilave edildi ve oda sıcaklığında 10 dakika süren tepkime sonucunda %80 verimle epoksiketal **161** elde edildi.

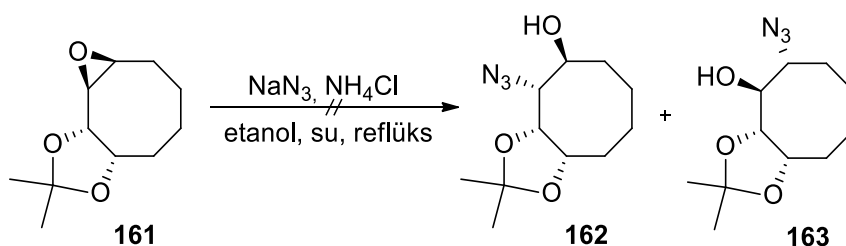


Şekil 3.46. Epoksiketal **161**'in sentezi

EK 1.39'da epoksiketal **161**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.09$ ppm'de ketal grubunun bağlı olduğu protonlarından H-3 dubletin dubletinin dubleti ($J=11.5, 5.9, 3.9$ Hz) vererek, $\delta=3.93$ - 3.87 ppm'de ise ketal grubunun bağlı olduğu diğer proton H-2 multiyet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.95$ - 2.87 ppm'de epoksit protonları H-1 ve H-8 üst üste çakışık gelerek multiyet vermektedir. $\delta=2.32$ - 0.90 ppm'de metilenik protonlar multiyetler dizisi vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.47$ ppm ve $\delta=1.31$ ppm ise ketal grubunun metil protonları ayrı ayrı singlet vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=108.7$ ppm'de ketaldeki kuvarterner karbon, $\delta=79.6, 78.3$ ppm'de ketal grubunun bağlı olduğu karbonlar, $\delta=57.1, 54.8$ ppm'de epoksit karbonları, $\delta=29.3, 28.7, 28.3, 25.8$ ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=24.9, 24.8$ ppm'de ise ketaldeki metil karbonları rezonans olmaktadır.

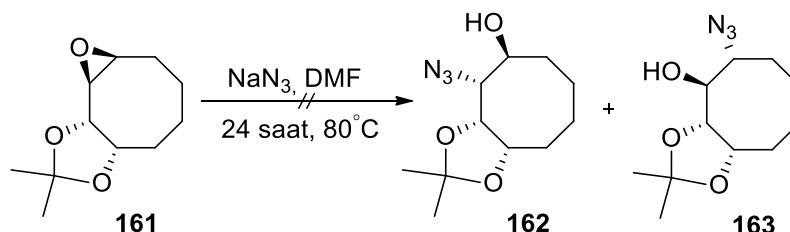
3.5.5. Epoksiketal 161'in NaN₃ ile reaksiyonu

a) Etanol-su'da: Epoksiketal **161** etanol/su (3:2) içerisinde çözülerek NaN₃ ve NH₄Cl ile reaksiyona tabi tutuldu. Karışım 24 saat reflüks edildi ve sonuçta ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü (Şekil 3.47). Reaksiyonun gerçekleşmeme sebebini ketalin oluşturduğu sterik etkiye bağlıyoruz. Bu sterik etkiden dolayı azid grubu epoksite yaklaşamamakta ve reaksiyon gerçekleşmemektedir.



Şekil 3.47. Epoksiketal **161**'in NaN₃ ile su-etanol ortamında reaksiyonu

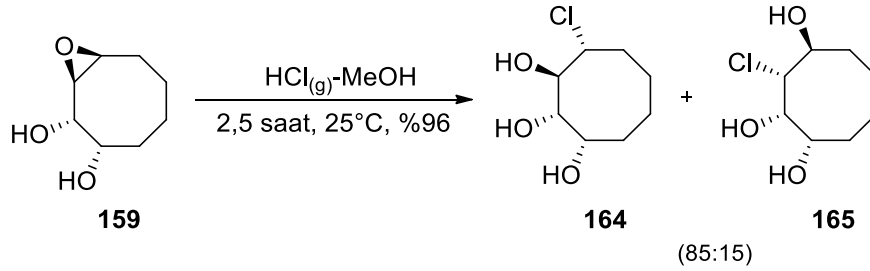
b) DMF'de: Epoksiketal **161** bileşiğindeki epoksit halkası NaN₃ ile su-etanol ortamında açılmayınca çözücü değiştirildi ve reaksiyon DMF ortamında yapıldı. Epoksiketal **161** DMF'de çözülerek üzerine NaN₃ ilave edildi ve sıcaklık 80°C'ye çıkartıldı. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. ¹H-NMR spektrumundan reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edildi (Şekil 3.48).



Şekil 3.48. Epoksiketal **161**'in NaN₃ ile DMF ortamında reaksiyonu

3.5.6. Epoksidiol 159'un HCl(g)-MeOH çözeltisi ile reaksiyonu

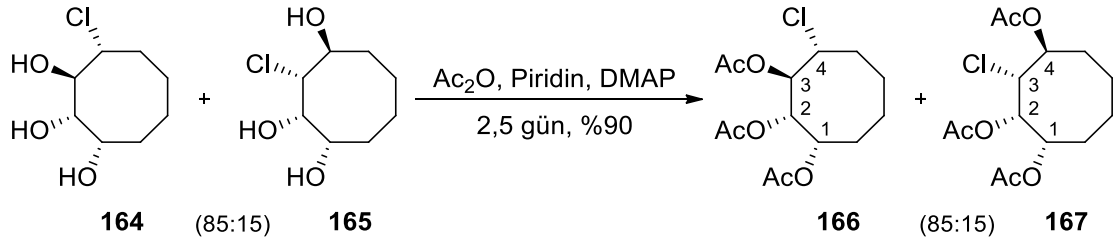
Hedef molekül olan klortriol **164** ve **165**'i sentezlemek amacıyla epoksidiol **159** HCl(g)-MeOH çözeltisi ile metanoliz edildi. Bunun için epoksidiol **159** üzerine, içerisinde %40 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırıldıktan sonra % 96 verimle klortriol **164** ve klortriol **165** izomer karışımı elde edildi. ^1H -NMR spektrumundan %85 oranında klortriol **164** ve %15 oranında da klortriol **165** bileşiğinin oluştuğu belirlendi. İzomer karışımı kromatografik yöntemlerle ayrılamadı (Şekil 3.49).



Şekil 3.49. Epoksidiol 159'un hidrolizi

3.5.7. Klortriol 164 ve 165 izomer karışımının asetilizasyonu

Klortriol **164** ve **165** moleküllerinin yapısını karakterize etmek ve izomerleri birbirinden ayırmak amacıyla karışım asetilizasyona tabi tutuldu. Bunun için izomer karışımı piridinde çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine Ac_2O ve DMAP (kat.) ilave edildi. 2 saat 0°C 'de, 2,5 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı ve %90 verimle klortriasetat izomer karışımı (**166** ve **167**) elde edildi (Şekil 3.46). ^1H -NMR spektrumundan %85 oranında **166** ve %15 oranında da **167** oluştuğu tespit edildi. Daha sonra klortriasetat izomer karışımı silikajel kolon kromatografisi kullanılarak etilasetat/hekzan (10:90)'da ayrıldı. Birinci fraksiyonda klortriasetat **167**, ikinci fraksiyonda da klortriasetat **166** saf olarak elde edildi (Şekil 3.50).



Şekil 3.50. Klortriasetat **166** ve **167**'nin sentezi

Klortriasetat **166** ve klortriasetat **167** moleküllerine ait bazı protonların ışınlandırılması sonucu elde edilen veriler sayesinde yapılar aydınlatılmıştır.

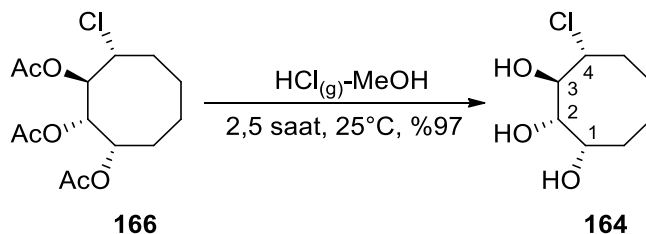
EK 1.42'de klortriasetat **166**'nın ^1H -NMR ve çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları, **EK 1.43**'de ise ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.58$ ppm'de asetoksi H-3 protonu dubletin dubleti ($J=9.8, 8.1$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Buradaki iki büyük etkileşme sabiti H-3 protonunun H-4 ve H-2 protonu ile *trans*-konumda olduğunu göstermektedir. $\delta=5.21$ ppm'de asetoksi H-1 protonu dubletin tripleti ($J=7.1, J_{1,2}=2.3$ Hz) vererek, $\delta=5.01$ ppm'de asetoksi H-2 protonu dubletin dubleti ($J=8.0, J_{2,1}=2.3$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $J_{2,1}=2.3$ Hz'lik küçük etkileşme sabiti H-2 protonunun H-1 protonu ile *cis*-konumda olduğunu göstermektedir. $\delta=4.25$ - 4.18 ppm'de klorun bağlı olduğu H-4 protonu multiplet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.05, 2.03$ ve 1.99 ppm'de asetil gruplarına ait üç singlet ayrı ayrı rezonans olmaktadır. $\delta=2.20$ - 1.50 ppm'de ise metilenik karbonlar multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.2, 169.7, 169.0$ ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=71.9, 71.4, 70.6$ ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=62.3$ ppm'de klorun bağlı olduğu karbon, $\delta=30.0, 27.5, 21.5, 20.9$ ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=20.5, 20.5, 19.8$ ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

EK 1.45'de klortriasetat **167**'nin ^1H -NMR ve çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları, **EK 1.44**'de ise ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5.67$ ppm'de asetoksi H-2 protonu triplet ($J=2.2$ Hz) vererek, $\delta=5.22$ - 5.15 ppm'de asetoksi H-4 protonu multiplet vererek, $\delta=5.12$ - 5.06 ppm'de asetoksi H-1 protonu multiplet vererek ve $\delta=4.31$ ppm'de klorun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J=9.5, 1.9$

Hz) vererek rezonans olmaktadır. Etkileşme sabitlerinden H-3 protonunun komşu asetoksi protonlarından birisi ile trans diğeri ile cis etkileştiği görülmektedir. $\delta=2.15$, 2.07 ve 2.02 ppm'de asetil gruplarına ait üç singlet ayrı ayrı rezonans olmaktadır. $\delta=1.96$ -1.34 ppm'de ise metilenik protonlar multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=170.2$, 169.9, 169.7 ppm'de asetil karbonil karbonları, $\delta=75.5$, 74.0, 73.6 ppm'de asetoksi karbonları, $\delta=62.5$ ppm'de klorun bağlı olduğu karbon, $\delta=29.7$, 27.1, 22.7, 22.2 ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=21.0$, 21.0, 20.7 ppm'de ise asetil metil karbonları rezonans olmaktadır.

3.5.8. Klortriasetat 166'nın metanolizi

Klortriasetat **166**'nın üzerine, içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırıldıktan sonra % 97 verimle klortriol **164** elde edildi (Şekil 3.51).



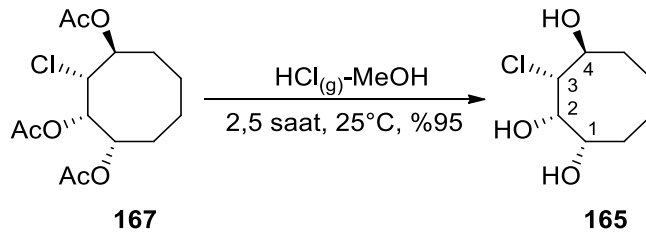
Şekil 3.51. Klortriol **164**'ün sentezi

EK 1.40'da klortriol **164**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.03$ -3.96 ppm'de alkoksi H-1 protonu multipler, $\delta=3.89$ ppm'de klorun bağlı olduğu H-4 protonu dubletin tripleti ($J=7.8$, 2.6 Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.85$ ppm'de alkoksi H-3 protonu dubletin dubleti ($J=9.6$, $J_{3,2}=7.9$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $J_{3,2}=7.9$ Hz'lik büyük etkileşme sabiti H-2 protonu ile *trans*-konunda olduğunu göstermektedir $\delta=3.54$ ppm'de alkoksi H-2 protonu dubletin dubleti ($J_{2,3}=7.9$, 2.7 Hz) vererek, $\delta=2.00$ -1.20 ppm'de ise metilenik protonlar ise multipler vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=72.5$, 72.0, 71.2 ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=67.9$ ppm'de klorun bağlı olduğu karbon, $\delta=30.5$, 28.9,

21.5, 20.3 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır. NMR datalarının yapı ile uyum içinde olduğu görülmektedir.

3.5.9. Klortriasetat **167**'nin metanolizi

Klortriasetat **166**'daki metanoliz prosedürü, klortriasetat **167**'ye uygulanarak %95 verimle ilgili klortriol **165** elde edildi (Şekil 3.52).



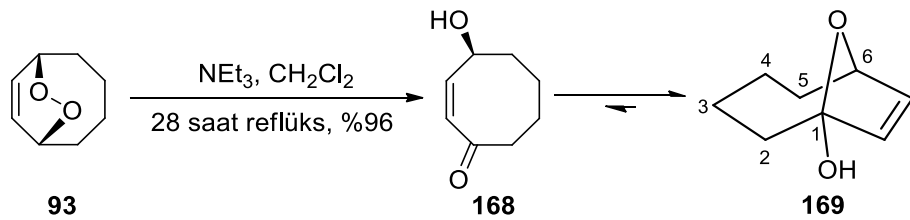
Şekil 3.52. Klortriol **165**'in sentezi

EK 1.41'de klortriol **165**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.17$ ppm'de alkoksi H-2 protonu dubletin dubleti ($J_{2,3}=3.0, 1.5$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Her iki etkileşmenin de küçük olması H-2 protonunun H-3 ve H-1 ile *cis*- konumda olduğunu göstermektedir. $\delta=4.04$ ppm'de klorun bağlı olduğu H-3 protonu dubletin dubleti ($J_{3,4}=9.2, J_{3,2}=1.5$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $J_{3,4}=9.2$ Hz'lik büyük etkileşme sabiti H-3 protonunun H-4 protonu ile *trans*-konumda olduğunu göstermektedir. $\delta=3.92$ - 3.87 ppm'de alkoksi H-4 protonu multipler vererek ve $\delta=3.64$ ppm'de alkoksi H-1 protonu da dubletin tripleti ($J=11.9, 3.6$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.00$ - 0.95 ppm'de ise metilenik protonlar multipler vererek rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=75.7, 74.5, 74.4$ ppm'de alkoksi karbonları, $\delta=69.7$ ppm'de klorun bağlı olduğu karbon, $\delta=30.9, 28.4, 22.8, 21.9$ ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

3.6. Sekiz Üyeli Halka İçeren Bromosiklitol Türevlerinin Sentezi

3.6.1. Hidroksieter 169'un sentezi

Buraya kadarki kısımda halosiklitol bileşiklerini elde etmek için epoksit halkası içeren siklooktan bileşikleri metanol içerisinde HBr veya HCl gazı ile hidroliz edildi ve sonuçta monohalosiklitoller elde edildi. Bu kısımda ise çift bağa moleküler brom (Br_2) katılması ile dihalosiklitol türevlerinin elde edilmesi amaçlandı. Bunun için önce çıkış bileşiği olarak hidroksieter **169** sentezlendi ve bu bileşiğe Br_2 katılması gerçekleştirilerek dibromsiklitol bileşikler sentezlendi. Hidroksieter **169**'un sentezi için endoperoksit **93** CH_2Cl_2 'de çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine CH_2Cl_2 'de çözülmüş olan NEt_3 damla damla ilave edildi. Karışım 10 dakika 0°C 'de, 10 dakika 25°C 'de karıştırılarak ardından 28 saat reflüks edildi. Çözücüsü uzaklaştırılarak elde edilen ham ürün silikajel kolonda etilasetat/hekzan (5:95) ile elüe edildi. Hidroksieter **169** saf olarak %96 verimle elde edildi (Kayama *et al.* 1974, Salamcı 2010, Ecer 2010) (Şekil 3.53).



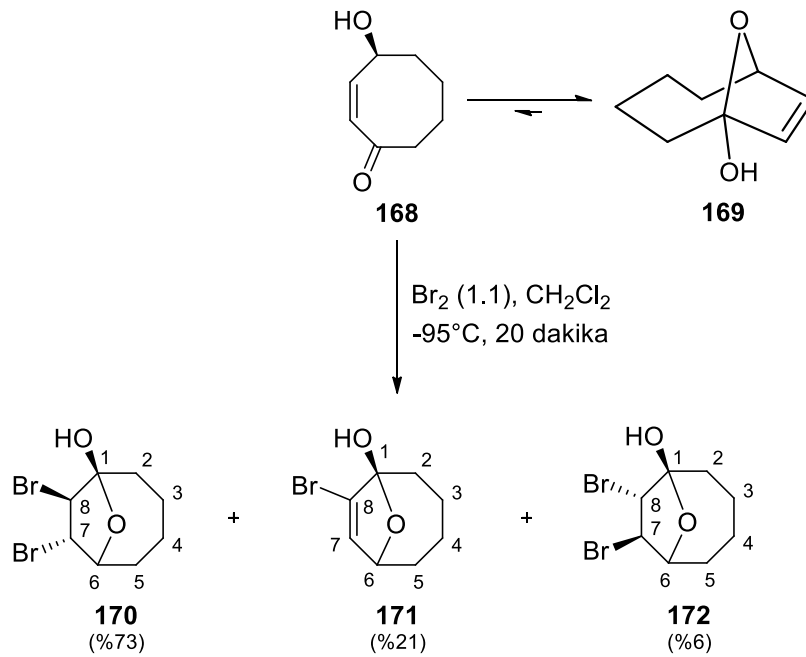
Şekil 3.53. Hidroksieter **169**'un sentezi

EK 1.46'da hidroksieter **169**'un ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. $\delta=5.96$ ppm'de olefinik protonlardan biri dubletin dubleti ($J=5.8, 1.9$ Hz), diğer olefinik proton ise $\delta=5.78$ ppm'de dubletin dubleti ($J=5.8, 1.3$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=5.00$ - 4.90 ppm'de H-6 protonu multiyet vererek rezonans olmaktadır. $\delta=2.00$ - 1.40 ppm'de ise metilenik protonlar multiyetler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

$\delta=134.4$, 132.8 ppm'de olefinik karbonlar, $\delta=111.7$ ppm'de kuvarterner karbon, $\delta=81.7$ ppm'de C-6 karbonu, $\delta=39.3$, 33.6 , 23.9 , 23.2 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

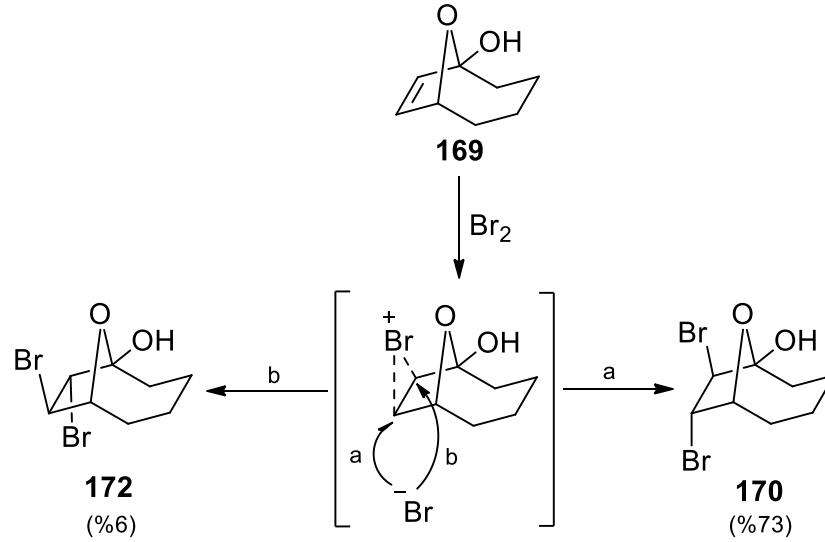
3.6.2.Hidroksieter **169**'un brominasyonu

Hidroksieter **169** CH_2Cl_2 'de çözülerek sıvı azot ile -95°C 'ye soğutuldu. Üzerine CH_2Cl_2 'de çözülmüş Br_2 (1.1eq) damla damla ilave edildi. 20 dakika sonra reaksiyon sonlandırılarak çözücü evaporatörde 0°C 'de uzaklaştırıldı ve ^1H -NMR'dan **170**, **171** ve **172** olmak üzere üç ürün oluştuğu tespit edildi. Bu ürünlerin oluşum oranları yine ^1H -NMR spektrumundan yararlanarak hesaplandı. İncelemeler sonucunda **170** nolu bileşiğin %73 oranında, **171** nolu bileşiğin %21 oranında ve **172** nolu bileşiğinde %6 oranında oluştuğu tespit edildi. Elde edilen ham ürüne kolon yapıldı. Silikajel kolon kullanılarak yapılan kolonda etilasetat/hekzan (5:95) ile oluşan ürünler ayrıldı. 1. Fraksiyonda **172** nolu bileşik %74 verimle, 2.Fraksiyonda **170** nolu bileşik %84 verimle ve 3.Fraksiyonda **171** nolu bileşik %75 verimle elde edildi (Şekil 3.54).



Şekil 3.54. Hidroksieter **169**'un brominasyonu

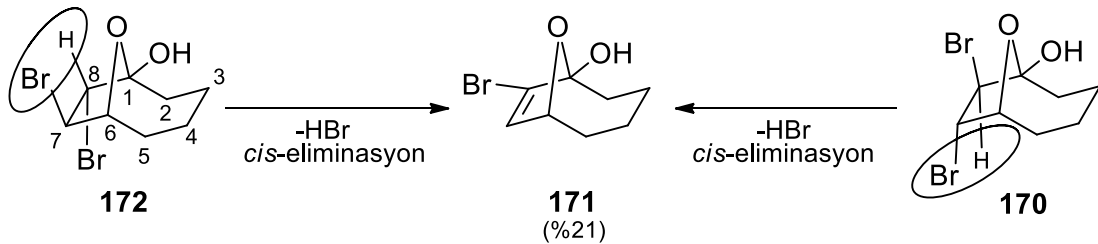
Hidroksieter **169** molekülünün brominasyonu sonucu elde edilen ürünlerin oluşumu için aşağıdaki mekanizma önerildi (Şekil 3.55) (Şekil 3.56).



Şekil 3.55. Dibrom **170** ve **172**'nin oluşum mekanizması

Hidroksieter **169** bileşiği Br_2 ile reaksiyona tabi tutulunca ilk önce bromonyum katyonu oluşmaktadır. Daha sonra ortamda bulunan brom anyonu a ve b yollarını izleyerek bromonyum katyonuna arka taraftan atak etmektedir ve sonuçta dibrom **170** ile **172** bileşikleri oluşmaktadır. Burada dibrom **170** bileşiğinin oranının yüksek olmasını brom anyonunun sterik engelin daha az olduğu a yolunu tercih etmesine bağlıyoruz.

Monobrom **171** bileşiğinin de hidroksieter **169**'un brominasyonunun ardından bir *cis*-eliminasyon sonucu meydana geldiğini öngörüyoruz. Bu tür sistemlerde *cis*-eliminasyon daha kolay yürür (Şekil 3.56).



Şekil 3.56. Monobrom **171**'in oluşum mekanizması

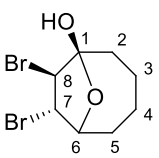
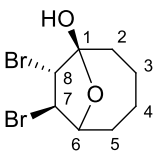
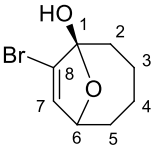
EK 1.47'de dibrom **170**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları ve **EK 1.48**'de de HMQC spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.70$ ppm'de H-6 protonu, H-5 metilenik protonlarından biriyle etkileşerek önce dublete, H-7 protonu ile etkileşerek dubletin dubletine ve diğer H-5 protonu ile etkileşerek de dubletin dubletinin dubletine ($J=6.8$, $J_{6,7}=4.4$, 0.8 Hz) yarılmaktadır. Bromların bağlı olduğu protonlar AB sistemi vermekte ve AB sisteminin A kısmını $\delta=4.25$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{7,8}=9.1$, 1.3 Hz) vererek rezonans olan H-8 protonu oluşturmaktadır. B kısmını ise $\delta=4.19$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{7,8}=9.1$, $J_{7,6}=4.4$ Hz) vererek H-7 protonu oluşturmaktadır. $J_{7,8}=9.1$ Hz'lik etkileşme sabiti H-7'nin H-8 ile *trans*-konumda olduğunu göstermektedir. $\delta=2.54$ - 2.46 ve $\delta=2.09$ - 2.00 ppm'de metilenik protonlardan ikisi iki ayrı multipler vererek, diğer altı metilenik proton ise 1.86 - 1.44 ppm'de multipler vererek rezonans olmaktadır. **EK 1.48**'de dibrom **170** molekülünün HMQC ile karbon atomlarının türleri belirlenerek yapı aydınlatılmıştır. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=106.8$ ppm'de alkoks grubunun bağlı olduğu kuvarterner karbon, $\delta=83.0$ ppm'de eterik C-6 karbonu, $\delta=60.6$ ppm'de bromun bağlı olduğu C-8 karbonu, $\delta=55.3$ ppm'de diğer bromun bağlı olduğu C-7 karbonu, $\delta=38.4$, 32.2 , 23.5 , 21.7 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır.

EK 1.51'de dibrom **172** bileşiğine ait ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları ve **EK 1.52**'de ise COSY spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.78$ ppm'de H-6 protonu dubletin dubleti ($J=9.2$, 4.2 Hz) vererek rezonans olmaktadır. Bromların bağlı olduğu protonlar AB sistemi vermekte ve AB sisteminin A kısmını $\delta=4.66$ ppm'de dublet ($J=4.6$ Hz) vererek rezonans olan H-7 protonu, B kısmını ise $\delta=4.34$ 'de dublet ($J=4.6$ Hz) vererek rezonans olan H-8 protonu oluşturmaktadır. $\delta=2.61$ ppm'de metilenik protonlardan birisi dubletin dubletinin dubleti ($J=14.6$, 10.7 , 6.0 Hz) vererek rezonans olmakta, $\delta=2.43$ ppm'de metilenik protonlardan birisi dubletin tripleti ($J=14.5$, 4.5 Hz) vererek rezonans olmakta, $\delta=2.25$ - 2.15 ppm'de metilenik protonlardan birisi multipler olarak rezonans olmakta ve diğer beş metilenik proton ise 1.90 - 1.10 ppm'de multipler vererek rezonans olmaktadır. Burada H-7 ve H-8 protonları birbirleri ile *trans* olmasına rağmen etkileşme sabitinin $J=4.6$ gibi küçük bir değere sahip olduğu görülmektedir. Literatürde benzer bileşikler incelendiğinde bu gibi durumların gözlemlendiği ve dibrom

172'deki gibi beşli halka içeren bisiklik sistemlerde *trans* konumda olan protonların etkileşme sabitlerinin düşük olduğu görülmüştür (Gerber and Vogel 2001). ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=103.4$ ppm'de alkoksi grubunun bağlı olduğu kuvarterner karbon, $\delta=83.3$ ppm'de eterik C-6 karbonu, $\delta=56.5$ ppm'de bromun bağlı olduğu C-8 karbonu, $\delta=52.9$ ppm'de diğer bromun bağlı olduğu C-7 karbonu, $\delta=44.9$, 33.6, 26.5, 23.4 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır. **EK 1.52**'de dibrom **172** molekülüne ait COSY spektrumu görülmektedir. Bu ölçüm aracılığı ile iki proton arasında herhangi bir etkileşmenin olup olmadığı belirlenir. Tek bir spektrumla molekülde bulunan tüm protonlar arasında var olan spin-spin etkileşmelerini açık olarak ortaya koyar.

EK 1.50'de monobrom **171**'in ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve çift rezonans (ışınlandırma) spektrumları, **EK 1.49**'da ise HMQC spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=6.12$ ppm'de olefinik H-7 protonu, dublet ($J=2.1$ Hz) ve $\delta=4.91$ ppm'de de H-6 protonu dubletin dubletinin dubleti ($J_{6,5}=6.2$, $J_{6,7}=2.6$, $J_{6,5'}=1.1$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta=3.50$ ppm'de -OH protonuna ait broad singlet, $\delta=2.12$ -1.38 ppm'de ise metilenik protonlara ait multipletler dizisi görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=133.5$ ppm'de bromun bağlı olduğu olefinik kuvarterner karbon, $\delta=123.9$ ppm'de olefinik karbon, $\delta=110.4$ ppm'de alkoksi grubunun bağlı olduğu kuvarterner karbon, $\delta=80.4$ ppm'de eterik C-6 karbonu, $\delta=36.8$, 33.8, 23.3, 23.0 ppm'de ise metilenik karbonlar rezonans olmaktadır. **EK 1.49**'da monobrom **171** molekülüne ait HMQC spektrumu incelenmiş ve protonların bağlı olduğu karbonların yerleri belirlenmiştir, Ayrıca **EK 1.50**'de görüldüğü gibi **171** molekülüne ait bazı protonlara ışınlandırma yapılmış elde edilen veriler sayesinde yapı aydınlatılmıştır.

Çizelge 3.1. Dibrom **170**, dibrom **172** ve monobrom **171**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR verileri (CDCl_3).

Bilesik	Kimyasal kayma (δ) (H/C) (ppm) ve Etkileşme sabitleri				
	1	6	7	8	Metilenik
 170	— 106.8	4.70 (ddd) $J=6.8$ Hz $J_{6,7}=4.4$ Hz $J=0.8$ Hz 83.0	4.19 (dd) $J_{7,8}=9.1$ Hz $J_{6,7}=4.4$ Hz AB sisteminin B kısmı 55.3	4.25 (dd) $J_{7,8}=9.1$ Hz $J=1.3$ Hz AB sisteminin A kısmı 60.6	2.54-2.46 (m, 1H) 2.09-2.00 (m, 1H) 1.86-1.44 (m, 1H) 38.4 32.2 23.5 21.7
 172	— 103.4	4.78 (dd) $J=9.2$ Hz $J=4.2$ Hz 83.3	4.66 (d) $J_{7,8}=4.6$ Hz AB sisteminin A kısmı 52.9	4.34 (d) $J_{7,8}=4.6$ Hz AB sisteminin B kısmı 56.5	2.61 (ddd, 1H) $J=14.6, 10.7, 6.0$ Hz 2.43 (dt, 1H) $J=14.5, 4.5$ Hz 2.25-2.15 (m, 1H) 1.90-1.10 (m, 5H) 44.9 33.6 26.5 23.4
 171	— 110.4	4.91 (ddd) $J=6.2$ Hz $J=2.6$ Hz $J=1.1$ Hz 80.4	6.12 (d) $J=2.1$ Hz 123.9	— 133.5	2.12-1.38 (m, 8H) 36.8 33.8 23.3 23.0

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Armarego and Perrin 1966).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1 NMR spektrumları

¹H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

¹H NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

4.3.2. IR spektrumları

Mattson 1000 FTIR spektrofotometre

4.3.3. Elementel analiz

Leco CHNS-932

4.4. Erime Noktası Tayini

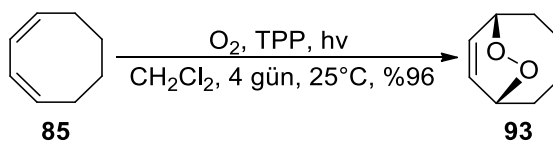
Buchi 539 capillary melting apparatus

4.5. Liyofilizatör

Labconco Freezone 1 L

4.6. Deneyler

4.6.1. Endoperoksit **93**'ün sentezi



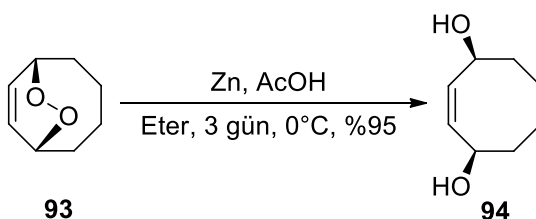
6.0 g (55,46 mmol) *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**85**) 250 ml CH₂Cl₂'de çözülerek üzerine 60 mg TPP ilave edildi. Oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon içerisinden kuru O₂ gazı geçirilirken dışarıdan 500 Watt'lık projektör lambasıyla ışınlandırıldı. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyonun 4 gün sonra tamamlandığı tespit edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 7,55 g (53,86 mmol) endoperoksit **93** (yağimsı) %96 verimle saf olarak

elde edildi (Kayama *et al.* 1974 (verim %52); Horinaka *et al.* 1975 (verim %53); Trabanco *et al.* 2000 (verim %26)).

7,8-dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (93): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 6.09-6.06 (m, 2H, olefinik protonlar, AA'XX' sisteminin AA' kısmı), 4.70-4.64 (m, 2H, peroksit protonları, AA'XX' sisteminin XX' kısmı), 2.08-1.45 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 128.3, 76.7, 33.4, 24.2.

4.6.2. Siklooktendiol 94'ün sentezi

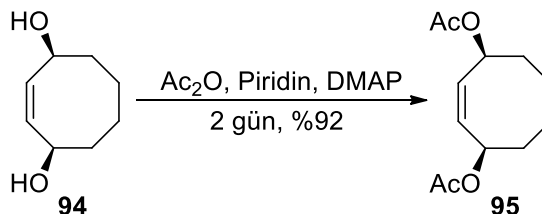


2.0 g (14,27 mmol) endoperoksit **93** 50 ml eterde çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Üzerine 4 ml derişik AcOH ve 4.0 g Zn ilave edildi. Bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına alındı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 3 günde tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon karışımı 100 ml'lik gauche krozesinde silikajel üzerinden 150 ml MeOH ile süzöldükten sonra çözöcö uzaklaştırıldı ve 1,93 g (13,57 mmol) siklooktendiol **94** %95 verimle saf olarak elde edildi. Siklooktendiol **94** metanol ile soğukta kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi (Erime noktası: $157-160^\circ\text{C}$) (Salamcı 2010; Barelle and Apparu 1972; Horinaka *et al.* 1975; Backvall *et al.* 1984; Adam and Klug 1985).

(1R(S),4S(R),Z)-siklookt-2-en-1,4-diol (94): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 5.42-5.32 (m, 2H, olefinik protonlar, AA'XX' sisteminin AA' kısmı), 4.46-4.39 (m, 2H, alkoksi protonları, AA'XX' sisteminin XX' kısmı), 1.80-1.68 (m, 2H, metilenik protonlar), 1.41-1.26 (m'ler dizisi, 6H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ (ppm), 132.3, 68.9, 37.6, 23.1.

4.6.3. Diasetat 95'in sentezi



2.0 g (14,07 mmol) siklooktendiol **94** 10 ml piridinde çözülerek 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine 4,31 g (42,20 mmol) Ac₂O ve 20 mg DMAP ilave edildi. 2 saat 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 2 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 0°C'de 150 ml 2 N HCl çözeltisi ilave edilerek 5 dakika daha karıştırıldı. Karışım ayırma hunisine alındı ve dietileter (6x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz önce 70 ml doygun NaHCO₃ ile daha sonra su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 2,94 g (12,99 mmol) diasetat **95** % 92 verimle saf, renksiz ve yağmsı olarak elde edildi (Salamcı 2010).

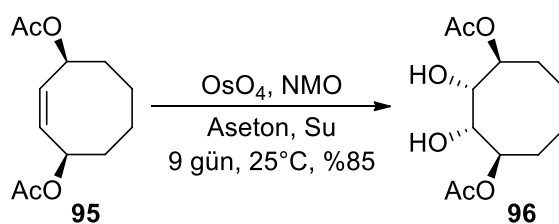
(1R(S),4S(R),Z)-siklookt-2-en-1,4-diil diasetat (95): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.55 (m, 2H, asetoksi protonları), 5.52 (m, 2H, olefinik protonlar), 2.00 (s, 6H, 2xOAc), 2.01-1.90 (m, 2H, metilenik protonlar), 1.57-1.44 (m'ler dizisi, 6H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.3, 129.9, 71.9, 35.1, 23.3, 21.4.

4.6.4. Diasetatdiol 96'nın sentezi

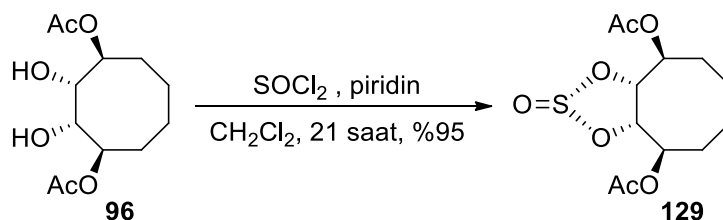
2.0 g (8,84 mmol) Diasetat **95** üzerine 10 ml su ve 12 ml aseton ilave edilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra reaksiyon karışımının sıcaklığı 0°C'ye getirilerek üzerine 1,43 g (10,60 mmol) N-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO) ilave edildi. Balonun ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra ortamın inert olması için N₂ gazı takıldı. Ortam inert olduktan sonra karışım üzerine 31,82 mg (0,12 mmol) OsO₄ ilave edildi. N₂ gazı

ortamında 2 saat 0°C’de, 9 gün de oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. 5 g florisil ve 0,155 g NaHSO₃ 20 ml su ile homojenize edilerek karışıma ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra 100 ml’lik gauche krozesinden celite (4,5 g) ve bir miktar silikajel üzerinden süzüldü. Celite 3 defa 50 ml’lik aseton ile yıkandı. Süzüntüye 12 N H₂SO₄ ilave edilerek pH=7’ye ayarlandı. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Sulu karışımın üzerine 12 N H₂SO₄’ün damla damla ilavesiyle pH=5’e ayarlandı. Daha sonra sulu karışım etilasetat (5x40 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz %25’lik 15 ml NaCl çözeltisi ile ardından su (3x15 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,86 g (7,53 mmol) diasetatdiol **96** %85 verimle elde edildi (Salamcı 2010).



(1R(S),2R(S),3S(R),4S(R))-2,3-dihidroksisiklooktan-1,4-diil diasetat (96): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.00 (d, J=8.3 Hz), 3.16 (bs, 1H, -OH), 2.07 (s, 6H, 2xOAc), 2.06-1.62 (m’ler dizisi, 8H, metilenik proton).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 171.5, 76.4, 74.1, 30.1, 24.2, 21.6.

4.6.5. Siklooktandiasetatsülfid 129’un sentezi



1,60 g (6,15 mmol) Diasetatdiol **96**, 25 ml CH₂Cl₂’de çözülerek 0°C’ye soğutuldu. Üzerine 8 ml CH₂Cl₂’de çözülmüş 1,46 g (18,51 mmol) piridin ilave edildi. Daha sonra

karışıma 2,20 g (18,51 mmol) SOCl_2 damla damla ilave edildi. Reaksiyon bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra 19 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım buzun üzerine dökülerek üzerine 25 ml su ilave edildi ve etilasetat (4x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz 50 ml 1 N HCl çözeltisi ile ardından doymuş NaHCO_3 çözeltisi ve tuzlu su ile yıkanarak organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,79 g (5,84 mmol) siklooktandiasetatsülfid **129** %95 verimle elde edildi. Siklooktandiasetatsülfid **129** metilenklorür/hekzan (9:1) ile oda sıcaklığında kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 146-147°C olarak ölçüldü (Rf: 0.17 %10 EtOAc/Hekzan).

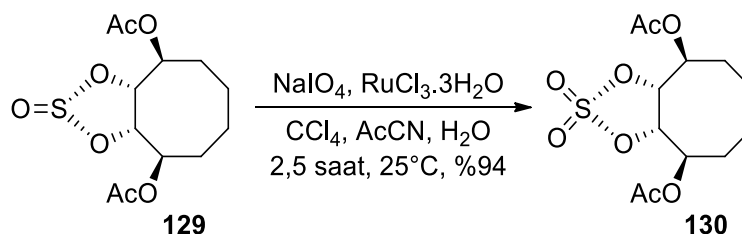
(3aR(S),4S(R),9R(S),9aS(R))-2-oksido-oktahidro-siklo-okta[d][1,3,2]dioksatyol-4,9-diil diasetat (129): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.31-5.20 (m, 2H, asetoksi protonları, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 5.01-4.90 (m, 2H, sülfid protonları, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 2.07 (s, 6H, 2xOAc), 2.06-1.48 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 170.1, 82.2, 69.6, 32.3, 22.6, 21.2.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 47.05; H, 5.92; S, 10.47; Deneysel: C, 46.84; H, 5.61; S, 10.47.

IR (KBr, cm^{-1}): 2951, 2877, 1744, 1465, 1451, 1429, 1374, 1323, 1235, 1205, 1029, 996, 969, 955.

4.6.6. Siklooktandiasetatsülfat **130**'un sentezi



1,81g (5,91 mmol) Siklooktandiasetatsülfid **129** 20 ml CCl_4 ' de çözöldü. Üzerine 1,90 g (8,88 mmol) NaIO_4 , 20 ml asetonitril, 20 ml su ve 15 mg $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ilave edilerek oda

sıcaklığında 2,5 saat karıştırıldı. Ham ürün etilasetat (4x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulurak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,80 g (5,58 mmol) siklooktandiasetatsülfat **130** %94 verimle elde edildi. Siklooktandiasetatsülfat **130** metilenklorür/hekzan (9:1) ile oda sıcaklığında kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 130-131°C olarak ölçüldü (Rf: 0.07 %10 EtOAc/Hekzan).

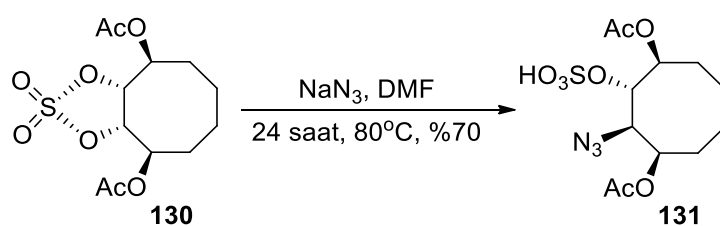
(3aR(S),4S(R),9R(S),9aS(R))-2,2-dioksidooktahidrosiklookta[d][1,3,2]dioksatiyol-4,9-diil diasetat (130): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.52-5.44 (m, 2H, asetoksi protonları, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 5.15-5.05 (m, 2H, sülfat protonları, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 2.09 (s, 6H, 2xOAc), 2.09-1.44 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 169.6, 84.5, 69.5, 31.4, 22.6, 21.1.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 44.71; H, 5.63; S, 9.95; Deneyisel: C, 45.08; H, 5.44; S, 10.04.

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2900, 1753, 1477, 1390, 1232, 1106, 1030, 957.

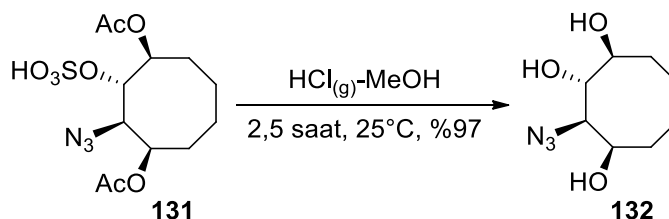
4.6.7. Siklooktandiasetatsülfat **130**'un NaN_3 ile reaksiyonu



1.0 g (3,10 mmol) Siklooktandiasetatsülfat **130** 10 ml DMF'de çözülerek üzerine 1.0 g (15,38 mmol) NaN_3 ilave edildi. Reaksiyon 24 saat 80°C'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilen karışımın üzerine sırasıyla, 20 ml THF, 4 damla derişik H_2SO_4 ve 4 damla su ilave edilerek 40 dakika karıştırıldı. Ardından 400 mg NaHCO_3 ilave edilerek 40 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra 100 ml'lik gauche krozesinden celite ve silikajel üzerinden süzöldü. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:97)'de 1. fraksiyonda DMF, 2.

fraksiyonda ise diasetatazidosülfat **131** elüe edildi. 0,8 g (2,19 mmol) Diasetatazidosülfat **131** %70 verimle beyaz katı olarak elde edildi.

4.6.8. Azidotriol **132**'nin sentezi



220 mg (0,60 mmol) diasetatazidosülfat **131** üzerine, içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran 10 ml metanol çözeltisi ilave edilerek oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı ve 118 mg (0,58 mmol) azidotriol **132** %97 verimle saf, renksiz ve yağmsı olarak elde edildi (Rf: 0.45 %10 MeOH/CH₂Cl₂).

(1S(R),2S(R),3R(S),4R(S))-3-azidosiklooktan-1,2,4-triol (132): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm), 3.91-3.84 (m, 1H, azido protonu), 3.49-3.36 (m, 3H, alkoksi protonları), 1.60-1.20 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm), 73.4, 72.1, 70.0, 69.8, 31.8, 30.7, 23.6, 20.5.

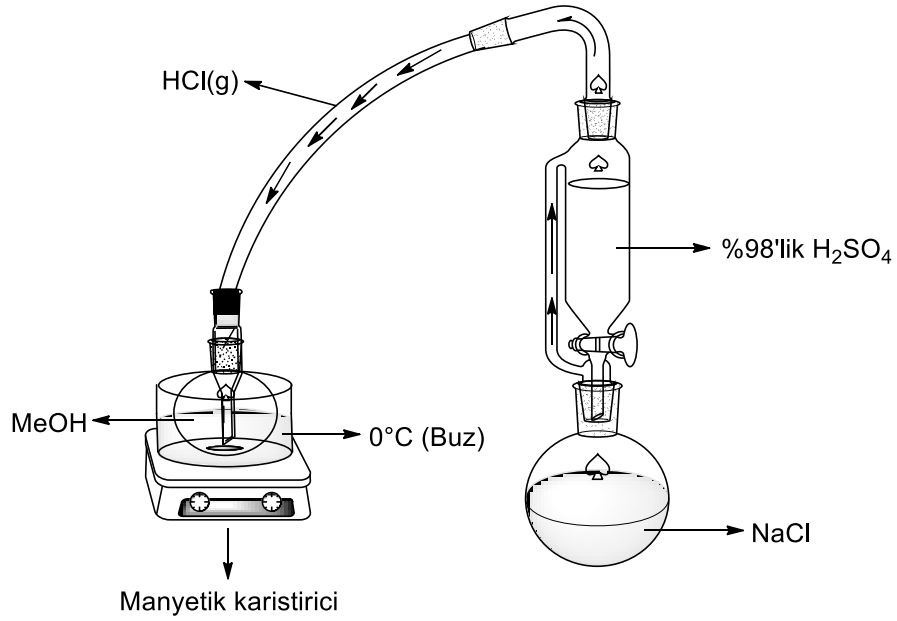
Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 47.75; H, 7.51; N, 20.88; Deneysel: C, 47.76; H, 7.10; N, 16.88.

IR (KBr, cm⁻¹): 3407, 2934, 1420, 1365, 1264, 1230, 1068, 1038, 959.

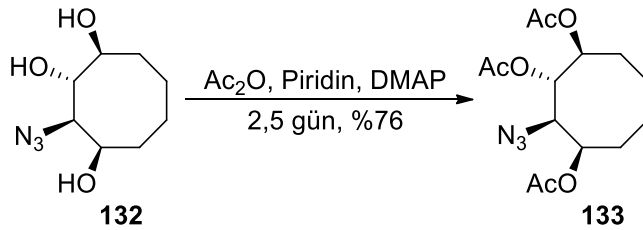
4.6.8.1. %20'lik HCl(g)-MeOH çözeltisinin hazırlanması

100 g Metanol 0°C'ye soğutularak manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra NaCl_(k) üzerine %98'lik H₂SO₄'ün damla damla ilave edilmesi ile açığa çıkan HCl gazı, manyetik olarak karıştırılan metanol içerisinde geçirildi. Metanol ve çözünmüş gazın toplam ağırlığı 125 g oluncaya kadar bu işleme devam edildi ve bu şekilde %20'lik

HCl(g)-MeOH çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan bu çözelti buzdolabının -5°C'lik bölümünde ağzı kapalı olarak muhafaza edildi.



4.6.9. Azidotriasetat 133'ün sentezi



280 mg (1,39 mmol) Azidotriol **132** 3 ml piridinde çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 0,7 ml (8,35 mmol) Ac₂O ve 2.8 mg DMAP ilave edildi. 2 saat 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 2,5 gün sonra reaksiyon sonlandırılarak karışım üzerine 0°C'de 70 ml 2 N HCl çözeltisi ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Ardından ayırma hunisine alınarak dietileter (6x30 ml) ile ekstraksiyon

yapıldı. Organik faz önce 70 ml doygun NaHCO_3 çözeltisi ile ardından su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolon kromatografisi üzerinden etilasetat/hekzan (3:97) ile saflaştırıldıktan sonra 350 mg (1,07 mmol) azidotriasetat **133** % 76 verimle saf, renksiz ve yağimsı olarak elde edildi (Rf: 0.30 %20 EtOAc/Hekzan).

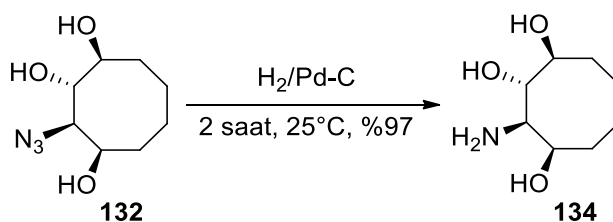
(1S(R),2S(R),3R(S),4R(S))-3-azidosiklooktan-1,2,4-triil triasetat (133): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.24-5.15 (m, 2H), 5.04-4.97 (m, 1H), 3.85 (dd, $J=8.8$, 2.7 Hz, 1H, azido protonu), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) 1.98 (s, 3H), 1.90-1.58 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 170.1, 170.0, 169.8, 72.7, 72.1, 71.3, 65.6, 31.2, 28.6, 23.5, 21.8, 21.1, 21.0, 20.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 51.37; H, 6.47; N, 12.84; Deneysel: C, 51.64; H, 6.52; N, 13.29.

IR (KBr, cm^{-1}): 2941, 2870, 2106, 1744, 1433, 1371, 1238, 1028, 974, 906.

4.6.10. Aminosiklooktantriol **134**'ün sentezi



0,25 g (1,24 mmol) Azidotriol **132** 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 10 ml MeOH'de çözüldü. Üzerine 30 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 30 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H_2 gazı girişi diğerine de ortamın havasını boşaltmak için motor vakumu takıldı. Önce motor açılarak balonda vakum sağlandı, musluk kapatılınca H_2 gazı açık bırakıldı. Bu işlem 3 defa yapıldıktan sonra vakum musluğu kapatılıp H_2 gazı açık bırakıldı. 2 saat sonra H_2 gazı çıkarıldı ve reaksiyon karışımı mavi bant süzgeç kağıdında süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan

sonra 0,207 g (1,18 mmol) aminosiklooktantriol **134** %95 verimle saf, renksiz ve vaks olarak elde edildi (Rf: 0.70 %15 MeOH/CH₂Cl₂).

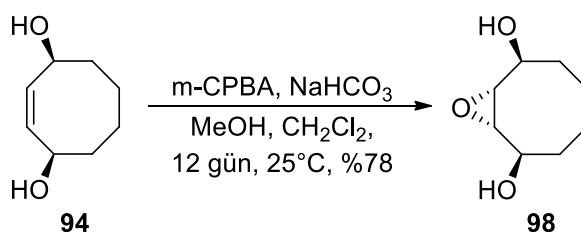
(1S(R),2S(R),3R(S),4R(S))-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (134): ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm), 3.99-3.91 (m, H-1), 3.80 (m, H-2), 3.54-3.47 (m, H-4), 3.10 (dd, $J=7.9, 3.0$ Hz, H-3, amino protonu), 2.00-1.40 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ (ppm), 74.8, 69.8, 69.5, 55.1, 30.2, 30.1, 21.7, 20.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 54.84; H, 9.78; N, 7.99; Deneyisel: C, 53.20; H, 9.71; N, 7.13.

IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 2935, 1466, 1386, 1123, 1037.

4.6.11. Epoksidiol **98**'in sentezi



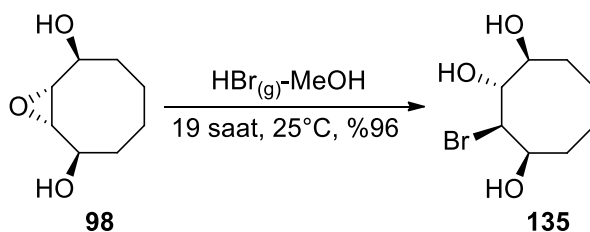
0,8 g (5,63 mmol) Siklooktendiol **94** 2 ml CH₂Cl₂ ve 8 ml MeOH'de çözüldü. Oda sıcaklığında üzerine 1,26 g (5,63 mmol) %77'lik *m*-CPBA ve 0,47 g (5,63 mmol) NaHCO₃ ilave edildi. 12 gün sonra reaksiyon sonlandırılarak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün üzerine 20 ml su eklendi ve 10 dakika karıştırıldıktan sonra etilasetat (4x35 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon sonrası epoksidiol **98** bir miktar *m*-CPBA ile birlikte su fazına geçti. Su liyofilizatörde uzaklaştırıldı. Silikajel kolon EtOAc/MeOH/CH₂Cl₂ (5:5:95) kullanılarak yapılan saflaştırmada 0,7 g (4,42 mmol) epoksidiol **98** % 78 verimle katı olarak elde edildi (Salamcı 2010).

(1R(S),2S(R),7R(S),8S(R))-9-okzabisiklo[6.1.0]nonan-2,7-diol (98): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm), 3.50-3.42 (m, 2H, alkoksi protonları, AA'BB' sisteminin AA'

kısmı), 3.02-2.97 (m, 2H, epoksit protonları, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 1.70-1.30 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ (ppm), 71.1, 60.1, 34.5, 23.1.

4.6.12. Bromtriol 135'in sentezi



1,30 g (8.22 mmol) epoksidiol **98**'in üzerine, içerisinde %35 oranında HBr gazı bulunduran 25 ml metanol ilave edildi. 19 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün içerisinde asit absorbladığından nötralize (pH=8) işlemine tabi tutuldu. Bunun için ürün 25 ml metanol'de çözülerek üzerine aşırı miktarda (yaklaşık 10 g) BaCO_3 ilave edildi. 4 saat manyetik olarak karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Nötralizasyon işlemi sırasında ortamda oluşan tuzu (BaBr_2) uzaklaştırmak için karışım aseton'da çözülerek 5 dakika karıştırıldı. Bromtriol **135** aseton'da çözünürken BaBr_2 çöktü ve katı kısım süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüdeki asetonun evaporatörde uzaklaştırılması ile 1,89 g (7.90 mmol) bromtriol **135** %96 verimle saf, renksiz ve yağimsi olarak elde edildi (Rf: 0.82 %10 MeOH/ CH_2Cl_2).

(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3-bromosiklooktan-1,2,4-triol (135): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm), 4.33-4.25 (m, H-3), 4.01-3.95 (m, H-4), 3.93-3.86 (m, H-2), 3.72-3.62 (m, H-1), 2.00-1.20 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

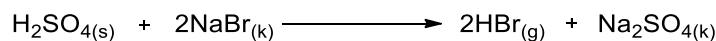
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ (ppm), 76.6, 71.5, 69.1, 68.1, 35.1, 33.2, 23.3., 21.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 40.19; H, 6.32; Deneysel: C, 39.40; H, 6.50.

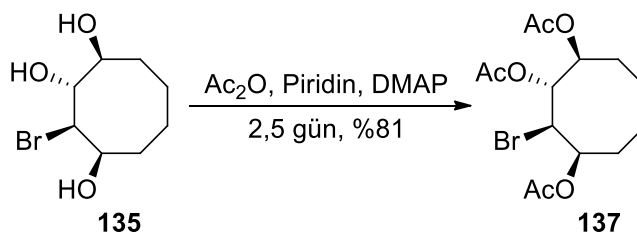
IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 2986, 2930, 2866, 1456, 1371, 1216, 1171, 1055, 1019, 949.

4.6.12.1. %35'lik HBr(g)-MeOH çözeltisinin hazırlanması

4.6.8.1 deki düzenek kurularak 100 g Metanol 0°C'ye soğutularak manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra NaBr_(k) üzerine %98'lik H₂SO₄'ün damla damla ilave edilmesi ile açığa çıkan HBr gazı, manyetik olarak karıştırılan metanol içerisinden geçirildi. Metanol ve çözünmüş gazın toplam ağırlığı 155 g oluncaya kadar bu işleme devam edildi ve bu şekilde %35'lik HBr(g)-MeOH çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti buzdolabının -5°C'lik bölümünde ağız kapalı olarak muhafaza edildi.



4.6.13. Bromtriasetat 137'nin sentezi



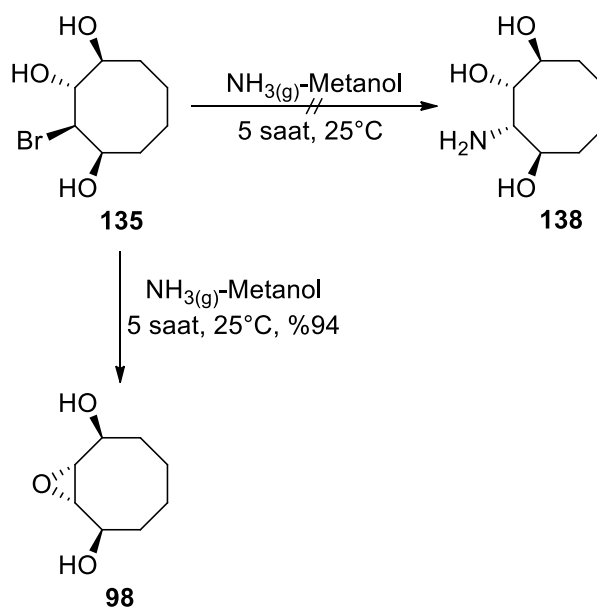
3.0 g (12,55 mmol) Bromtriol **135** 25 ml piridinde çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 7,69 g (75,28 mmol) Ac₂O ve 30 mg DMAP ilave edildi. 2 saat 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 2,5 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 0°C'de 200 ml 2 N HCl çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Ardından karışım ayırma hunisine alındı ve dietileter (6x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce 100 ml doygun NaHCO₃ çözeltisi ile ardından su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 3,75 g (10,27 mmol) bromtriasetat **137** % 81 verimle saf olarak elde edildi. Bromtriasetat **137** metilenklorür/hekzan (9:1) ile kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 92-94°C olarak ölçüldü. (Rf: 0.45 %10 EtOAc/Hekzan).

(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3-bromosiklooktan-1,2,4-triil triasetat (137): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.46 (t, $J=9.0$ Hz, H-2) 5.21-5.15 (m, H-4), 5.07 (ddd, $J=8.5, 7.2, 4.0$ Hz, H-1), 4.42 (dd, $J=9.4, 2.6$ Hz, H-3, bromun bağlı olduğu proton), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98-1.58 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 170.2, 169.8, 169.7, 74.3, 71.8, 71.0, 57.3, 31.8, 30.5, 23.3, 21.9, 21.3, 21.0, 20.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 46.04; H, 5.80; Deneyisel: C, 46.06; H, 5.62.

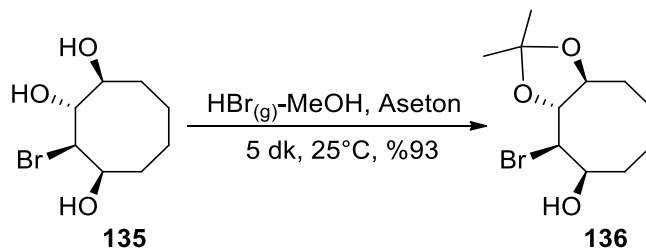
IR (KBr, cm^{-1}): 2938, 2882, 1743, 1469, 1447, 1380, 1233, 1090, 1033, 975.

4.6.14. Bromtriol 135'in amonolizi



0,8 g (3,35 mmol) Bromtriol 135 30 ml metanolde çözüldükten sonra içerisinde yavaş bir akımla NH_3 gazı geçirildi. Oda sıcaklığında ince tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı tespit edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun incelenmesinden sonra beklenen ürün aminotriol 138'in oluşmadığı bunun yerine halohidrin grubunun süstitüsyonunun gerçekleşmesi sonucu epoksidiol 98'in oluştuğu tespit edildi. 0,5 g (3,16 mmol) epoksidiol 98 (Salamcı 2010) %94 verimle saf olarak elde edildi.

4.6.15. Bromhidroksiketal **136**'nın sentezi



1.0 g (4,18 mmol) Bromtriol **135**'in üzerine, içerisinde %35 oranında HBr gazı bulunduran 20 ml metanol ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham madde üzerine aseton ilave edilerek 10 dk karıştırıldı. Ardından karışım üzerine aşırı miktarda (yaklaşık 8 g) BaCO₃ ilave edilerek nötralizasyon gerçekleştirildi. Oluşan tuz süzgeç kağıdından süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. 1,09 g (3,90 mmol) bromhidroksiketal **136** %93 verimle saf olarak elde edildi. Metilenklorür/hekzan (9:1) ile kristallendirildi (beyaz kristaller) ve erime noktası 126-128°C olarak ölçüldü (Rf: 0.16 %10 EtOAc/Hekzan).

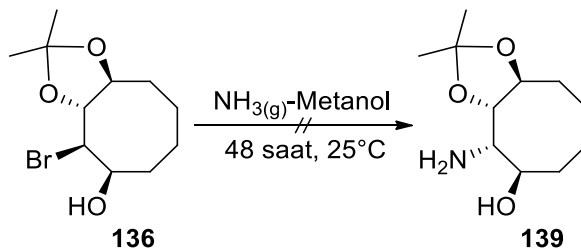
(3aR(S),4R(S),5R(S),9aS(R))-4-bromo-2,2-dimetiloktahidrosiklookta[d][1,3]dioksol-5-ol (136): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 4.46 (d, J=8.4 Hz, H-4), 4.33 (t, J_{3,2}=8.4, J_{3,4}=8.4 Hz, H-3), 3.99 (ddd, J=10.5, 8.4, 3.7 Hz, H-2), 3.82 (dd, J=10.7, 3.2 Hz, H-5), 2.30-1.20 (m'ler dizisi, 8H, Metilenik protonlar), 1.43 (s, 3H, ketal metilenik protonlar), 1.41 (s, 3H, ketal metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 107.7, 84.1, 78.2, 67.9, 67.2, 34.7, 33.1, 27.0, 26.5, 22.1, 21.4.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 47.33; H, 6.86; Deneysel: C, 47.48; H, 6.94.

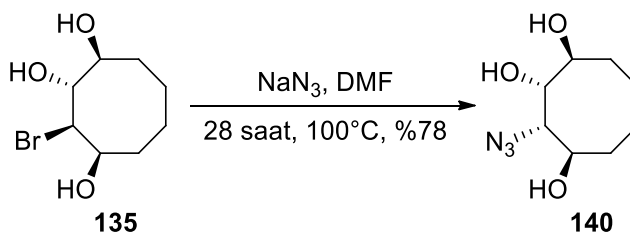
IR (KBr, cm⁻¹): 3435, 2991, 2940, 2902, 1454, 1379, 1291, 1226, 1186, 1169, 1144, 1103, 1051, 1021.

4.6.16. Bromhidroksiketal 136'nın amonolizi



1 g (3,58 mmol) bromhidroksiketal **136** 40 ml metanolde çözülerek içerisinde yavaş bir akımla NH_3 gazı geçirildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldıktan sonra sonlandırıldı. $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edildi.

4.6.17. Azidotriol 140'ın sentezi



1,26 g (5,27 mmol) Bromtriol **135** 15 ml DMF'de çözüldükten sonra üzerine 2,74 g (42,16 mmol) NaN_3 ilave edilerek reaksiyon karışımının sıcaklığı 100°C 'ye çıkarıldı. 28 saat sonra oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı qauche krozesinde silikajel üzerinden metanol ile süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra azidotriol **140** silikajel kolonda metanol/metilenklorür (4:96) çözücü karışımı ile saflaştırıldı. 1. fraksiyonda DMF, 2. fraksiyonda ise azidotriol **140** elde edildi. 0,83 g Azidotriol **140** %78 verimle saf, renksiz ve yağsız olarak elde edildi (R_f : 0.47 %10 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

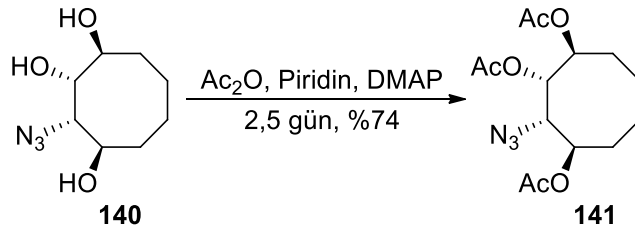
(1S(R),2S(R),3S(R),4R(S))-3-azidosiklooktan-1,2,4-triol (140): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 3.90 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, H-2), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.69 (dd, $J=9.2, 2.5$ Hz, H-3, azido protonu), 1.96-1.48 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm), 74.9, 72.4, 71.8, 69.9, 32.6, 31.4, 23.8, 23.2.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 47.75; H, 7.51; N, 20.88; Deneysel: C, 45.29; H, 7.10; N, 19.51.

IR (KBr, cm⁻¹): 3399, 2932, 2872, 2114, 1453, 1416, 1359, 1260, 1161, 1092, 1053, 1001, 982.

4.6.18. Azidotriol 140'nin asetilizasyonu



200 mg (0,99 mmol) azidotriol **140** 4 ml piridine çözülerek 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine 0,33 ml (5,96 mmol) Ac₂O ve 2.0 mg DMAP ilave edildi. 2 saat 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 2,5 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 0°C'de 80 ml 2 N HCl çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışım ayırma hunisine alındı ve dietileter (6x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce 70 ml doygun NaHCO₃ çözeltisi ile ardından su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 243 mg (0,74 mmol) azidotriasetat **141** %74 verimle saf, renksiz ve yağimsı olarak elde edildi (Rf: 0.40 %10 EtOAc/Hekzan).

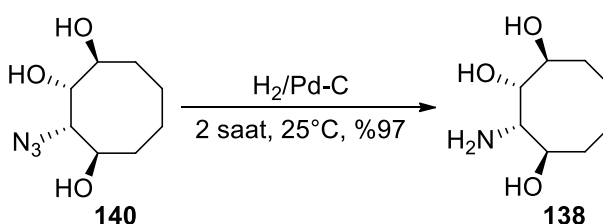
(1S(R),2S(R),3S(R),4R(S))-3-azidosiklooktan-1,2,4-triil triasetat (141): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.42 (dd, $J_{2,1}=9.4$, $J_{2,3}=2.1$ Hz, H-2), 5.21-5.12 (m, H-1), 4.95-4.85 (m, H-4), 3.89 (dd, $J_{3,4}=8.5$, $J_{3,2}=2.1$ Hz, H-3, azido protonu), 2.03 (s, 6H, 2xOAc) 1.95 (s, 3H) 1.75-1.53 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.0, 169.9, 169.7, 75.3, 72.6, 71.9, 65.4, 30.3, 28.4, 24.6, 21.7, 21.1, 21.0, 20.7.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 51.37; H, 6.47; N, 12.84; Deneysel: C, 51.43; H, 6.31; N, 12.73.

IR (KBr, cm^{-1}): 2943, 2887, 2118, 1742, 1472, 1445, 1371, 1253, 1201, 1094, 1033 960.

4.6.19. Azidotriol **140**'ın hidrojenasyonla indirgenmesi



200 mg (0,99 mmol) azidotriol **140** 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 10 ml MeOH'de çözüldü. Üzerine 25 mg Pd-C (%10) ilave edilerek reaksiyon karışımının hacmi MeOH ile 30 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H_2 gazı girişi diğerine de ortamdaki havayı dışarı çekmek için motor vakumu takıldı. Önce motor açılarak balonda vakum sağlandı, musluk kapatılınca H_2 gazı açık bırakıldı. Bu işlem 3 defa yapıldıktan sonra vakum musluğu kapatılıp H_2 gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı 2 saat hidrojen gazı atmosferinde karıştırıldı. 2 saat sonra H_2 gazı çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdında süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 170 mg (0,97 mmol) aminosiklooktantriol **138** %97 verimle saf, renksiz ve yağimsı olarak elde edildi (Rf: 0.74 %15 MeOH/ CH_2Cl_2).

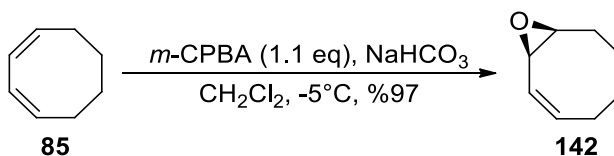
(1S(R),2S(R),3S(R),4R(S))-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (138): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 3.74 (ddd, $J=8.2, 6.5, 1.4$ Hz, H-1), 3.61 (dd, $J=8.8, J_{2,3}=2.7$ Hz, H-2), 3.60-3.55 (m, H-4) 2.90 (dd, $J_{3,4}=9.4, J_{3,2}=2.7$ Hz, H-3, amino protonu), 1.90-1.32 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ (ppm), 76.5, 73.4, 72.8, 56.7, 32.9, 32.2, 24.7, 23.3.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 54.84; H, 9.78; N, 7.99; Deneysel: C, 49.26; H, 8.47; N, 6.86.

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 2935, 1466, 1386, 1123, 1037.

4.6.20. Monoepoksit 142'nin sentezi



3.0 g (27,73 mmol) *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**85**) 175 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek -5°C 'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine 6,84 g (30,50 mmol) %77'lik *m*-CPBA ve 2,33 g (27,73 mmol) NaHCO_3 ilave edildi. 2 saat sonra karışım üzerine 150 ml 1,5 M NaOH çözeltisi ilave edilerek 15 dakika daha -5°C 'de karıştırıldı. Ardından karışım ayırma hunisine alınarak CH_2Cl_2 (4x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz önce 50 ml doymuş NaCl çözeltisi ile ardından su (3x15 ml) ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 3,35 g (26,98 mmol) Monoepoksit **142** %97 verimle saf sıvı olarak elde edildi (Crandall *et al.* 1968; Anet and Yavari 1975).

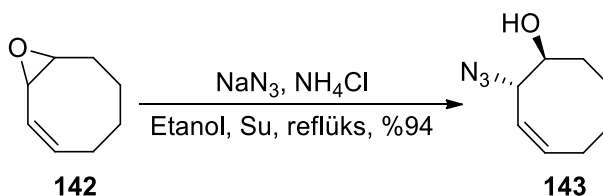
(1R(S),8S(R),Z)-9-oksabisiklo[6.1.0]non-2-en (142): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.71 (dt, $J_{AB}=11.3$, $J=6.2$ Hz, 1H, olefinik proton, AB sisteminin A kısmı), 5.53 (d, $J_{AB}=11.3$ Hz, 1H, olefinik proton, AB sisteminin B kısmı), 3.40 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.05 (dt, $J=9.4$, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.26-1.30 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 134.5, 122.8, 58.3, 53.9, 29.2, 27.5, 25.8, 25.3.

4.6.21. Azidol 143'ün sentezi

2.0 g (16,11 mmol) monoepoksit **142** 21 ml etanol ve 14 ml su (3:2) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına 6,28 g (96,63 mmol) NaN_3 ve 2,15 g (40,19 mmol) NH_4Cl ilave edilerek 20 saat reflüks edildi. Etanol evaporatörde uzaklaştırılarak karışım üzerine 50 ml su ilave edildi ve 20 dakika karıştırıldı. Ardından gauche krozesinden etilasetat ile süzülde. Karışım etilasetat (2x30 ml) ile ekstrakte edildikten sonra organik faz Na_2SO_4

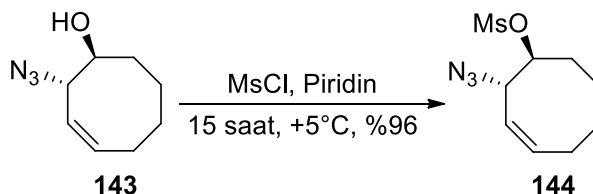
üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2,54 g (15,19 mmol) azidol **143** %94 verimle saf sıvı olarak elde edildi (Göksu *et al.* 2004).



(1S(R),2S(R),Z)-2-azidosikloookt-3-en-1-ol (143): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.82 (q, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J=10.6$, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.31 (m, H-2), 3.53 (m, H-1), 2.46 (bs, -OH, 1H), 2.21-1.24 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 133.8, 127.5, 74.7, 66.0, 32.4, 28.2, 27.2, 21.3.

4.6.22. Azidomezil **144**'ün sentezi



2.0 g (11,96 mmol) Azidol **143** 8 ml piridinde çözüldükten sonra $+5^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Üzerine 1,1 ml (14,95 mmol) MsCl ilave edilerek 15 saat $+5^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. 15 saat sonra reaksiyon karışımı üzerine 0°C 'de 150 ml 2 M HCl çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Ardından karışım ayırma hunisine alındı ve CH_2Cl_2 (6x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce 70 ml doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile ardından su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 2,8 g (11,54 mmol) azidomezil **144** %96 verimle saf ve renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.51 %20 EtOAc/Hekzan).

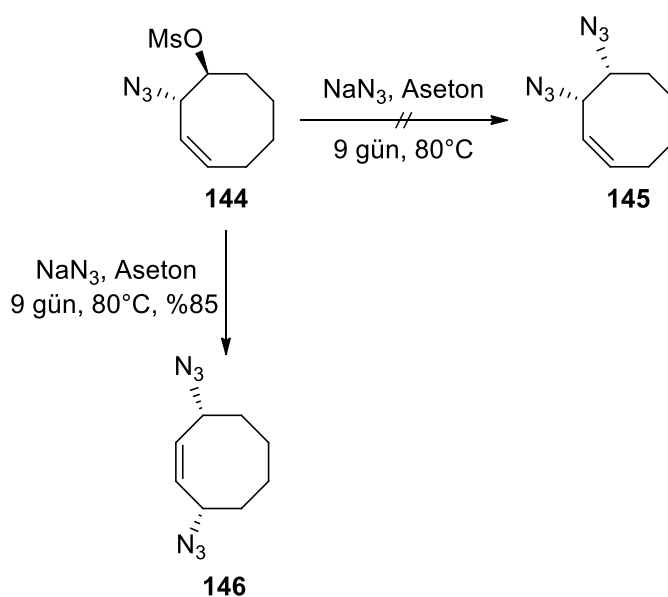
(1S(R),2S(R),Z)-2-azidosiklookta-3-en metansülfonat (144): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.93-5.82 (m, H-4), 5.36-5.29 (m, H-3), 4.55-4.41 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.20-1.20 (m, 8H, Metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 135.7, 125.9, 85.8, 62.1, 38.6, 31.6, 28.2, 27.8, 21.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 44.07; H, 6.16; N, 17.13; S, 13.07; Deneysel: C, 45.61; H, 6.44; N, 16.38; S, 11.10.

IR (KBr, cm^{-1}): 2936, 2862, 2105, 1449, 1355, 1259, 1175, 935, 908.

4.6.23. Azidomezil 144'ün aseton içerisinde NaN_3 ile reaksiyonu

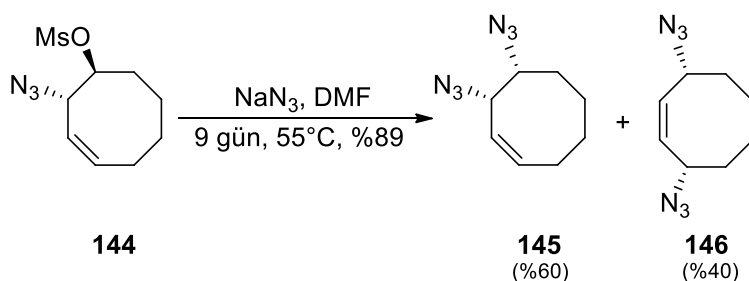


260 mg (1,06 mmol) azidomezil **144** termoliz tüpüne alınarak 15 ml asetonda çözüldü. Üzerine 344 mg (5,30 mmol) NaN_3 ilave edilerek tüpün kapağı kapatıldıktan sonra sıcaklık 80°C 'ye çıkarıldı. 9 gün sonra reaksiyon sonlandırılarak çözücü uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 20 ml su ilave edilerek 15 dakika hidroliz edildi. Daha sonra karışım etilasetat (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 175 mg (0,91 mmol) diazid **146** % 85 verimle, renksiz ve yağimsı olarak elde edildi (R_f : 0.92 %20 EtOAc/Hekzan).

(3R(S),8S(R),Z)-3,8-diazidosiklookta-1-en (146): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.61-5.50 (m, 2H, olefinik protonlar, AA'XX' sisteminin AA' kısmı), 4.29-4.14 (m, 2H, azido protonları, AA'XX' sisteminin XX' kısmı), 1.90 (m, 2H, Metilenik protonlar), 1.62-1.40 (m'ler dizisi, 6H, Metilenik protonlar).

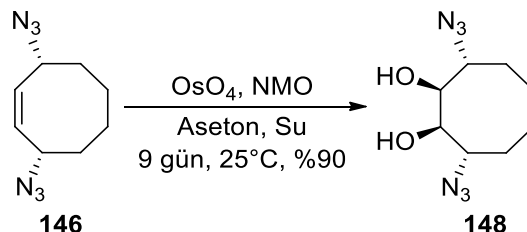
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 130.7, 59.6, 35.5, 24.0.

4.6.24. Azidomezil 144'ün DMF içerisindeki azidolizi



3.0 g (12,2 mmol) azidomezil **144** 22,5 ml mutlak DMF'de çözüldükten sonra, üzerine 4,77 g (73,3 mmol) NaN_3 ilave edilerek sıcaklık 55°C 'ye çıkarıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 9 günde tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonlandırılarak reaksiyon karışımı üzerine 120 ml su ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Ardından etilasetat (5x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz su (6x30 ml) ile yıkanarak Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2,10 g (10,9 mmol) diazid **145** ve diazid **146** karışımı, toplam %89 verimle elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde diazid **145** bileşiğinin %65 oranında, diazid **146** bileşiğinin ise %35 oranında olduğu gözlemlendi. İzomerler kromatografik yöntemlerle ayıramadığı için diazid **145** ve diazid **146** bileşikler saf olarak elde edilemedi.

4.6.25. Diazid 146'nın OsO₄/NMO ile oksidasyonu



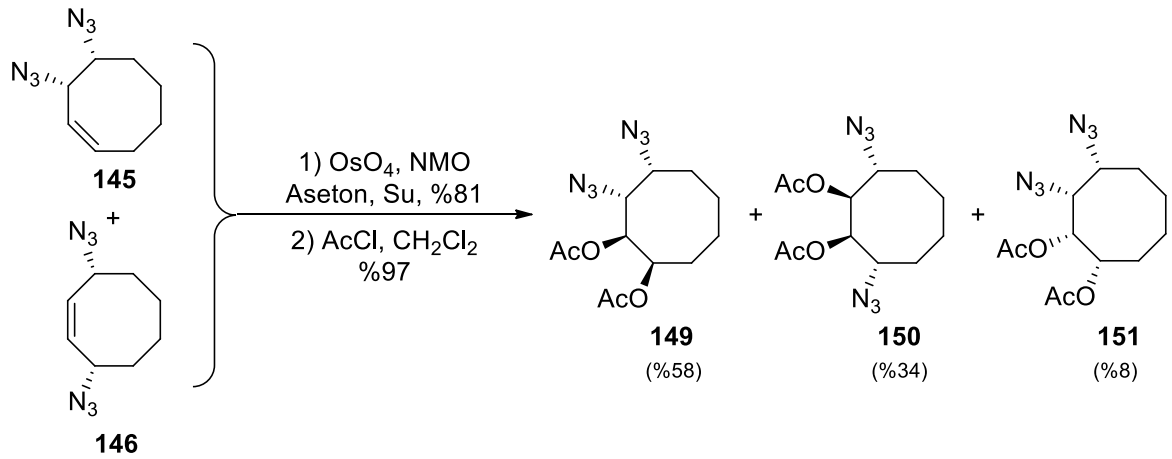
3,16 g (16,4 mmol) diazid **146** üzerine 20 ml su ve 24 ml aseton ilave edilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra reaksiyon sıcaklığı 0°C'ye getirilerek üzerine 2,66 g (19,63 mmol) *N*-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO) ilave edildi. Balonun ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra ortamın inert olması için N₂ gazı geçirildi. Ortam inert olduktan sonra karışım üzerine 59,04 mg (0,23 mmol) OsO₄ ilave edildi. Reaksiyon karışımı N₂ gazı atmosferi altında ve 0°C de 2 saat karıştırıldıktan sonra 17 gün oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 9,3 g florasil, 5,7 ml NaHSO₃ ve 40 ml su homojenize edilerek ilave edildi. Karışım 30 dakika karıştırıldıktan sonra 100 ml'lik gauche krozesinde celite (9 g) ve bir miktar silikajel üzerinden süzüldü. Celite 3 defa 50 ml'lik aseton ile yıkandı. Süzüntüye pH=7 oluncaya kadar 12 N H₂SO₄ çözeltisinden damla damla ilave edildi. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Sulu karışıma pH=5 oluncaya kadar damla damla 12 N H₂SO₄ çözeltisinden ilave edildi. Daha sonra sulu karışıma etilasetat (5x40 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %25'lik 30 ml NaCl çözeltisiyle ardından su (3x15 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 3,00 g (13,2 mmol) diaziddiol **148** %90 verimle saf olarak elde edildi ve metilenklorür/hekzan (9:1) ile kristallendirildi (renksiz kristaller). Erime noktası 65°C olarak ölçüldü (Rf: 0.41 %20 EtOAc/Hekzan).

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-diazidosiklooktan-1,2-diol (148): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 3.95 (bs, 2H, -OH protonları), 3.87-3.81 (m, 2H, alkoksi protonları), 3.78-3.71 (m, 2H, azido protonları), 1.90-1.60 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 76.8, 51.7, 30.7, 24.2.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 42.47; H, 6.24; N, 37.15; Deneysel: C, 42.48; H, 5.88; N, 36.59.

4.6.26. Diazid 145 ve 146 karışımının OsO₄/NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu



3,16 g (16,4 mmol) diazid **145** (%60) ve diazid **146** (%40) karışımı üzerine 20 ml su ve 24 ml aseton ilave edilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra reaksiyon sıcaklığı 0°C'ye getirilerek üzerine 2,66 g (19,63 mmol) N-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO) ilave edildi. Balonun ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra ortamın inert olması için N₂ gazı geçirildi. Ortam inert olduktan sonra karışım üzerine 59,04 mg (0,23 mmol) OsO₄ ilave edildi. Reaksiyon karışımı N₂ gazı atmosferi altında ve 0°C de 2 saat karıştırıldıktan sonra 17 gün oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 9,3 g florasil, 5,7 ml NaHSO₃ ve 40 ml su homojenize edilerek ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldıktan sonra 100 ml'lik gauche krozesinden celite (9 g) ve bir miktar silikajel üzerinden süzüldü. Celite 3 defa 50 ml'lik aseton ile yıkandı. Süzüntüye pH=7 oluncaya kadar 12 N H₂SO₄ çözeltisinden damla damla ilave edildi. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Sulu karışıma pH=5 oluncaya kadar damla damla 12 N H₂SO₄ çözeltisinden ilave edildi. Daha sonra sulu karışıma etilasetat (5x40 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %25'lik 30 ml NaCl çözeltisi ile ardından su (3x15 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde

uzaklaştırıldı. 3,00 g (13,2 mmol) diaziddiol izomer karışımı %81 verimle elde edildi. Daha sonra 3,00 g (13,2 mmol) diaziddiol izomer karışımı 30 ml CH₂Cl₂'de çözüldü. Üzerine 0°C de 4,16 g (0,53 mmol) AcCl ilave edildi. 2 saat 0°C'de 2,5 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 3,97 g (12,8 mmol) **149**, **150** ve **151** diaziddiasetat izomer karışımı %97 verimle elde edildi. Daha sonra bu izomer karışımı kolon kromatografisi kullanılarak silikajel üzerinden Etilasetat/hekzan (5:95) ile izomerlerine ayrıldı. Birinci fraksiyonda **150** bileşiği %34 oranında, ikinci fraksiyonda **149** bileşiği %58 oranında ve üçüncü fraksiyonda **151** bileşiği %8 oranında saf olarak elde edildi. **149** bileşiği renksiz yağmsı olarak elde edildi (Rf: 0.22 %10 EtOAc/Hekzan). **150** bileşiği metilenklorür/hekzan (9:1)'da kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 69°C olarak ölçüldü (Rf: 0.35 %10 EtOAc/Hekzan). **151** bileşiği etanol/eter'de kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 57-58°C olarak ölçüldü (Rf: 0.15 %10 EtOAc/Hekzan).

(1R(S),2S(R),3R(S),4R(S))-3,4-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (149): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.22-5.17 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.50 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.2, 169.9, 74.7, 72.9, 65.5, 59.8, 31.0, 28.0, 24.2, 21.8, 21.2, 21.1.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 46.45; H, 5.85; N, 27.08; Deneysel: C, 46.50; H, 5.69; N, 26.37.

IR (KBr, cm⁻¹): 2941, 2707, 2503, 2118, 1742, 1435, 1366, 1241, 1098, 1035, 974, 902.

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (150): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.26 (m, 2H, asetoksi protonları, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 3.80, (m, 2H, azido protonları, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 2.11 (s, 6H, 2xOAc), 2.05-1.58 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.0, 74.4, 62.5, 29.0, 23.9, 20.9.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 46.45; H, 5.85; N, 27.08; Deneysel: C, 46.06; H, 5.51; N, 26.80.

IR (KBr, cm^{-1}): 2941, 2875, 2104, 1751, 1458, 1371, 1295, 1066, 1042, 1018, 974, 935.

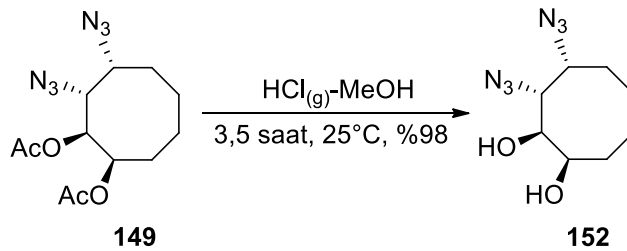
(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3,4-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (151): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.26-5.23 (m, H-2), 5.15, (dt, $J=11.3$, 3.8 Hz, H-1), 3.98-3.95 (m, H-3), 3.49 (dt, $J=11.1$, 3.2 Hz, H-4), 2.30-2.10 (m, 1H, metilenik proton), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.32 (m, 7H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 170.6, 170.0, 72.7, 72.2, 67.7, 63.0, 26.6, 25.3, 23.1, 21.5, 21.3, 21.0.

HRMS: Hesaplanan: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 333.12872; Deneysel: 333.13030.

IR (KBr, cm^{-1}): 2943, 2887, 2118, 1742, 1472, 1445, 1371, 1322, 1253, 1201, 1150, 1094, 1035, 1013, 980, 960.

4.6.27. Diaziddiol 152'nin sentezi



600 mg (1,93 mmol) diaziddiasetat **149**'un üzerine içerisinde %20 oranında HCl gazı içeren 20 ml metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında 3,5 saat süren reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı ve 430 mg (1,90 mmol) diaziddiol **152** %98 verimle saf beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası 60-62°C olarak ölçüldü (Rf: 0.15 %10 EtOAc/Hekzan).

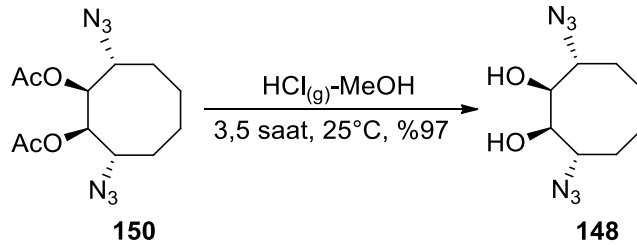
(1R(S),2S(R),3R(S),4R(S))-3,4-diazidosiklooktan-1,2-diol (152): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 4.12-4.00 (m, 2H, alkoksi protonları), 3.95-3.80 (m, 2H, azido protonları), 3.00 (bs, 1H, -OH), 2.00-1.45 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 72.9, 71.7, 66.2, 62.2, 31.0, 29.2, 23.5, 23.1.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 42,47; H, 6.24; N, 37.15; Deneysel: C, 42.74; H, 6.14; N, 35.73.

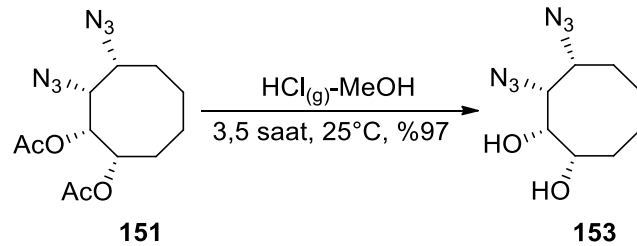
IR (KBr, cm^{-1}): 3391, 2934, 2106, 1461, 1353, 1317, 1261, 1108, 1051, 980.

4.6.28. Diaziddiol 148'in sentezi



400 mg (1,28 mmol) diaziddiasetat **150**'nin üzerine içerisinde %20 oranında HCl gazı içeren 14 ml metanol ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 3,5 saat karıştırıldıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı ve 282 mg (1,25 mmol) diaziddiol **148** %97 verimle saf katı olarak elde edildi. Erime noktası 65°C olarak ölçüldü (Rf: 0.41 %20 EtOAc/Hekzan).

4.6.29. Diaziddiol 153'ün sentezi



320 mg (1,03 mmol) diaziddiasetat **151**'in üzerine içerisinde %20 oranında HCl gazı içeren 10 ml metanol ilave edildi. Oda sıcaklığında 3,5 saat süren reaksiyon sonunda

çözücü uzaklaştırıldı ve 230 mg (1,02 mmol) diaziddiol **153** %97 verimle saf renksiz yağimsı olarak elde edildi (Rf: 0.16 %10 EtOAc/Hekzan).

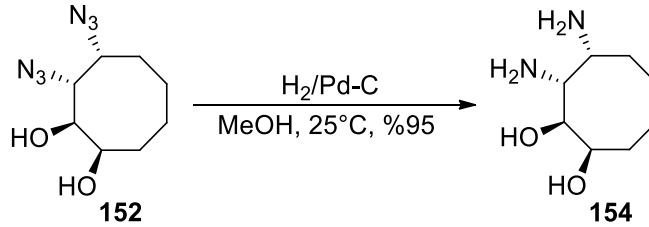
(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3,4-diazidosiklooktan-1,2-diol (153**):** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 4.05-4.01 (m, H-2), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.73 (dt, $J=11.1$, 4.2 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 5H, metilenik protonlar), 1.70-1.60 (m, 1H, metilenik proton), 1.50-1.38 (m, 1H, metilenik proton), 1.32-1.18 (m, 1H, metilenik proton).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 73.7, 71.9, 70.8, 65.2, 28.8, 25.1, 22.9, 21.7.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 42.47; H, 6.24; N, 37.15; Deneysel: C, 42.74; H, 6.08; N, 35.18.

IR (KBr, cm^{-1}): 3391, 2935, 2106, 1468, 1374, 1258, 1044, 1022, 998, 966, 912.

4.6.30. Diaminodiol **154**'in sentezi



120 mg (0,53 mmol) diaziddiol **152** 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 8ml MeOH'da çözüldü. Üzerine 18 mg Pd-C (%15) ilave edilerek MeOH hacmi 20 ml'e tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H_2 gazı girişi diğerine de ortamdaki havayı dışarı çekmek için motor vakumu takıldı. Önce motor açılarak balonda vakum sağlandı. Motor kapatılınca H_2 gazı açıldı. Bu işlem 3 defa tekrarlandıktan sonra vakum motoru kapatılıp H_2 gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı hidrojen gazı atmosferinde ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonra H_2 gazı çıkarıldı ve karışım mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 88 mg (0,50 mmol) diaminodiol **154** %95 verimle saf beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası 184-188°C olarak ölçüldü (Rf: 0.10 %15 MeOH/ CH_2Cl_2).

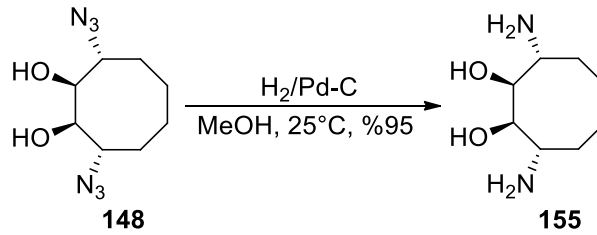
(1R(S),2S(R),3R(S),4R(S))-3,4-diaminosiklooktan-1,2-diol (154): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 3.92-3.86 (m, H-1), 3.53 (dd, $J_{2,3}=9.1$, $J_{2,1}=2.6$ Hz, H-2), 3.10-2.95 (m, H-4), 2.85 (dd, $J_{3,2}=9.1$, $J_{3,4}=3.1$ Hz, H-3), 1.75-1.20 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ (ppm), 73.9, 72.2, 54.1, 51.3, 31.8, 31.5, 24.7, 24.1.

HRMS: Hesaplanan: $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 175.14465; Deneyisel: 175.14542.

IR (KBr, cm^{-1}): 3353, 3281, 3117, 2934, 2754, 1595, 1465, 1363, 1315, 1199, 1151, 1102, 1072, 1050, 1014. 950.

4.6.31. Diaminodiol 155'in sentezi



200 mg (0,88 mmol) diaziddiol **148** 15 ml MeOH'da çözülerek 50 ml'lik iki boyunlu bir balona alındı. Üzerine 30 mg Pd-C (%15) ilave edilerek MeOH hacmi 25 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H_2 gazı girişi diğerine de ortamdaki havayı dışarı çekmek için motor vakumu takıldı. Önce motor açılarak balonda vakum sağlandı, motor kapatılınca H_2 gazı açıldı. Bu işlem 3 defa tekrarlandıktan sonra vakum motoru kapatılıp H_2 gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı hidrojen gazı atmosferinde ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonra H_2 gazı çıkarıldı ve karışım mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 147 mg (0,84 mmol) diaminodiol **155** %95 verimle saf renksiz yağimsı olarak elde edildi (Rf: 0.39 %15 MeOH/ CH_2Cl_2).

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-diaminosiklooktan-1,2-diol (155): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 3.47 (m, 2H, alkoksi protonları, AA'BB' sisteminin AA' kısmı),

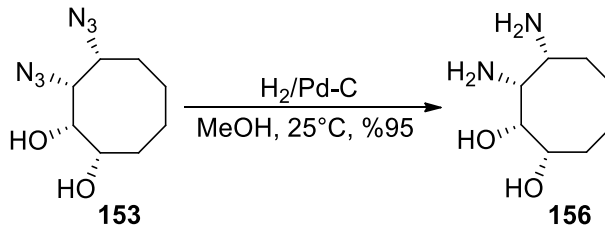
2.86 (m, 2H, amino grubunun bağlı olduğu protonlar, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 1.60-1.35 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ (ppm), 76.8, 51.7, 30.7, 24.2.

HRMS: Hesaplanan: $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 175.14465; Deneyisel: 175.14367.

IR (KBr, cm^{-1}): 3434, 2935, 1472, 1387, 1124.

4.6.32. Diaminodiol 156'nın sentezi



150 mg (0,66 mmol) diaziddiol **153** 10 ml MeOH'da çözülerek 50 ml'lik iki boyunlu balona alındı. Üzerine 23 mg Pd-C (%15) ilave edilerek MeOH hacmi 25 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H_2 gazı girişi diğerine de ortamdaki havayı dışarı çekmek için motor vakumu takıldı. Önce motor açılarak balonda vakum sağlandı, motor kapatılınca H_2 gazı açıldı. Bu işlem 3 defa tekrarlandıktan sonra vakum motoru kapatılıp H_2 gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı hidrojen gazı atmosferinde ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonra H_2 gazı çıkarıldı ve karışım mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 110 mg (0,63 mmol) diaminodiol **156** %95 verimle saf renksiz yağimsı olarak elde edildi (Rf: 0.22 %10 MeOH/ CH_2Cl_2).

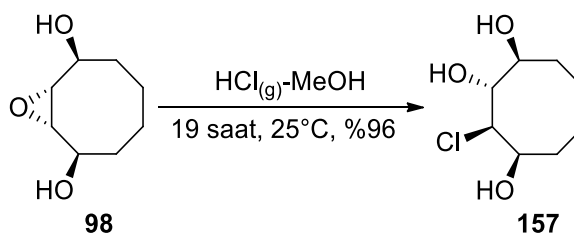
(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3,4-diaminosiklooktan-1,2-diol (**156**): ^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 3.84-3.80 (m, H-2), 3.63 (dt, $J=10.9$, 3.2 Hz, H-1), 2.96 (dd, $J=3.7$, 2.2 Hz, H-3), 2.80 (dt, $J=11.1$, 3.9 Hz, H-4), 1.80-1.20 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ (ppm), 78.7, 74.7, 54.7, 54.4, 28.8, 28.4, 22.4, 22.1.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 55.15; H, 10.41; N, 16.08; Deneysel: C, 49.71; H, 9.69; N, 12.93.

IR (KBr, cm⁻¹): 3433, 2935, 1125, 1050, 618.

4.6.33. Klortriol 157'nin sentezi



2.0 g (12,64 mmol) epoksidiol **98**'in üzerine, %20 oranında HCl gazı içeren 30 ml metanol ilave edildi. Bu karışım 19 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 2,37 g (12,18 mmol) klortriol **157** %96 verimle saf olarak elde edildi. Metanol/eter (8:2) ile soğukta kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 117-119°C olarak ölçüldü (Rf: 0.86 %15 MeOH/CH₂Cl₂).

(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3-klorsiklooktan-1,2,4-triol (157): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm), 4.14 (dt, *J*=9.0, *J*_{4,3}=2.8 Hz, H-4), 4.07 (dd, *J*=8.6, *J*_{3,4}=2.8 Hz, H-3), 3.74 (t, *J*=8.8 Hz, H-2), 3.60 (ddd, *J*=9.3, 5.7, 4.0 Hz, H-1), 1.88-1.34 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm), 74.8, 71.8, 71.4, 69.4, 33.0, 31.2, 23.6, 20.9.

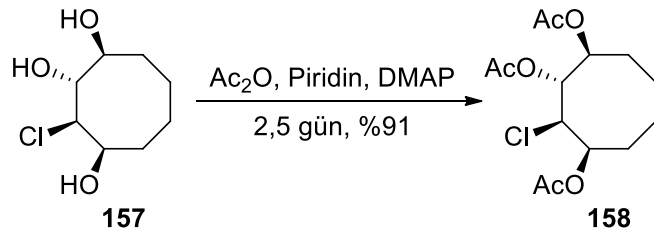
Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 49.36; H, 7.77; Deneysel: C, 49.42; H, 7.75.

IR (KBr, cm⁻¹): 3292, 2934, 2875, 1459, 1402, 1322, 1295, 1256, 1234, 1215, 1144, 1040, 975.

4.6.34. Klortriasetat 158'in sentezi

2,5 g (12,84 mmol) klortriol **157** 20 ml piridinde çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 5,24 g (51,37 mmol) Ac₂O ve 25 mg DMAP ilave edildi. 2 saat 0°C'de 2,5 gün oda

sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 0°C'de 150 ml 2 N HCl çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Karışım ayırma hunisine alındı ve dietileter (6x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce 100 ml doygun NaHCO₃ ile ardından su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 3,76 g (11,76 mmol) klortriasetat **158** % 91 verimle saf, renksiz ve katı olarak elde edildi. Metilenklorür/hekzan (9:1) ile soğukta kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 75-76°C olarak ölçüldü (Rf: 0.27 %10 EtOAc/Hekzan).



(1S(R),2R(S),3R(S),4R(S))-3-klorosiklooktan-1,2,4-triil triasetat (158): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.39 (t, *J*=8.8 Hz, H-2), 5.33 (dt, *J*=9.8, 2.3, Hz H-4), 5.11-5.04 (m, H-1) 4.34 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, H-3), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98-1.56 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.3, 169.8, 169.8, 74.3, 71.4, 71.3, 64.1, 31.7, 29.1, 23.3, 21.9, 21.2, 21.0, 20.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 52.42; H, 6.60; Deneysel: C, 52.47; H, 6.48.

IR (KBr, cm⁻¹): 3292, 2934, 2875, 1459, 1402, 1322, 1295, 1256, 1215, 1144, 1097, 1040, 975, 948.

4.6.35. Epoksidiol 159'un sentezi

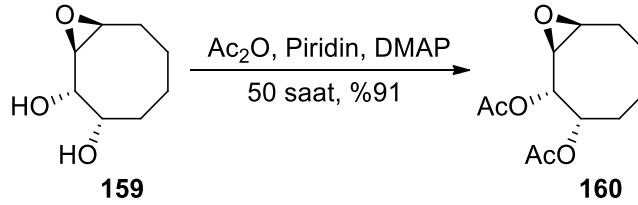


4.0 g (32,21 mmol) monoepoksit **142**'nin üzerine 20 ml su ve 24 ml aseton ilave edilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra reaksiyon sıcaklığı 0°C'ye getirilerek üzerine 4,8 g (35,43 mmol) N-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO) ilave edildi. Balonun ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra ortamın inert olması için N₂ gazı geçirildi. Ortam inert olduktan sonra karışım üzerine 126,08 mg (0,5 mmol) OsO₄ ilave edildi. Reaksiyon karışımı N₂ gazı ortamında, 2 saat 0°C de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına alındı. 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 32 g florisil, 4 ml NaHSO₃ ve 80 ml su homojenize edilerek ilave edildi. Karışım 30 dakika karıştırıldıktan sonra 100 ml'lik gauche krozesinden celite (10 g) ve bir miktar silikajel üzerinden süzüldü. Celite 3 defa 50 ml'lik aseton ile yıkandı. Süzüntüye 12 N H₂SO₄'ten damla damla ilave edilerek pH=7'ye ayarlandı. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra sulu karışımın üzerine 12 N H₂SO₄'ün damla damla ilave edilmesi ile pH=5'e ayarlandı. Ham ürün silikajel kolondan MeOH/CH₂Cl₂/Hekzan (10:45:45) ile süzüldü ve 4,75 g (30,03 mmol) epoksidiol **159** %93 verimle saf katı olarak elde edildi. Metilenklorür/hekzan (9:1) ile oda sıcaklığında kristallendirildi. Erime noktası 88-89°C olarak ölçüldü (Ecer 2010; Ecer *et al.* Yayımlanmamış çalışmalar).

(1R(S),2S(R),3S(R),8S(R))-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-2,3-diol (159): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 3.92 (m, H-1), 3.60 (m, H-2), 3.19 (dd, J_{3,2}=8.8, J_{3,4}=4.7 Hz, H-3), 3.05 (dt, J_{4,5}=10.2, J_{4,3}=4.7 Hz, H-4), 3.12 (s, 1H, -OH), 2.30-1.08 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 73.2, 72.6, 57.2, 55.8, 32.2, 28.5, 25.4, 21.0

4.6.36. Epoksidiasetat 160'ın sentezi



1,30 g (8,22 mmol) Epoksidiol **159** 10 ml piridinde çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımı üzerine 2,52 g (24,65 mmol) Ac₂O ve 13 mg DMAP (kat.) ilave edildi. 2 saat 0°C'de, 48 saat de oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutularak üzerine 70 ml 1 N HCl çözeltisi ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışım ayırma hunisine alındı ve 6x30 ml dietileter ile ekstrakte edildi. Organik faz önce 70 ml doymuş NaHCO₃ ile ardından 3x10 ml su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 1,8 g (7,43 mmol) epoksidiasetat **160** % 92 verimle saf olarak elde edildi. Metilenklorür/hekzan (9:1) ile oda sıcaklığında kristallendirildi ve erime noktası 87-89°C olarak ölçüldü (Rf: 0.45 %10 EtOAc/Hekzan).

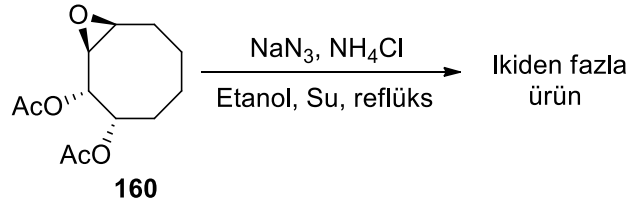
(1S(R),2S(R),3S(R),8S(R))-9-oksabisiko[6.1.0]nonan-2,3-diil diasetat (160): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.27-5.24 (m, H-3), 4.79 (dd, J_{2,1}=8.7 Hz, J_{2,3}=2.6 Hz, H-2), 3.23 (dd, J_{1,2}=8.7 Hz, J_{1,8}=4.5 Hz, H-1), 3.09-3.02 (m, H-8), 2.32-2.23 (m, 1H, metilenik proton), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.90-1.18 (m'ler dizisi, 7H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.4, 170.3, 74.4, 72.6, 55.0, 54.1, 29.1, 27.0, 24.0, 21.2, 21.2, 19.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 59.49; H, 7.49; Deneyisel: C, 59.15; H, 7.28.

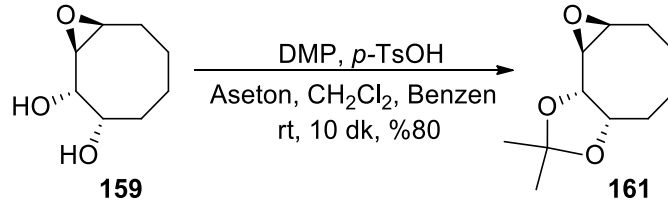
IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 2870, 1752, 1464, 1380, 1239, 1145, 1037, 921.

4.6.37. Epoksidiasetat **160**'ın NaN₃ ile su-etanol içerisindeki reaksiyonu



1.0 g (4,13 mmol) epoksidiasetat **160** 12 ml etanol ve 8 ml su (3:2) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı üzerine 1.61 g (24.77 mmol) NaN₃ ve 0.44 g (8.26 mmol) NH₄Cl ilave edilerek 24 saat reflüks edildi. Etanol evaporatörde uzaklaştırılarak karışım üzerine 30 ml su ilave edildi ve 20 dakika karıştırıldı. Ardından gauche krozesinden etilasetat ile süzüldü. Karışım 2x35 ml etilasetat ile ekstrakte edildikten sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde ikiden fazla ürün olduğu gözlemlendi.

4.6.38. Epoksiketal **161**'in sentezi



1,52 g (9,61 mmol) Epoksidiol **159** bileşiği 30 ml aseton, 24 ml metilenklorür ve 6 ml benzen (5:4:1) üçlü çözücü karışımında çözüldükten sonra üzerine 1,10 g (10,57 mmol) 2,2-dimetoksipropan (DMP) ve katalitik miktarda (20 mg) *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Daha sonra üzerine 100 ml doymuş NaHCO₃ ilave edilerek 30 dk karıştırıldıktan sonra organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂ (6x40 ml) ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulurak çözücü uzaklaştırıldı ve 1,53 g (7,72 mmol) epoksiketal **161** %80 verimle elde edildi. Metilenklorür/hekzan (9:1) ile oda

sıcaklığında kristallendirildi. Beyaz kristallerin erime noktası 84-86°C olarak ölçüldü (Rf: 0.54 %10 EtOAc/Hekzan).

(3aS(R),7aS(R),8aS(R),8bS(R))-2,2-dimetiloktahidrooksireno[2',3':3,4]siklookta

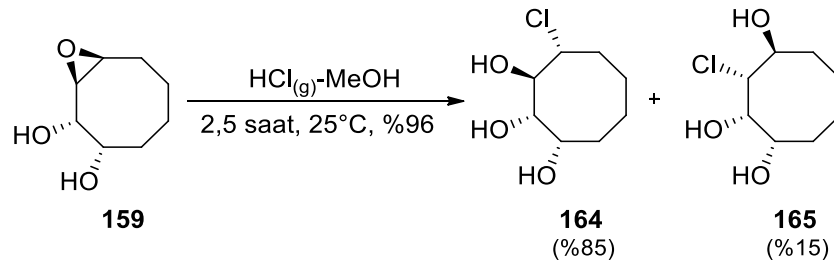
[1,2-d][1,3]dioksol (161):¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 4.09 (ddd, J=11.5, 5.9, 3.9 Hz, H-3), 3.93-3.87 (m, H-2), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.32-0.90 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar), 1.47 (s, 3H, ketal metilenik protonlar), 1.31 (s, 3H, ketal metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 108.7, 79.6, 78.3, 57.1, 54.8, 29.3, 28.7, 28.3, 25.8, 24.9, 24.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 66.64; H, 9.15; Deneyisel: C, 66.15; H, 9.55.

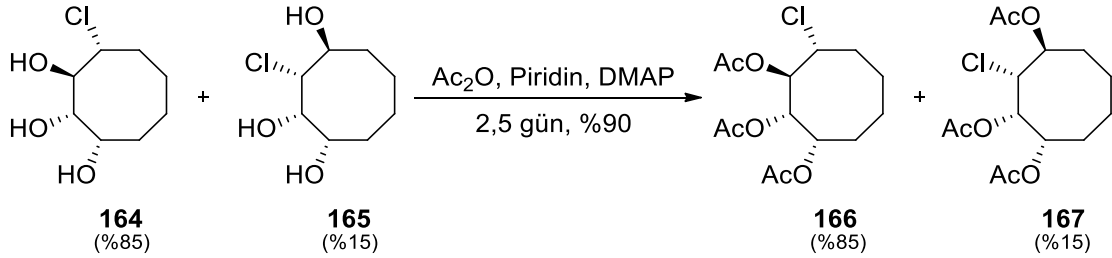
IR (KBr, cm⁻¹): 2979, 2928, 2854, 1470, 1454, 1376, 1365, 1240, 1222, 1167, 1144, 1046, 966.

4.6.41. Epoksidiol 159'un HCl(g)-MeOH çözeltisi ile reaksiyonu



0,5 g (3,16 mmol) Epoksidiol **159**'un üzerine, içerisinde %40 oranında HCl gazı bulunduran 15 ml metanol ilave edildi. 2.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. 0,59 g (3,03 mmol) klortriol **164** ve klortriol **165** izomer karışımı % 96 verimle elde edildi. ¹H-NMR spektrumundan **164**'ün %85 oranında **165**'in ise %15 oranında oluştuğu belirlendi. İzomer karışımı bütün kromatografik yöntemler denenmesine rağmen saflaştırılamadı.

4.6.42. Klortriol 164 ve 165 izomer karışımının asetilizasyonu



0,45 g (2,31 mmol) Klortriol **164** ve klortriol **165** izomer karışımı 5 ml piridinde çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 1,42 g (13,87 mmol) Ac₂O ve 4,5 mg DMAP (kat.) ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de 2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına alınarak 2,5 gün karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 0°C'de 130 ml 2 N HCl çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Ardından karışım ayırma hunisine alındı ve dietileter (6x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce 90 ml doygun NaHCO₃ ile ardından su (3x15 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 0,67 g (2,09 mmol) klortriasetat **166** ve klortriol **167** izomer karışımı toplam %90 verimle elde edildi. Ham ürünün ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde **166**'nın %85 oranında, **167**'nin de %15 oranında oluştuğu görüldü. Daha sonra bu klortriasetat izomerleri silikajel kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc/hekzan (10:90) çözücü karışımında saflaştırıldı. Birinci fraksiyonda 90 mg (0,28 mmol) klortriasetat **167** %81 verimle saf, renksiz ve sıvı olarak (R_f: 0.32 %10 EtOAc/Hekzan), ikinci fraksiyonda 0,55 g (1,71 mmol) klortriasetat **166** %87 verimle saf, renksiz ve sıvı olarak (R_f: 0.24 %10 EtOAc/Hekzan) elde edildi.

(1S(R),2S(R),3R(S),4R(S))-4-klorosiklooktan-1,2,3-triil triasetat (166): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.58 (dd, *J*=9.8, 8.1 Hz, H-3), 5.21 (dt, *J*=7.1, *J*_{1,2}=2.3 Hz, H-1), 5.01 (dd, *J*=8.0, *J*_{2,1}=2.3 Hz, H-2) 4.25-4.18 (m, H-4), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.20-1.50 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.2, 169.7, 169.0, 71.9, 71.4, 70.6, 62.3, 30.0, 27.5, 21.5, 20.9, 20.5, 20.5, 19.8.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 52.42; H, 6.60; Deneyisel: C, 52.65; H, 6.80.

IR (KBr, cm⁻¹): 2942, 2863, 1747, 1434, 1372, 1251, 1053, 966.

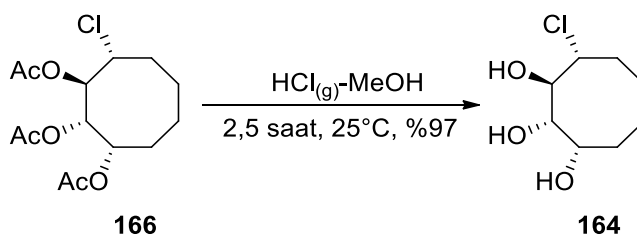
(1S(R),2S(R),3R(S),4S(R))-3-klorosiklooktan-1,2,4-triil triasetat (167): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 5.67 (t, *J*=2.2 Hz, H-2), 5.22-5.15 (m, H-4) 5.12-5.06 (m, H-1) 4.31 (dd, *J*=9.5, 1.9 Hz, H-3), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96-1.34 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.2, 169.9, 169.7, 75.5, 74.0, 73.6, 62.5, 29.7, 27.1, 22.7, 22.2, 21.0, 21.0, 20.7.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 52.42; H, 6.60; Deneyisel: C, 52.29; H, 6.64.

IR (KBr, cm⁻¹): 2937, 1740, 1645, 1435, 1370, 1239, 1092, 1035, 963.

4.6.43. Klortriasetat 166'nın metanolizi



200 mg (0,62 mmol) klortriasetat **166**'nın üzerine içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran 15 ml metanol ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 2,5 saat süren reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı ve 118 mg (0,60 mmol) klortriol **164** %97 verimle elde edildi. Metilenklorür/hekzan (9:1) ile oda sıcaklığında kristallendirildi. Kristaller renksiz olarak elde edildi ve erime noktası 107-108°C olarak ölçüldü (Rf: 0.75 %15 MeOH/CH₂Cl₂).

(1S(R),2S(R),3R(S),4R(S))-4-klorosiklooktan-1,2,3-triol (164): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 4.03-3.96 (m, H-1), 3.89 (dt, *J*=7.8, 2.6 Hz, H-4), 3.85 (dd, *J*=9.6, *J*_{3,2}=7.9 Hz, H-3) 3.54 (dd, *J*_{2,3}=7.9, 2.7 Hz, H-2), 2.00-1.20 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

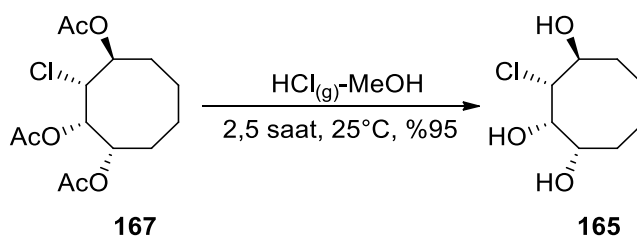
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 72.5, 72.0, 71.2, 67.9, 30.5, 28.9, 21.5, 20.3.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 49.36; H, 7.77; Deneyisel: C, 49.53; H, 7.61.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2925, 2878, 2863, 2731, 1467, 1458, 1392, 1372, 1284, 1267, 1221, 1067, 980, 959.

4.6.44. Klortriasetat **167**'nin metanolizi

300 mg (0,93 mmol) klortriasetat **167**'nin üzerine içerisinde %20 oranında HCl gazı bulunduran 20 ml metanol ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 2,5 saat süren reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı ve 173 mg (0,88 mmol) klortriol **165** %95 verimle saf, renksiz ve yağmsı olarak sentezlendi (Rf: 0.78 %10 MeOH/ CH_2Cl_2).



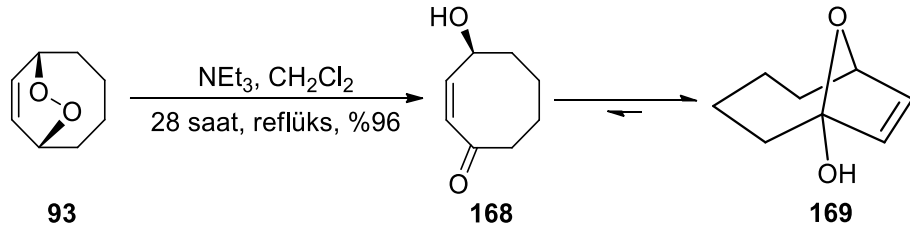
(1S(R),2S(R),3R(S),4S(R))-3-klorosiklooktan-1,2,4-triol (165): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 4.17 (dd, $J_{2,3}=3.0, 1.5$ Hz, H-2), 4.04 (dd, $J_{3,4}=9.2, J_{3,2}=1.5$ Hz, H-3), 3.92-3.87 (m, H-4), 3.64 (dt, $J=11.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.00-0.95 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 75.7, 74.5, 74.4, 69.7, 30.9, 28.4, 22.8, 21.9.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 49.36; H, 7.77; Deneyisel: C, 49.10; H, 7.69.

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2983, 2934, 1466, 1370, 1254, 1218, 1163, 1121, 1051, 961.

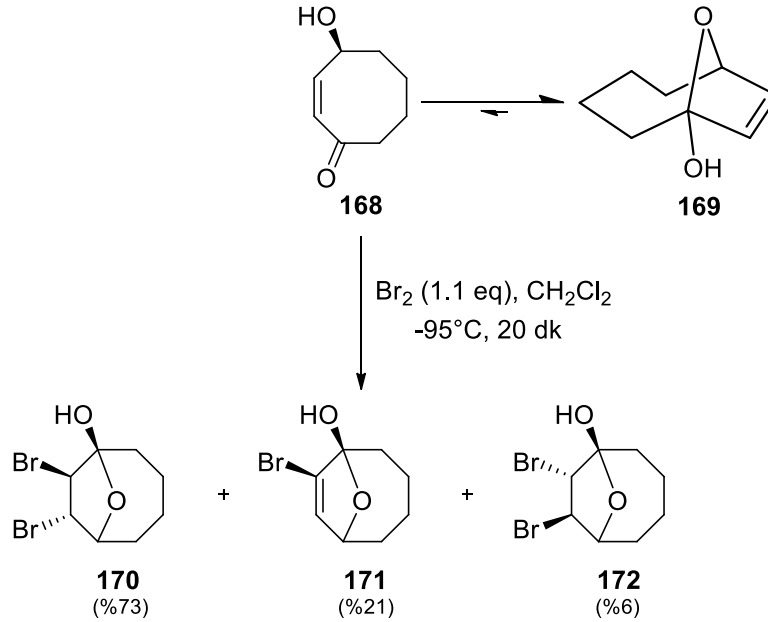
4.6.45. Hidroksieter 168'in sentezi



5.0 g (35,67 mmol) Endoperoksit **93** 90 ml CH_2Cl_2 'de çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine damla damla 5 ml CH_2Cl_2 'de çözülmüş olan 7,25 g (71,69 mmol) NEt_3 ilave edildi. 10 dakika 0°C 'de, 10 dakika 25°C 'de tutulan reaksiyon daha sonra 24 saat reflüks edildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürünlerdeki NEt_3 silikajel kolonda Etilasetat/hekzan (5:95) ile ayrıştırıldıktan sonra polarite artırıldı ve 4,83 g (34,46 mmol) hidroksieter **169** %96 verimle saf katı olarak elde edildi.

(6R(S))-9-oksabisiklo[4.2.1]non-7-en-1-ol (169): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 5.96 (dd, $J=5.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=5.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.43 (bs, 1H, -OH), 2.00-1.40 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 134.4, 132.8, 111.7, 81.7, 39.3, 33.6, 23.9, 23.2.

4.6.46. Hidroksiketer **169**'un brominasyonu



3,05 g (21,76 mmol) Hidroksiketer **169** 200 ml CH_2Cl_2 'de çözülerek sıvı azot ile -95°C 'ye soğutuldu. Üzerine 10 ml CH_2Cl_2 'de çözülmüş 3,82 g (23,93 mmol) Br_2 damla damla ilave edildi. 20 dakika sonra reaksiyon sonlandırılarak çözücü evaporatörde 0°C 'de uzaklaştırıldı ve 5,50 g ham ürün elde edildi. Oluşan ürünlerin hangi oranlarda oluştuğunu belirlemek için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendi. Bu incelemeler sonucunda **170** bileşiğinin %73 oranında, **171** bileşiğinin %21 oranında ve **172** bileşiğinin de %6 oranında oluştuğu tespit edildi. Ürün karışımı silikajel içeren kolonda EtOAc/hekzan (5:95) ile saflaştırıldı. 1. Fraksiyonda 290 mg (0,96 mmol) **172** bileşiği %74 verimle saf katı olarak (metilenklorür/hekzanda (9:1) kristallendirildi, beyaz renkli, erime noktası: $85-86^\circ\text{C}$, Rf: 0.57 %10 EtOAc/Hekzan), 2. fraksiyonda 4,00 g (13,33 mmol) **170** bileşiği %84 verimle saf katı olarak (metilenklorür/hekzandan (9:1) kristallendirildi, beyaz renkli, erime noktası: $95-97^\circ\text{C}$, Rf: 0.40 %10 EtOAc/Hekzan), 3. fraksiyonda ise 0,750 g (3,42 mmol) **171** bileşiği %75 verimle saf katı olarak (metilenklorür/hekzandan (9:1) kristallendirildi, beyaz renkli, erime noktası: $94-96^\circ\text{C}$, Rf: 0.32 %10 EtOAc/Hekzan) elde edildi.

(1S(R),7S(R),8S(R))-7,8-dibromo-9-oksabisiklo[4.2.1]nonan-1-ol (170): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 4.70 (ddd, $J=6.8$, $J_{6,7}=4.4$, 0.8 Hz, H-6), 4.25 (dd, $J_{7,8}=9.1$, 1.3 Hz, H-8, AB sisteminin A kısmı), 4.19 (dd, $J_{7,8}=9.1$, $J_{7,6}=4.4$ Hz, H-7, AB sisteminin B kısmı), 2.54-2.46 (m, 1H, Metilenik proton), 2.09-2.00 (m, 1H, Metilenik proton), 1.86-1.44 (m'ler dizisi, 6H, metilenik protonlar)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 106.8, 83.0, 60.6, 55.3, 38.4, 32.2, 23.5, 21.7.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 32.03; H, 4.03; Deneysel: C, 32.25; H, 3.96.

IR (KBr, cm^{-1}): 3381, 2935, 2860, 1454, 1442, 1362, 1268, 1265, 1243, 1184, 1126, 1073, 1008, 936.

(1S(R),6R(S),7R(S),8R(S))-7,8-dibromo-9-oksabisiklo[4.2.1]nonan-1-ol (172): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 4.78 (dd, $J=9.2$, 4.2 Hz, H-6), 4.66 (d, $J=4.6$ Hz, H-7, AB sisteminin A kısmı), 4.34 (d, $J=4.6$ Hz, H-8, AB sisteminin B kısmı), 2.61 (ddd, $J=14.6$, 10.7, 6.0 Hz 1H, metilenik proton), 2.43 (dt, $J=14.5$, 4.5 Hz 1H, metilenik proton), 2.25-2.15(m, 1H, metilenik proton), 1.90-1.10 (m, 5H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 103.4, 83.3, 56.5, 52.9, 44.9, 33.6, 26.5, 23.4.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 32.03; H, 4.03; Deneysel: C, 27.11; H, 3.04.

IR (KBr, cm^{-1}): 3434, 2935, 2865, 1451, 1438, 1340, 1309, 1236, 1195, 1124, 1086, 1055, 1001, 982, 949.

(1S(R))-8-bromo-9-okzabisiklo[4.2.1]non-7-en-1-ol (171): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 6.12 (d, $J=2.1$ Hz, H-7), 4.91 (ddd, $J_{6,5}=6.2$, $J_{6,7}=2.6$, $J_{6,5'}=1.1$ Hz, H-6), 3.50 (bs, 1H), 2.12-1.38 (m, 8H, Metilenik protonlar)

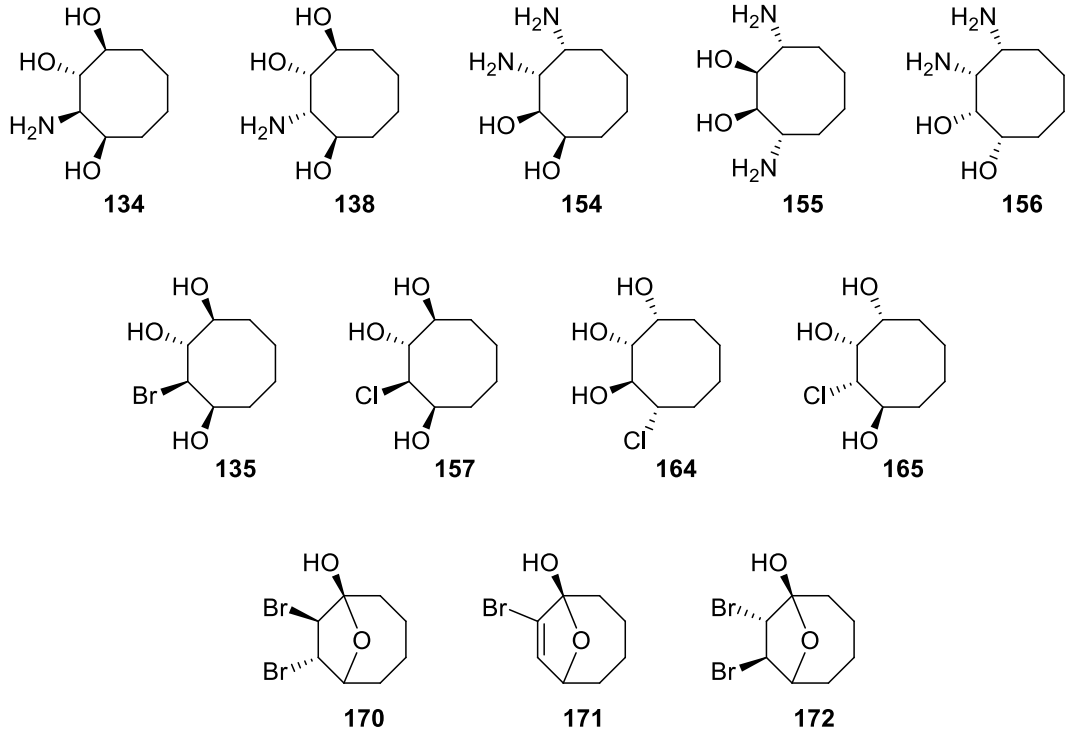
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 133.5, 123.9, 110.4, 80.4, 36.8, 33.8, 23.3, 23.0.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 43.86; H, 5.06; Deneysel: C, 43.70; H, 4.95.

IR (KBr, cm^{-1}): 3366, 2929, 2857, 1629, 1447, 1408, 1350, 1326, 1286, 1260, 1231, 1209, 1183, 1133, 1107, 1078, 1011.

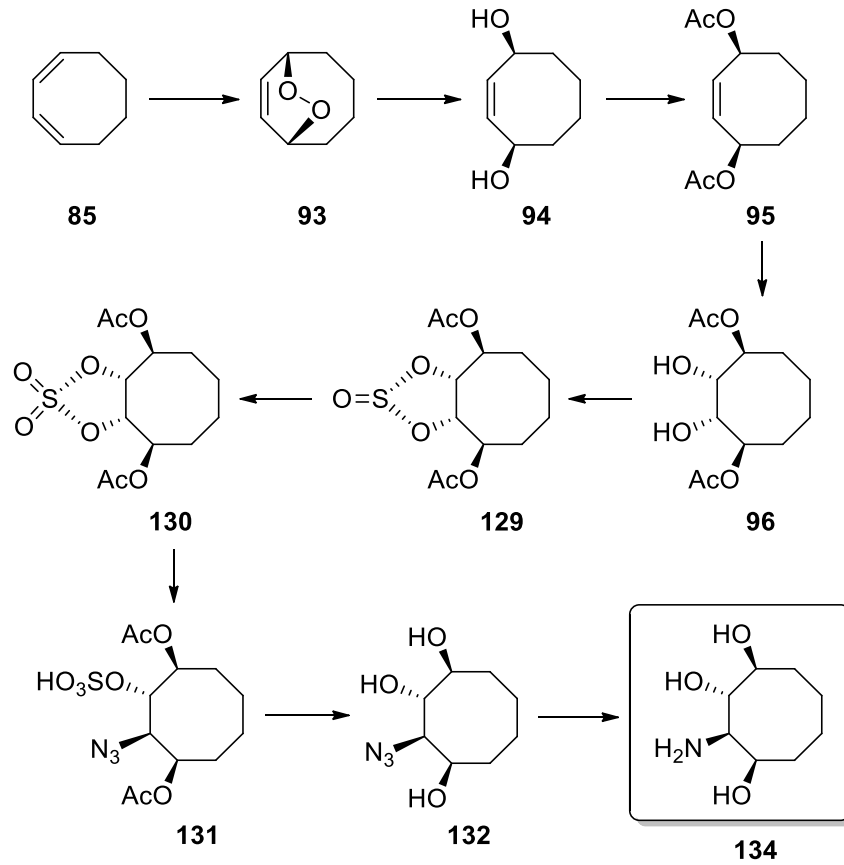
5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**85**)’den çıkılarak sekiz üyeli halka içeren siklitollerden (1,3,4/2)-3-aminosiklooktantriol (**134**), (1,3,4/2)-3-bromosiklooktantriol (**135**), (1,4/2,3)-3-aminosiklooktantriol (**138**), (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol (**154**), (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol (**155**), (1,2,3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol (**156**), (1,3,4/2)-3-klorosiklooktantriol (**157**), (1,2,4/3)-4-klorosiklooktantriol (**164**) ve (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriol (**165**)’in sentezleri gerçekleştirildi. Ayrıca *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**85**)’den çıkılarak elde edilen sekiz üyeli halka içeren hidroksieter **169** bileşiğinin brominasyonu sonucu dibrom **170**, monobrom **171** ve dibrom **172** bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirildi.



Çalışmanın ilk kısmında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**85**)’in fotooksisijenasyonu sonucu anahtar bileşik endoperoksit **93** ve endoperoksit **93**’ün çinko ile indirgenmesiyle de siklooktendiol **94** elde edildi. Siklooktendiol **94**’deki hidroksil gruplarının asetilizasyonunu ve ardından çift bağın OsO_4/NMO ile oksitlenmesi sonucu diasetatdiol

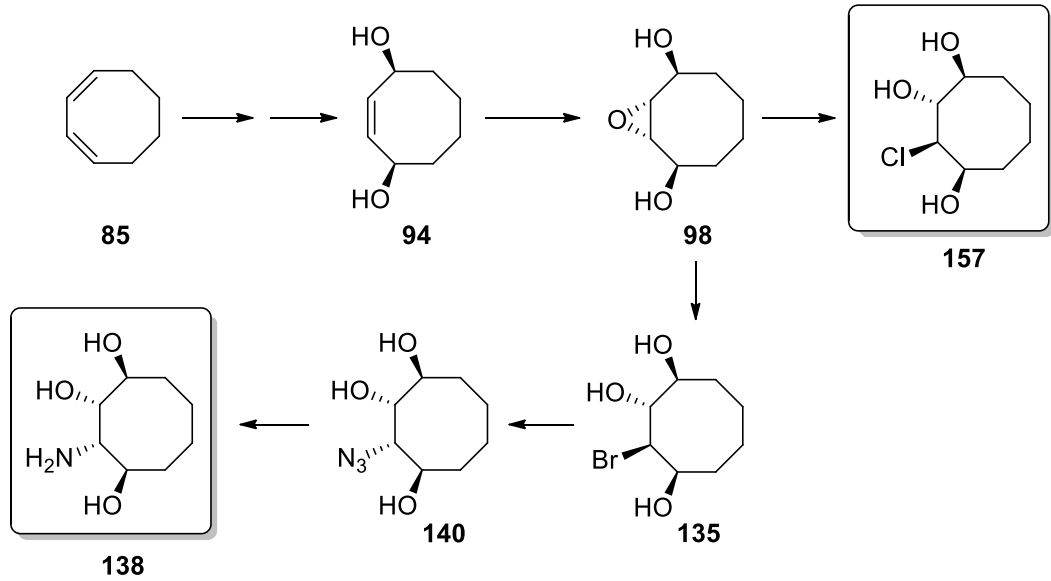
96 bileşiği elde edildi. Diasetatdiol **96**'nın SOCl_2 /piridin ile reaksiyonu sonucunda literatürde sentezi bilinmeyen diasetatsülfat **129** ve diasetatsülfat **129**'daki sülfat grubunun $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ile yükseltgenmesi sonucu literatürde sentezi bilinmeyen diasetatsülfat **130** sentezlendi. Diasetatsülfat **130** bileşiğinin NaN_3/DMF ile reaksiyonu sonucu diasetatazidosülfat **131** elde edildi. Diasetatazidosülfat **131** bileşiğindeki asetat ve sülfat gruplarının HCl(g) -MeOH ile hidrolizi ve ardından azid grubunun Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,3,4/2)-3-aminosikloooktantriol (**134**) tek ürün olarak sentezlendi.



Sikloooktendiol **94**'ün *m*-CPBA ile epoksidasyonundan elde edilen epoksidiol **98** bileşiğinin HBr(g) -MeOH çözeltisi ile hidrolizi sonucunda literatürde sentezi henüz bilinmeyen bromtriol **135** sentezlendi. Bromtriol **135** bileşiğinden hedeflenen aminosikloooktantriol **138**'i elde etmek için bromtriol **135** bileşiği NH_3/MeOH ile reaksiyona tabi tutuldu. Fakat beklenen aminosikloooktantriol **138** yerine düzenlenme

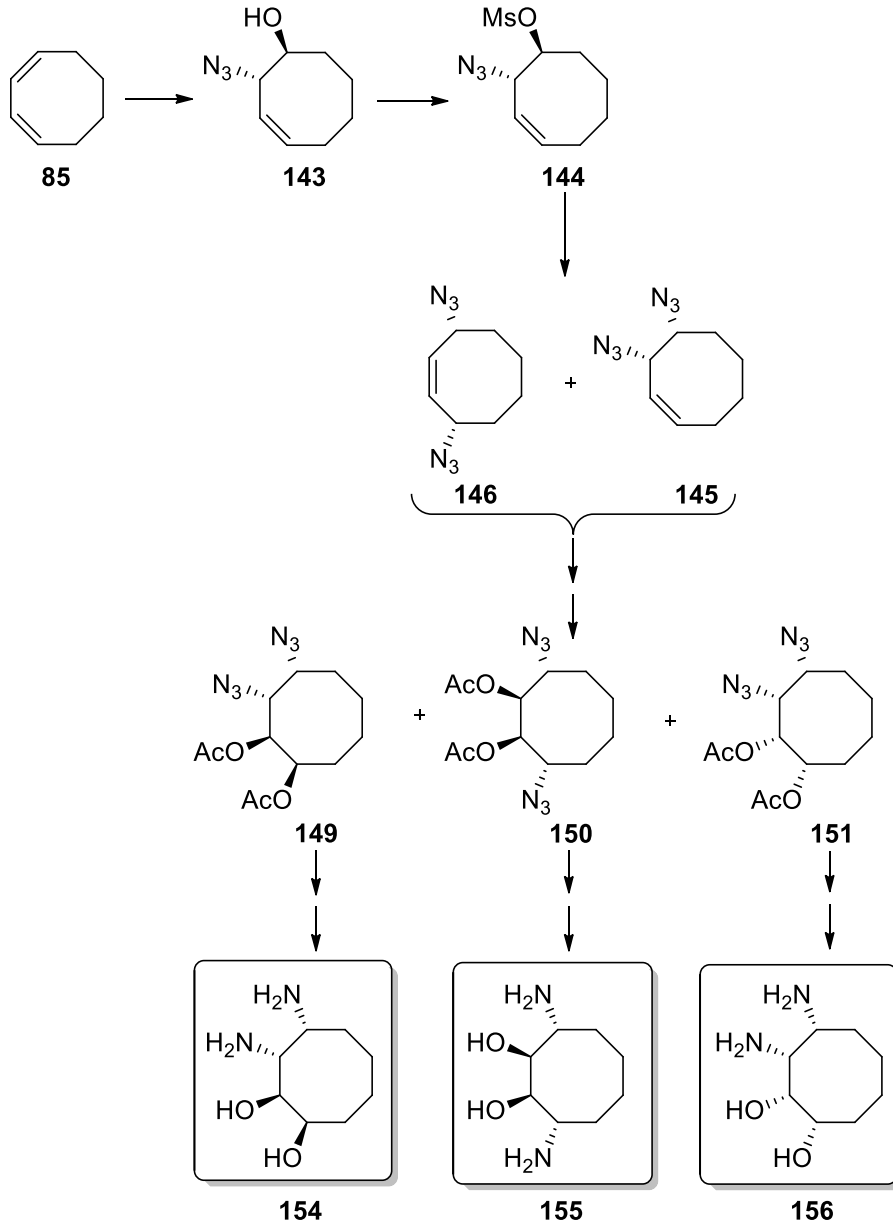
ürünü epoksidiol **98** bileşiği elde edildi. Düzenlenmeyi ortadan kaldırmak ve aminosiklooktantriol **138**'i elde etmek için bromtriol **135** ketaline çevrildi ve literatürde sentezi bilinmeyen bromhidroksiketal **136** bileşiği elde edildi. Bromhidroksiketal **136**'nın NH_3/MeOH ile amonolizi de gerçekleşmedi. Daha sonra bromtriol **135** bileşiğinin DMF'de NaN_3 ile reaksiyonundan azidotriol **140** sentezlendi. Azidotriol **140** bileşiğindeki azid grubunun Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu literatürde henüz bilinmeyen (1,4/2,3)-3-aminosiklooktantriol (**138**) stereospesifik olarak sentezlendi.

Epoksidiol **98** bileşiğinin HCl(g)-MeOH çözeltisiyle hidrolizi sonucunda literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,3,4/2)-3-klorosiklooktantriol **157** yüksek verimle ve tek ürün olarak elde edildi.



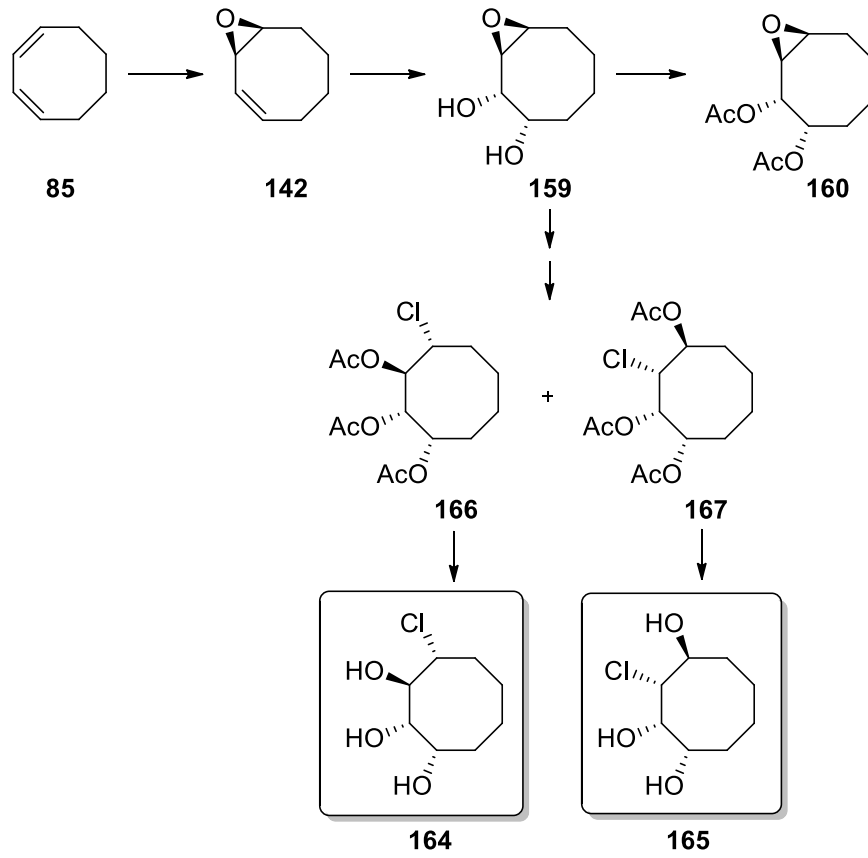
Çalışmanın ikinci kısmında, *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**85**) bileşiğinin *m*-CPBA ile kontrollü epoksidasyonu sonucun siklookten monoepoksit **142** elde edildi. Siklookten monoepoksit **142** bileşiğinin etanol-su karışımında NaN_3 ile reaksiyonu sonucunda azidol **143** bileşiği yüksek verimle elde edildi. Azidol **143** bileşiğindeki hidroksil grubunun MsCl/Piridin ile mezilasyonundan elde edilen azidomezil **144** aseton içerisinde NaN_3 ile tepkimeye sokuldu. Tepkimeden beklenen ürün diazid **145** yerine

düzenlenme ürünü diazid **146** elde edildi. Burada azid grubu, [3.3]Cope düzenlenmesine benzer bir düzenlenme vermektedir. Azidomezil **144** bileşiğinin DMF’de NaN_3 ile reaksiyonundan da, hem beklenen ürün diazid **145**, hem de düzenlenme ürünü diazid **146** karışımı elde edildi. Kromatografik yöntemle saflaştırılamayan bu izomerler karışım halinde önce OsO_4/NMO ile oksitlendi ardından da $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Piridin}$ ile asetillendi. Diaziddiasetat izomerlerinin kolon kromatografisi ile ayrılması sonucunda diaziddiasetat **149**, diaziddiasetat **150** ve diaziddiasetat **151** bileşikler sentezlendi. Diaziddiasetat **149** bileşiğindeki asetat gruplarının HCl(g)-MeOH çözeltisiyle metanolizinin ardından azido grubunun indirgenmesiyle literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol **154** bileşiği, diaziddiasetat **150** bileşiğindeki asetat gruplarının HCl(g)-MeOH çözeltisiyle metanolizinin ardından azido grubunun indirgenmesiyle literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol **155** bileşiği ve diaziddiasetat **151** bileşiğindeki asetat gruplarının HCl(g)-MeOH çözeltisiyle metanolizinin ardından azido grubunun indirgenmesiyle de literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,2,3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol **156** bileşiği sentezlendi.

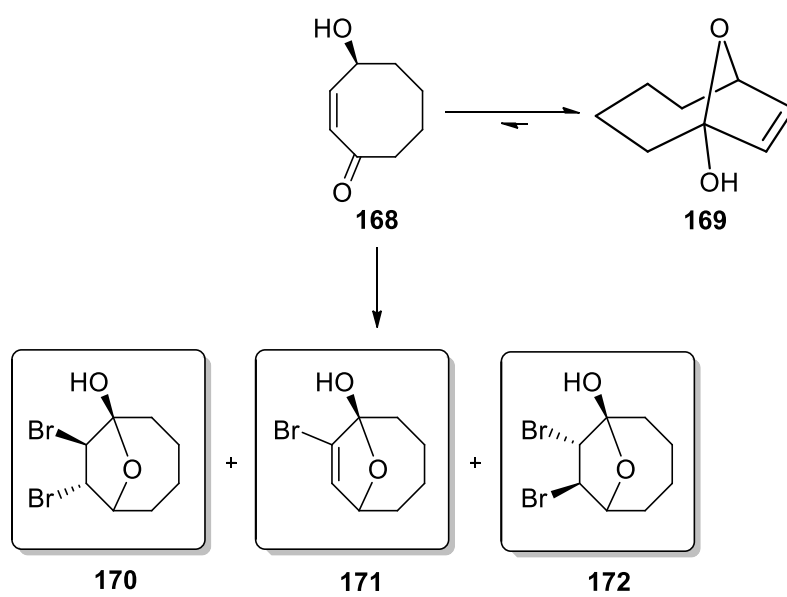


Siklookten monoepoksit **142**'den hedeflenen halosiklitoller sentezlemek amacıyla, **142** OsO_4/NMO ile oksitlendi ve elde edilen epoksidiol **159** $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Piridin}$ ile asetillenerek diasetatına (**160**) dönüştürüldü. Epoksidiol **159** bileşiğinin 2,2-dimetoksipropan ve *p*-toluensülfonik asit ile reaksiyonu sonucunda epoksiketal **161** bileşiği elde edildi. Epoksidiol **159** bileşiğinin HCl(g) - MeOH çözeltisiyle reaksiyonu sonucunda klortriol **164** ve **165** izomer karışımı elde edildi. Bu izomerler kromatografik yöntemle ayrılmadığından karışım halinde $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Piridin}$ ile asetilendi. Elde edilen izomerler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak klortriasetat **166** ve klortriasetat **167** bileşikleri

izole edildi. Klortriasetat **166** bileşiğindeki asetat gruplarının HCl(g)-MeOH çözeltisiyle metanoliz edilmesi sonucu literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,2,4/3)-4-klorosiklooktantriol **164** bileşiği, aynı şekilde klortriasetat **167**'nin de metanoliz edilmesi sonucunda literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,2,3/4)-3-klorosiklooktantriol **165** bileşiği sentezlendi.



Çalışmanın üçüncü kısmında ise sekiz üyeli halka içeren dihalosiklitol türevleri sentezlendi. Endoperoksit **93** bileşiğinin CH₂Cl₂'de Et₃N ile reaksiyonundan elde edilen hidroksieter **169**'a CH₂Cl₂'de brom katıldı. Brom katılması sonucunda üç ürün elde edildi. Bu ürünler kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve literatürde sentezleri bilinmeyen dibrom **170**, monobrom **171** ve dibrom **172** bileşikler elde edildi.



KAYNAKLAR

- Adam, W., Klug, G., **1985**, Synthesis of Endoperoxides Derived from Cyclooctatetraenes Via Singlet Oxygenation. *Tetrahedron*, 41, 2045-2056.
- Altenbach, H. J., Stegelmeier, H., Wilhelm, M., Voss, B., Lex, J., Vogel, E., **1979**, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 18, 962.
- Andriuzzi, O., Gravier-Pelletier, C., Bertho, G., Prange, T., Le Merrer, Y., **2005**, Synthesis and glycosidase inhibitory activity of new hexa-substituted C8-glycomimetics. *Beilstein J. Org. Chem.*, 1, 1-7.
- Andriuzzi, O., Gravier-Pelletier, C., Le Merrer, Y., **2004**, Synthesis of C8-glycomimetics as potential glycosidases inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, 45, 8043-8046.
- Andriuzzi, O., Gravier-Pelletier, C., Vogel, P., Le Merrer, Y., **2005**, Synthesis and glycosidase inhibitory activity of new penta-substituted C8-glycomimetics. *Tetrahedron* 61, 7094-7104.
- Anet, F. A. L., Yavari, I., **1975**, Conformational properties of cis,cis-1,3-cyclooctadiene and its epoxides. *Tetrahedron Lett.*, 16, 19-20, 1567-1570.
- Arcelli, A., Care, V., Per, F., Pollicino, S., Ricci, A., **2001**, Synthesis and glycosidase inhibition of new enantiopure 2,3-diamino conduritols. *Tetrahedron*, 57i, 3439-3444.
- Armarego, W.L.F., Perrin, D. D., **1996**. Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press Ltd., New York.
- Aubury, M. J., Cazin, B., Duprat, F., **1989**, *J. Org. Chem.*, 54, 726.
- Auchus, R. J., Wilson, B. D., Covey, F. D., Majerus, W. P., **1985**, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 130(3), 1139.
- Backvall, J. E., Bystrom, S. E., Nordberg, R. E., **1984**, Stereo- and Regioselective Palladium-Catalyzed 1,4-Diacetoxylation of 1,3-dienes. *J. Org. Chem.*, 49, 4619-4631.
- Baker, R., Kulogowski, J. J., Billington, D. C., Lesson, P. D., Lennon, J. C., Liverton, N., **1989**, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1383.
- Baker, W., Field, F.B., **1932**, Cyclic esters of sulphuric acid. Part II. The constitution of methylene and glyoxal sulphates, and the reaction of methylene sulphate with tertiary bases. *J. Chem. Soc.*, 86-91.
- Balcı M., **2009**, Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları. Türkiye Bilimler Akademisi, 480, Ankara, Türkiye
- Balcı, M., **1981**, Bicyclic Endoperoxides and Synthetic Applications. *Chem. Rev.*, 81, 91-97.
- Balcı, M., **1982**, Doğa Bilim Dergisi, A6(3), 247.
- Balcı, M., **1997**, Synthesis of conduritols and related compounds. *Pure Appl. Chem.*, 69, 97.
- Balcı, M., **2008**, Singlet Oksijen. Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları, Türkiye Bilimler Akademisi. Ankara, 386-402.
- Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **1989**, Conduritols and Related, Compounds. *Tetrahedron*, 46, 3715.

- Barreelle, M., Appar, W., **1972**, *Bull. Soc.Chim.*, 87, 109.
- Berridge, M. S., Franceschini, M. P., Rosenfeld, E., Tewson, T. J., **1990**, *J. Org. Chem. Soc.*, 55, 1211-1217.
- Billington D. C., **1993**, The Inositol Phosphates-Chemical Synthesis and Biological Significance, VCH, Weinheim.
- Bleriot, Y., Giroult, A., Mallet, J. M., Rodriguez, E., Vogel, P., Sinay, P., **2002**, *Tetrahedron Asymmetry*, 13,2553-2565.
- Burgess, K., Ho, K.-K., Ke, C.-Y., **1993**, *J. Org. Chem.*, 58, 3767-3768.
- Byun, H. S., He, L., Bittman, R., **2000**, Cyclic Sulfites and Cyclic sulfates in Organic Synthesis. *Tetrahedron*, 56, 7051-7091.
- Carless, H. A. J., Oak, O. Z., **1989**, Short synthesis of conduritols A and D, and Dehydroconduritols, from benzene. *Tetrahedron Lett.*, 30(13), 1719-1720.
- Carlsen, P. H. J., Aase, K., **1993**, *Acta Chem. Scand.*, 47, 617-619.
- Carlson, W.W., Cretcher, L. H., **1947**, Hydroxyalkylation with Cyclic Alkylene Esters. I. Synthesis of Hydroxyethylapocupreine. *J.Am. Chem. Soc.*, 69, 1952-1956.
- Chem. Abs., **1988**, 108, 167846r.
- Clark, M. A., Goering, B. K., Li, J., Ganem, B., **2000**, Stereoselective Synthetic Approaches to Highly Substituted Cyclopentanes via Electrophilic Additions to Mono-, Di-, and Trisubstituted Cyclopentenenes. *J. Org. Chem.*, 65, 4058-4069
- Contelles, M.J., Pozuelo, C., Jimeno, M.L., Martinez, L., Martinez, A., **1992.**, *J.Org. Chem.*,57, 2625.
- Corey, E. J., Mehotra, N. M., Khan, A. U., **1986**, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2472.
- Crandall, J. K., Appar, M., **1968**, Base-promoted isomerizations of epoxides, *Organic Reactions*, ed: Hoboken, N.J., United States, Pp:29.
- Crandall, J. K., Banks, D. B., Colyer, R. A., Watkins, R. J., Arrington, J. P., **1968**, Synthesis of homoallylic alcohols. *J. Org. Chem.*, 33, 423-425.
- Das, P. K., Murray, G. J., Gal, A. E., Barranger, J. A., **1987**, *Exp. Cell Res.*, 168, 463.
- Datema, R., Romero, P.A., Legler, G., Sxhwarz, R. T., **1982**, Inhibition of formation of complex oligosaccharides by the glucosidase inhibitor bromoconduritol. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 79(22), 6787-6791.
- Datema, R., Romero, P.A., Rott, R., Sxhwarz, R. T., **1984**, On the role of oligosaccharide trimming in the maturation of Sindbis and influenza virüs. *Arch. Virol.*, 81(1-2), 25-39.
- Denmark, S. E., **1981**, *J. Org. Chem.*,46, 3144-3147.
- Drian, C., Vogel, P., **1988**, *Helv. Chim. Acta*, 71, 1399.
- Ecer, K., **2010**. Siklooktantetrol Ve Türevlerinin Sentezi İçin Alternatif Yöntemler Geliştirme (Yüksek Lisans Tezi), Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi.
- Ecer, K., Şentürk, M., Salamcı, E., Yayınlanmamış çalışmalar.
- Frimer, A., **1984**, "Singlet O₂" Vol. II, CRC Press, New York.
- Gagneux, A., Winstein, S., Young, W.G., **1960**, Rearrangement of allylic azides. *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5956-5957.
- Gao, Y., Sharpless K.B., **1988**, Vicinal diol cyclic sulfates. Like epoxides only more reactive. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7538-7539.
- Gerbert, P., Vogel, P., **2001**, Stereoselective synthesis of new 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-one and 8-oxabicyclo[3.2.1]octa-3.6-dien-2-one derivatives. The electron-releasing and electron-withdrawing effects of homoconjugated ketones. *Indian. J. Chem.*, 40B, 898-904.

- Gollnick, K., Kuhn, J.H., **1979**, 'Singlet Oksijen' *Acad. Press. Inc.*, 287, New York.
- Göksu, S., Ozalp, C., Secen, H., Sutbeyaz, Y., Saripinar, E., **2004**, Double Mitsunobu reactions of cis-cycloalk-2-ene-1,4-diols and 3,4-epoxycycloalkenes: Rearrangements of allylic diazides. *Synthesis*, 17, 2849-2854.
- Grabowski, S., Armbruster, J., Prinzbach, H., **1997**, Biocatalysis in the Chiral Recognition of meso-Diamides An Efficient Route from Cyclic Olefinic Hydrocarbons to Optically Pure Diamino-Polyols. *Tetrahedron Lett.*, 38(31), 5485-5488.
- Gravier-Pelletier, C., Andriuzzi, O., Le Merrer, Y., **2002**, Efficient route to optically pure polyfunctionalized cyclooctanes. *Tetrahedron Lett.*, 43, 245-248.
- Griffen, J. A., White, J. C., Kociok-Köhn, G., Lloyd, M. D., Wells, A., Arnot, T. C., Lewis, S. E., **2013**, New aminocyclitols with quaternary stereocentres via acylnitroso cycloaddition with an ipso,ortho arene dihydrodiol. *Tetrahedron*, 69, 5989-5997
- Gultekin, M.S., Çelik, M., Balcı, M., **2004**, *Curr. Org. Chem.*, 8, 1159-1186.
- Gultekin, M.S., Salamci, E., Balcı, M., **2003**, A novel and short synthesis of (1,4/2)-cyclohex-5-ene-triol and its conversion to (+/-)-proto quercitol, *Carbohydr. Res.* 338 (16), 1615-1619.
- Guo, Z. X., Haines, A. H., Taylor, R. J. K., **1993**, The reaction of dilithium tetrachlorocuprate and dilithium tetrabromonichelate with unsaturated epoxides: The preparation of novel analogues of the antiviral agent, bromoconduritol., *Synlett*, 607-608.
- Gypser, A., Michel, D., Nirschi, D. S., Sharpless, K. B., **1998**, Dihydroxylation of polyenes using Narasaka's modification of the Upjohn procedure. *J. Org. Chem.*, 63, 7322-7327.
- Hanna, I., Ricard, L., **2000**, From galactose to highly functionalized seven- and eight-membered carbocyclic rings by ring-closing metathesis. *Org. Lett.*, 2, 2651-2654.
- He, L., Byun, H.-S., Bittman, R., **1998**, *J. Org. Chem.*, 63, 5696-5699.
- Hegetschweiler, K., Erni, I., Schneider, W., **1990**, *Helv. Chim. Acta*, 73, 97.
- Heightman, T. D., Vasella, A. T., **1999**, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 38, 750-770.
- Hoffmann, R. W., Stiasny, H. C., **1995**, *Tetrahedron Lett.*, 36, 4595-4598.
- Horii, S., Fukase, H. J., **1984**, *Antibiot.* 37, 1301.
- Horinaka, A., Nakashima, R., Yoshikawa, M., Matsuura, T., **1975**, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48, 2095e2098.
- Hudlicky, T., Entwistle, D. A., Pitzer, K. K., Thorpe, A. J., **1996**, Modern methods of monosaccharide synthesis from non-carbohydrate sources. *Chem. Rev.*, 96, 1195- 1220.
- Hudlicky, T., Olivo, H. F., McKibben, B. **1994**, *J. Am. Chem. Soc.* 116, 5108.
- IUPAC nomenclature document, **1960**, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5566-5574.
- Jacop, G. S., **1995**, *Curry. Opin. Struct. Biol.*, 5, 605-611.
- Jamieson, E. R., Lippard, S. J., **1999**, *Chem. Rev.* 99, 2467.
- Junge, B., Heiker, F. R., Kurz, J., Muller, L., Schmidt, D. D., Wunsche, C., **1984**, *Carbohydr. Res.*, 128, 235.
- Kanfer, J. N., Legler, G., Sullivan, J., Raghavan, S. S., Mumford, R. A., **1975**, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 67, 85.

- Kawazoe, K., Furusho, Y., Nakanishi, S., Takata, T., **2001**, On the Stereoselectivity in bisdihydroxylation of 1,5-Cyclooctadiene with osmium tetroxide. *Synth. Commun.*, 31, 2107-2112.
- Kayama, Y., Oda, M., Kitahara, Y., **1974**, *Chem. Lett.*, 345-348.
- Kim, B. M., Sharpless, K. B., **1989**, Cyclic sulfates containing acid-sensitive groups and chemoselective hydrolysis of sulfate esters. *Tetrahedron Lett.*, 30(6), 655-658.
- King, S. A., Pipik, B., Conlon, D. A., Bhupamy, M., **1997**, *Synth. Commun.*, 27, 701-707.
- Kresze, G., Kysela, E., **1981**, *Liebigs Ann. Chem.* 202.
- Kummeter, M., Kazmaier, U., **2003**, *Eur. J. Org. Chem.* 3325.
- Latif, F., Shekhani, M. S., Voelter, W., **1990**, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1573-1575
- Legler, G., **1977**, Glycosidases., *Methods Enzymol.*, 46, 368-381.
- Ley, V. S., **1990**, *Pure Appl. Chem.*, 62, 2031.
- Ley, V. S., Parra, M., Redgrave, J. A., Sternfeld, F., **1990**, *Tetrahedron.*, 46,4995.
- Ley, V. S., Parra, M., Redgrave, J. A., Sternfeld, F., Vidal, A., **1989**, *Tetrahedron Lett.*, 30(27), 3557.
- Lowe, G., Salamone, S. J., **1983**, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1392-1393.
- Mayer, J. D., Reizes, O., Ahir, S., Jiang, C., Malinowski, N., Baker, D. C., **1988**, *Molec. Pharm.*, 33, 683.
- McCasland, G. E., Furuta, S., Johnson, L. F., Shoolery, J. N., **1961**, Synthesis of two new quercitol (deoxyinositol) stereoisomers. Nuclear magnetic resonance and optical rotatory configurational proofs. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2335-2343.
- McCasland, G. E., Horswill, **1953**, Debromination of inositol Bromohydrins synthesis of scylloquercital and D, L-Viboquercitol. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4020.
- Mehta, G., Pallavi, K., **2002**, From hydrocarbons to polyols. Cyclooctatetraene to novel cyclooctitols. *Chem. Commun.*, 2828-2829.
- Mehta, G., Sen, S., Pallavi, K., **2007**, *Acta Crystallogr., Sect. C63*, o726-o728.
- Milas, N. A., Maloney, L. S., **1940**, The hydroxylation of unsaturated Substances. VI. The catalytic hydroxylation of cyclopentadiene. *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1841-3.
- Molyneaux, R. J., Pan, Y. T., Goldman, A., Tepfer, D. A., Elbein, A. D., **1993**, *Arch. Biochem. Biophys.*, 304, 81.
- Montefiori, D. C., Robinson, W. E., Jr., Mitchell, W. M., **1989**, Antibody-independent, complement-mediated enhancement of HIV-1 infection by mannosidase I and II inhibitors. *Antiviral Res.*, 11, 137-46.
- Nakajima, M., Hasegawa, A., Kurihara, N., **1962**, *Chem. Ber.*, 95, 2708.
- Nishinaga, A., Wakabayashi, S., **1978**, *Chem. Lett.*, 913-914.
- Poorker, C. S., Kagan, J., **1985**, *Tetrahedron Lett.*, 26, 6405-6408.
- Posternak, T., **1965**. In *The Cyclitols*. French, Ed., Hermann, Paris.
- Powell, K. A., Hughes, A. L., Katchian, H., Jerauld, J. F., Sable, H. Z., **1972**, Studies on cyclitols-XVII Structural requirements for abnormal hydroxylation of dienes by permanganate. *Tetrahedron*, 28, 2019-2027.
- Rajski, S. R., Williams, R. M., **1998**, DNA Cross-Linking Agents as Antitumor Drugs. *Chem. Rev.* 98, 2723-2796.
- Rinehart, K. L., Stroshane, R. M., **1976**, *J. Antibiotics*, 29, 319.
- Sable, H. Z., Powell, K. A., Katchian, H., Niewoehner, C. B. Kadlec, S. B., **1970**, Cyclitols. XV. Mechanism of trans-hydroxylation of conjugated dienes by permanganate. *Tetrahedron*, 26, 1509-24.

- Salamci, E., **2010**, A concise and stereospecific synthesis of some cyclitols containing eight-membered rings: cyclooctane-1,2,3,4-tetraols. *Tetrahedron*, 66, 4010-4015.
- Salamci, E., Secen, H., Sütbeyaz, Y., Balci, M., **1997**, A concise and convenient synthesis of DL-proto-quercitol and DL-galo-quercitol via ene reaction of singlet oxygen combined with [2+4] cycloaddition to cyclohexadiene, *J.Org. Chem.*, 62(8), 2453-2457.
- Salamci, E., Secen, H., Sütbeyaz, Y., Balci, M., **1997**, A novel synthesis of DL-proto- and DL-vibo-quercitol via 1,4-cyclohexadiene, *Synth. Commun.*, 27(13), 2223-2234.
- Seçen, H., Balci, M., Gultekin, S., Sütbeyaz, Y., **1994**, *Synth. Commun.*, 24, 2103.
- Seçen, H., Gultekin, M.S., Sütbeyaz, Y., Balci, M., **1993**, A short and convenient synthesis of Toxocarol via 1,3-cyclohexadiene (A naturally occurring compound). *Turk. J. Chem.*, 17, 108-113.
- Seçen, H., Salamci, E., Sütbeyaz, Y., Balci, M., **1993**, An Efficient and Stereospecific Synthesis of Proto-Quercitol, *Synlett*, 8, 609-610.
- Seriver, C., Beaudet, A. L., Valle, D., Sly, W. S., Childs, B., Kinzler, K. W., Vogelstein, Eds., **2001**, *McGraw-Hill: New York*, 3635.
- Sheean, J. C., Zoller, U., **1974**, *J. Org. Chem.*, 39, 3415-3416.
- Shellhamer, D. F., Anstine, D. T., Gallego, K. M., Ganesh, B. R., Hanson, K. A., Henderson, R. D., Prince, J. M., Heasley, V. L., **1995**, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 861-866.
- Silber, A. M., Candurra, N. A., Damonte E. B., **1993**, The effects of oligosaccharide trimming inhibitors on glycoprotein expression and infectivity of Junin virus. *FEMS Microbiol. Lett.* 109, 39-43.
- Soo, K. K., Jong, II, P., Pingyu, D., **1998**, Synthesis of enantiopure cyclopentitols and aminocyclopentitols mediated by oxyselenylation of cyclopentene with (R,R)-hydrobenzoin. *Tetrahedron Lett.*, 39, 6471-6474.
- Sothheeswaran, S., Kenchington, W., **1989**, *J. Chem. Edu.*, 66, 1058.
- Stephenson, M. L., Gordina, M., Orfanopoulos, M., **1980**, *Acc. Chem. Res.*, 13, 419
- Suami, T., **1990** *Top. Curr. Chem.*, 154, 257-283.
- Suami, T., Ogawa, S., **1990**, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 48, 21-90.
- Suami, T., Ogawa, S., Uchino, H., Funaki, Y., **1975**, *J. Org. Chem.*, 40, 456.
- Şengul, M. E., Menzek, A., Saraçoğlu, N., **2005**, Synthesis of cycloheptane-1,2,3,4-tetraols as cyclitol mimetics. *J. Chem. Res.*, 382-384.
- Tewson, T. J., **1983**, *J. Org. Chem.*, 48, 3507-3510.
- Tewson, T. J., Soderlind, M., **1985**, *J. Carbohydr. Chem.*, 4, 529-543.
- Tolbert, B., Steyn, R., Franks, J. A. J., Sable, H. Z., **1967**, Cyclic polyhydric alcohols. IX. Directive effects in the reactions of polysubstituted cyclopentanes. *Carbohydr. Res.*, 5(1), 62-81.
- Torro, N. J., **1978**, "Modern Molecular Photochemistry" Benjamin-Cummings Publishings Company, Inc., 579, New York.
- Trabanco, A. A., Montalban, A. G., Rumbles, G., Barrett, A. G. M., Hoffman, B. M., **2000**, *Synlett*, 7, 1010e1012.
- Trudel, G. C., Herscovics, A., Holland, P. C., **1988**, Inhibition of myoblast fusion by bromoconduritol. *Biochem. Cell Biol.*, 66, 1119-1125.

- Van Woerden, H. F., **1963**, For a comprehensive review of organic sulfites, see: *Chem. Rev.*, 63, 557-571.
- Vanhessche, K. P. M., Sharpless, K. B., **1997**, *Chem. Eur. J.*, 3, 517-522.
- Wang, H., Tor, Y., **1997**, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8734.
- Wang, W., Zhang, Y., Zhou, H., Blerot, Y., Sinay, P., **2001**, Synthesis of Several Members of a New Family of Carbasugars: The Cyclooctane Mimetics. *Eur. J. Org. Chem.*, 1053-1059.
- Wasserman, H. H., Jeffrey, L. I., **1981**, Singlet oxygen in organic synthesis. *Tetrahedron*, 37, 1825-1852.
- Yoshizaki, H., Backvall, J. E., **1948**. *J. Org. Chem.*, 63, 9339.
- Zapp, M. L., Stern, S., Green, M. R., **1993**, *Cell*, 74, 969.
- Zeying, Z., Mingzhe, Z., **1987**, *Jiegou Huaxue*, 6, 128.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Bayburt'un Gençosman köyünde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Bayburt'ta tamamladı. 2006 yılında girdiği Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen-Edebiyat fakültesi Kimya bölümünde 2,5 yıl öğrenim gördükten sonra 2009 yılında yatay geçişle Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümüne geçti. Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında öğrenimine devam etmektedir.