

**SEKİZ ÜYELİ HALKA İÇEREN
DİAMİNOSİKLİTOL VE TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ İÇİN GELİŞTİRİLEN
ALTERNATİF YÖNTEMLER**

Ayşe KİLİÇ

**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 DİAMİNOSİKLİTOL VE
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ İÇİN GELİŞTİRİLEN
ALTERNATİF YÖNTEMLER**

Ayşe KİLİÇ

KİMYA ANA BİLİM DALI

**ERZURUM
2014**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**Sekiz Üyeli Halka İçeren Diaminosiklitol ve Türevlerinin
Sentezi İçin Geliştirilen Alternatif Yöntemler**

Prof. Dr. Emine SALAMCI danışmanlığında, Ayşe KİLİÇ tarafından hazırlanan bu çalışma 04/02/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~(.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESEN LİGİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Emine SALAMCI

İmza :

Üye : Doç. Dr. Özgür Altan BOZDEMİR

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak 1001 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 DİAMİNOSİKLiTOL VE TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ İÇİN GELİŞTİRİLEN ALTERNATİF YÖNTEMLER

Ayşe KİLİÇ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Emine SALAMCI

cis,cis-1,3-Siklooktadien ve *cis,cis*-1,5-Siklooktadien bileşiklerinden çıkılarak sekiz üyeli halka içeren amino-, halo siklitol ve türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bu çalışmanın birinci kısmında, *cis,cis*-1,3-siklooktadienin fotooksidasyonu ile anahtar bileşik siklookten endoperoksit elde edildi. Sentezlenen siklookten endoperoksitin çeşitli kimyasal reaksiyonları sonucunda aminosiklooktantriol, diolaziridin, (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol, (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol, (1,4/2,3)-2,3-diaminosiklooktan ve (1/2,3,8)-3,8-diamino-2-klorosiklooktanol bileşikleri yüksek verimle ve stereospesifik olarak sentezlendi. Çalışmanın ikinci kısmında, *cis,cis*-1,5-siklooktadienin brominasyonundan elde edilen dibromun *m*-CPBA ile oksidasyonundan ilgili dibrom-epoksit sentezlendi. Dibrom-epoksit bileşiğindeki bromların eliminasyonu ile elde edilen epoksi-dien bileşiği fotooksidasyona tabi tutuldu. Tek ürün olarak oluşan epoksi-endoperoksitin tiyöüre ile muamelesinden ilgili epoksi-diol elde edildi. Epoksi-diolün NaN₃ ile tepkimesinden sonra azidotriol ve ardından azidotriolün indirgenmesi sonucunda da (1,4,6/3)-4-aminosiklooktantriol sentezlendi.

2014, 156 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siklitol, endoperoksit, aminosiklooktantriol, diaminosiklooktandiol, diaminohaloalkol, diolaziridin, diazidepoksit, sentez.

ABSTRACT

Master Thesis

DEVELOPMENT OF ALTERNATIVE METHODOLOGIES FOR THE SYNTHESIS OF DIAMINOCYCLITOLS CONTAINING EIGHT-MEMBERED RINGS AND THEIR DERIVATIVES

Ayşe KİLİÇ

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

Supervisor: Prof. Dr. Emine SALAMCI

The amino- and halocyclitols were synthesized by starting from *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene and *cis,cis*-1,5-cyclooctadiene. In the first part of study, cyclooctene endoperoxide obtained by photooxygenation of *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene was the key compound in the synthesis. (1,2/3,4)-1,2-Diaminocyclooctanediol, (1,4/2,3)-1,4-diaminocyclooctanediol, (1,4/2,3)-2,3-diaminocyclooctanediol, (1/2,3,8)-3,8-diamino-2-chlorocyclooctanol, aminocyclooctanetriol and diolaziridine compound were synthesized by high yields and stereospecifically *via* various chemical reactions of the cyclooctene endoperoxide. In the second part of study, the dibromo-epoxide was yielded *via* a reaction of *m*-CPBA with dibromo compound which is obtained by the bromination of *cis,cis*-1,5-cyclooctadiene. The oxidation of epoxy-diene product that is yielded by the bromine elimination from the dibromo-epoxide gave epoxy-endoperoxide. The corresponding epoxy-diol was yielded by the reaction of the epoxy-endoperoxide with thiourea. Next, the azidotriol was obtained by the reaction of epoxy-diol with NaN₃. (1,4,6/3)-4-aminocyclooctanetriol compound was synthesized as a final product at the end of these reactions.

2014, 156 pages

Keywords: Cyclitol, endoperoxide, aminocyclooctanetriol, diaminocyclooctanediol, diaminohaloalchole, diolaziridine, diazoepoxide, synthesis.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. TÜBİTAK projesi (proje No: 110T208) kapsamında yapılan bu çalışmada, araştırmamızı finanse ederek aynı zamanda bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Tez konumun belirlenmesinde ve yürütülmesinde beni yönlendiren, desteğini, yakın ilgisini ve değerli bilgisini esirgemeyen danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Emine SALAMCI'ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilgi, görüş ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e, NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. Barış ANIL, Sayın Dr. Murat ACAR'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk Atmaca'ya, IR spektrumlarının alınmasında Sayın Arş. Gör. Kader DAĞCI, Buket UMAÇ, Ezgi TOPÇU, Ayşe ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalar sırasında desteğini gördüğüm laboratuvardaki çalışma arkadaşlarıma, Organik Kimya Araştırma Grubun'daki bütün hocalarıma, Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında liyofilizatörde maddelerimi kurutmada yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilal ÖZBEK'e teşekkür ederim.

İhtiyaç duyduğum anda benden destek ve yardımlarını esirgemeyen ev arkadaşlarım Sayın Elmas MİROĞLU ve Derya MİRAL'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni maddi ve manevi olarak destekleyen aileme, Tülay TEKİN ve Farrokh LAFZI'ye teşekkür ederim.

Ayşe KİLİÇ
Şubat, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Siklitoller ve Önemi	1
1.2. Konduritoller	1
1.3. Aminokonduritoller ve Halokonduritoller.....	2
1.4. İnositoller.....	4
1.5. İnositollerin metil eter türevleri.....	5
1.6. Quercitoller.....	6
1.7. Aminoquercitoller	7
1.8. Kuinik asit	8
1.9. Şikimik asit.....	8
1.10. Polisiklitoller	9
1.11. Aminosiklitoller.....	10
1.12. Siklooktan poliol ve türevleri	11
2. KAYNAK ÖZETLERİ	13
2.1. Konduritol A'nın Sentezi	13
2.1.1. Konduritol B tetraasetat'ın sentezi	13
2.2. Aminokonduritol F-4 (22)'nin Sentezi.....	14
2.3. Diaminokonduritol 26'nın Sentezi	15
2.1.1. <i>allo</i> -Quercitol 49'un sentezi.....	15

2.1. Aminoquercitol 107 'nin Sentezi	16
2.3. Polisiklitoller	17
2.4. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (72)'nin Sentezi	18
2.5. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (119)'un Sentezi.....	18
2.6. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (73)'ün Sentezi	19
2.6. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (71)'in Sentezi	19
2.7. (1,2,4/3)-3-Aminosiklooktantriol (127)'nin Sentezi	20
2.8. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (132) Bileşğinin Sentezi.....	21
2.9. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (144)'ün Sentezi	22
2.10. Çalışmanın Amacı	23
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	25
3.1. 1,4-Diaminodiol (163) ve 1,2-Diaminodiol (165)'in Sentezi.....	25
3.1.1. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$).....	25
3.1.2. Singlet Oksijenin elde edilmesi.....	26
3.1.2.1. Fotouyarma yöntemi.....	26
3.1.2.2. Kimyasal yöntem.....	27
3.1.3. Singlet oksijenin tepkimeleri.....	28
3.1.3.1. En-tepkimesi.....	28
3.1.3.2. Siklokatalıma tepkimeleri	30
3.1.4. Dimezil (154)'ün sentezi	31
3.1.5. Dimezil (154)'den 1,4-diazid (156) ve 1,2-diazid (157)'nin sentezi	33
3.1.6. 1,4-Diazid 156 ve 1,2-diazid 157 'nin OsO_4/NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu.....	34
3.1.7. 1,4-Diaziddiasetat 160b 'nin metanolizi ve 1,4-diaziddiol 162 'nin hidrojenasyonu.....	35

3.1.8. 1,2-Diaziddiasetat 161b 'nin metanolizi ve 1,2-diaziddiol 164 'ün hidrojenasyonu.....	36
3.1.9. Mezil karışımının NaN_3 ile reaksiyonu ve oluşan ürünlerin OsO_4/NMO ile oksidasyonu.....	37
3.2. Diaminokloralkol (172)'nin Sentezi.....	38
3.2.1. Epoksidadiazid (169)'un sentezi ve $\text{HCl}_{(\text{g})}$ -MeOH çözeltisi ile metanolizi.....	38
3.2.2. Diazidkloralkol (170)'in asetilizasyonu	39
3.2.3. Diazidklorasetat 171 'in $\text{HCl}_{(\text{g})}$ -MeOH çözeltisi ile metanolizi ve diazidkloralkol 170 'in hidrojenasyonu	40
3.3. (1,4/2,3)-2,3-Diaminosiklooktandiol 179 'un Sentezi.....	41
3.3.1. Diasetat 121b 'nin brominasyonu ve dibromdiol 155 'in sentezi	41
3.3.2. Dibromdiol 174 'ün NaN_3 ile reaksiyonu	43
3.3.3. Diaziddiol (175)'in asetilizasyonu ve hidrojenasyonu	44
3.4. Aminotriol 193 'ün Sentezi	45
3.4.1. Diasetatdiol 180 'nin mezilasyonu	45
3.4.2. Siklooktendiol 121a 'nın benzilasyonu	46
3.4.3. Dibenzil 182 'nin OsO_4/NMO ile reaksiyonu	47
3.4.4. Dibenzilhidroksiketon (184)'ün debenzilasyonu	49
3.4.5. Dibenzildimezil 186 'nin sentezi ve statik NMR spektrumunun analizi.....	49
3.4.6. Monoazid (187)'nin sentezi.....	51
3.4.7. Dibenzilazidoalkol 188 'in asetilizasyonu	53
3.4.8. Dibenzilazidoalkol 188 'in hidrojenasyonu ve debenzilasyonu.....	54
3.5. Diolaziridin 197 'nin Sentezi	55
3.5.1. Azidomezil 187 'nin $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ile indirgenmesi ve 195 'in Boc_2O ile reaksiyonu	55
3.5.2. Dibenzilaziridin (195)'in debenzilasyonu	58

3.6. Aminotriol 213 'ün Sentezi	58
3.6.1. 1,5-Monoepoksit 199 'un sentezi ve NaN_3 ile reaksiyonu	58
3.6.2. 1,5-Azidoalkol 201 'in asetilizasyonu ve azidoasetat 202 'nin brominasyonu ..	60
3.6.3. Azidoasetatdien 203 'ün sentezi	60
3.6.4. 1,5-Siklooktadien 198 'in brominasyonu ve dibrom 204 'ün epoksidasyonu....	61
3.6.5. Epoksidiyen 207 'nin sentezi	62
3.6.6. Epoksi-endoperoksit 209 'un sentezi	63
3.6.7. Epoksi-endoperoksit 209 'un tiyöüre ile indirgenmesi ve epoksidiol 210 'un NaN_3 ile reaksiyonu	64
3.6.8. Azidotriol 211 'in asetilizasyonu	65
3.6.9. Azidotriol (211)'in hidrojenasyonu	65
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	67
4.1. Saflaştırma	67
4.2. Kromatografik Ayırmalar	67
4.2.1. Kolon kromatografisi	67
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	67
4.3. Spektrumlar	67
4.3.1. NMR Spektrumlar	67
4.3.2. IR Spektrumu	68
4.3.3. Elementel analiz	68
4.4. Erime Noktaları Tayini.....	68
4.5. Liyofilizatör	68
4.6. Deneysel Kısım	68
4.6.1. Dimezil 154 'ün sentezi.....	68
4.6.2. Dimezil (154)'den 1,4-diazid (156) ve 1,2-diazid (157)'nin sentezi	69

4.6.3. 1,4-Diazid 156 ve 1,2-diazid 157 'nin OsO ₄ /NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu.....	70
4.6.4. 1,4-Diaziddiasetat 160b 'nin metanolizi	72
4.6.5. 1,4-Diaziddiol 162 'nin hidrojenasyonu.....	72
4.6.6. 1,2-Diaziddiasetat 161b 'nin metanolizi	73
4.6.7. 1,2-Diaziddiol 164 'ün hidrojenasyonu.....	74
4.6.8. Mezil karışımının NaN ₃ ile reaksiyonu ve oluşan ürünlerin OsO ₄ /NMO ile oksidasyonu.....	74
4.6.9. Epoksidiazid (169)'un sentezi	76
4.6.10. Epoksidiazid (169)'un HCl _(g) -MeOH çözeltisi ile metanolizi.....	76
4.6.11. Diazidkloralkol (170)'in asetilizasyonu	77
4.6.12. Diazidklorasetat 171 'in HCl _(g) -MeOH çözeltisi ile metanolizi	77
4.6.13. Diazidkloralkol 170 'in hidrojenasyonu.....	78
4.6.14. Diasetat 122b 'nin brominasyonu ve dibromdiol 174 'ün sentezi	79
4.6.15. Dibromdiol 174 'ün NaN ₃ ile reaksiyonu	80
4.6.16. Diaziddiol (175)'in asetilizasyonu	81
4.6.17. Diaziddiol (175)'in hidrojenasyonu	81
4.6.18. Diasetatdiol 180 'nin mezilasyonu	82
4.6.19. Siklooktendiol (121a)'nın benzilasyonu	83
4.6.20. Dibenzil (182)'nin OsO ₄ /NMO ile reaksiyonu	83
4.6.21. Dibenzilhidroksiketon (184)'ün debenzilasyonu	85
4.6.22. Dibenzildimezil 186 'nin sentezi.....	85
4.6.23. Monoazid (187)'nin sentezi ve 187'nin silikajel ile reaksiyonu	86
4.6.24. Dibenzilazidoalkol (188)'in asetilizasyonu.....	88
4.6.25. Dibenzilazidoalkol 188 'in hidrojenasyonu	89
4.6.26. Dibenzilaminoalkol 192 'nin debenzilasyonu.....	89

4.6.27. Dibenzilaziridin 195 'in sentezi	90
4.6.28. Dibenzilaziridin 195 'in Boc ₂ O ile reaksiyonu	91
4.6.29. Dibenzilaziridin (195)'in debenzilasyonu	92
4.6.30. 1,5-monoepoksit 209 'un sentezi.....	92
4.6.31. 1,5-monoepoksit 199 'un NaN ₃ ile reaksiyonu	93
4.6.32. 1,5-azidoalkol 201 'in asetilizasyonu ve azidoasetat 202 'nin brominasyonu .	93
4.6.33. Azidoasetat 202 'nin brom katılma ürün karışımının LiCl/Li ₂ CO ₃ ile reaksiyonu	94
4.6.34. Azidoasetat 202 'nin brom katılma ürün karışımının DBU ile reaksiyonu.....	94
4.6.35. Azidoasetat 202 'nin brom katılma ürün karışımının <i>t</i> -BuOK ile reaksiyonu	95
4.6.36. 1,5-siklooktadien 198 'in brominasyonu.....	95
4.6.37. Dibrom 204 'ün epoksidasyonu	95
4.6.38. Epoksidien (207)'nin sentezi.....	96
4.6.39. Epoksi-endoperoksit (209)'un sentezi.....	96
4.6.40. Epoksi-endoperoksit 209 'un tiyoüre ile indirgenmesi	97
4.6.41. Epoksidiol 210 'un NaN ₃ ile reaksiyonu.....	97
4.6.42. Azidotriasetat (212)'nin sentezi	97
4.6.43. Azidotriol (211)'in sentezi	98
4.6.44. Azidotriol (211)'in hidrojenasyonu.....	99
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	100
KAYNAKLAR	103
EKLER.....	109
EK 1.....	109
EK.2.....	153
ÖZGEÇMİŞ	156

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
COSY	Correlation Spektroskopy
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridin
DMF	N,N-Dimetilformamid
dt	Dubletin tripleti
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	Infrared
MsCl	Metansülfonilklorür
NMO	N-Metilmorfolin oksit
rt	Oda sıcaklığı
t	Triplet
TPP	<i>meso</i> -tetrafenilporfirin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Konduritol izomerleri	2
Şekil 1.2. Aminokonduritol izomerleri	3
Şekil 1.3. Diaminokonduritollerin yapı izomerleri	4
Şekil 1.4. Bilinen bazı halokonduritol izomerleri	4
Şekil 1.5. İnositol izomerleri	5
Şekil 1.6. Biyolojik aktif inositollerin bazı metil eter türevleri	6
Şekil 1.7. Quercitol izomerleri	6
Şekil 1.8. Bazı aminoquercitol bileşiklerinin yapıları	7
Şekil 1.9. Kuinik asit	8
Şekil 1.10. Şikimik asit (58) ve epimer yapıları	8
Şekil 1.11. Bazı polisiklitoller	9
Şekil 1.12. Akarboz (67), valienamin (66) ve streptomisin(68) yapıları	10
Şekil 1.13. Siklooktantetrol izomerleri	11
Şekil 1.14. Literatürde sentezi bilinmeyen amino- ve halosiklitoller	12
Şekil 2.1. Sentezi hedeflenen moleküller	24
Şekil 3.1. Oksijen molekülünün triplet ve singlet durumlarını gösteren enerji diyagramı	25
Şekil 3.2. Triplet uyarıcıdan triplet oksijene elektron transfer mekanizması	27
Şekil 3.3. Sikloheksanda karbon-karbon bağlarının oluşturduğu anizotropi	51
Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen sonuç molekülleri	100

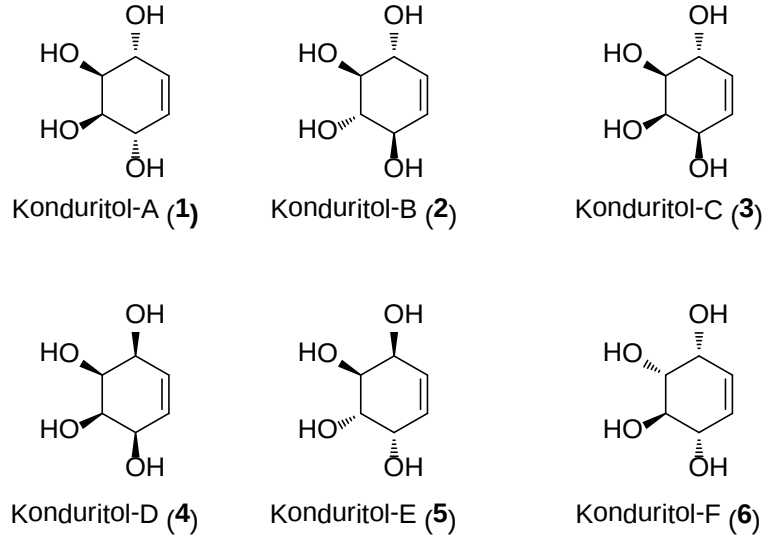
1. GİRİŞ

1.1. Siklitoller ve Önemi

Siklitoller yapısında birden fazla hidroksil grubu bulunduran organik bileşiklerdir. Siklitollerin birçoğu bitkilerden izole edilmekte ve önemli biyolojik aktiviteler göstermektedirler (Anderson and Wolter 1966; Gültekin *et al.* 2004). Biyolojik öneme sahip birçok molekül ve doğal ürünler polihidroksillenmiş birimler içerirler (Posternak 1965; Wang *et al.* 2001; Bleriot *et al.* 2002; Kummeter and Kazmaier 2003; Gültekin *et al.* 2004; Şengül *et al.* 2005). Siklitoller tatlandırıcı, antikanser, antidiyabetik, antiviral ve antibiyotik reaktifleri olarak kullanılmaktadırlar (Suami and Ogawaa 1990; Suami, 1990; Jacob 1995; Heightman and Vasella 1999; Griffen *et al.* 2013). Konduritol, inositol, quercitol, pinitol, quebrachitol, kuinik asit, şikimik asit, polisiklitoller ve aminosiklitoller siklitol sınıfını oluşturmaktadırlar.

1.2. Konduritoller

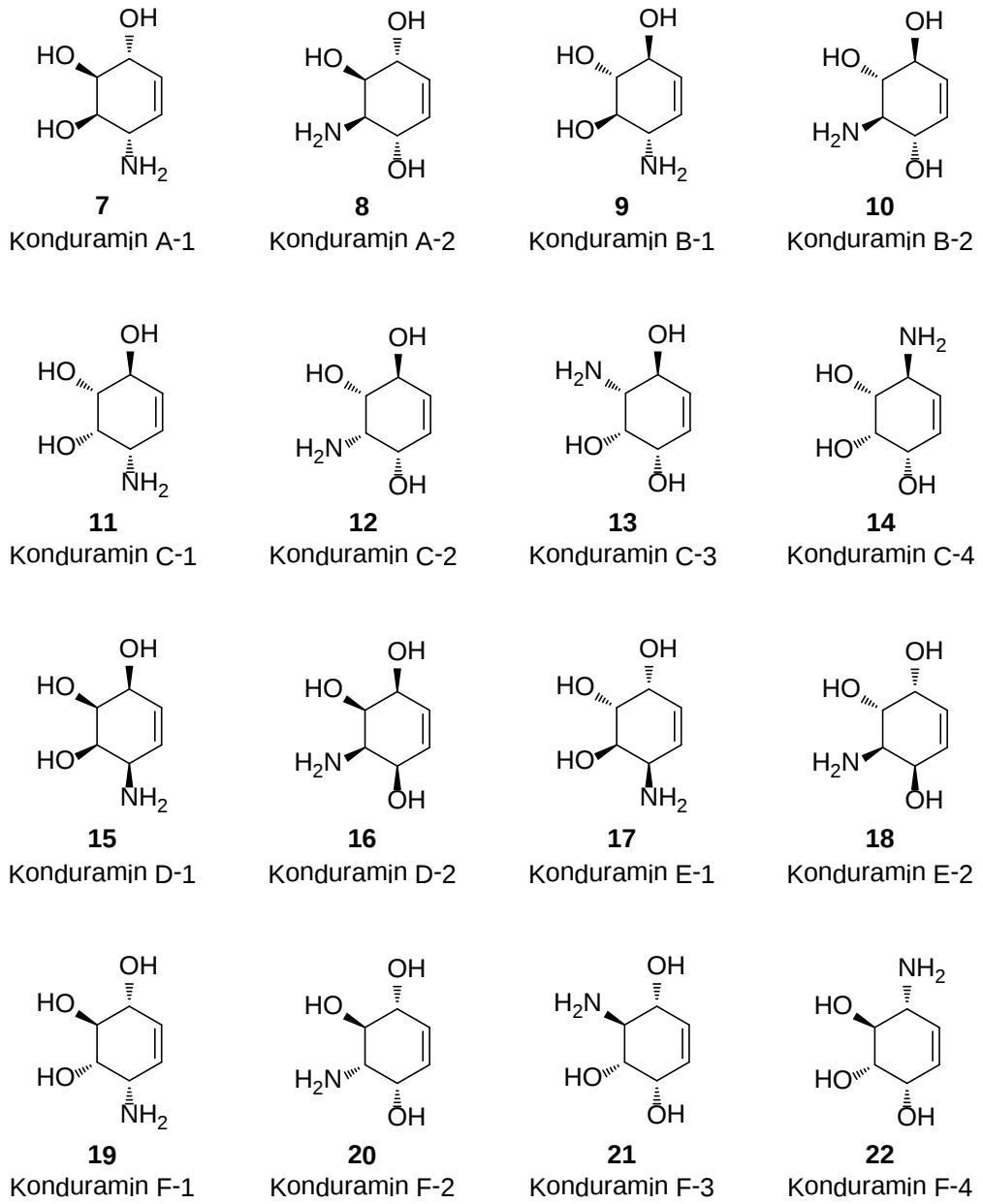
Konduritoller, siklohekzentetrol yapısına sahip olan poliollerdir. Hidroksil gruplarının siklohekzen halkasındaki yönelimlerine göre konduritoller altı farklı izomerden oluşmaktadır. Bu izomerler konduritol A, konduritol B, konduritol C, koduritol D, konduritol E ve konduritol F şeklinde isimlendirilmiştir (McCasland and Horswill 1953). Bunlardan sadece konduritol A ve konduritol F doğal bileşiklerdir. Konduritol A, ilk kez 1909 yılında Kübler tarafından asma türü bir bitki olan *Marsdenia Condurangonun* kabuklarından izole edilmiştir (Kübler 1909; Kern and Fricke 1939). Doğal izomer olan konduritol F ise *Chrysanthemum leucanthemum* adlı bitkiden eser miktarda izole edilmiş ve adına *leucanthemitol* ismi verilmiştir (Plouvier 1962). Konduritollerin epoksit ve amino türevleri; insülin ayarlayıcı, glukozidaz inhibitörleri ve anti-HIV gibi önemli biyolojik aktivite göstermeleri sentetik kimya açısından ilgi çekmiştir (Legler 1973, 1977; Legler and Bause 1973; Legler and Lotz 1973; Legler and Herrchen 1981; Balcı 1997; Carles and Oak 1989).



Şekil 1.1. Konduritol izomerleri

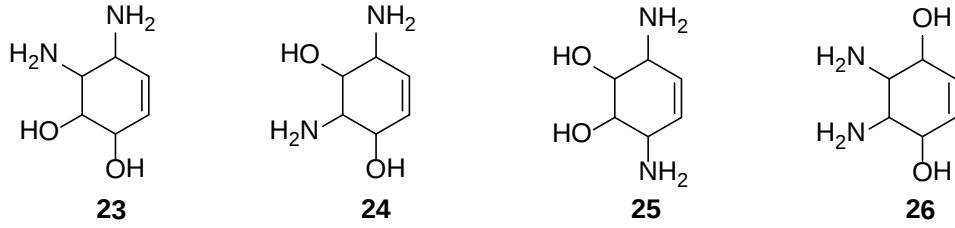
1.3. Aminokonduritoller ve Halokonduritoller

Konduritollerin hidroksil gruplarından birinin yerine $-NH_2$ fonksiyonel grubu bulunduran siklitoller aminokonduritoller olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.2). Aminokonduritoller, aminoinositol bileşiklerinin sentezinde önemli ara bileşiklerdir. Aminoglikozit antibiyotiklerinden kanamisin B ve topramisin 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 (Wang and Tor 1997). Aminokonduritol ve diaminokonduritol gibi amino ve hidroksil grubu içeren bileşikler ilaç keşfi açısından büyük önem taşımaktadırlar.



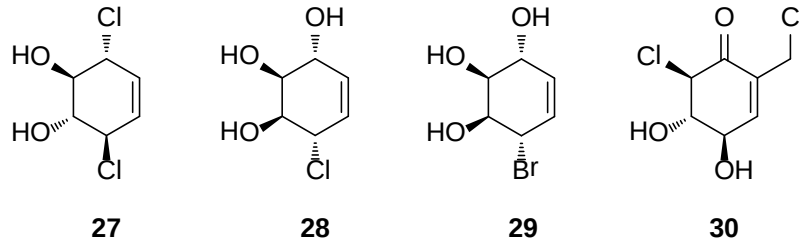
Şekil 1.2. Aminokonduritol izomerleri

Diaminokonduritoller, konduritollerdeki iki hidroksil grubunun amino gruplarıyla yer değiştirmesinden türetilmiştir. Diaminokonduritollerin dört yapı izomeri vardır. Bunlar 1,2-,1,3-,1,4- ve 2,3-diaminokonduritollerdir. Diaminokonduritoller α - ve β -glukozidaz inhibitörü gibi ilginç biyolojik aktiviteler de gösterirler (Balcı 2012) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Diaminokonduritollerin yapı izomerleri

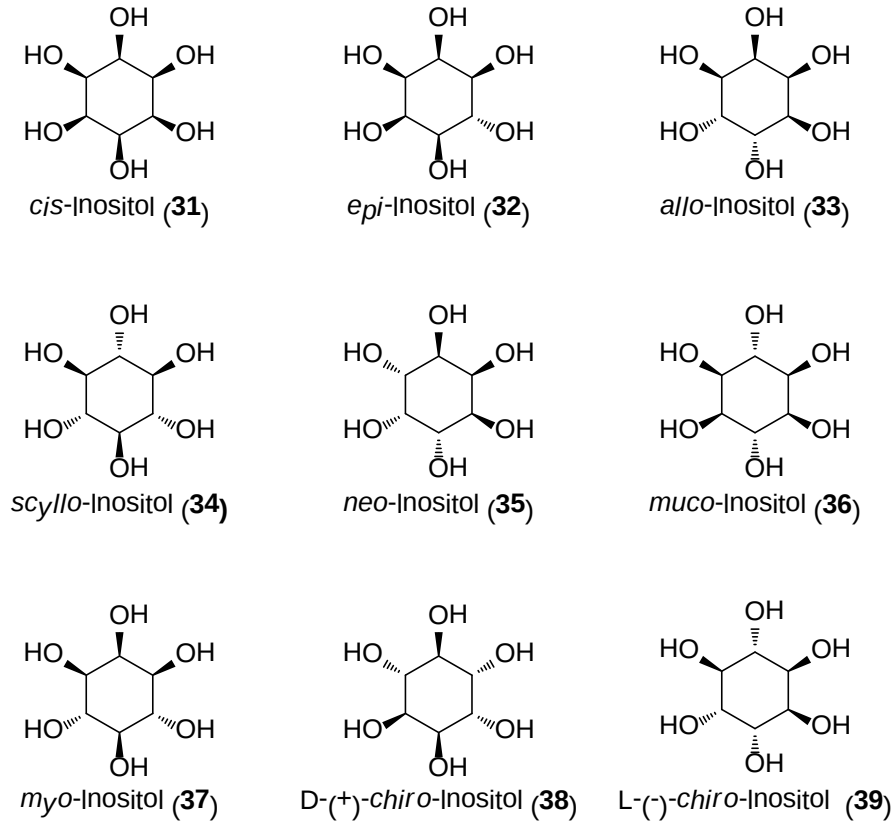
Halokonduritoller, yapısında hem hidroksil, hem de halojen grubu içeren konduritol türevleridir (Şekil 1.4). Bazı halokonduritol türevlerinin α -glukozidlerin kovalent inhibitörü olduğu bilinmektedir (Gultekin *et al.* 2004). Aynı zamanda halokonduritol bileşikleri, yeni siklitol türevlerinin sentezi için önemli ara bileşiklerdir. Özellikle son yıllarda AIDS tedavisinde kullanılmaktadır ve halojen türevlerinin bazı doğal ürünlerin yapısında yer alması, sentetik kimyacıların bu sahaya yönelmesini sağlamıştır (Dateme *et al.* 1982; Dateme *et al.* 1984; Silber *et al.* 1993; Montefiori *et al.* 1989).



Şekil 1.4. Bilinen bazı halokonduritol izomerleri

1.4. İnositoller

Sikloheksanheksol yapısındaki bileşiklere inositol adı verilmektedir. İnositoller *myo*-, *scyllo*-, *muco*-, D ve L-*chiro*-, *neo*-, *allo*-, *epi*- ve *cis*- olmak üzere dokuz tane stereoizomere sahiptir. Bu izomerlerden doğada en çok bulunanı *myo*-inositol (37)'dir. Doğada bulunan diğer izomerler ise *scyllo*-, *muco*-, *cis*-, D-(+)-*chiro*- ve L-(-)-*chiro*-inositol'dür (Hudlicky *et al.* 1996; Heo *et al.* 2003). *myo*-İnositol vitamin-B'nin yapısında da bulunmaktadır, ancak bu izomer vitamin değildir.



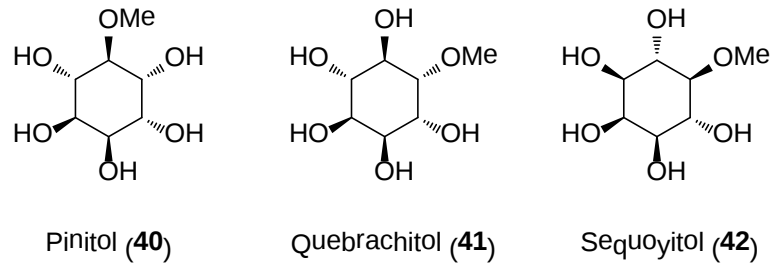
Şekil 1.5. İnositol izomerleri

İnositoller birçok yiyecekte, özellikle baklagillerde yaygın olarak bulunmaktadır ve birçok sentetik türevi ilginç biyolojik aktiviteler göstermektedir (Berridge and Irvine 1989; Yoshizaki and Backvall 1998). Bu bileşiklerin kalsiyum iyonlarının pankreatik hücrelerden salıverilmesinde uyarıcı görevi yaptığı bildirilmektedir. Ayrıca inositol türevlerinin RNA habercilerini düzenlemede, yani transkriptal kontrolde etkin olduğu da bilinmektedir (Odom *et al.* 2000).

1.5. İnositollerin metil eter türevleri

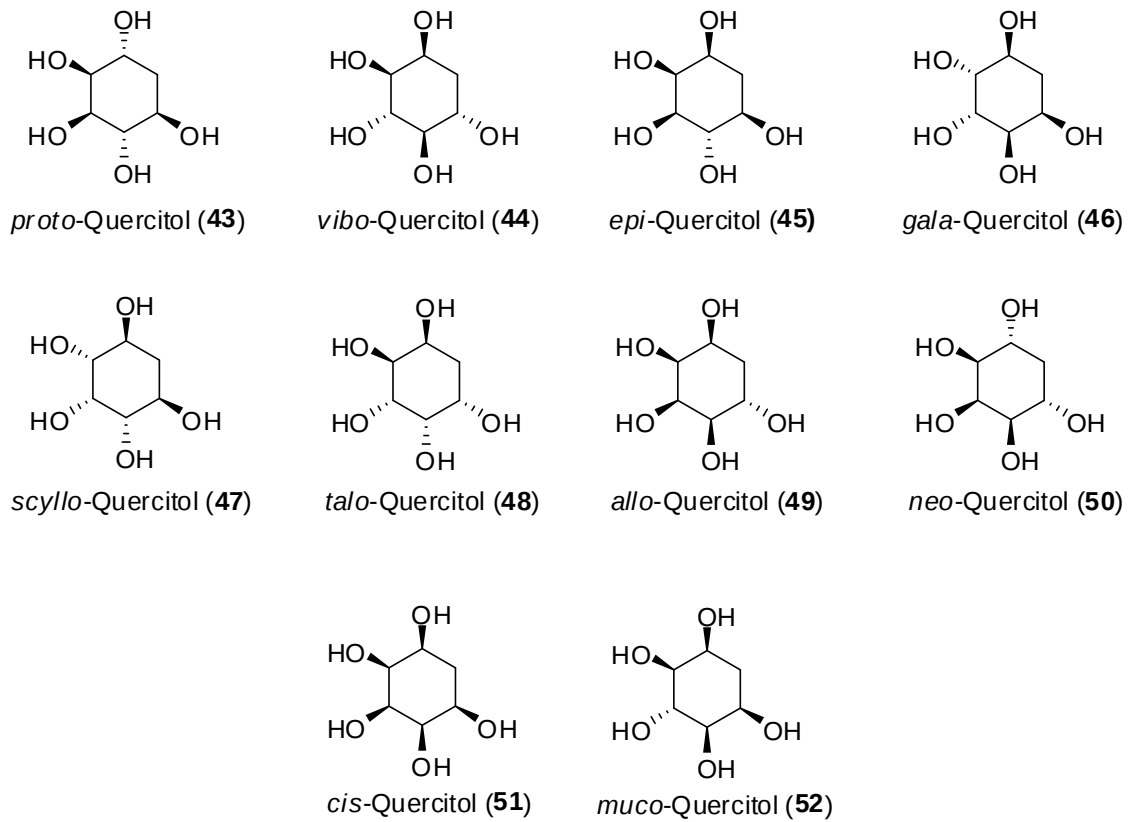
İnositollerin metil eter türevlerinden en yaygın olanı pinitol (40), quebrachitol (41) ve sequoyitol (42) olarak bilinmektedir. Doğal ürün olan pinitol (40); antidiyabetik, hipoglisemik ve antitümör aktiviteler gösteren bir bileşiktir (Zhan and Lou 2007; Lin *et al.* 2008). Quebrachitol, quebracho bitkisinin kabuğundan izole edilmiştir. Doğal

ürünlerin sentezinde çıkış bileşiği olarak ve pek çok biyolojik aktif maddenin sentezinde kullanılmaktadır (Kiddle 1995). Doğal ürün olan sequoyitol (42) diyabetik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Anderson *et al.* 1957).



Şekil 1.6. Biyolojik aktif inositollerin bazı metil eter türevleri

1.6. Quercitoller

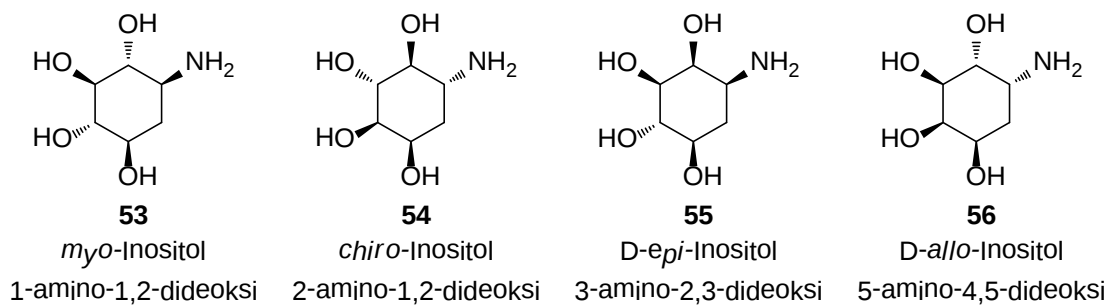


Şekil 1.7. Quercitol izomerleri

Sikloheksanpentol yapısındaki bileşiklere quercitol adı verilmektedir ve konduritollerin çift bağına bir ekivalent su katılmış bileşikler olarak da düşünülebilir. Quercitoller yapılarındaki -OH gruplarının sikloheksandaki yönelimlerine göre isimlendirilmektedir. Sikloheksanpentol yapısına sahip olan quercitollerin 16 tane stereoizomeri vardır ve bunlardan sadece ($\pm$)-*proto*-, ve (-)-*vibo*-quercitol, doğada bulunmaktadır. Diğer quercitoller sentetik türevlerdir (McCasland *et al.* 1961; Seçen *et al.* 1993; Salamci *et al.* 1997; Shih *et al.* 2005; Aydın *et al.* 2013) (Şekil 1.7).

1.7. Aminoquercitoller

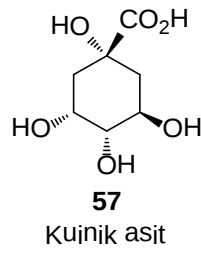
Aminoquercitoller, quercitol bileşiklerindeki bir hidroksil grubu yerine amino fonksiyonel grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir. Bunların sentezinde öncü bileşiği olarak konduritoller, inositoller, aminoinositoller, inosolar ve anhidroinositoller kullanılmıştır (Seçen *et al.* 1993; Salamci *et al.* 1997). Aminoquercitoller, antibiyotiklerin yapısında bulunmaktadır (Hooper 1981; Kurbanoglu vd 2010). Amino grubu içeren siklitoller biyolojik aktif oldukları için aminoquercitol, diaminoquercitol ve türevlerinin sentezleri literatürde bilinmektedir (Suami *et al.* 1975; Contelles *et al.* 1992; Riera *et al.* 2006) (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Bazı aminoquercitol bileşiklerinin yapıları

1.8. Kuinik asit

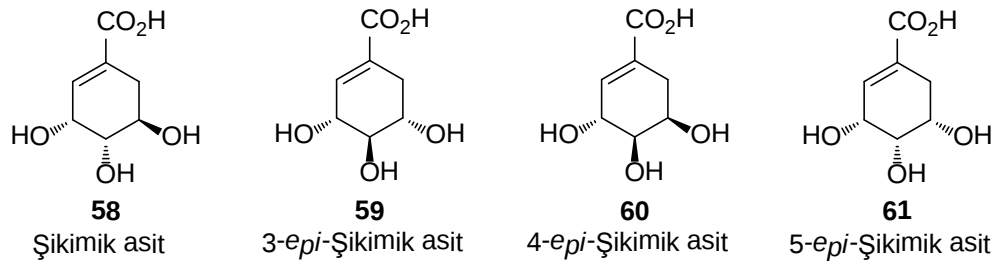
Kuinik asit (**57**), tetrahidroksi sikloheksankarboksilli asit olarak bilinmektedir. Kahve ve cinchone bitkisinden izole edilmektedir. Kiral ara ürünlerin ve kiral bileşiklerin, total sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kuinik asit (**57**)'nin, D-(+) ve D-(-) olmak üzere iki doğal enantiomeri bilinmektedir (Barco *et al.* 1997) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Kuinik asit

1.9. Şikimik asit

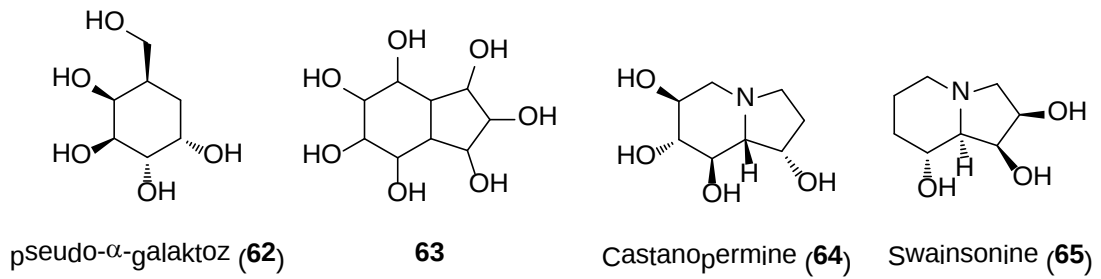
Şikimik asit (**58**), şikimi bitkisinden izole edilmektedir; bitkiler ve mikro organizmalar için önemli ara ürünlerdendir. Şikimik asidin 3-, 4- ve 5-*epi*-şikimik asit olmak üzere üç epimeri mevcuttur. Bu bileşikler, biyolojik aktif önemli doğal ürünlerin yapısında bulunmaktadır (Kancharla *et al.* 2009; Sanchez-Abella *et al.* 2006; Armesto *et al.* 2000) (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Şikimik asit (**58**) ve epimer yapıları

1.10. Polisiklitoller

Doğal olarak oluşan bisiklik yapıdaki polisiklitollerin en önemlilerinden biri castanopermine (**64**) alkaloididir. Bu bileşik 1981 yılında *castanospermum australe*den izole edilmiştir. Castanopermine (**64**), α - ve β -glukozidaz enziminin inhibitörüdür ve aynı zamanda önemli antiviral aktivitelere de sahiptir (Whitby *et al.* 2005; Jensen *et al.* 2009) (Şekil 1.11).



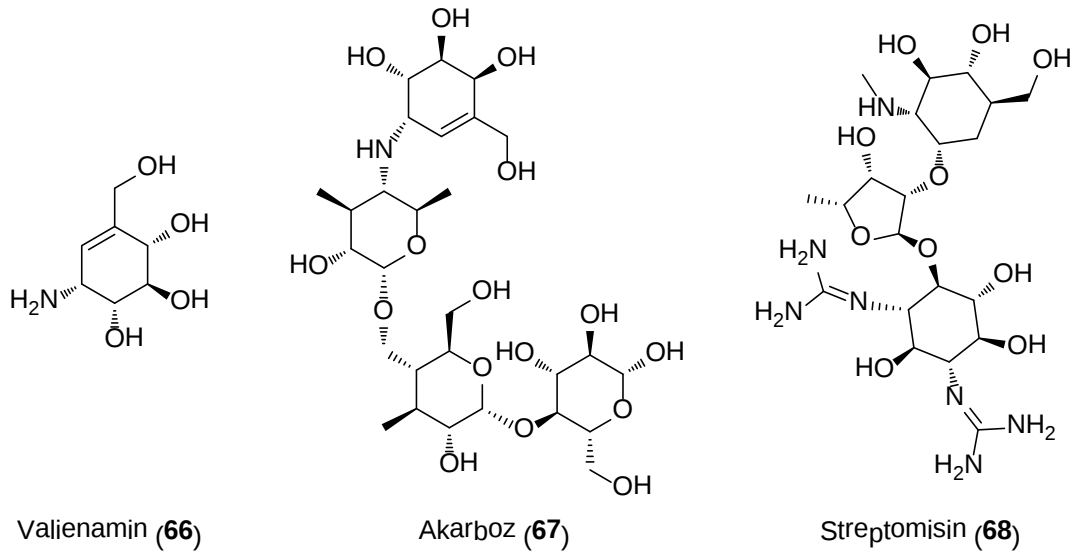
Şekil 1.11. Bazı polisiklitoller

Çiçekli bitkilerden ve bazı mantarlardan izole edilen ve bir indolizidine alkaloidi olan swainsonine (**65**) biyolojik açıdan önemli bir siklitoldür. Swainsonine (**65**); mide kanseri, kemik kanseri ve beyin tümörü gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok biyolojik aktiviteye sahip olmasının yanı sıra glukozid hidrolaz enzimlerini inhibe ettiği de bildirilmektedir (Nemr 2000; Pyne 2005).

İnositol ve türevleri özellikle *pseudo- α -galaktoz (62)*, gliksidaz inhibitörü olduğu için bunların sentezi önem kazanmaktadır (Suami 1987; Balcı *et al.* 1990; Hudlicky *et al.* 1996; Balcı 1997; Mehta *et al.* 1999; Mehta *et al.* 2000). İnositol ve *pseudo- α -galaktoz (62)* yapısını içeren polisiklitol **63**'ün de sentezi bilinmektedir (Mehta and Ramesh 2001, 2003).

1.11. Aminosiklitoller

Aminosiklitollerin biyolojik aktivite çeşitliliği, farmasotik özelliği ve doğal bileşiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılabilirliğinden dolayı son yıllarda organik kimyacıların ilgisini çekmiştir (Mehta *et al.* 2011). Hidroksil ve amino grupları içeren moleküller, önemli RNA bölgelerini hedef alabildikleri için ilaç keşfi açısından ilginç sistemlerdir (Wang 1998). Aminosiklitoller, biyolojik aktivite göstermelerinin yanı sıra antibiyotik ve bazı metal komplekslerinin sentezinde de kullanılmaktadır (Kresze and Kysela 1981; Hudlicky *et al.* 1994; Rajski and Williams 1998; Jamieson and Lippard 1999; Arcelli *et al.* 2001).



Şekil 1.12. Akarboz (67), valienamin (66) ve streptomisin(68) yapıları

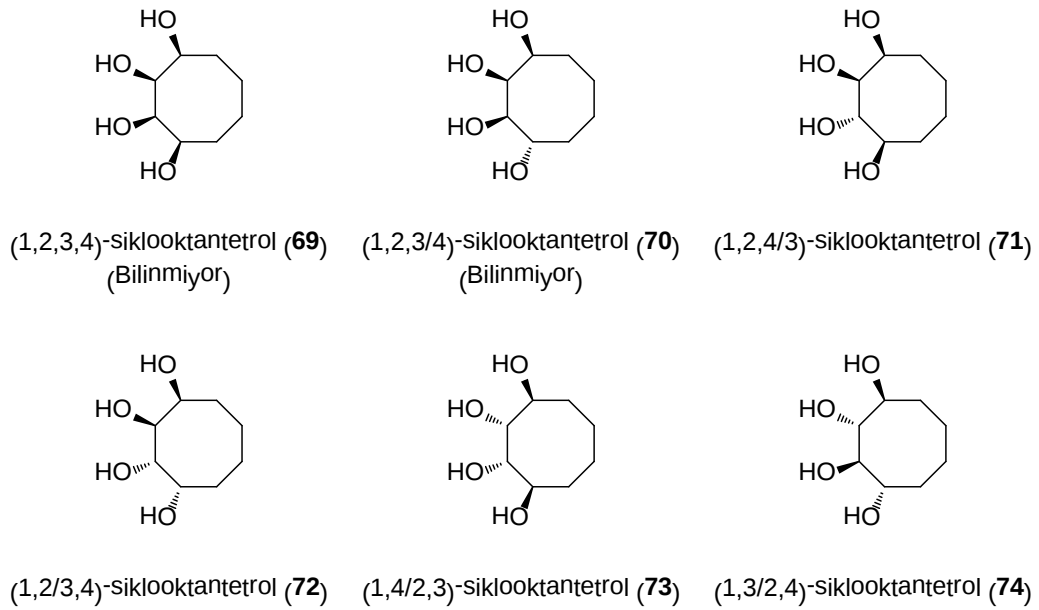
Akarbozun yapısını oluşturan valienamin, bir aminokonduritol türevidir. Akarboz, anti-diyabetik bir ilaç olup α -glukozidaz enziminin inhibitörüdür (Wang *et al.* 2007; Junge *et al.* 1984; Molyneaux *et al.* 1993) (Şekil 1.12).

Diaminosikloooktandioller, aminoglukozid antibiyotikleri ve antiviral nükleozidler gibi çeşitli biyoaktif moleküllerin çekirdek birimlerini oluşturmaktadırlar (Milas and Maloney 1940; Tolbert *et al.* 1967; Sable *et al.* 1970; Soo *et al.* 1998). Aminoglukozid

antibiyotiği olan streptomisin (68) yapısında diaminoinositol birimi bulunmaktadır (Sharma *et al.* 2007). Streptomisin (68), aynı zamanda protein sentezi inhibitörüdür.

1.12. Siklooktan poliol ve türevleri

Siklooktan halkasının esnek bir yapıya sahip olması ve uzaysal dağılımından dolayı enzimin aktif bölgesine uyum sağlamaktadır. Bu nedenle son yıllarda bu moleküllerle ilgili çalışmalar artmıştır (Hanna and Ricard 2000; Mehta and Pallavi 2002; Bleriot *et al.* 2002; Marco-Contelles and Opaza 2000, 2003; Andriuzzi *et al.* 2004, 2005; Mehta 2007; Salamci 2010).

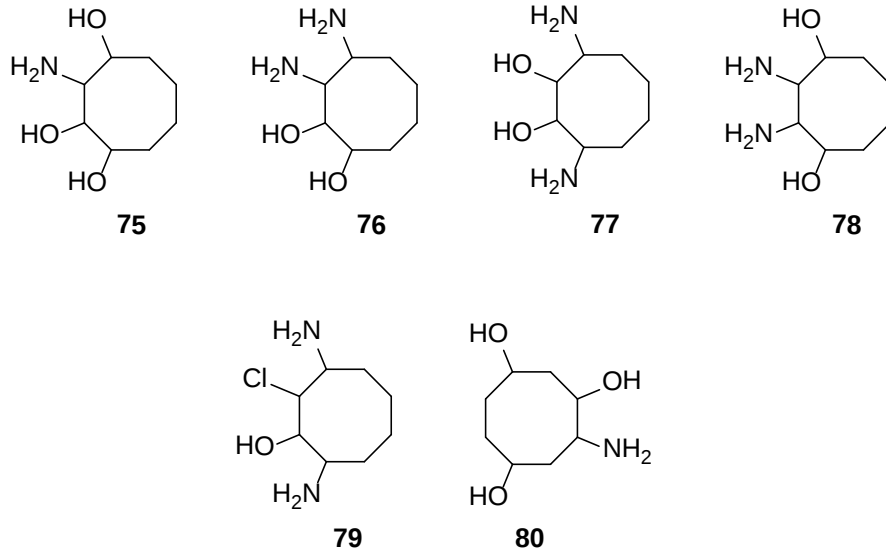


Şekil 1.13. Siklooktantetrol izomerleri

Siklooktantetrol ve türevleri supramoleküllerin ve doğal ürünlerin sentezinde önemli ara maddelerdir (Powell *et al.* 1972; Kawazoe *et al.* 2001). Siklooktantetrollerin olası on stereoizomeri bulunmaktadır. Bu stereoizomerlerden dördünün sentezi literatürde bilinmektedir (Gysper *et al.* 1998; Wang *et al.* 2001; Salamci 2010) (Şekil 1.13).

Literatürde sekizli halka içeren aminosiklitollerle ilgili sadece diaminosiklooktandiol'ün sentezi bilinmektedir (Grabowski *et al.* 1997).

Aminosiklitollerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olması, literatürde henüz bilinmeyen aminosiklitollerin sentezi için önem kazanmaktadır. Halokonduritol türevleri, α -glukozidlerin kovalent inhibitörü olduğu için AIDS araştırmalarında ilgi çekmiştir (Gultekin vd. 2004). Halosiklitollerin biyolojik aktivite göstermesi bu bileşiklerin sentezinin literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşüncesini ortaya çıkarmıştır (Şekil 1.14).

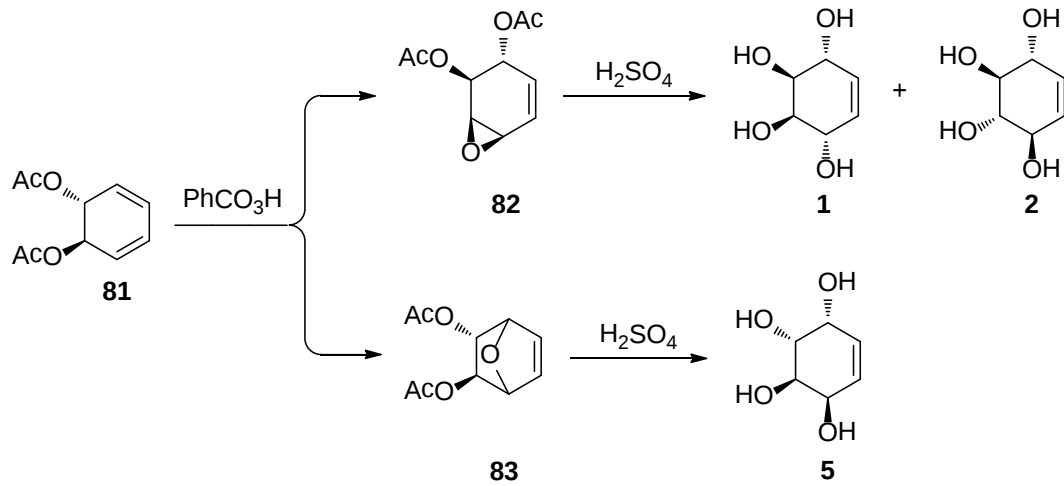


Şekil 1.14. Literatürde sentezi bilinmeyen amino- ve halosiklitoller

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Konduritol A'nın Sentezi

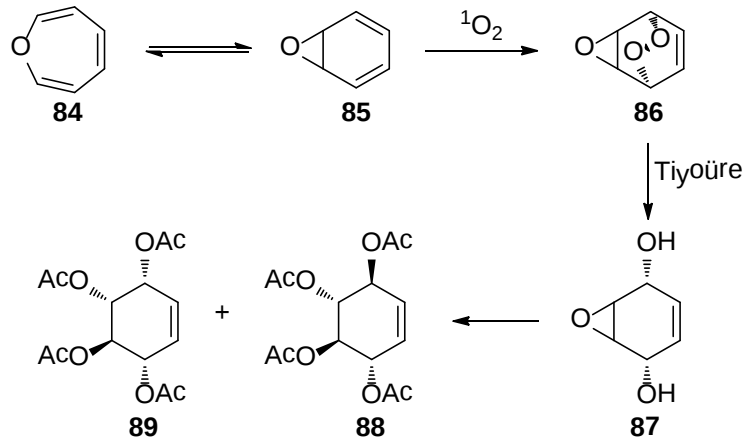
Konduritol-A (**1**)'in ilk sentezi, *trans*-diasetat **82** öncü bileşiğinden çıkılarak gerçekleştirilmiştir (Nakajima *et al.* (1957). *trans*-Diasetat **82**'nin perbenzoik asit ile epoksidasyonu sonucu **83** ve **84** bileşiklerini karışım olarak elde etmişlerdir. **83**'ün hidrolizi sonucunda konduritol-A (**1**), konduritol-B (**2**); **84**'ün hidroliziyle de konduritol-E (**5**) sentezlenmiştir (Şema 2.1).



Şema 2.1. Konduritol-A (**1**)'in sentezi

2.1.1. Konduritol B tetraasetat'ın sentezi

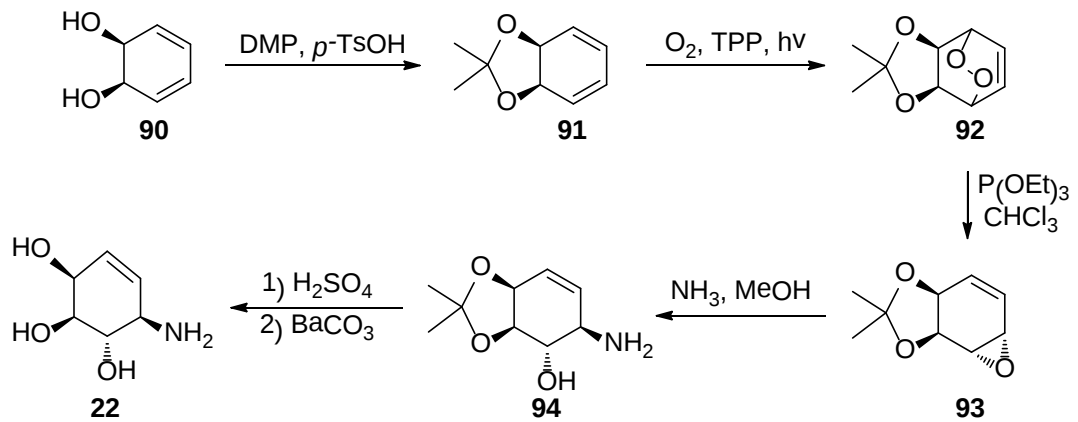
Konduritol B'nin birçok sentezi bilinmektedir. Balcı *et al.* oksepin (**84**)'den çıkarak konduritol B türevini sentezlemişlerdir. Oksepin **84**'ün fotooksijenasyonu ile oksepin endoperoksit **86**'yı ve **86**'daki peroksitlerin açılması sonucu 1,4-diol-epoksit **87**'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu ürünün hidrolizi ve asetatlarına çevrilmesiyle konduritol-B tetraasetat (**88**)'i ve konduritol-F tetraasetat (**89**)'u elde etmişlerdir (Akbulut and Balcı1988) (Şema 2.2).



Şema 2.2. Tetraasetat (88) ve (89)'un sentezi

2.2. Aminokonduritol F-4 (22)'nin Sentezi

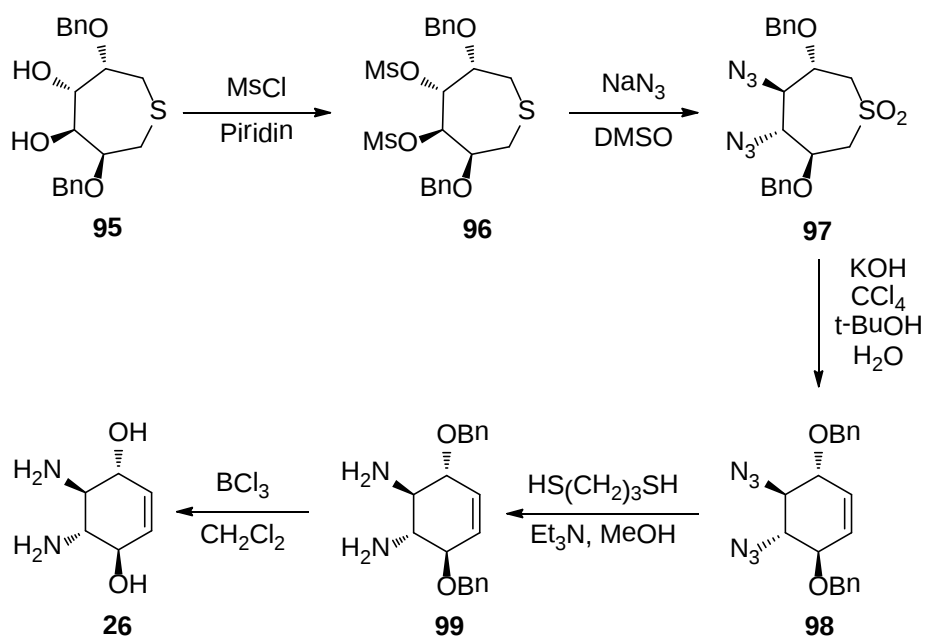
Balcı *et al.* (1994) *cis*-benzendiol **91**'den çıkarak aminokonduritol F-4 (**22**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Seçen *et al.* 1994). *cis*-Benzendiol **91** 2,2-dimetoksipropan ve *p*-toluen sülfonik asit ile muamele ederek ketal **92**'yi elde etmişlerdir. Ketal **92**'nin fotooksijenasyonu ile endoperoksit **93**'ü ve endoperoksit **93**'ün $P(OEt)_3$ ile reaksiyonundan da epoksit **94**'ü sentezlemişlerdir. Epoksit halkasının amonolizi ve ardından ketal grubunun hidrolizi sonucunda aminokonduritol F-4 (**22**)'yi sentezlemişlerdir (Şema 2.3).



Şema 2.3. Aminokonduritol F-4 (22)'nin sentezi

2.3. Diaminokonduritol 26'nın Sentezi

Ricci *et al.* (2001) D-mannitol bileşiğinden çıkarak diaminokonduritol **26** bileşiğini sentezlemişlerdir (Arcelli *et al.* 2001). Bu amaçla **96** bileşiği MsCl/Piridin ile reaksiyona sokularak ilgili dimezil **97**'yi elde etmişlerdir. Dimezil **97** önce NaN_3/DMSO ve ardından *m*-CPBA ile tepkimesi sonucunda diazid **98**'i ve diazid **98**'i bazik ortamda dibenzildiazid **99**'a dönüştürmüşlerdir. Dibenzildiazid **99**'un $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH}/\text{Et}_3\text{N}$ ile reaksiyonunu müteakip BCl_3 ile debenzilasyonu sonucunda diaminokonduritol **26**'yı sentezlemişlerdir (Şema 2.4).

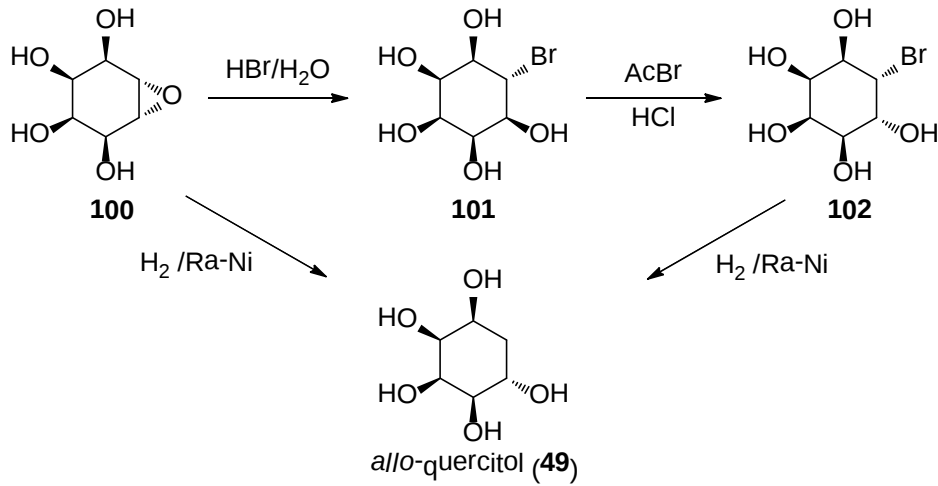


Şema 2.4. Diaminokonduritol **26**'nın sentezi

2.1.1. *allo*-Quercitol **49**'un sentezi

allo-Quercitol **49**'u elde edilmesi için yapılan sentezlerden biri de McCasland *et al.* (1968) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada konduritol-D epoksit **100**'ü hem hidrojenasyona maruz bırakarak hem de aynı epoksit **100**'ü HBr ile hidroliz ederek brompentol **101**'i elde etmişlerdir. Bu ürünün AcBr ve HCl ile muamelesinden elde

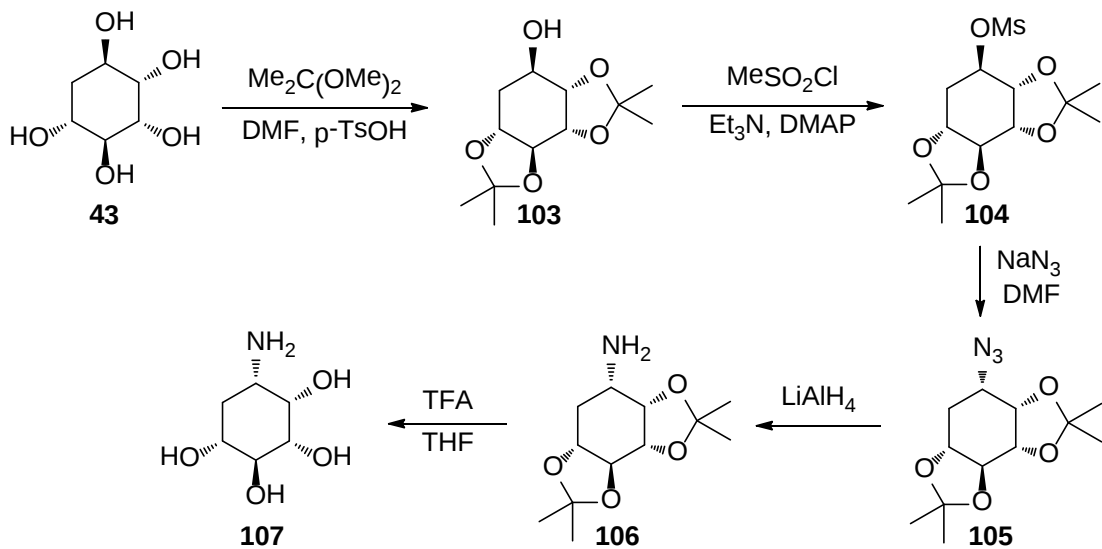
edilen **102** bileşiğinin hidrojenasyonu sonucunda *allo*-quercitol (**49**)'u sentezlemişlerdir (Şema 2.5).



Şema 2.5. *allo*-Quercitol (**49**)'un sentezi

2.1. Aminoquercitol **107**'nin Sentezi

Wacharasindhu *et al.* (2009) *proto*-quercitol **43**'den çıkarak aminoquercitol **107**'yi sentezlemişlerdir (Şema 2.6).

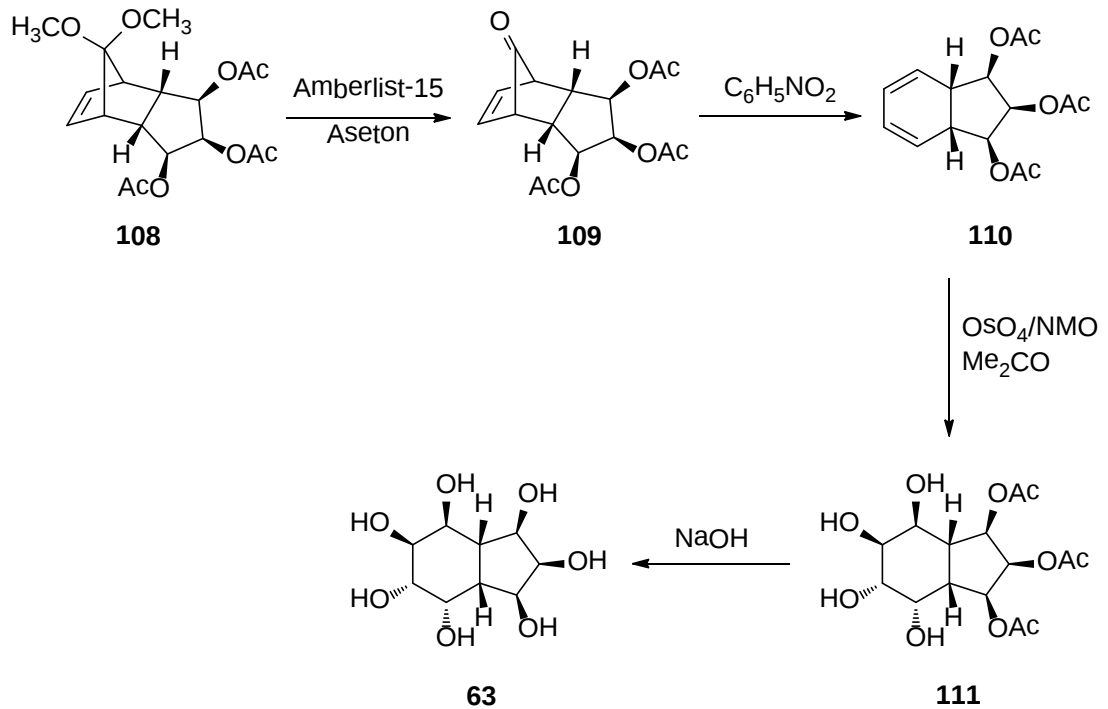


Şema 2.6. Aminoquercitol **107**'nin sentezi

proto-Quercitol **43**'ü 2,2-dimetoksipropan ve *p*-toluen sülfonik asit (*p*-TsOH) ile ilgili ketal **103**'e dönüştürmüşlerdir. **103**'de hidroksil grubunun mezilasyonu ile **104**'ü ve **104** bileşiğinin NaN₃ ile reaksiyonundan ilgili diazid **105**'i elde etmişlerdir. **106**'daki azidin indirgenmesinin ardından ketal gruplarının hidrolizi sonucunda da aminoquercitol **107**'yi sentezlemişlerdir (Şema 2.6).

2.3. Polisiklitoller

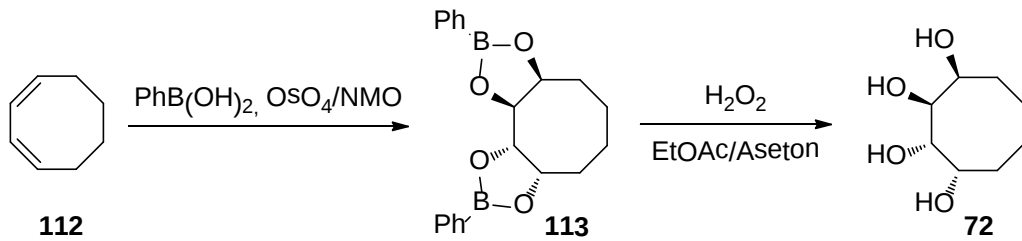
Bazı polisiklitoller, α -glukozidaz enziminin inhibitörü olarak aktivite gösterdiği için bu bileşiklerin sentezi oldukça önem arz etmektedir. Literatürde yapılan bir çalışmada dört basamakta polioli sentezlenmiştir (Mehta *et al.* 1999). **108** öncü bileşiğinin amberlist ve aseton ile reaksiyonu sonucunda bir norbornen türevi olan **109** bileşiğini elde etmişlerdir. **109** bileşiğindeki çift bağların OsO₄ ile yükseltgenmesinden tetrahidroksi-triasetat **111** bileşiğini elde etmişlerdir. Bileşikteki asetat gruplarının hidrolizi sonucunda polisiklitol **63**'ü sentezlemişlerdir (Şema 2.7).



Şema 2.7. Polisiklitol **63**'ün sentezi

2.4. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (72)'nin Sentezi

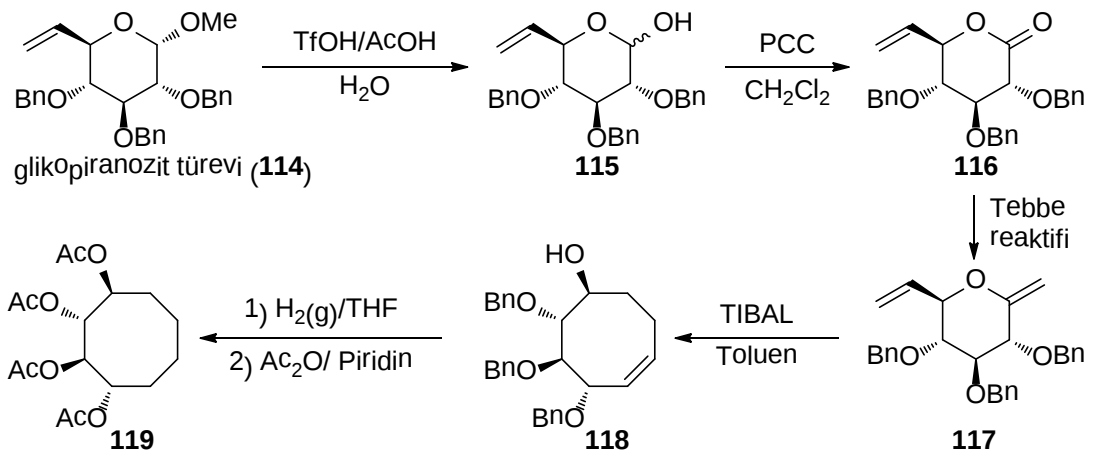
Sharpless *et al.* (1998) *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**112**)'yi kullanarak siklooktantetrol'ün ilk sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentez için fenilboronik asit kullanılarak susuz ortamda N-metilmorfolin N-oksit (NMO) ve osmiyum tetraoksit (OsO_4) ile 1,3-siklooktadien (**112**)'nin dihidroksilasyonundan (1,2/3,4)-siklooktantetrol (**72**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Gysper *et al.* 1998) (Şema 2.8).



Şema 2.8. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (**72**)'nin sentezi

2.5. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (119)'un Sentezi

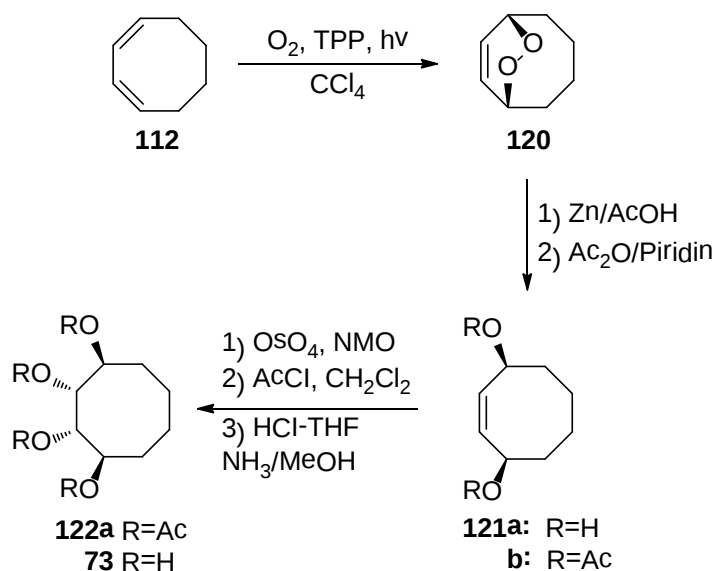
Sinay *et al.* (2001) (1,3/2,4) siklooktantetraasetat (**119**)'un sentezini şekilde görüldüğü gibi çok uzun yöntemler sonucunda gerçekleştirmişlerdir (Wang *et al.* 2001) (Şema 2.9).



Şema 2.9. (1,3/2,4)-Siklooktantetraasetat (**119**)'un sentezi

2.6. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (73)'ün Sentezi

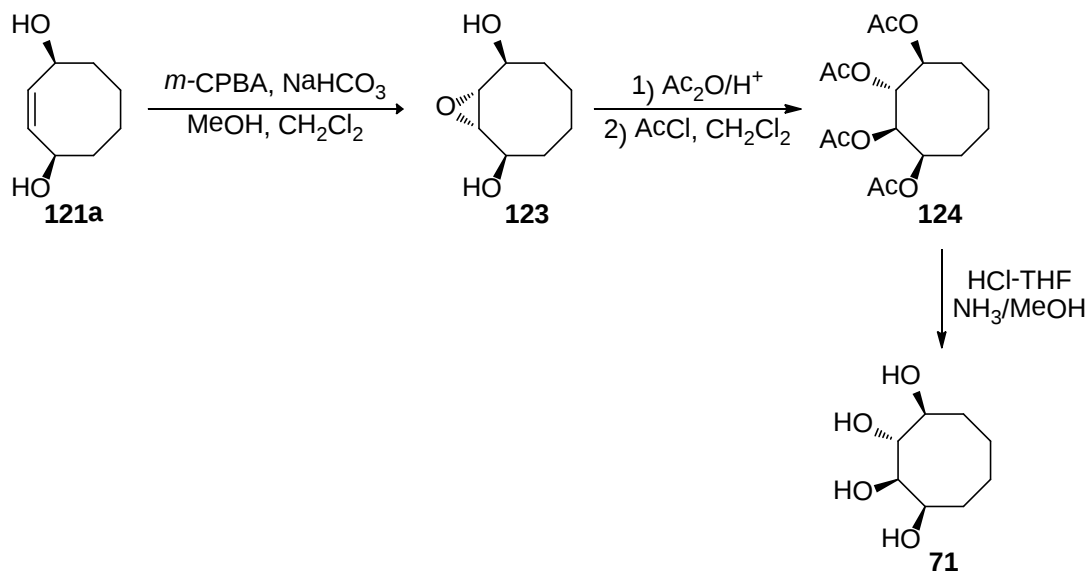
Siklooktantetrollerin bir diğer sentez yöntemi Salamcı tarafından geliştirilmiştir (Salamcı 2010). *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**112**)'nin fotooksijenasyonu sonucu elde edilen endoperoksit **120**'nin çinko ile indirgenmesi sonucu siklooktendiol **121a** sentezlenmiştir. Siklooktendiol **121a**'daki hidroksil gruplarının asetillenmesi ile **121b** sentezlenmiştir. Siklooktendiasetat'daki çift bağın OsO₄/NMO ile yükseltgenmesi ve akabinde hidroksil gruplarının asetilizasyonu ve hidrolizi sonucu (1,4/2,3)-siklooktantetrol (**73**) sentezlenmiştir (Şema 2.10).



Şema 2.10. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol (**73**)'ün sentezi

2.6. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (71)'in Sentezi

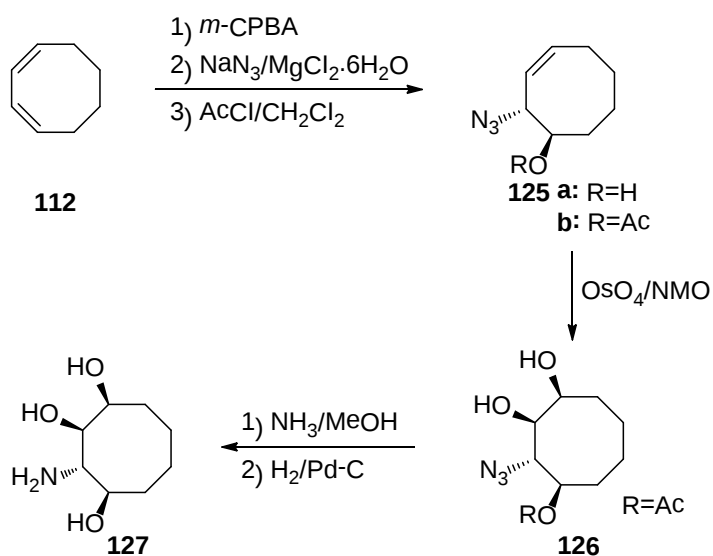
(1,2,4/3)-siklooktantetrol (**71**)'in sentezi de Salamcı tarafından geliştirilmiştir (Salamcı 2010). *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**112**)'den çıkılarak sentezlenen siklooktendiol **121a**'nın *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucu *trans*-epoksidiol **123** sentezlenmiştir. **123**'ün asetolizi ve ardından da siklooktantetraasetat **124**'ün hidrolizi ile (1,2,4/3)-siklooktantetrol (**71**) elde edilmiştir (Şema 2.11).



Şema 2.11. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (71)'in sentezi

2.7. (1,2,4/3)-3-Aminosiklooktantriol (127)'nin Sentezi

Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada, çıkış bileşiği olarak *cis,cis*-1,3-siklooktadien (112) kullanılarak yeni bir aminosiklooktantriol 127'nin sentezi gerçekleştirilmiştir.

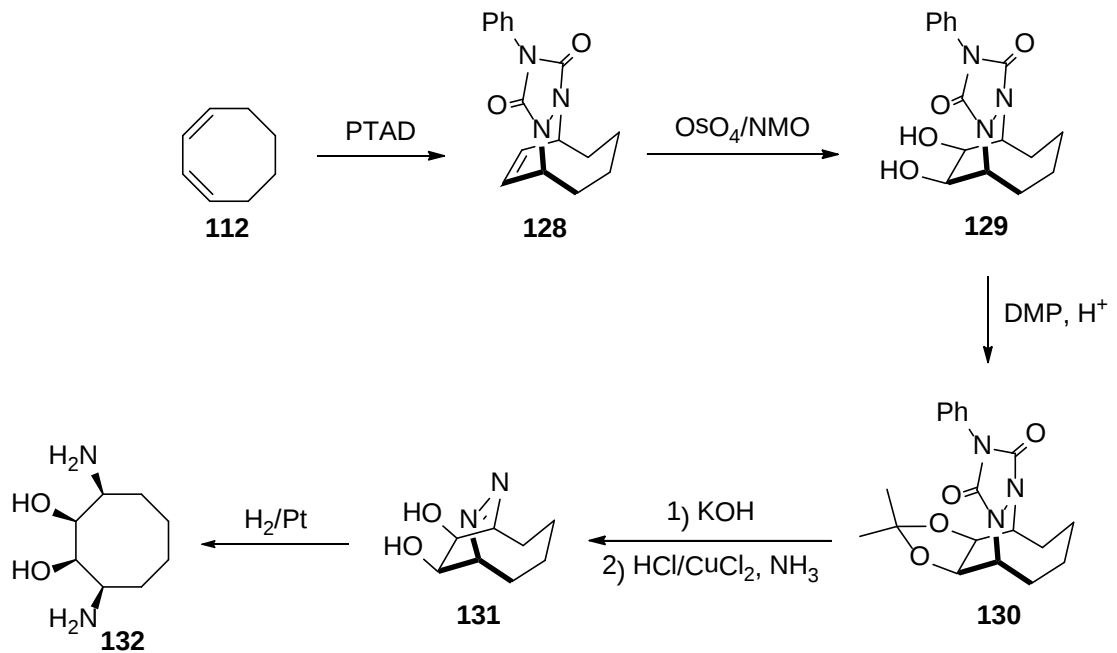


Şema 2.12. (1,2,4/3)-3-Aminosiklooktantriol (127)'nin sentezi

113 bileşiğinin *m*-CPBA ile reaksiyonundan elde edilen siklookten monoepoksit bileşiğinin NaN₃ ile açılmasının ardından asetilizasyonu sonucu azidoasetat **125b** sentezlenmiştir. Azidoasetat **125b**'deki çift bağın OsO₄/NMO ile yükseltgenmesinden tek ürün **126** elde edilmiştir. **126** Bileşiğinin amonolozini müteakip hidrojenasyonu sonucunda literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,2,4/3)-3-aminosiklooktantriol (**127**) sentezlenmiştir (Ecer 2010) (Şema 2.12).

2.8. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (**132**) Bileşiğinin Sentezi

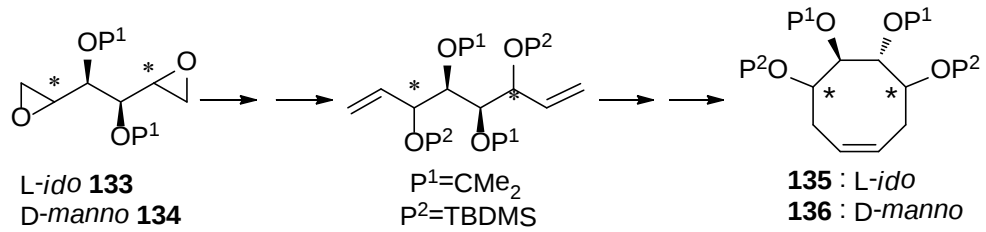
Diaminosiklooktandiollerle ilgili literatürde bilinen ilk sentez yöntemini Grabowski *et al.* (1997) *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**112**)'den çıkarak gerçekleştirmişlerdir. *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**112**)'nin 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dion (PTAD) ile reaksiyonu sonucu elde edilen **128**'in OsO₄/NMO ile yükseltgenmesi sonucu **129** bileşiğini elde etmişlerdir. Bu bileşiğin 2,2-dimetoksipropan ve kamforsülfonik asit ile reaksiyonundan ketal bileşiği **130**'u sentezlemişlerdir. **130**'un KOH ve ardından da asidik ortamda CuCl₂/NH₃ ile reaksiyonu sonucu **131**'i elde etmişlerdir. **131** bileşiğindeki azid gruplarının indirgenmesi ile diaminodiol (**132**)'yi sentezlemişlerdir (Şema 2.13).



Şema 2.13. Diaminodiol (**132**)'nin sentezi

2.9. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (144)'ün Sentezi

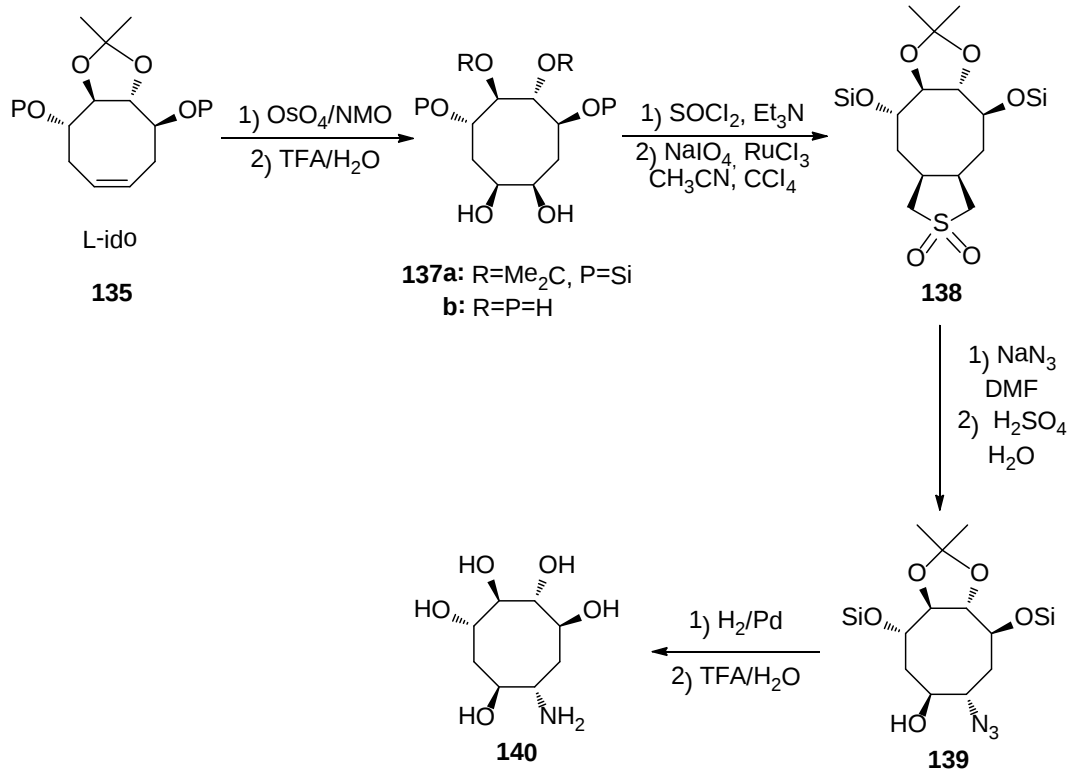
Merrer *et al.* (2002) tarafından yapılan çalışmada L-ido **133** ve D-manno **134** öncü bileşiklerinden çıkılarak çeşitli reaksiyonlar sonucunda sekiz üyeli halka içeren L-ido **135** ve D-manno **136** bileşiklerini sentezlemişlerdir (Gravier-Pelletier *et al.* 2002) (Şema 2.14).



Şema 2.14. Sekiz üyeli halka içeren L-ido **135** ve D-manno **136** bileşiklerinin sentezi

(1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**140**)'ın sentezi Andriuzzi *et al.* (2004) tarafından gerçekleştirilmiştir. **135**'den çıkılarak şekilde görüldüğü gibi çok uzun yöntemler sonucunda (1,3,6/2,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**140**)'ü sentezlemişlerdir (Şema 2.15).

(1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**140**)'ın sentezi için L-ido bileşiğinin OsO_4/NMO ile reaksiyonu sonucunda cis-diol **137b** bileşiği sentezlenmiştir. **137b** bileşiğinin $\text{SOCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ ve $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ ile reaksiyonundan siklik sülfat **138**'i elde etmişlerdir. **138** bileşiğinin NaN_3 ile reaksiyonun sonucu **139**'u sentezlemişlerdir. **139** bileşiğindeki azid grubunun hidrojenasyonu ve koruma gruplarının hidrolizi sonucunda (1,3,6/2,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**140**)'ı sentezlemişlerdir.

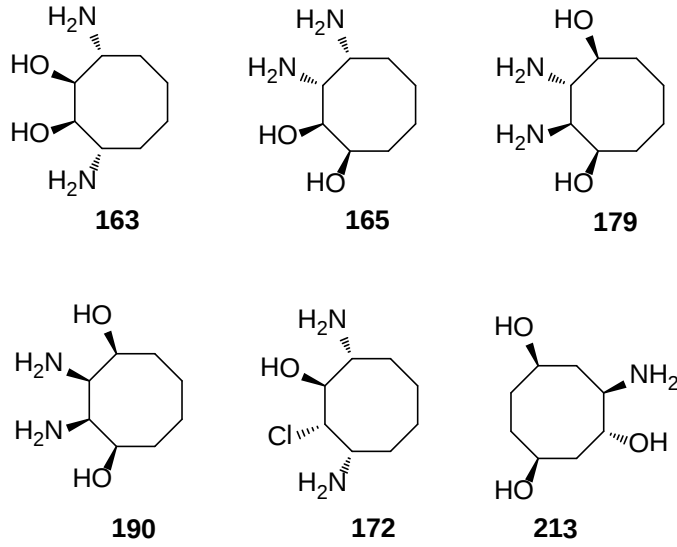


Şema 2.15. (1,3,6/2,4,7)-7-Aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**140**)'ın sentezi

2.10. Çalışmanın Amacı

Birçok polisiklitol, aminosiklitol ve türevleri; antikanser, antidiyabetik, antiviral, antitümör, α - ve β -glukozidaz enzim inhibitörü gibi birçok biyolojik aktivite göstermektedirler. Siklitoller aynı zamanda bazı doğal bileşik ve ilaçların sentezlerinde kullanılan önemli bileşiklerdir. Aminosiklitol ve türevleri, önemli RNA bölgelerini hedef alabildikleri için ilaç keşfi açısından ilginç sistemlerdir. Siklitollerin antibiyotik ve bazı metal komplekslerinin sentezinde kullanılması, aminoglukozid antibiyotikleri ve antiviral nükleozidler gibi çeşitli biyoaktif moleküllerin çekirdek birimlerini oluşturması da aminosiklitollerin önemine dikkat çekmektedir. Bazı halokonduritol türevlerinin α -glukozidlerin kovalent inhibitörü olduğu bilinmektedir. Özellikle son yıllarda halosiklitollerin AIDS tedavisinde kullanılması sentetik kimyacıların bu sahaya yönelmesini sağlamıştır. Literatürde beşli, altılı ve yedili halka içeren amino- ve halosiklitoller üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Fakat sekizli halka içeren siklitoller

üzerine yapılan çalışmalar çok azdır. Siklooktan halkasının esnek bir yapıya sahip olması ve uzaysal dağılımından dolayı enzimin aktif bölgesine uyum sağlamaktadır.



Şekil 2.1. Sentezi hedeflenen moleküller

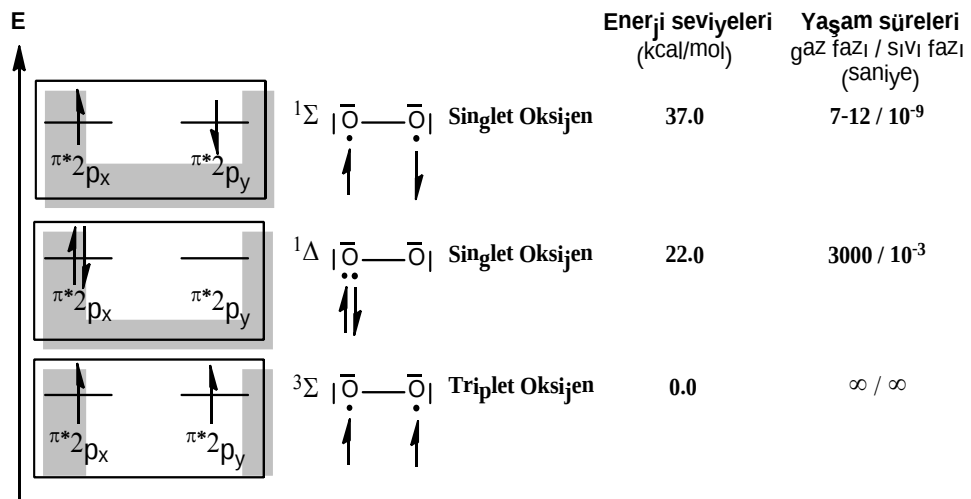
Bu tez kapsamında, biyolojik aktivite gösterebilecek ve ilaç keşfi açısından önemli olabileceğini düşündüğümüz ve literatürde sentezleri henüz bilinmeyen 1,4-diaminodiol (**163**), 3,4-diaminodiol (**165**), 2,3-diaminodiol (**179**), *syn*-2,3-diaminodiol (**190**), diaminokloralkol (**172**) ve aminotriol (**213**) bileşiklerini uygun çıkış reaktiflerinden yola çıkarak sentezlemeyi amaçladık.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. 1,4-Diaminodiol (163) ve 1,2-Diaminodiol (165)'in Sentezi

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

İlk kez 1924 yılında belirlenen singlet oksijenin kimyası 1960'lı yıllardan sonra gelişmeye başlamıştır. Singlet oksijen, yüksek enerjili oksijen molekülü olup reaktif ara ürünler sınıfına girer ve gerek kimyasal reaksiyonları, gerekse biyokimyasal transformasyonları açısından son derece önemli moleküldür. Singlet oksijen fotooksidatif şartlar altında, örneğin rose bengal ve metilen mavisi gibi ışık-uyarıcı aktifleştircilerden oksijene enerji transferi olduğu zaman oluşmaktadır. Oksijenin temel halde elektronik konfigürasyonu triplettir. Triplet oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen, moleküler oksijen gibi diradikal değildir ve birçok olefine karşı yüksek reaktivite gösterir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Oksijen molekülünün triplet ve singlet durumlarını gösteren enerji diyagramı

Singlet oksijen, temel halde bulunan triplet oksijene göre; enerji seviyesi daha yüksek ve kararsız oksijen molekülüdür. Singlet oksijen molekülünün yaşam süresi sıvı fazda molekül çarpışmalarından dolayı gaz fazına göre daha kısadır. Şekil 3.1’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 (Balcı 1982, 2009; Frimer 1984).

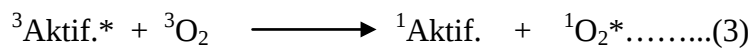
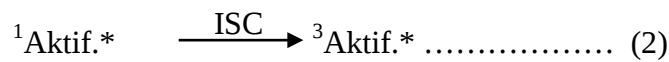
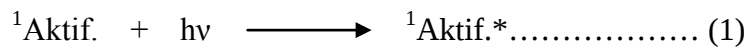
3.1.2. Singlet Oksijenin elde edilmesi

Singlet oksijen, genel olarak kimyasal ve fotouyarma yöntemleri ile elde edilmektedir.

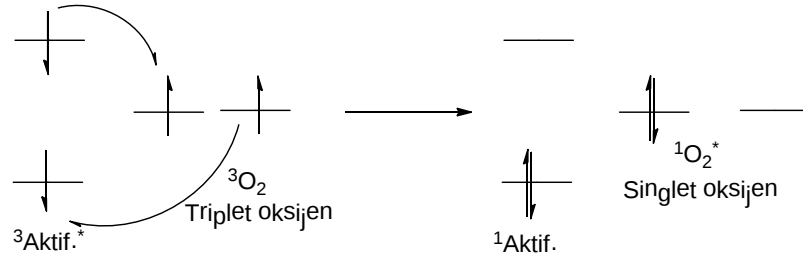
3.1.2.1. Fotouyarma yöntemi

Triplet oksijen doğrudan ışınlandırılarak singlet oksijene dönüştürülemez. Uyarılmayı yapabilmek için tetrafenilporfirin, benzofenon, eosin, metilen mavisi, rose bengal gibi aktifleştiriciler kullanılır.

Oksijen gazı aktifleştiricinin bulunduğu ortamdan geçirilirken, reaksiyon düzeneği yeterli enerjiyle ışınlandırılır. Aktifleştirici **Inter System Crossing (ISC)** ile triplete dönüşür. Uyarılmış triplet sensitizer, triplet oksijenle etkileşerek singlet oksijeni oluşturur:



Aktifleştirici bir elektron transfer ederek oksijen molekülünü radikal anyona indirgerken, kendisi radikal katyona yükseltgenir. Bazı aktifleştiriciler her iki prosesi aynı anda yaparlar (Şekil 3.2) (Stephenson et al 1980).



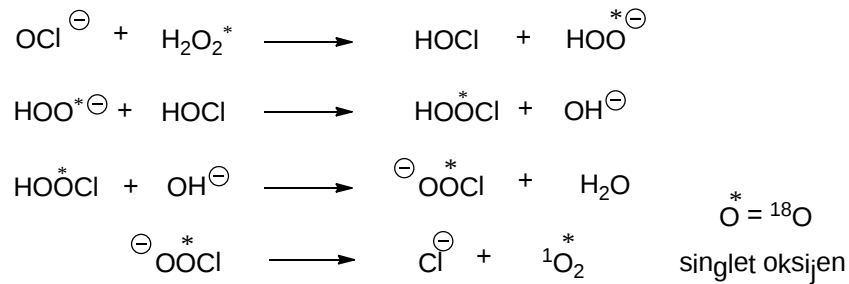
Şekil 3.2. Triplet uyarıcıdan triplet oksijene elektron transfer mekanizması

3.1.2.2. Kimyasal yöntem

Singlet oksijen oluşumu için çeşitli kimyasal yöntemler vardır. Bunlar;

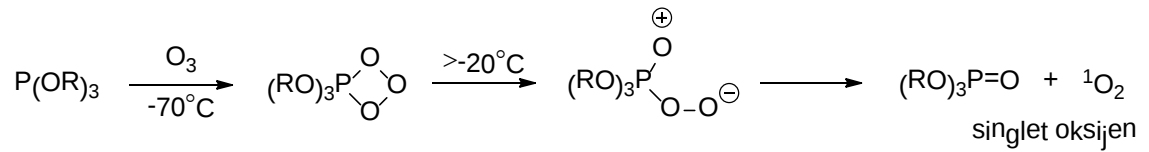
a) Hidrojen Peroksit-Hipoklorit Yöntemi

1927 yılında Malet, hidrojen peroksitin hipoklorür ile tepkimesinde kimyasal ışınlama olayının meydana geldiğini belirlemiştir (Malet *et al.* 1927). Daha sonraki yıllarda bu konu üzerine birçok çalışma yapılmıştır ve en son yapılan işaretleme deneyleri singlet oksijenin hidrojen peroksitten oluştuğunu açık olarak göstermiştir (Kahn and Kasha 1963; Foote and Wexler 1964; Balcı 1982).



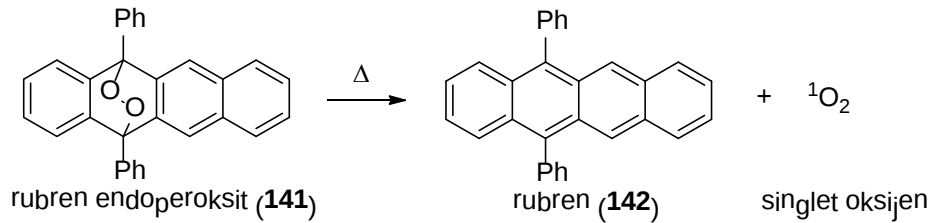
b) Fosfit-Ozon Komplekslerinin Parçalanması

Trifenilfosfit düşük sıcaklıklarda ozon ile tepkimeye girerek fosfit-ozon kompleksine dönüşür. Bu kompleksler kararlı olmayıp, -20°C 'nin üzerinde parçalanarak singlet oksijeni açığa çıkarırlar (Balcı 1982).



c) Aromatik Endoperoksitlerin Parçalanması

Bazı aromatik endoperoksitlerin parçalanarak singlet oksijene dönüştüğü, 1926 yılında Moreau tarafından saptanmıştır (Moreau *et al.* 1926).



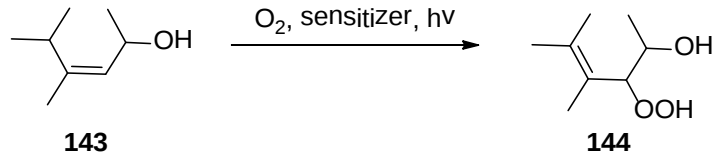
3.1.3. Singlet oksijenin tepkimeleri

Singlet oksijende elektronlar tek bir orbitalde antiparalel spin ile bulundukları için kimyasal reaksiyonlarda singlet oksijen çift bağ gibi davranarak siklokatılma tepkimesi verir. Singlet oksijenin reaksiyonları genel olarak iki grupta incelenmektedir (Balcı 1981; Balcı 2009).

3.1.3.1. En-tepkimesi

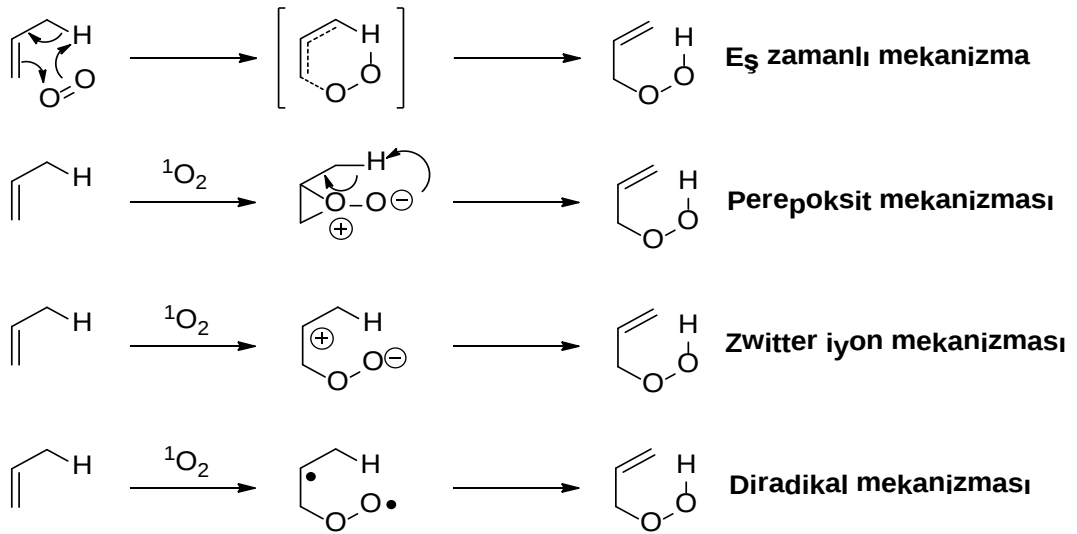
Schenck tarafından ilk kez 1953 yılında keşfedilen en-reaksiyonunda singlet oksijen α -konumunda hidrojen içeren alkenlerle doymamış hidroperoksitleri oluşturur (Schenck *et*

al. 1953). Alkol (**143**) bileşiğinin singlet oksijen ile reaksiyonu sonucu hidroperoksit **144** elde edilmiştir. Alilik konumda –OH grubu ve α - konumunda hidrojen içeren bileşiklerin singlet oksijenle en-reaksiyonu sonucunda hidroperoksit –OH grubunun olduğu taraftan katılır. (Griesbeck *et al.* 2002).



Şema 3.1. Singlet oksijenin en-tepkimesi

En-tepkimesi için önerilen mekanizmalar; eş zamanlı (concerted), perepoksit, zwitter iyon ve diradikal mekanizmalarıdır (Şema 3.2).

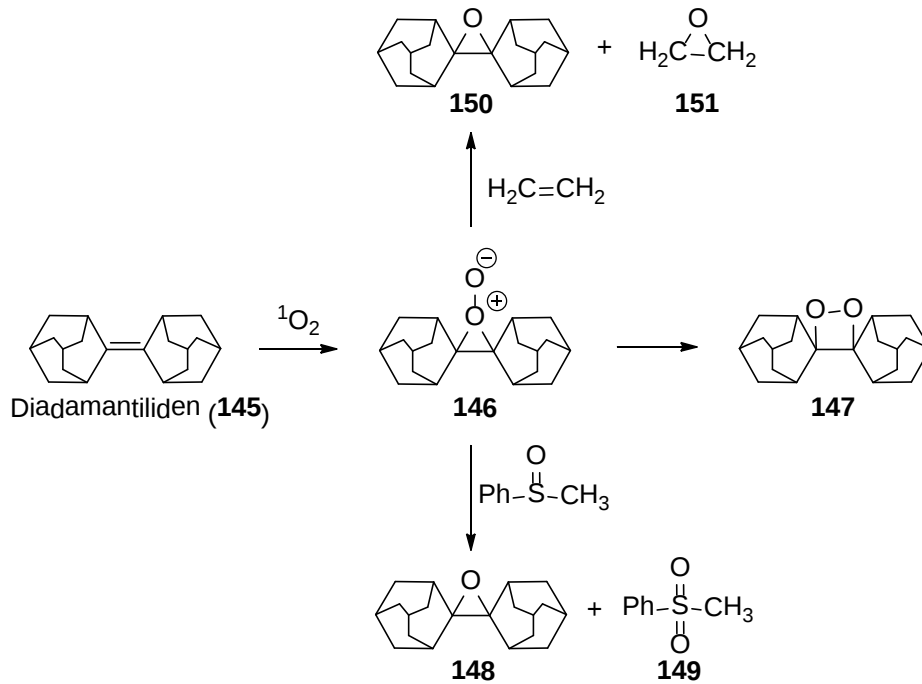


Şema 3.2. En-tepkimesi mekanizmaları

3.1.3.2. Siklokatılma tepkimeleri

a) [2+2] Siklokatılma

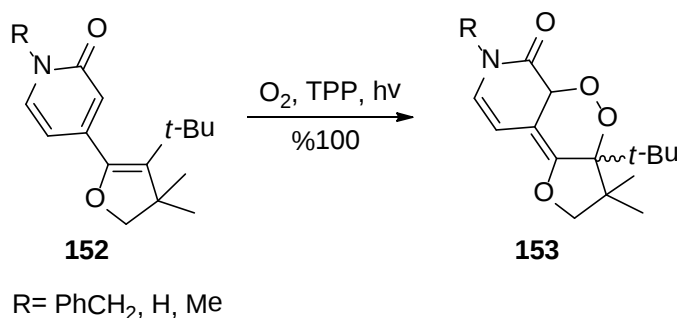
Alilik hidrojeni olmayan çift bağlar, singlet oksijenle tepkimeye girerek dioksetanları oluşturur. Diadamantilidenin singlet oksijen ile tepkimesi sonucu çok kararlı bir dioksetan oluşmaktadır. Oluşum mekanizması için, önce bir epoksiperoksitin oluştuğu ve onun düzenlenmesi sonucunda dioksetan halkasının meydana geldiği tahmin edilmektedir. Fotooksisijenasyon reaksiyonu 1:1 oranında fenilmetilsülfoksit varlığında yapıldığı zaman, dioksetanların oluşmadığı çok yüksek verimle epoksit oluştuğu gözlenmiştir. Bu bulgu, epoksi-endoperoksitin (**146**) ara ürün olarak oluştuğunu ve terminal oksijen atomunu kükürt üzerine transfer ederek oksidasyon reaksiyonunu gerçekleştirdiğini göstermektedir (Balcı 2009).



Şema 3.3. Diadamantiliden (**145**)'in [2+2] siklokatılma tepkimesi

b) [2+4] Siklokatılma (Diels-Alder)

1,3-Dienler singlet oksijenle [2+4] siklokatılma reaksiyonuna girerek doymamış 1,4-siklik endoperoksitleri oluşturur. 1,3-Dien sistemi ile singlet oksijenin reaksiyonu dioksetan oluşumu için [2+2] siklokatılma, singlet oksijen en-reaksiyonu ve [4+2] siklokatılma gibi yollar takip edilerek ilerleyebilir. Reaksiyonda singlet oksijenin katılması sterik faktör, elektronik faktör ve çözücünün yapısına bağlıdır. Ancak [4+2] siklokatılma çoğu durumda gerçekleşir ve bu reaksiyon 1,2-dioksen sisteminin sentezi için sıklıkla kullanılır. 1,3-Dien **152** bileşiğinin singlet oksijenle reaksiyonundan 1,2-dioksen **153** sentezlenmiştir (Matsumoto *et al.* 2000).

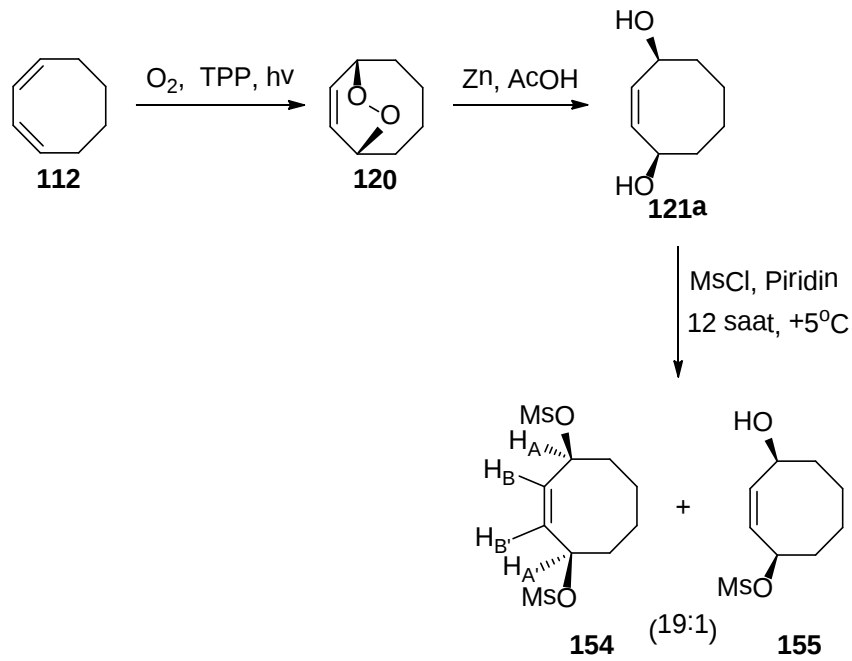


Şema 3.4. [2+4] Siklokatılma tepkimesi

3.1.4. Dimezil (**154**)'ün sentezi

cis,cis-1,3-Siklooktadien (**112**) literatürde bilinen yöntemle (Kayama *et al.* 1974; Horinaka *et al.* 1975; Trabanco *et al.* 2000; Salamcı 2010) fotooksisjenasyona tabi tutularak endoperoksit **120**'ye dönüştürüldü ve %95 verimle endoperoksit **120** saf olarak elde edildi. Endoperoksit **120**'den ilgili diol bileşiğine geçmek için mevcut oksijen-oksijen bağının indirgenmesi gerekmektedir. Bunun için **120** bileşiği 0°C'de asetik asit içinde Zn ile tepkimeye sokularak %95 verimle siklooktendiol **121a** elde edildi (Horinaka *et al.* 1975; Salamci 2010). Siklooktendiol **121a**'dan diaminosiklooktandiol bileşiklerini sentezlemek için siklooktendiol bileşiğinin mezilasyonu gerekmektedir. Bu amaçla siklooktendiol **121a** piridin içerisinde çözülerek

0°C’de metansülfonil klorür (MsCl) ile reaksiyona konuldu. Karışım +5°C’de 12 saat karıştırıldı. Burada beklenen ana ürün dimezil **154**’ün yanı sıra monomezil **155**’in (19:1) oranında oluştuğu ¹H-NMR ile tespit edildi. **154** ve **155** bileşiklerinin kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla **154** bileşiği %75 verimle saf olarak elde edildi. **155** bileşiği saf olarak elde edilemedi (Şema 3.5).

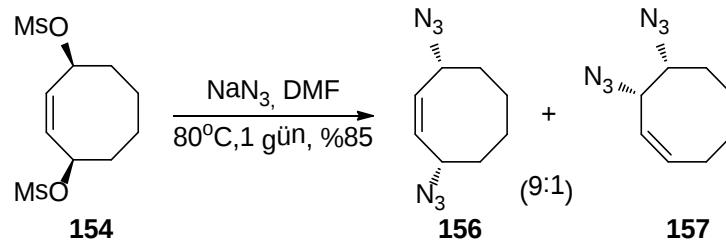


Şema 3.5. Dimezil **154**’ün sentezi

EK 1.1’de 1,4-dimezil **154**’ün ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. **154**’ün ¹H-NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=5.81-5.74$ ppm aralığında olefinik protonlar AA’BB’ sisteminin BB’ kısmına ait multiplet şeklinde rezonans olurken, $\delta=5.40-5.29$ ppm aralığında mezil grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar AA’BB’ sisteminin AA’ kısmına ait multiplet vererek rezonans olmaktadır. Mezildeki metiller $\delta=3.01$ ppm’de singlet şeklinde rezonans olurken metilenik protonlar ise $\delta=2.15-2.08$ ve $\delta=1.80-1.58$ ppm aralığında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

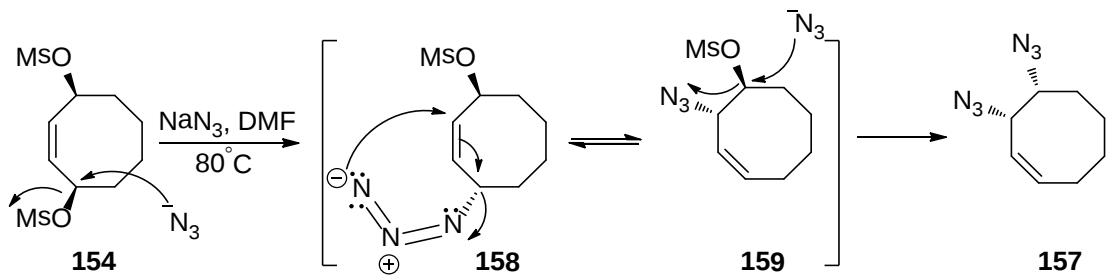
3.1.5. Dimezil (154)'den 1,4-diazid (156) ve 1,2-diazid (157)'nin sentezi

Mezil gruplarının NaN_3 ile süstitüe edilerek ilgili azid gruplarına dönüştürüldüğü bilinmektedir. Siklooktendimezil **154**'den ilgili diazid **156**'yı sentezlemek amacıyla dimezil **154** DMF'de çözüldükten sonra üzerine oda sıcaklığında NaN_3 ilave edildi ve sıcaklık 80°C çıkartıldı. Bir gün karıştırıldıktan sonra beklenen ana ürün 1,4-diazid **156**'nın yanı sıra beklenmeyen 1,2-diazid **157** (9:1) oranında oluştuğu $^1\text{H-NMR}$ ile tespit edildi. Ham ürün silikajel kolonda EtOAc: Hekzan (5:95) ile elüe edildi. Ancak 1,4-diazid **156**'nın bir kısmı saf olarak elde edildi. Fakat 1,4-diazid **156** ve 1,2-diazid **157** büyük miktarının saflaştırılması gerçekleştirilemedi (Şema 3.6).



Şema 3.6. 1,4-Diazid **156** ve 1,2-diazid **157**'nin sentezi

Literatürde alilik azidlerin [3.3]Cope düzenlenmesi bilinmekte ve birçok örnekleri bulunmaktadır (Gagneux *et al.* 1960; Göksu *et al.* 2004). 1,2-Diazid **157**'de alilik azid düzenlenmesi üzerinden oluşabilir ve düzenlenme mekanizmasını da aşağıdaki gibi öngörüyoruz (Şema 3.7).



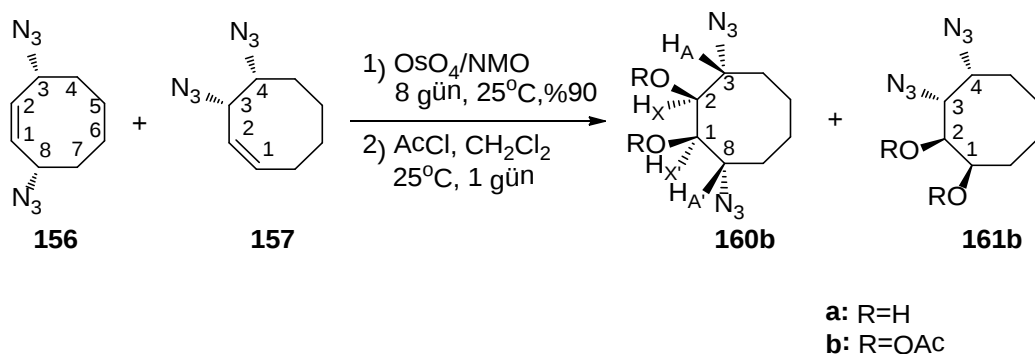
Şema 3.7. 1,2-Diazid **157**'nin oluşum mekanizması

[3.3]Cope düzenlenmesi mekanizmayla dimezil **154**, ara ürün 1,4-azidomezil **158** ve 1,2-azidomezil **159** üzerinden diazid **157**'ye dönüşmektedir (Şekil 3.8). Düzenlenme ürünü diazid **157**, 3,4-diaminodiol (**165**) sentezinde öncü bileşik olarak kullanıldı.

1,4-Diazid **156** ve 1,2-diazid **157** bileşiklerinin farklı sentez yöntemleri literatürde bilinmekte olup yapılar literatürle uyum içerisindedir (Göksu *et al.* 2004).

3.1.6. 1,4-Diazid **156** ve 1,2-diazid **157**'nin OsO₄/NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu

Diazid **156** ve **157** bileşikleri, kromatografik yöntemlerle saf olarak ayrılmadı. Bu nedenle hedef moleküllerimiz olan diaminodiol **163** ve **165** bileşiklerini sentezlemek amacıyla diazid **156** ve **157** karışım olarak OsO₄/NMO ile oksidasyona tabi tutuldu. Sonuçta diaziddiol izomer karışımı elde edildi (Ham verim: %90) ve oluşan ürünleri saflaştırmak ve yapısını karakterize etmek amacıyla karışım asetil klorür (AcCl) ile asetillendi. Asetilleme sonucunda diaziddiasetat **160b** ve **161b** bileşiklerini içeren karışım elde edildi (Ham verim: %97). Daha sonra diaziddiasetat izomer karışımı silikajel kolon kromatografisi kullanılarak etilasetat/hekzanda (5:95) ayrıldı. Birinci fraksiyonda %85 verimle **160b** ve ikinci fraksiyonda %10 verimle **161b** bileşikleri saf olarak izole edildi (Şema 3.8).



Şema 3.8. 1,4-Diaziddiasetat **160b** ve 1,2-diaziddiasetat **161b**'nin sentezi

EK 1.2'de 1,4-diaziddiasetat **160b**'nin ^1H - ve ^{13}C - NMR spektrumları görülmektedir. H-2 ve H-3 asetat grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar $\delta=5.33$ - 5.19 ppm arasında AA'XX' sistemi vererek XX' kısmına ait multiplet görülmektedir. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-3 ve H-8 protonları $\delta=3.86$ - 3.76 ppm arasında AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturarak multiplet vermektedir. Asetat grubundaki metil protonları $\delta=2.01$ ppm'de singlet, $\delta=2.05$ - 1.58 ppm arasında metilenik protonlara ait üç farklı multiplet dizisi görülmektedir.

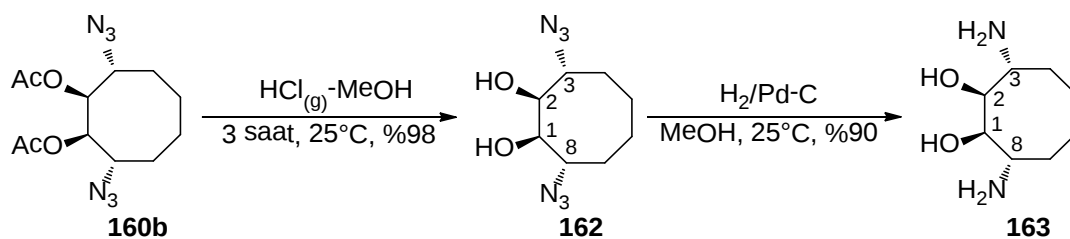
EK 1.3'de diaziddiasetat **161b**'nin ^1H - ve ^{13}C - NMR spektrumları görülmektedir. $\delta=5.22$ - 5.17 ppm arasında asetat grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar ve $\delta=4.00$ - 3.90 ppm arasında azido grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar iki ayrı multiplet sinyalleri vermektedir. $\delta=2.09$ ve $\delta=2.05$ ppm'de asetil gruplarına ait iki ayrı singlet, $\delta=1.90$ - 1.50 ppm arasında metilenik protonlara ait iki farklı multiplet sinyalleri görülmektedir.

3.1.7. 1,4-Diaziddiasetat **160b**'nin metanolizi ve 1,4-diaziddiol **162**'nin hidrojenasyonu

Diaziddiasetat **160b**'den ilgili diaminodiol **163**'ü sentezlemek için önce asetat grupları hidroliz edilmeli ve ardından azido grupları indirgenmelidir. Bu amaçla diaziddiasetat **160b**, içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ile tepkimeye sokuldu. 3 saat süren reaksiyon sonucu asetat grupları metanoliz edildi ve diaziddiol **162** %98 verimle saf olarak elde edildi (Şema 3.9). Diaziddiol **162** mutlak metanolde çözülerek Pd-C (%15) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 2 saat hidrojen gazıyla tepkimeye sokuldu. Sonuçta diaminodiol **163** %90 verimle saf olarak elde edildi (Şema 3.9).

EK 1.4'de 1,4-diaziddiol **162**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **162**'nin ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.95$ ppm'de hidroksil (-OH) protonları geniş singlet, $\delta=3.87$ - 3.81 ppm arasında alkoksi H-1 ve H-2 protonları multiplet ve $\delta=3.78$ - 3.71 ppm

arasında azido grubunun bağlı olduğu karbonlardaki H-3 ve H-8 protonları multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta=1.89-1.53$ ppm arasında metilenik protonlar multiplerler dizisi vererek rezonans olmaktadır.



Şema 3.9. Diaminodiol **163**'ün sentezi

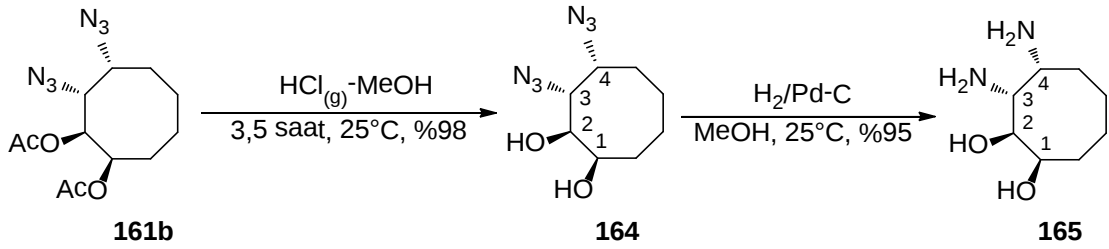
EK 1.5'de 1,4-diaminodiol **163**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **163**'ün ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=3.51-3.46$ ppm arasında alkoksi protonları AA'BB' sistemi vermekte ve BB' kısmını multipler vererek oluşturmaktadır. $\delta=2.94-2.89$ ppm arasında amino grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar AA'BB' sisteminin AA' kısmına ait multipler vererek rezonans olmaktadır. Metilenik protonlar ise $\delta=1.60-1.35$ ppm arasında multiplerler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.1.8. 1,2-Diaziddiasetat **161b**'nin metanolizi ve 1,2-diaziddiol **164**'ün hidrojenasyonu

1,2-Diaziddiasetat **161b**'de **160b**'deki gibi içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ile asetat grupları metanoliz edildi. Sonuçta diaziddiol **164** %98 verimle saf olarak elde edildi. Diaziddiol **164** metanolde çözülerek Pd-C (%15) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 2 saat hidrojenasyona tabi tutularak diaminodiol **165** %95 verimle saf olarak elde edildi (Şema 3.10).

EK 1.6'da diaziddiol **164**'ün ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=4.12-4.00$ ppm'de alkoksi grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlara ait multipler ve $\delta=3.95-3.80$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu karbondaki

protonlara ait multiplet görülmektedir. $\delta=3.00$ ppm'de $-\text{OH}$ grubuna ait broad singlet görülmektedir $\delta=2.00-1.45$ ppm'de ise metilenik protonlar multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.



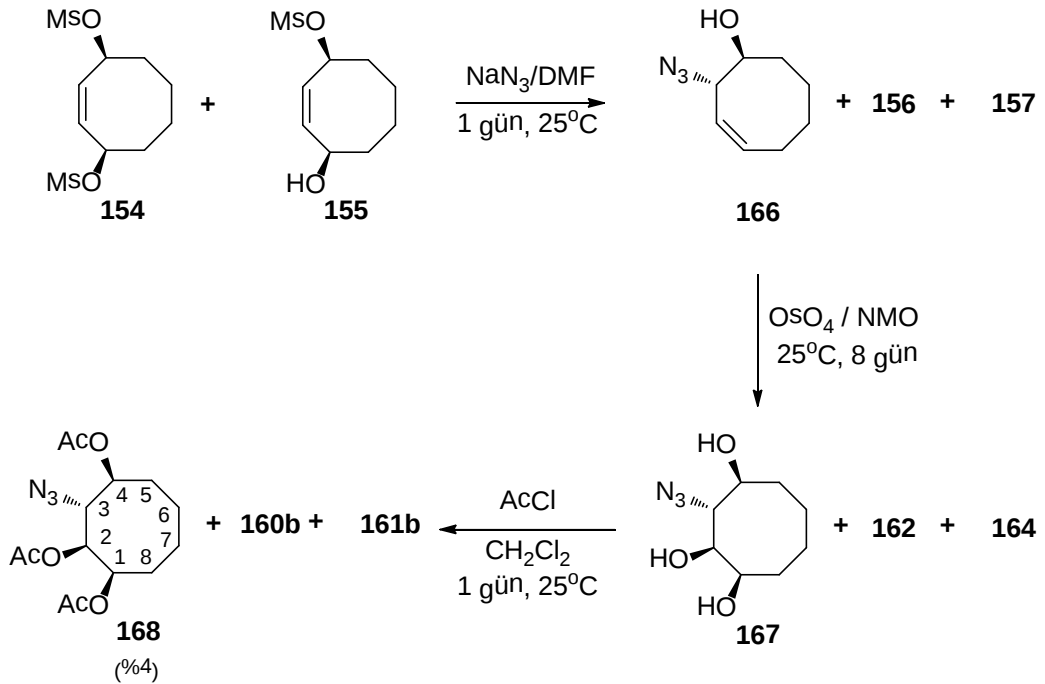
Şema 3.10. 1,2-diaminodiol **165**'in sentezi

Diaminodiol **165** molekülünün yapısı, ^1H -, ^{13}C NMR ve HMQC spektrumlarıyla aydınlatıldı. **EK 1.7**'de diaminodiol **165**'in ^1H -, ^{13}C NMR ve HMQC spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta=3.92-3.86$ 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. $\delta=3.10-2.95$ ppm'de amino grubunun bağlı olduğu karbondaki 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 $\delta=1.75-1.20$ ppm'de multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.1.9. Mezil karışımının NaN_3 ile reaksiyonu ve oluşan ürünlerin OsO_4/NMO ile oksidasyonu

154 ve **155** bileşiklerini içeren karışım DMF içerisinde NaN_3 ile reaksiyonu sonucunda 1,4-diazid **156**, 1,2-diazid **157** ve **166** (17:2:1) oranında elde edildi. Ana ürünün 1,4-

diazid **156**, ikinci ürünün 1,2-diazid **157** olduğu $^1\text{H-NMR}$ ile tespit edildi. Ancak yan ürün **166**'nın yapısı belirlenemedi. Yan ürünün yapısını tayin etmek için 1,4-diazid **156**, 1,2-diazid **157** ve **166** bileşiklerini içeren karışım N-metilmorfolin oksit (NMO) ve OsO_4 ile aseton-su içinde N_2 gazı atmosferinde 8 gün karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen ürünlerin karakterizasyonu ve kromatografik saflaştırılması için karışım CH_2Cl_2 içinde çözülüp AcCl ile muamele edilerek ilgili asetatlarına dönüştürüldü. 1,4-Diaziddiasetat **160b**, 3,4-diaziddiasetat **161b** ve azidatriasetat **168** bileşiklerini içeren karışım kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla **168** bileşiği %4 verimle sentezlenmiş oldu (Ecer 2010) (Şema 3.11).



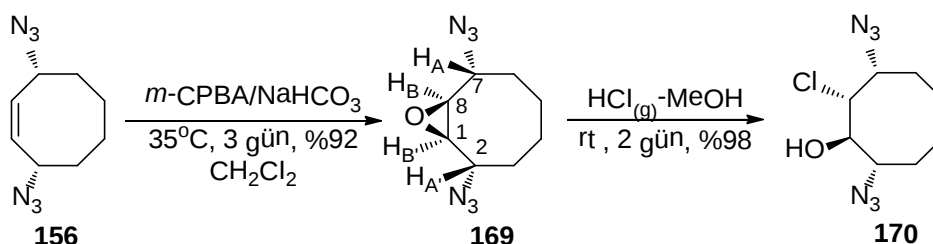
Şema 3.11. Azidotriasetat **168**'in sentezi

3.2. Diaminokloralkol (**172**)'nin Sentezi

3.2.1. Epoksidiazid (**169**)'un sentezi ve $\text{HCl}_{(\text{g})}$ -MeOH çözeltisi ile metanolizi

Hedef molekül olan diaminokloralkol **172**'yi sentezlemek amacıyla 1,4-diazid **156** CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek 35°C 'de *m*-CPBA ile epoksidasyona konuldu. Oda

sıcaklığında 3 gün karıştırıldıktan sonra % 92 verimle epoksidiazid **169** tek ürün olarak elde edildi. Epoksidiazid **169** bileşiğinden, diazidkloralkol **170** bileşiğini sentezlemek için epoksidiazid **169** HCl(g)-MeOH çözeltisi ile metanoliz edildi. Bunun için epoksidiazid **169**'un üzerine, içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldıktan sonra % 98 verimle diazidkloralkol **170** elde edildi (Şema 3.12).

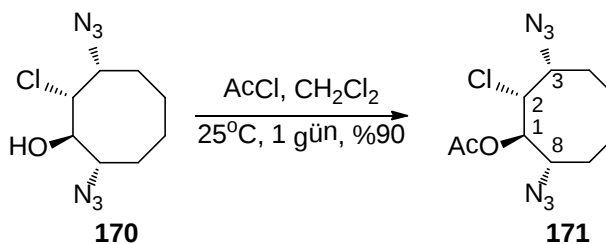


Şema 3.12. Diazidkloralkol **170**'in sentezi

EK 1.8'de epoksidiazid **169**'un ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **169**'un ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=3.37\text{-}3.29$ ppm arasında azidin bağlı olduğu karbonhaki H-2 ve H-7 protonları AA'BB' sisteminin AA' kısmına ait multipler şeklinde rezonans olurken $\delta=3.05\text{-}3.00$ ppm arasında epoksit H-1 ve H-8 protonları AA'BB' sisteminin BB' kısmına ait multipler vererek rezonans olmaktadır. Metilenik protonlar $\delta=1.98\text{-}1.48$ ppm arasında multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.2.2. Diazidkloralkol (**170**)'in asetilizasyonu

Diazidkloralkol **170**'in yapısını karakterize etmek ve aynı zamanda diaminokloralkol **172** bileşiğini sentezlemek amacıyla diazidkloralkol asetillendi. Bunun için **170** bileşiği metilenklorür içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0°C 'de asetilklorür ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı ve kristallendirme işlemi neticesinde diazidklorasetat **171** %90 verimle saf olarak elde edildi (Şema 3.13).

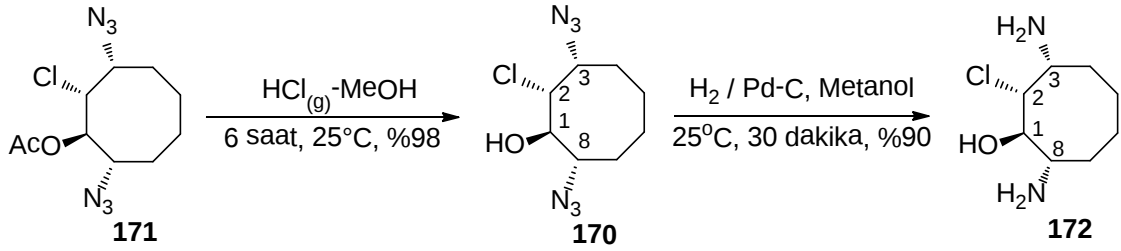


Şema 3.13. Diazidkloralkol **170**'in asetilizasyonu

EK 1.9'da diazidklorasetat (**171**)'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, asetat grubunun bağlı olduğu karbondaki H-1 protonu $\delta=5.34$ ppm'de triplet ($J_{1,8}= J_{1,2}= 8.8$ Hz,) olarak rezonans olmaktadır. Klorun bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu $\delta=4.28$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{1,2}= 8.8$ Hz, $J_{2,3}= 2.2$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. H-2 protonuna ait küçük etkileşme sabiti ($J=2.2$ Hz) azido grubunun bağlı olduğu H-3 protonu ile *cis*-etkileşmesinin olduğunu göstermektedir. H-2 protonuna ait büyük etkileşme sabiti ($J= 8.8$ Hz) asetoksi H-1 protonu ile *trans*-konumda olduğunu göstermektedir. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-3 protonu $\delta=3.91$ ppm'de dubletin triplet ($J= 9.1$, $J= 2.8$ Hz), azidin bağlı olduğu karbondaki H-8 protonu $\delta=3.64$ ppm'de dubletin dubletinin dubleti ($J= 10.9$, $J_{1,8}= 8.8$, $J=3.7$ Hz), asetattaki metil protonları $\delta=2.19$ - 2.15 ppm arasında multiplet olarak, metilenik protonlar ise $\delta=1.96$ - 1.44 ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.2.3. Diazidklorasetat **171**'in $\text{HCl}_{(\text{g})}$ -MeOH çözeltisi ile metanolizi ve diazidkloralkol **170**'in hidrojenasyonu

Diazidklorasetat **171**'in üzerine, içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran metanol çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 6 saat süren reaksiyonu sonucu, asetat gruplarının metanoliz ile diazidkloralkol **170** bileşiği %98 verimle saf olarak elde edildi. Diaminokloralkol **172**'nin sentezi için **170**'in hidrojenasyonu gerekiyordu. Bu nedenle diazidkloralkol **170** metanolde çözülerek Pd-C (%15) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 2 saat hidrojen gazı ile tepkimeye sokuldu. Çözücünün uzaklaştırılması sonucunda diaminokloralkol **172** %90 verimle elde edildi (Şema 3.14).



Şema 3.14. Diaminokloralkol **172**'nin sentezi

EK 1.10'da **170**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **170**'in ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=4.31\text{-}4.26$ ppm arasında klorun bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu multipler şeklinde rezonans olurken $\delta=4.05\text{-}3.95$ ppm arasında azidlerin bağlı olduğu karbonlardaki H-3 ve H-8 protonları multipler vererek rezonans olmaktadır. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki H-1 protonu $\delta=3.68\text{-}3.60$ ppm arasında multipler olarak rezonans olurken, $\delta=3.00\text{-}2.80$ ppm'de hidroksil protonu geniş singlet olarak, metilenik protonlar $\delta=2.15\text{-}2.00$ ppm, $\delta=1.95\text{-}1.70$ ppm ve $\delta=1.68\text{-}1.50$ ppm arasında multiplerler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

EK 1.11'de diaminokloralkol (**172**)'nin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde klorun bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu $\delta=4.10$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{1,2}=8.7$ Hz, $J_{1,8}=2.6$ Hz,) olarak rezonans olmaktadır. Alkoksil H-1 protonu $\delta=3.76$ ppm'de triplet ($J=8.9$ Hz) olarak, amino gruplarının bağlı olduğu karbondaki H-3 protonu $\delta=3.38$ ppm'de dubletin triplet ($J=9.3$, $J=2.5$ Hz) olarak, H-8 protonu $\delta=3.00\text{-}2.90$ ppm arasında multipler olarak, metilenik protonlar ise $\delta=1.96\text{-}1.40$ ppm arasında multiplerler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

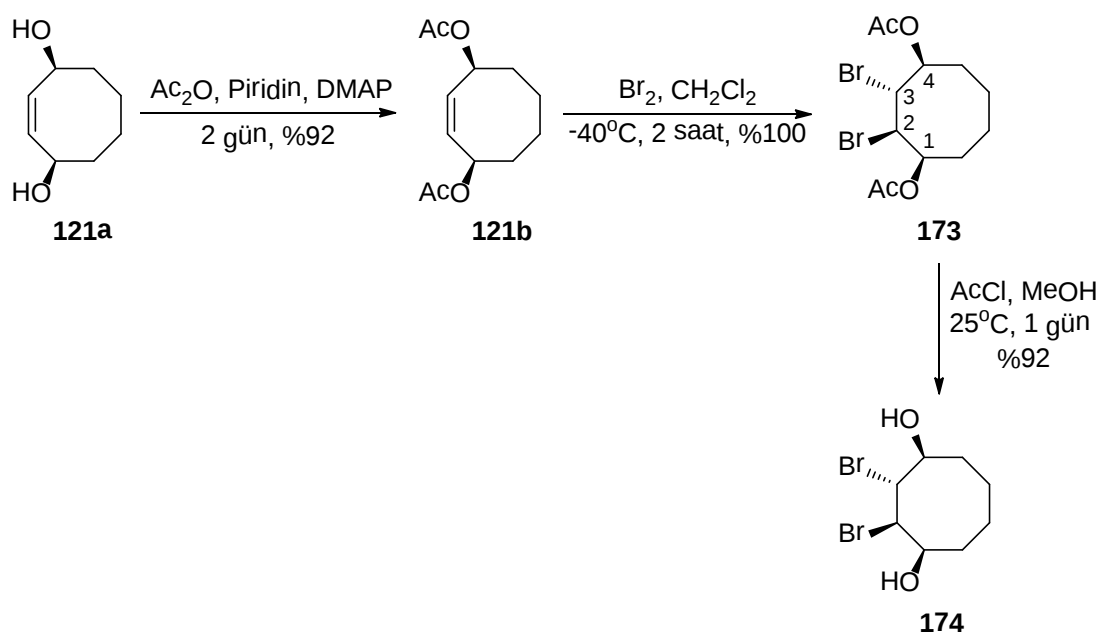
3.3. (1,4/2,3)-2,3-Diaminosiklooktandiol **179**'un Sentezi

3.3.1. Diasetat **121b**'nin brominasyonu ve dibromdiol **155**'in sentezi

1,4-Diol **121a** piridinde asetik anhidrit ve DMAP (kat.) ile asetillenerek öncü bileşik diasetat literatürde bilinen yöntemle göre sentezlendi (Backvall *et al.* 1984; Salamci

2010). Sentezini hedeflediğimiz diaminodiol **179** için diasetat **121b** bileşiğinin brominasyonu gerekiyordu. Diasetat **121b** bileşiğini diasetatdibrom **173** bileşiğine çevirmemizdeki amacımız, brom gruplarının yerdeğiştirme reaksiyonlarına olanak tanımasıdır. Bundan dolayı diasetat **121b** CH_2Cl_2 'de çözünerek sıvı azot ile -40°C 'ye soğutuldu. CH_2Cl_2 ile karıştırılarak hazırlanan Br_2 çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla verildi. İki saat sonra reaksiyon tamamlandı ve çözücünün uzaklaştırılmasıyla diasetatdibrom **173** kantitatif verimle elde edildi. Diasetatdibrom **173** mutlak metanolde çözülerek 0°C 'de damla damla AcCl ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu *trans* esterleşme reaksiyonu sonucunda saf olarak dibromdiol **174** %92 verimle elde edildi (Şema 3.15).

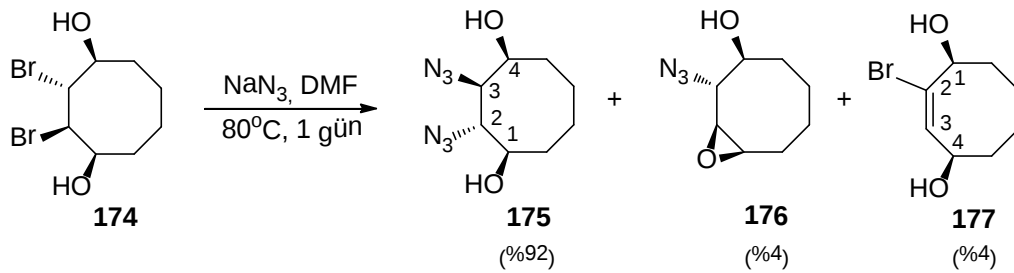
EK 1.12'de diasetatdibrom (**173**)'ün ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman asetatın bağlı olduğu karbonlardaki H-1 ve H-4 protonları $\delta=5.36$ - 5.29 ppm'de multipler olarak, bromun bağlı olduğu karbonlardaki H-2 ve H-3 protonları $\delta=4.69$ - 4.64 ppm aralığında multipler olarak, asetat grubundaki metil protonlarının da $\delta=2.08$ ppm'de ve $\delta=2.07$ ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Metilenik protonların da $\delta=2.40$ - 1.60 ppm'de multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.



Şema 3.15. Dibromdiol **174**'ün sentezi

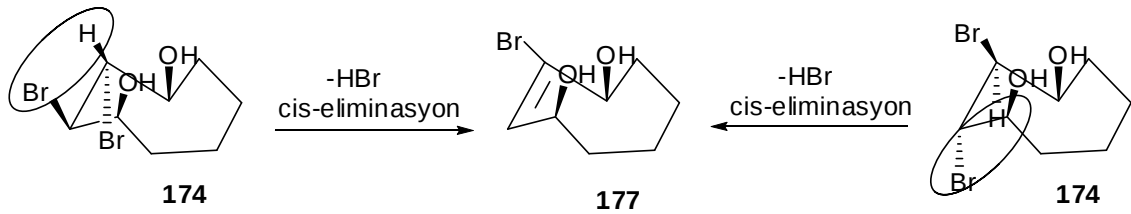
3.3.2. Dibromdiol 174'ün NaN_3 ile reaksiyonu

Dibromdiol **174**'den hedef molekül olan diaminodiol **179** bileşiğini sentezlemek için ilk önce dibromdiol bileşiğindeki bromların azid ile yer değiştirmesi gerekir. Bu amaçla dibromdiol **174** DMF içerisinde çözülerek NaN_3 ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı 80°C 'de 1 gün karıştırıldıktan sonra beklenen diaziddiol **175**'in (ana ürün) yanı sıra azidoalkolepoksit **176** ve bromdiol **177** bileşiklerinin oluştuğu ^1H -NMR ile tespit edildi. Elde edilen ürün karışımı kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla **175** bileşiği %92 verimle, **176** bileşiği %4 verimle ve bromdiol **177** %4 verimle sentezlenmiş oldu (Şema 3.16).



Şema 3.16. Dibromdiol **174**'ün NaN_3 ile reaksiyonu

Dibromdiol **174**'ün NaN_3 ile reaksiyonundan beklenmeyen bromdiol **177**, dibrom **174**'den HBr 'in *cis*-eliminasyonu sonucu oluştuğunu öngörmekteyiz (Şema 3.17).



Şema 3.17. Bromdiol **177**'nin oluşum mekanizması

EK 1.13'de diaziddiol (**175**)'in ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alkoksi gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki H-1 ve H-4 protonları $\delta=3.93$ - 3.86 ppm aralığında multiyet

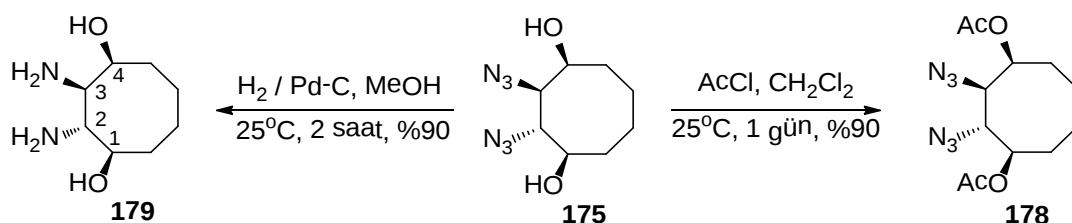
olarak rezonans olmaktadır. Azidlerin bağlı olduğu karbonlardaki H-2 ve H-3 protonları sırasıyla $\delta=3.80-3.77$ ppm arasında multiplet olarak, hidroksil protonu $\delta=2.26-2.40$ ppm arasında multiplet olarak, metilenik protonlar ise $\delta=1.96-1.50$ ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

Azidepoksit **176**, grubumuz tarafından daha önce farklı yöntemlerle sentezlenmiştir (Ecer 2010).

EK 1.14'de bromdiol (**177**)'nin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve HMQC spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman olefinik H-3 protonu $\delta=6.13$ ppm'de dublet ($J=6.9$ Hz), H₁ ve H₄ protonları $\delta=4.60-4.50$ ppm arasında multiplet, metilenik ve hidroksil protonları $\delta=2.14-1.36$ ppm arasında multiplet olarak rezonans olur.

3.3.3. Diaziddiol (**175**)'in asetilizasyonu ve hidrojenasyonu

Diaziddiol **175**'in yapısını karakterize etmek amacıyla diaziddiol **175** asetilizasyona tabi tutuldu. Bunun için diaziddiol **175** CH_2Cl_2 içinde çözülüp AcCl ile muamele edilerek ilgili asetatına dönüştürüldü. Diaziddiasetat **178** bileşiği %90 verimle sentezlenmiş oldu. Diaminodiol **179**'un sentezi için **175**'in hidrojenasyonu gerekiyordu. Bu nedenle diaziddiol **175** Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutuldu. Hidrojenasyon sonucunda diaminodiol **179** %90 verimle elde edildi (Şema 3.18).



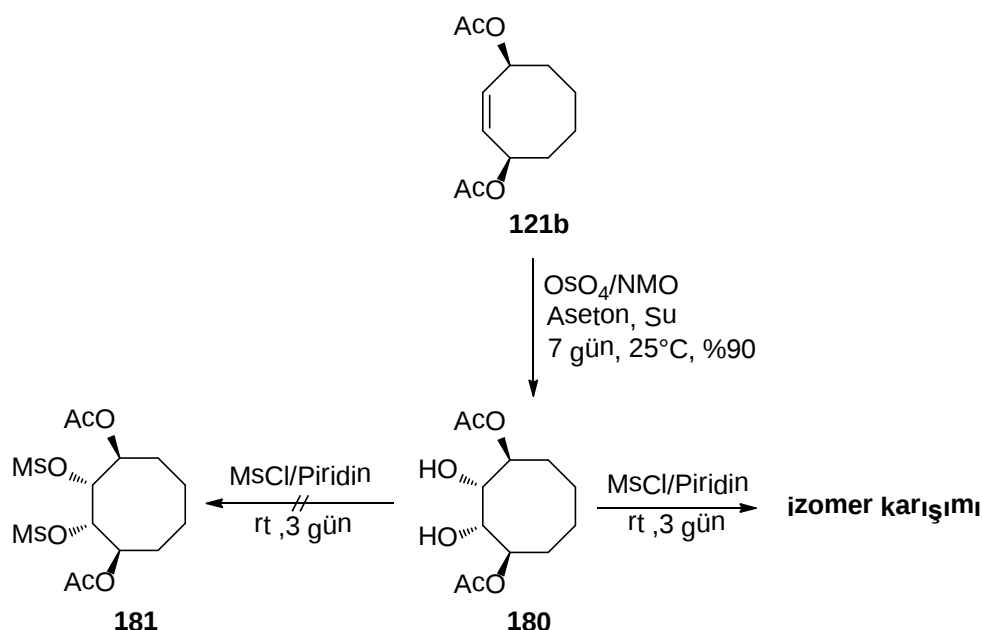
Şema 3.18. Diaminodiol **179**'un sentezi

EK 1.15'de 2,3-diaminodiol (**179**)'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman alkoksi H-1 ve H-4 protonları $\delta=3.68\text{-}3.63$ ppm arasında multiplet, amino grubunun bağlı olduğu karbondaki H-2 ve H-3 protonları $\delta=2.95\text{-}2.90$ ppm arasında multiplet ve metilenik protonlar $\delta=1.98\text{-}1.24$ ppm arasında multiplet dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.4. Aminotriol 193'ün Sentezi

3.4.1. Diasetatdiol 180'nin mezilasyonu

Diasetat **121b** bileşiğinin OsO_4/NMO ile oksitlenerek literatürde bilinen dioldiasetat **180** elde edildi (Salamcı 2010). Sentezini hedeflediğimiz bir diğer molekül **190** için 1,4-diasetatdiol **180** bileşiğinin mezilasyonu gerekiyordu.



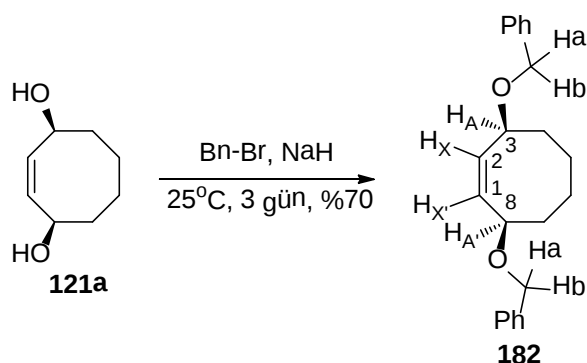
Şema 3.19. Diasetatdiol **180**'nin mezilasyonu

Burada diasetatdiol **180** bileşiğini diasetatdimezil **181** bileşiğine çevirmemizdeki amaç, mezil gruplarının nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarına olanak tanınmasıdır. Böylece

daha sonraki kademede azid ile yer değiştirme sağlanacak ve hedeflenen bileşiği elde etmemiz kolaylaşacaktı. Bu amaçla diasetatdiol **180** bileşiğindeki hidroksil grupları MsCl/Piridin ile mezilasyona tabi tutuldu. Fakat reaksiyon sonucunda izomer karışımı elde edildi. Birden fazla ürünün oluşması, asetat gruplarının komşu grup etkisinden kaynaklanmaktadır (şema 3.19).

3.4.2. Siklooktendiol **121a**'nın benzilasyonu

Hedeflediğimiz bileşiği (**190**), 1,4-diasetat **121b** bileşiğini kullanarak sentezleyemedik. Bundan dolayı yöntemimizi değiştirdik ve komşu grup etkisini ortadan kaldırmak amacıyla hidroksil grupları benzille korundu. Bunun için 1,4-diol **121a**, DMF'de zlerek Bn-Br ve NaH ile muamele edildi. 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra %70 verimle dibenzil **182** elde edildi (şema 3.20).



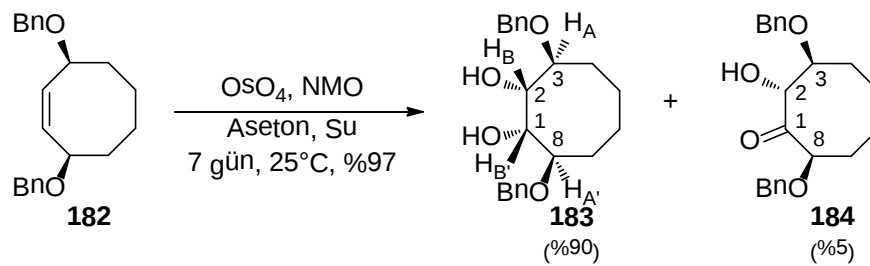
şema 3.20. Siklooktendiol **122a**'nın benzilasyonu

EK 1.16'da 1,4-dibenzil **182**'nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **182**'nin ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=7.44\text{-}7.31$ ppm arasında benzil grubunun aromatik protonlar, $\delta=5.81\text{-}5.73$ ppm arasında olefinik protonlar AA'XX' sisteminin XX' kısmına ait multipler şeklinde rezonans olurken $\delta=4.22\text{-}4.11$ ppm arasında benziloksi protonları AA'XX' sisteminin AA' kısmına ait multipler vererek rezonans olmaktadır. Benzilin metilenik protonlarından Ha $\delta=4.67$ ppm'de AB sisteminin A kısmını oluşturup dublet ($J=11.9$ Hz) şeklinde rezonans olurken, Hb protonu $\delta=4.46$

ppm’de AB sisteminin B kısmını oluşturur ve dublet ($J=11.9$ Hz) olarak rezonans olur. Metilenik protonlar ise $\delta=2.11-1.93$ ve $\delta=1.66-1.42$ ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.4.3. Dibenzil **182**’nin OsO₄/NMO ile reaksiyonu

Dibenzil **182**’den 1,4-dibenzildiol **183**’ü sentezlemek için 2,3-konumuna *cis*-diol takılması gerekir. Bu amaçla dibenzil **182**’deki çift bağ OsO₄/NMO ile oksitlendi. Oluşan ürün karışımının kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla **183** bileşiği %90 verimle ve **184** bileşiği %5 verimle sentezlenmiş oldu (Şema 3.21).



Şema 3.21. Dibenzil **182**’nin OsO₄/NMO ile reaksiyonu

EK 1.17’de dibenzildiol (**183**)’ün ¹H-NMR spektrumu incelendiği zaman benzil grubunun aromatik protonları $\delta=7.36-7.25$ ppm arasında multiplet, benzilin metilenik protonlarından H_a $\delta=4.66$ ppm’de AB sisteminin A kısmını oluşturup, dublet ($J=11.6$ Hz) şeklinde rezonans olurken, H_b protonu $\delta=4.50$ ppm’de AB sisteminin B kısmını oluşturur ve dublet ($J=11.6$ Hz) olarak rezonans olur. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbondaki H-1 ve H-2 protonları $\delta=4.02-3.98$ ppm arasında AA’BB’ sistemi vererek BB’ kısmına ait multiplet görülmektedir. Benzil grubunun bağlı olduğu karbondaki H-3 ve H-8 protonları $\delta=3.68-3.63$ ppm arasında AA’BB’ sisteminin AA’ kısmını oluşturarak multiplet vermektedir. Hidroksil protonları $\delta=2.82-2.80$ ppm arasında geniş singlet verdiği görülmektedir. Metilenik protonlar ise $\delta=1.97-1.47$ ppm arasında multiplet dizisi olarak rezonans olmaktadır.

EK 1.17'de dibenzildiöl (**183**)'ün HMQC ve COSY spektrumları görölmektedir.

HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence), 2D NMR'da uygulanan heteronükleer korrelasyon tekniklerinden biridir (Balcı 2009). Bu teknik kullanılarak dibenzildiöl **183**'de protonların doğrudan bağılı oldukları karbon atomları belirlendi. HMQC spektrumu, NMR'da rezonans olan protonların tek bağ üzerinden hangi karbon atomlarına bağılı olduğunu gösterir. HMQC spektrumunda X ekseninde proton NMR, Y ekseninde ise karbon NMR bulunmaktadır. X eksenini ile Y eksenini arasında kalan alanda ise çapraz pikler bulunmaktadır. Proton NMR'da rezonans olan protonların tek bağ üzerinden hangi karbon atomlarına bağılı 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 bağılı olmadığını gösterir.
- b) Tek bir çapraz pikin olması: Sinyali oluşturan karbon atomuna proton ya da protonların bağılı olduğunu gösterir. Karbon atomuna bağılı 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 bağılı olan proton sayısı ikidir ve bu protonlar diastereotop protonlardır.

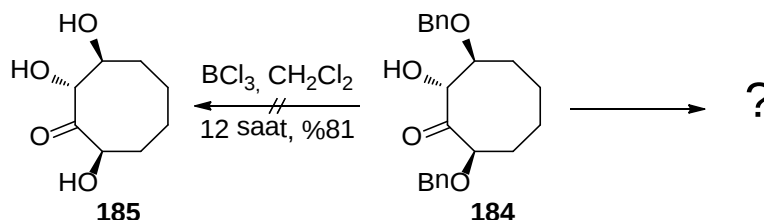
COSY (Homonükleer Korrelasyon Spektroskopisi) deneyinde etkileşen çekirdekler protonlardır. Bu ölçüm aracılığı ile iki proton arasında herhangi bir etkileşmenin olup olmadığı belirlenir. COSY spektrumu ile molekülde bulunan tüm protonlar arasında var olan spin-spin etkileşimleri açık olarak ortaya konur (Balcı 2009).

EK 1.18'de dibenzilhidroksiketon (**184**)'ün ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HMQC spektrumları bulunmaktadır. ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman benzil grubunun aromatik protonları $\delta=7.40\text{-}7.28$ ppm arasında multiplet, H-2 protonu $\delta=4.95\text{-}4.91$ ppm arasında multiplet, benzilin metilenik protonları $\delta=4.71\text{-}4.65$ ppm arasında multiplet diğer benzilin metilenik protonlarından Ha $\delta=4.57$ ppm'de AB sisteminin A

kısmını oluşturup dublet ($J=11.8$ Hz) şeklinde rezonans olurken, Hb protonu $\delta=4.48$ ppm'de AB sisteminin B kısmını oluşturur ve dublet ($J=11.8$ Hz) olarak rezonans olur. H-8 protonu $\delta=3.97$ ppm'de dubletin dubleti ($J=8.4$ Hz, $J=3.3$ Hz) ve H-3 protonu $\delta=3.33-3.27$ ppm arasında multiplet olarak, hidroksi protonu $\delta=2.98$ ppm'de dublet ($J=5.9$ Hz) olarak, metilenik protonlar $\delta=2.20-1.50$ ppm'de multipletler dizisi vererek rezonans olduğu görülmektedir.

3.4.4. Dibenzilhidroksiketon (184)'ün debenzilasyonu

Yan ürün olarak oluşan dibenzilhidroksiketon **184**'deki benzil gruplarının uzaklaştırılması amacıyla dibenzilhidroksiketon **184** metilenklorür içerisinde çözülüp -78°C'de BCl_3 (Arcelli *et al.* 2001) ile muamele edilerek 0°C'de 10 saat karıştırıldıktan sonra beklenen trihidroksiketon **185** bileşiği yerine yapısını henüz belirleyemediğimiz bir bileşik elde edildi (Şema 3.22).

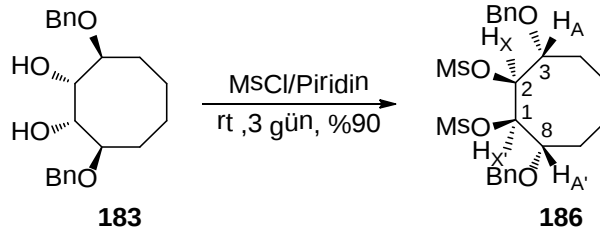


Şema 3.22. Dibenzilhidroksiketon **184**'ün debenzilasyonu

EK 1.19'da dibenzilhidroksiketon bileşiğinin debenzilasyonu sonucu yapısını henüz belirleyemediğimiz bileşiğin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMQC spektrumları bulunmaktadır.

3.4.5. Dibenzildimezil **186**'nın sentezi ve statik NMR spektrumunun analizi

1,4-Dibenzildimezil (**186**)'yı sentezlemek amacıyla, 1,4-dibenzildiöl (**183**) bileşiği hidroksil grupları MsCl /piridin ile mezillenerek 1,4-dibenzildimezil **186** %90 verimle elde edildi (Şema 3.23).

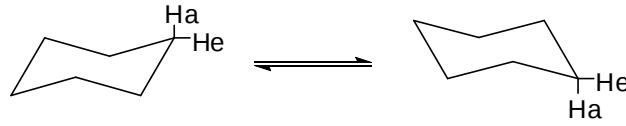


Şema 3.23. Dibenzildimezil **186**'nın sentezi

Dibenzildimezil **186**'nın 25°C ve 70°C'deki ^1H -NMR spektrumları görülmektedir. 25°C'de mezil grubundaki metiller iki ayrı sinyal vermektedir. **186** molekülü simetrik yapıya sahip olduğu için tek metil sinyali gözlenmesi gerekirdi. Metilin iki farklı sinyal vermesinin sebebi **186** molekülünde statik dengenin olmasıyla açıklanabilir. Statik dengeyi dinamik dengeye dönüştürmek için **186** molekülünün farklı sıcaklıkları ^1H -NMR spektrumları çekildi. 70°C'de ^1H -NMR'da mezil grubundaki metillerin tek sinyal olarak rezonans olması, statik dengenin dinamik dengeye dönüştüğünü göstermektedir. Sikloheksan halkasında oda sıcaklığında kaydedilen dinamik denge, **186** molekülü için daha yüksek sıcaklıklarda kaydedilmektedir.

Karbon-karbon bağlarının oluşturduğu bağ anizotropisi etkisini, en iyi şekilde siklik sistemlerde görmekteyiz. Örneğin sikloheksanın ^1H -NMR spektrumu oda sıcaklığında kaydedildiği zaman, yalnız bir singlet oluşur. Dinamik dengeden dolayı aksiyel ve ekvatoryal hızlı bir şekilde birbirine dönüştüğünden, ^1H -NMR spektrumunda ortalama bir sinyal gözlenir. Eğer sistem soğutulursa, dinamik denge, statik denge haline geleceğinden, bu kez aksiyal ve ekvatoryal protonlar, ^1H -NMR spektrumunda iki ayrı geniş singlet olarak gözlenir.

Aşağı alanda gözlenen pik ekvatoryal protonlara, yukarı alanda gözlenen pik ise aksiyal protonlara aittir. Bu fark ekvatoryal protonların karbon-karbon tek bağlarının oluşturduğu antiperdeleme bölgesinde bulunmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Sikloheksanda karbon-karbon bağlarının oluşturduğu anizotropi

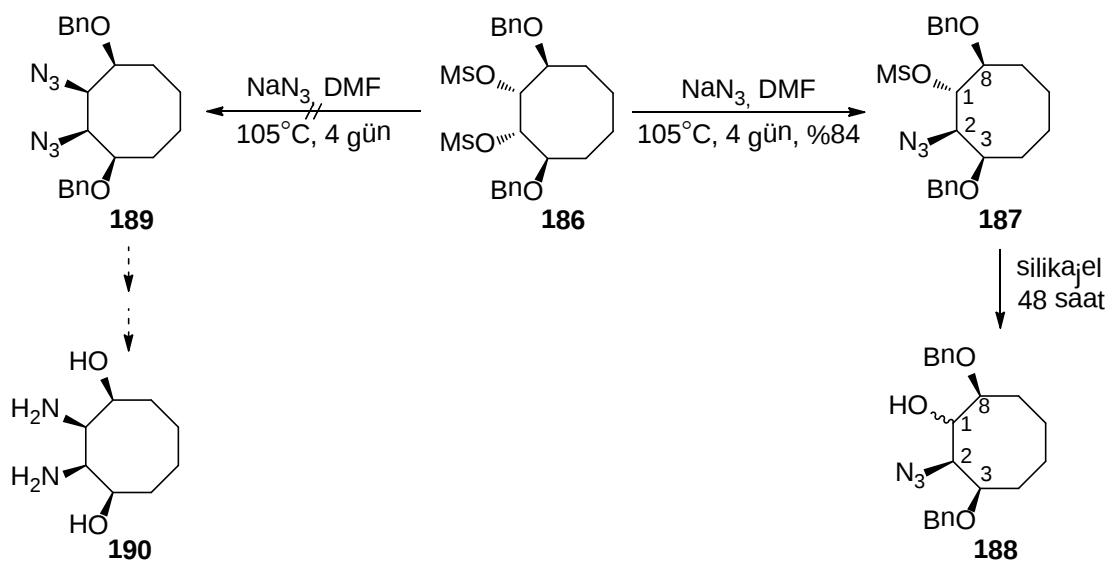
EK 1.20'de **186**'nın oda sıcaklığındaki ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=7.36$ - 7.26 ppm arasında benzil grubunun aromatik protonlar multiplet olarak, $\delta=5.20$ - 5.10 ppm arasında mezil gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki H-1 ve H-2 protonları AA'XX' sisteminin XX' kısmına ait multiplet şeklinde rezonans olurken $\delta=3.85$ - 3.80 ppm arasında benziloksi H-3 ve H-8 protonları AA'XX' sisteminin AA' kısmına ait multiplet vererek rezonans olmaktadır. Benzilin metilenik protonları $\delta=4.65$ - 4.46 ppm arasında multiplet olarak rezonans olmaktadır. Mezil grubundaki metiller $\delta=3.10$ - 2.90 ppm arasında multiplet olarak ve metilenik protonlar ise $\delta=2.20$ - 1.50 ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

186 molekülü 70°C 'de statik dengeden dinamik dengeye dönüşünce H-1 ve H-2 dublete ($J= 7.4$ Hz), H-3 ve H-8 protonları da multipletten triplete ($J= 6.7$ Hz) dönüşmektedir.

3.4.6. Monoazid (**187**)'nin sentezi

Mezil gruplarının çeşitli nükleofillerle yerdeğiştirme reaksiyonlarını kolayca verdiği bilinmektedir. Bundan hareketle hedef molekülü diaminodiol **190**'nı sentezleyebilmek için, dibenzildimezil **186** bileşiğindeki mezil grupları ile azid nükleofili reaksiyona tabi tutuldu. Bunun için dibenzildimezil **186** bileşiği DMF'de çözüldükten sonra üzerine NaN_3 ilave edilerek 105°C 'de 4 gün karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı silikajel kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc/Hekzan (20:80) ile saflaştırıldı. Ancak beklenen ürün dibenzildiazid **189**'un oluşmadığı bunun yerine monoazid **187**'nin oluştuğu ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ile tespit edildi (verim: %84). **189** dibenzildiazid bileşiğinin sterik engelden dolayı oluşmadığını öngörmekteyiz. Monoazid **187** ürününü DMF'den ayırmak için yapılan saflaştırmalardan sadece

birisinde, **188** bileşiğini izole ettik. Monoazid **187** silikajel kolonu yapılırken yaklaşık 48 saat sonra kolonun MeOH ile yıkanması sonucunda **188** elde edildi. **188**'in silikajel kolonda mezil grubunun H₂O ile süstitüsüyonu sonucunda oluşabileceğini ön görmekteyiz (Şema 3.24).



Şema 3.24. Monoazid **187**'nin sentezi

EK 1.21'de monoazid (**187**)'nin ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında benzilin aromatik protonların $\delta=7.41-7.29$ ppm arasında multipler olarak, mezilin bağlı olduğu karbondaki H-1 protonu $\delta=4.94$ ppm'de triplet ($J=8.0$ Hz) olarak, benzilin metilenik protonları $\delta=4.71-4.58$ ppm arasında multipler olarak, benzil gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki H-3 ve H-8 protonları $\delta=3.97$ ppm'de dubletin dubleti ($J=7.7, 2.0$ Hz) ve $\delta=3.87-3.83$ ppm arasında multipler olarak, azidin bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu $\delta=3.66-3.60$ ppm arasında multipler olarak, mezildeki metil protonları $\delta=2.98$ ppm'de singlet olarak, metilenik protonlar $\delta=1.98-1.40$ ppm arasında multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

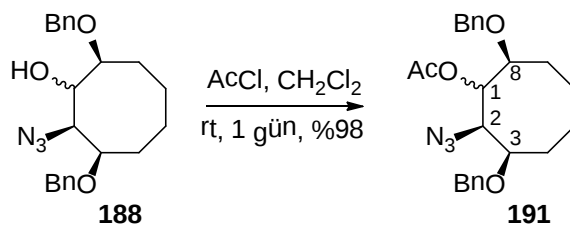
EK 1.22'de dibenzilazidoalkol (**188**)'in ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde benzilin aromatik protonları $\delta=7.45-7.27$ ppm arasında multipler olarak, benzilik pozisyonundaki

protonlar AB sistemi oluşturmaktadırlar. AB sisteminin A kısmı $\delta=4.69$ ppm’de dublet ($J=12.0$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. AB sisteminin B kısmını oluşturan proton ise $\delta=4.64$ ppm’de dublet ($J=12.0$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. Diğer benzilin metilenik protonları $\delta=4.58-4.50$ ppm arasında multiplet olarak rezonans olmaktadır. Hidroksilin bağlı olduğu karbondaki H-1 protonu $\delta=4.26-4.20$ ppm arasında multiplet olarak, benziloksi H-3 protonu $\delta=3.99-3.94$ ppm arasında multiplet olarak ve H-8 protonu $\delta=3.53$ ppm’de dubletin dubletinin dubleti ($J=15.0, 8.8, 4.4$ Hz) olarak sinyal vermektedir. Burada ($J=8.8$ Hz) H-1 protonunun H-8 protonu ile *trans* etkileştiğini gösterir. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu $\delta=3.50-3.45$ ppm arasında multiplet olarak, metilenik protonlar sırasıyla $\delta=2.25-1.40$ ppm arasında multiplet dizisi vererek rezonans olmaktadır.

EK 1.22’de HMQC spektrumu görülmektedir. HMQC spektrumu ile dibenzilazidoalkol **188**’in yapısı aydınlatılmaya çalışıldı.

3.4.7. Dibenzilazidoalkol **188**’in asetilizasyonu

Dibenzilazidoalkol **188**’in yapısını karakterize etmek için AcCl ile muamele edilerek ilgili asetatına dönüştürüldü. Dibenzilazidoasetat **191** bileşiği %98 verimle sentezlendi (Şema 3.25).



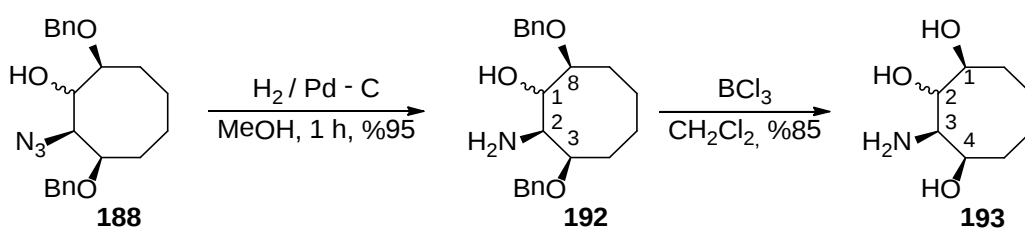
Şema 3.25. Dibenzilazidoalkol **188**’in asetilizasyonu

EK 1.23’de dibenzilazidoasetat (**191**)’in ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde benzil grubunun aromatik protonları $\delta=7.37-7.25$ ppm arasında multiplet olarak, asetatin bağlı

olduğu karbondaki H-1 protonu $\delta=5.25-5.19$ ppm arasında multipler olarak, benzilik pozisyonundaki protonlar AB sistemi oluşturmaktadırlar. AB sisteminin A kısmı $\delta=4.64$ ppm'de dublet ($J=11.8$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. AB sisteminin B kısmını oluşturan proton ise $\delta=4.53$ ppm'de dublet ($J=11.8$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. Diğer benzilin metilenik protonları $\delta=4.51-4.50$ ppm arasında multipler olarak rezonans olmaktadır. Benziloksi H-3 veya H-8 protonları $\delta=3.90$ ppm'de dubletin triplet ($J=8.7, 2.2$ Hz) arasında multipler olarak sinyal vermektedir. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu ve benziloksi protonlarından biri çakışmaktadır $\delta=3.53-3.45$ ppm arasında multipler olarak, asetat grubundaki metil $\delta=2.03$ ppm'de singlet olarak, metilenik protonlar sırasıyla $\delta=2.26-1.60$ ppm arasında multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.4.8. Dibenzilazidoalkol 188'in hidrojenasyonu ve debenzilasyonu

Dibenzilazidoalkol **188**'in hidrojenasyonu ile dibenzilaminoalkol **192**'nin sentezlenmesi amaçlandı. Bu nedenle dibenzilazidoalkol **188** Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutuldu ve sonuçta dibenzilaminoalkol **192** %95 verimle elde edildi. Dibenzilaminoalkol **192** metilenklorür içerisinde çözülüp BCl_3 ile muamele edilerek hedef ürün aminotriol **193** bileşiği %85 verimle elde edildi (Şema 3.26).



Şema 3.26. Aminotriol **193**'ün sentezi

EK 1.24'de **192**'nin ^1H -, ^{13}C -NMR ve HMQC spektrumu görülmektedir. **192**'nin ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=7.36-7.25$ ppm arasında benzil grubunun aromatik protonları multipler şeklinde rezonans olurken $\delta=4.62-4.47$ ppm arasında benzilin metilenik protonları multipler vererek rezonans olmaktadır. Benzil grubunun

bağlı olduğu karbondaki H-8 protonu $\delta=4.23-4.15$ ppm arasında multiplet olarak rezonans olurken, benziloksi H-3 protonu $\delta=3.79-3.74$ ppm arasında multiplet ve H-1 protonu $\delta=3.55-3.48$ ppm arasında multiplet olarak, amino grubunun bağlı olduğu karbondaki H-2 protonu $\delta=3.08-3.02$ ppm arasında multiplet olarak ve metilenik protonlar $\delta=2.24-1.50$ ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

EK 1.25'de aminotriol (**193**)'ün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alkoksi gruplarının bağlı olduğu karbonlardaki protonlar sırasıyla $\delta=4.20-4.15$ ppm arasında multiplet, $\delta=4.11-4.04$ ppm arasında multiplet ve $\delta=3.90-3.80$ ppm arasında multiplet olarak rezonans olmaktadır. Aminonun bağlı olduğu karbondaki H-3 protonu $\delta=3.42-3.38$ ppm arasında multiplet olarak, metilenik protonlar sırasıyla $\delta=2.20-1.32$ ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

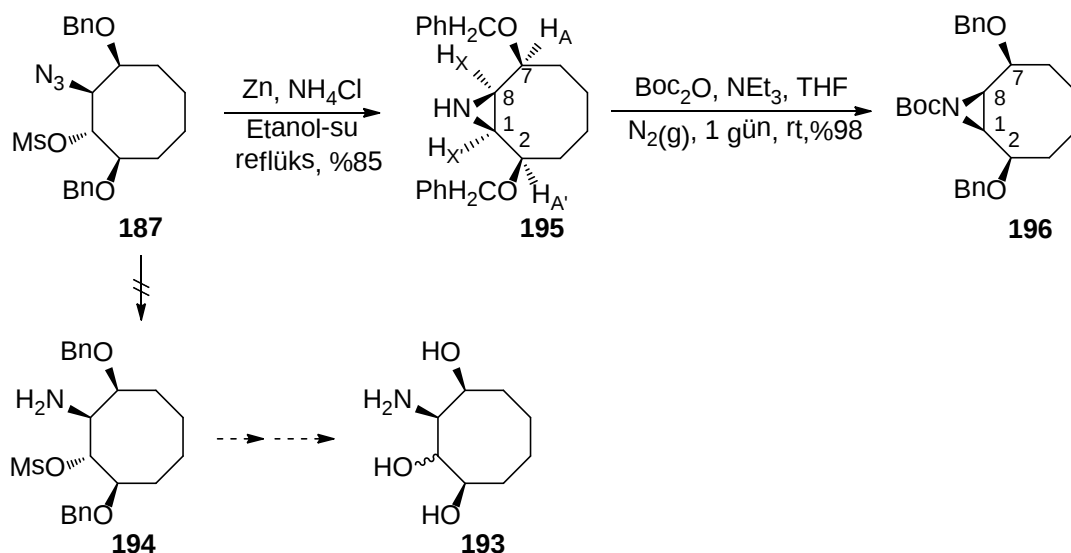
193 bileşiğinin yapısını tam olarak aydınlatmak için HMQC spektrumu alındı (EK 1.25).

3.5. Diolaziridin 197'nin Sentezi

3.5.1. Azidomezil 187'nin $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ile indirgenmesi ve 195'in Boc_2O ile reaksiyonu

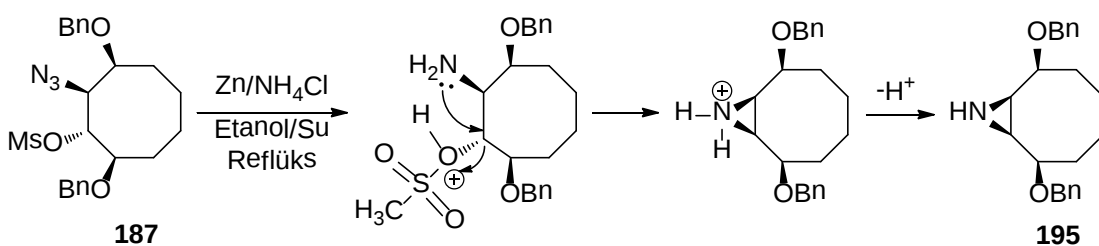
Hedef moleküllerimizden aminotriol **193**'ü sentezlemek için, önce azidomezil **187** bileşiğindeki azid grubunun indirgenmesi gerekmektedir. İndirgeyici olarak $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ kullanılmasının sebebi benzil gruplarının Pd-C ile hidrojenasyon reaksiyonunda kısmen parçalanması ve debenzilasyon reaksiyonunda molekülde azid grupları olunca katalizör zehirlenmektedir. Bundan dolayı önce azid grubunu indirgeyip daha sonra debenzilasyon yapmayı hedefledik. Literatürde $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ile azid gruplarının amino grubuna indirgendiği bilinmektedir (Lin *et al.* 2002). Bunun için monoazid **187** NH_4Cl varlığında etanol-su içerisinde çözülerek Zn (Lin *et al.* 2002) ile tepkimeye sokuldu. Reaksiyon sonucunda beklenen dibenzilaminomezil (**194**) yerine, süstitüsyon ürünü

olan **195** aziridin molekülü elde edildi. ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumu ile dibenzilaziridin **195** bileşiğinin oluştuğu belirlendi (verim: %85).



Şema 3.27. Dibenzilaziridin **205**'in sentezi

Dibenzilaziridin **195**'in yapısını karakterize etmek için dibenzilaziridin **195** THF'de çözülerek di-*tert*-bütill dikarbonat (Boc₂O) ve NEt₃ ile muamele edildi ve sonuçta ilgili dikarbonat bileşiği **196** %98 verimle elde edildi (Şema 3.27).



Şema 3.28. Dibenzilaziridin (**195**)'in oluşum mekanizması

Zn/NH₄Cl ile azid grubunun ilgili amino grubuna indirgenmesi literatürde bilinmektedir (Lin *et al.* 2002). Dibenzilazidomezil (**187**) bileşiğinin Zn/NH₄Cl ile tepkimesinden

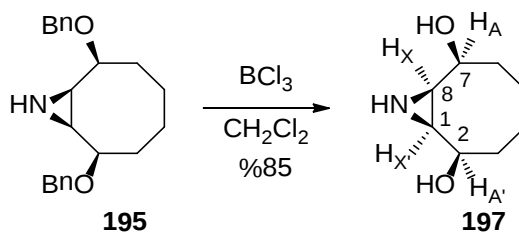
yapıdaki azid grubunun ilgili aziridine molekülüne (**195**) dönüşüm mekanizmasını Şema 3.28'deki gibi öngörmekteyiz.

EK 1.26'da dibenzilaziridin **195**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **195**'in ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=7.40\text{-}7.24$ ppm'de benzil grubunun aromatik protonları multiplet olarak, benzilin metilenik protonlarından Ha $\delta=4.65$ ppm'de AB sisteminin A kısmını oluşturup dublet ($J=12.0$ Hz) şeklinde rezonans olurken, Hb protonu $\delta=4.57$ ppm'de AB sisteminin B kısmını oluşturur ve dublet ($J=12.0$ Hz) olarak rezonans olur. $\delta=3.85\text{-}3.79$ ppm arasında benziloksi H-2 ve H-7 protonları AA'XX' sisteminin AA' kısmına ait multiplet şeklinde rezonans olurken $\delta=2.46\text{-}2.44$ ppm arasında aziridin H-1 ve H-8 protonları AA'XX' sisteminin XX' kısmına ait multiplet vererek rezonans olmaktadır. Metilenik protonlar ise $\delta=2.05\text{-}1.95$ ppm arasında ve $\delta=1.70\text{-}1.50$ ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

EK 1.27'de **196** bileşiğinin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **196**'nın ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=7.41\text{-}7.26$ ppm arasında benzil grubunun aromatik protonları multiplet olarak, benzilik pozisyonundaki Ha ve Hb protonları bir AB sistemi oluşturmaktadırlar. Ha protonu AB sisteminin A kısmını oluşturmakta ve $\delta=4.75$ ppm'de dublet ($J=12.4$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. AB sisteminin B kısmını oluşturan Hb protonu ise $\delta=4.72$ ppm'de dublet ($J=12.4$ Hz) şeklinde rezonans olmaktadır. $\delta=3.79\text{-}3.74$ ppm arasında benziloksi H-2 ve H-7 protonları AA'BB' sisteminin AA' kısmına ait multiplet şeklinde rezonans olmaktadır. Aziridin H-1 ve H-8 protonları $\delta=2.80\text{-}2.77$ ppm arasında AA'BB' sisteminin BB' kısmına ait multiplet vererek rezonans olmaktadır. Boc grubundaki metil protonları $\delta=1.47$ ppm'de singlet olarak, metilenik protonlar ise $\delta=2.20\text{-}1.44$ ppm arasında multiplet dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.5.2. Dibenzilaziridin (195)'in debenzilasyonu

Hedef molekül olan diolaziridin **197** molekülünü sentezlemek için dibenzilaziridin **195**'deki benzil gruplarının uzaklaştırılması gerekiyordu. Bunun için dibenzilaziridin **195** metilenklorür içerisinde çözüldükten sonra -78°C 'de içerisine hızlı bir şekilde BCl_3 verildi. 0°C 'de 10 saat manyetik olarak karıştırılan reaksiyon -78°C 'ye soğutularak MeOH ile bir saat karıştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla beklenen ürün diolaziridin **197** elde edildi (Şema 3.29).



Şema 3.29. Diolaziridin **197**'nin sentezi

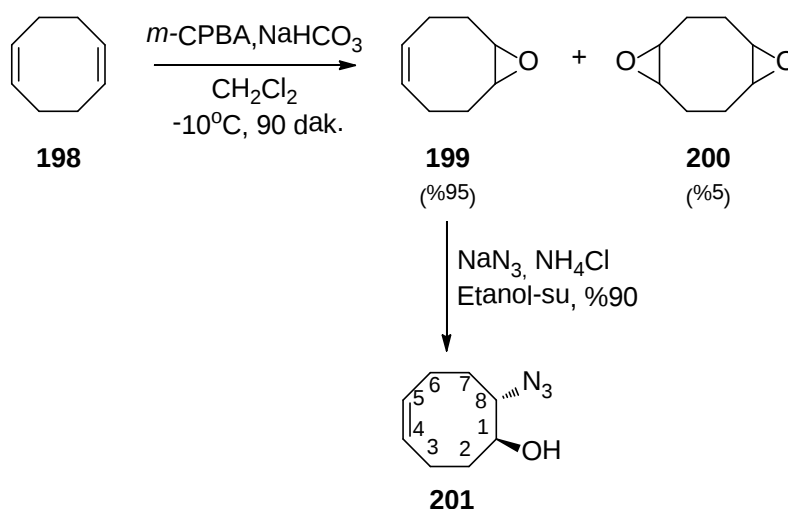
EK 1.28'de diolaziridin **197**'nin ^1H - ve ^{13}C - NMR spektrumları görülmektedir. Alkoksijen H-2 ve H-7 protonları $\delta=4.58\text{-}4.53$ ppm AA'XX' sistemi vererek AA' kısmına ait multipler görülmektedir. Azid halkasının bağlı olduğu karbonlardaki H-1 ve H-8 protonları $\delta=3.31\text{-}3.29$ ppm arasında AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturarak multipler vermektedir. Metilenik protonlar ise $\delta=1.90\text{-}1.40$ ppm arasında multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.6. Aminotriol 213'ün Sentezi

3.6.1. 1,5-Monoepoksit 199'un sentezi ve NaN_3 ile reaksiyonu

Çalışmanın buraya kadar olan kısmında aminosiklitol, halosiklitol ve türevlerinin sentezi için çıkış bileşiği olarak *cis,cis*-1,3-siklooktadien kullanıldı. Bu kısımda ise ticari olarak daha ucuz bir bileşik olan *cis,cis*-1,5-siklooktadien **198**'den çıkılarak

aminotriol **213**'ün sentezi hedeflendi. Bunun için *cis,cis*-1,5-siklooktadien **198** *m*-CPBA ile epoksitleyerek monoepoksit **199** ve bisepoksit **200** (19:1) oranında elde edildi. Oluşan ürün karışımı kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Crandall *et al.*1968; Anet and Yavari 1975; Ecer 2010). Azidoalkol **201**'in sentezi için 1,5-monoepoksit **199**'daki epoksinin açılması gerekiyordu. Bu nedenle monoepoksit **199**, etanol-su içerisinde NaN_3 ve NH_4Cl ile tepkimeye sokuldu ve %90 verimle azidoalkol **201** elde edildi (Şema 3.30).

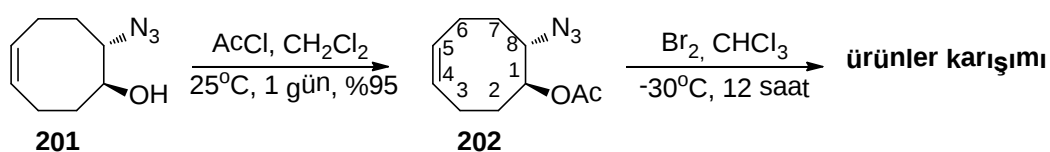


Şema 3.30. Monoepoksit **199** ve 1,5-azidoalkol **201**'in sentezi

EK 1.29'da 1,5-azidoalkol **201**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **201**'in ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=5.56$ ppm'deki olefinik Ha protonu AB sisteminin A kısmını oluşturur ve dubletin tripleti ($J=11.5, 5.7$ Hz) olarak rezonans olur, olefinik Hb protonu AB sisteminin B kısmını oluşturur ve multipleret olarak rezonans olur, $\delta=3.79$ - 3.65 ppm arasında alkoksi H-1 ve azid H-8 protonları multipleret şeklinde rezonans olurken, $\delta=2.77$ ppm'de hidroksil protonu singlet olarak, $\delta=2.54$ - 1.67 ppm arasında metilenik protonlar multipleretler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.6.2. 1,5-Azidoalkol **201**'in asetilizasyonu ve azidoasetat **202**'nin brominasyonu

Azidoalkol **201**'in yapısını karakterize etmek ve sonra da oluşan asetat **202**'yi bromlamak amacıyla, azidoalkol **201** asetilklorür (AcCl) ile asetilendi. Azidoasetat **202** %95 verimle elde edildi. 1,5-Azidoasetat **202** kloroformda çözüldükten sonra karışım sıvı azot ile -30°C 'ye soğutuldu. Kloroform ile karıştırılarak hazırlanan Br_2 çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. -30°C 'de 12 saat sonra reaksiyon tamamlandı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler karışımı elde edildi. Kolon kromatografisi ve kristallendirme ile saflaştırma yapıldı. Ancak başarılı olunamadı (Şema 3.31).

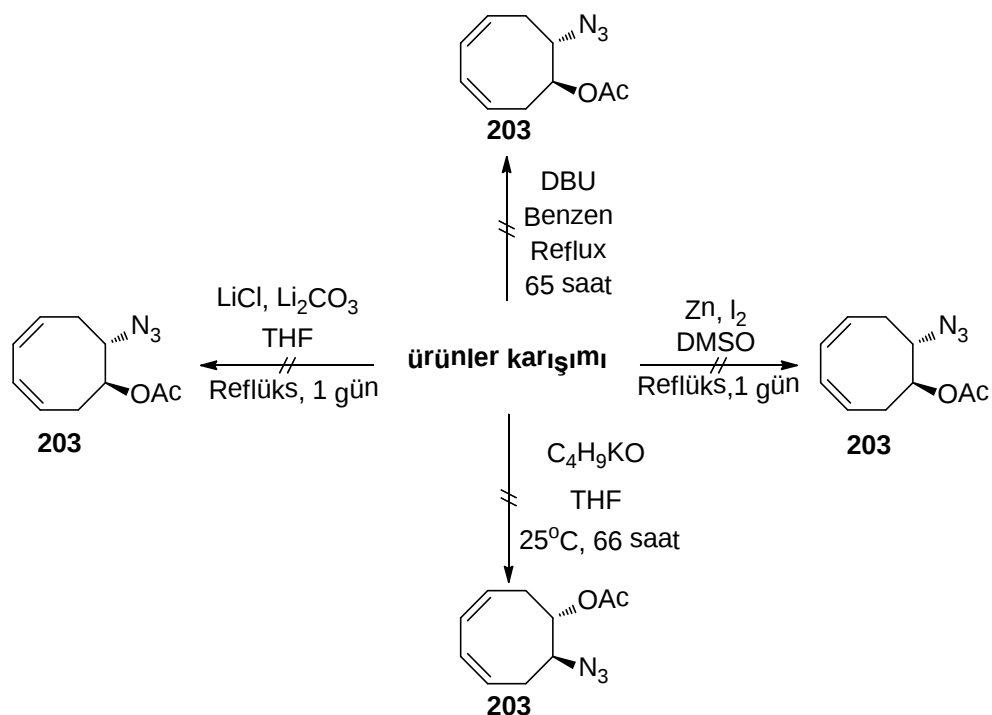


Şema 3.31. 1,5-Azidoasetat **202**'nin sentezi

EK 1.30'da **202**'nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. **202**'nin ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman $\delta=5.84\text{-}5.52$ ppm arasında olefinik protonlar multiplet şeklinde rezonans olurken, $\delta=5.07\text{-}5.01$ ppm arasında asetoksi H-1 protonu multiplet vererek rezonans olmaktadır. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-8 protonu $\delta=3.81\text{-}3.74$ ppm arasında multiplet olarak rezonans olurken metilenik protonlar ise $\delta=2.50\text{-}1.60$ ppm arasında multipletler dizisi, asetattaki metil $\delta=2.07$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır.

3.6.3. Azidoasetatdien **203**'ün sentezi

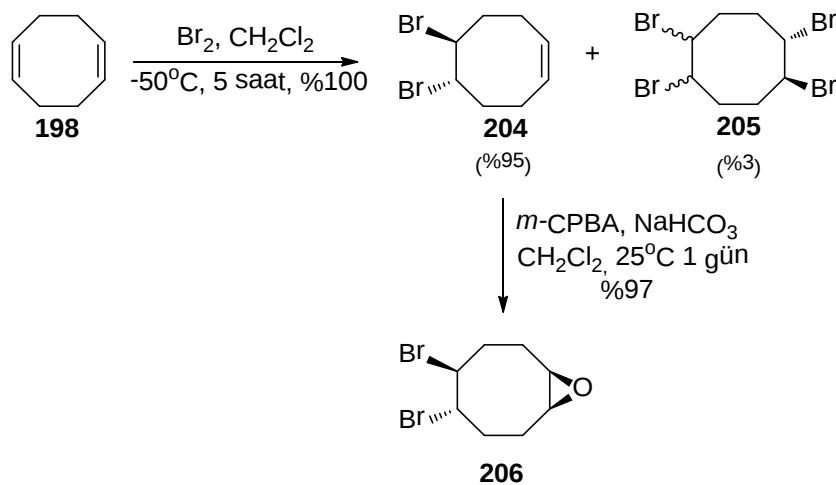
Azidoasetat **202**'nin brom katılma ürünler karışımından azidoasetatdien **203** bileşiğini sentezlemek amacıyla çeşitli reaksiyonlar denendi fakat başarılı olunamadı (Şema 3.32).



Şema 3.32. 203 Bileşiğinin sentezi için denenen reaksiyonlar

3.6.4. 1,5-Siklooktadien 198'in brominasyonu ve dibrom 204'ün epoksidasyonu

Hedef molekülümüz aminotriol **213**'ü sentezlemek için yukarıda denemiş olduğumuz reaksiyonlar olmayınca B planına geçtik. *cis,cis*-1,5-Siklooktadien **198** CH₂Cl₂'de çözüldükten sonra karışım -50°C'ye soğutuldu. CH₂Cl₂ ile karıştırılarak hazırlanan Br₂ çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla ilave edildi. 5 saat sonra reaksiyon tamamlandı ve çözücünün uzaklaştırılmasıyla ürünler karışımı **204** ve **205** elde edildi. Karışım kolon kromatografisiyle saflaştırılarak dibrom **204** %95 verimle ve tetrabrom **205** %3 verimle elde edildi. Aminotriol **213**'ün sentezi için gerekli olan epoksidibrom **206**, dibrom **204**'ün *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucu elde edildi (verim: %97) (Şema 3.33).

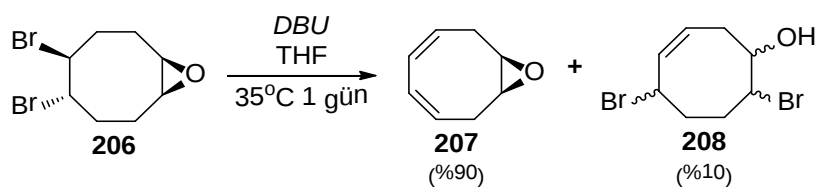


Şema 3.33. Dibrom **204** ve epoksidibrom **206**'nin sentezi

Dibrom (**204**) ve epoksidibrom (**206**)'nin ^1H - ve ^{13}C - NMR spektrumları literatürle uyum içindedir (Echter *et al.* 1985; Mayer *et al.* 1988).

3.6.5. Epoksidien **207**'nin sentezi

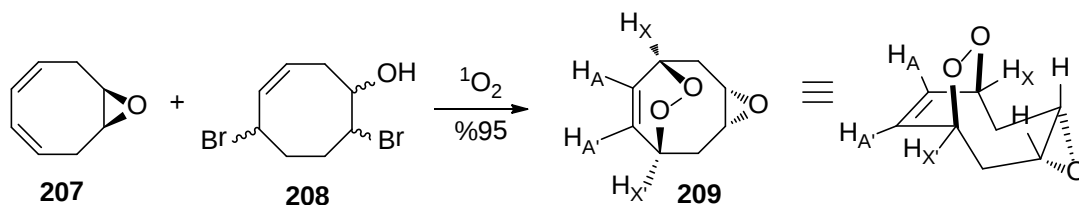
Epoksidibrom **206** THF'de çözüldükten sonra N_2 gazı atmosferinde DBU ilave edilerek 35°C 'de bir gün karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda **207** ve **208** bileşiklerini içeren karışım elde edildi. Kolon kromatografisi ve kristallendirme ile epoksidien **207** saf olarak izole edilemedi. Epoksidien **207**'nin ^1H - ve ^{13}C - NMR spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içindedir (Echter *et al.* 1985; Radlick *et al.* 1964) (Şema 3.34).



Şema 3.34. Epoksidien **207**'nin sentezi

3.6.6. Epoksi-endoperoksit **209**'un sentezi

Literatürde bilinmeyen epoksi-endoperoksit **209**'un sentezi için epoksidien **207**'nin fotooksijenasyonu gerekiyordu. Bu nedenle **207** ve **208** bileşiklerini içeren karışım CH_2Cl_2 içinde çözülerek katalitik miktarda TPP ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan reaksiyon karışımından kuru O_2 gazı geçirilirken 500 Watt'lık projektör lambasıyla 3 gün ışınlandırıldı. CH_2Cl_2 evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi ve kristallendirme ile saflaştırma yapıldı. Epoksi-endoperoksit **209** %95 verimle sentezlendi (Şema 3.35).



Şema 3.35. Epoksi-endoperoksit **209**'un sentezi

EK 1.31'de epoksi-endoperoksit **209**'un yapısı ^1H -, ^{13}C -NMR ve NOE spektrumları ile tayin edildi. Olefinik protonlar $\delta=6.25$ ppm'de AA'XX' sistemi vererek AA' kısmına ait dubletin dubleti ($J = 2.8$ Hz, $J=1.6$ Hz) görülmektedir. Peroksit protonları $\delta=4.77$ - 4.73 ppm arasında AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturarak multiplet vermektedir. $\delta=3.05$ - 3.01 ppm arasında epoksi protonları multiplet olarak rezonans olmaktadır. Metilenik protonlar ise $\delta=2.66$ - 2.36 ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

Molekülümüzdeki endoperoksit halkası ile epoksitin birbirine göre konfigürasyonlarını belirlemek için NOE spektrumu alındı. NOE spektrumundan endoperoksit halkası ile epoksitin birbirine göre anti olduğu belirlendi.

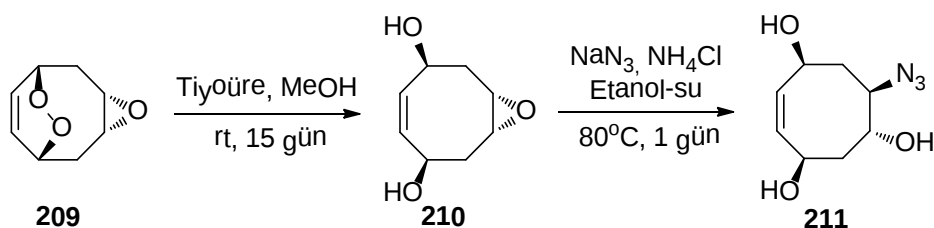
NOE (Nükleer Overhauser Effekt) temel prensip olarak; bir çekirdek sürekli olarak ışınlandırılarak rezonansa getirilir ve bu çekirdeğe komşu başka bir çekirdeğin pik

şiddetindeki değişme izlenir. Işınlandırılan ve izlenen iki çekirdek, birbirine doğrudan bağlı olabilecekleri gibi, uzaydan komşuda olabilirler. Birinci çekirdeğin sürekli rezonansa getirilmesi, bozulan Boltzmann dağılımından dolayı, ikinci çekirdeğin enerji seviyelerindeki Boltzmann popülasyonunu değiştirmektedir. Bir çekirdeğin enerji seviyeleri arasındaki dağılımında herhangi bir değişim söz konusu ise, bu olay doğrudan pik şiddetini etkilemektedir. NOE, ^1H -NMR’da özellikle molekülün stereokimyasını belirlemede çok önemli bir rol oynarken, ^{13}C -NMR’da karbon sinyallerinin şiddetini artırır.

3.6.7. Epoksi-endoperoksit 209’un tiyoüre ile indirgenmesi ve epoksidiol 210’un NaN_3 ile reaksiyonu

Bisiklik endoperoksitler katalitik hidrojenasyonla kolayca *cis*-diollere indirgenebilirler. Ancak burada çift bağa da atak olabilir. Ayrıca endoperoksitler Zn/AcOH ile kolayca *cis*-diollere dönüştürülebilir. Fakat burada epoksit grubuna da atak olabilir. Bu nedenle LiAlH_4 , NaBH_4 ve tiyoüre gibi reaktiflerle çift bağlar sabit kalarak, peroksit bağları seçici indirgenip *cis*-diollere dönüştürülebilirler. Tiyoüre indirgenmesi bunlardan şartları en ılımlı olan reaksiyondur (Balci 1981).

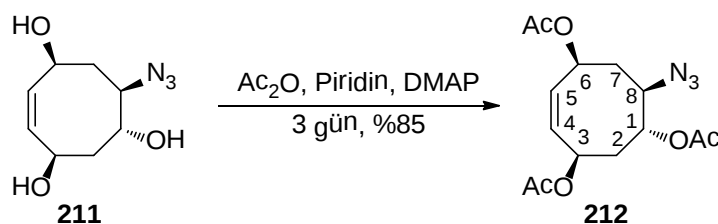
Epoksi-endoperoksit **209**, metanolde çözülerek oda sıcaklığında tiyoüre ile tepkimeye sokuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 15 günde tamamlandığı tespit edildi. Elde edilen epoksidiol **210** etanol-su içerisinde $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ile tepkimeye sokuldu. Tepkime sonucunda elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleriyle saflaştırılamadı (total verim: %90) (Şema 3.36).



Şema 3.36. Azidotriol **211**’in sentezi

3.6.8. Azidotriol 211'in asetilizasyonu

Azidotriol **211**'in karakterizasyonu ve kromatografik saflaştırılmaları için karışım piridinde asetik anhidrit ve DMAP (kat.) ile muamele edilerek ilgili asetata dönüştürüldü. Ham ürün kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve azidotriasetat **212** bileşiği %85 verimle sentezlendi (Şema 3.37).



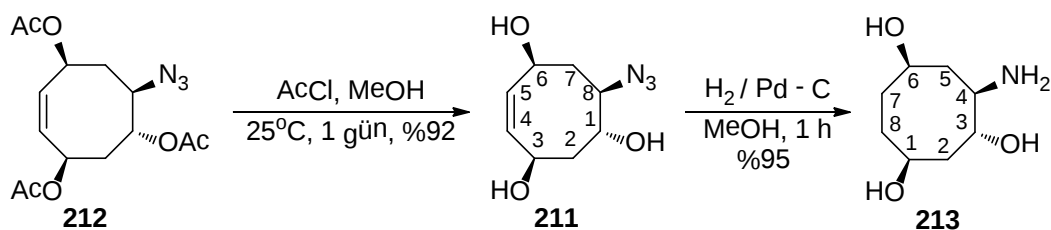
Şema 3.37. Azidotriasetat **212**'nin sentezi

EK 1.32'de azidotriasetat (**212**)'nin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında asetatin bağlı olduğu H-3 veya H-6 karbondaki proton $\delta=5.73$ - 5.66 ppm arasında multiplet olarak, olefinik H-4 ve H-5 protonları $\delta=5.63$ - 5.55 ppm arasında multiplet olarak, asetatin bağlı olduğu karbondaki diğer proton biri $\delta=5.53$ - 5.46 ppm arasında multiplet, diğer asetatin bağlı olduğu karbondaki H-1 protonu $\delta=5.07$ ppm'de dubletin tripleti ($J=9.7$ Hz, $J=5.0$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-8 protonu $\delta=3.95$ ppm'de dubletin triplet ($J=9.6$ Hz, $J=4.4$ Hz) olarak, asetattaki metil protonları sırasıyla $\delta=2.04$ ppm'de ve $\delta=2.02$ ppm'de singlet olarak, metilenik protonlar $\delta=2.30$ - 1.92 ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.6.9. Azidotriol (211)'in hidrojenasyonu

Azidotriasetat **212** mutlak metanolde çözülerek 0°C 'de damla damla AcCl ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu *trans* esterleşme reaksiyonu sonucunda %92 verimle saf olarak azidotriol **211** elde edildi. Azidotriol **211**'in Pd-C (%10)

katalizörlüğünde metanol de hidrojenasyonu sonucunda aminotriol **213** sentezlendi (verim: %95) (Şema 3.38).



Şema 3.38. Azidotriol **211** ve aminotriol **213**'ün sentezi

EK 1.33'de **211**'in ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. **211**'in ¹H-NMR spektrumu incelendiği zaman olefinik protonlar sırasıyla δ=5.54-5.48 ppm arasında multiplet ve δ=5.40-5.33 ppm arasında multiplet şeklinde rezonans olurken, alkoksi H-3 ve H-6 protonları δ=4.58-4.51 ppm arasında multiplet ve H-1 protonu δ=3.75 ppm'de dubletin tripletini (*J*=8.9 Hz, *J*=3.5 Hz) vererek rezonans olmaktadır. Azidin bağlı olduğu karbondaki H-8 protonu δ=3.53 ppm'de dubletin tripleti (*J*=14.7 Hz, *J*=8.4 Hz) olarak, metilenik protonlar ise sırasıyla δ=2.08 ppm'de dubletin tripleti (*J*=13.3 Hz, *J*=3.2 Hz), δ=1.88-1.82 ppm arasında multiplet ve δ=1.78-1.68 ppm arasında multiplet olarak rezonans olmaktadır.

EK 1.34'de aminotriol **213**'ün ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. **213**'ün ¹H-NMR spektrumu incelendiği zaman alkoksi protonları sırasıyla δ=4.39-4.75 ppm arasında multiplet ve δ=3.56-3.50 ppm arasında multiplet olarak rezonans olmaktadır. Aminonun bağlı olduğu karbondaki H-4 protonu δ=3.03-2.95 ppm arasında multiplet, metilenik protonlar δ=2.00-1.00 ppm arasında multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler saf olarak satın alındı. Birkaç çözücü literatürde açıklandığı gibi saflaştırıldı (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 (preparatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. NMR Spektrumlar

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 Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrofotometre

4.3.3. Elementel analiz

Leco CHNS-932 (Michigan, USA).

4.4. Erime Noktaları Tayini

Buchi 539 capillary melting apparatus

4.5. Liyofilizatör

Labconco Freezone 1 L

4.6. Deneysel Kısım

4.6.1. Dimezil 154'ün sentezi

6.0 g (55,46 mmol) *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**112**) 250 ml CH₂Cl₂'de çözülerek üzerine 60 mg *meso*-tetrafenilporfirin (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 **120** (yağımsı) %95 verimle saf olarak elde edildi (Kayama *et al.* 1974 (verim %52); Salamcı 2010 (verim: %95)). Daha sonra 2.0 g (14.27 mmol) endoperoksit **120** 50 ml eterde çözülüp 0°C'ye soğutuldu. Çözeltiye 4 ml der. AcOH ve 4.0 g Zn ilave edilerek bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına alındı. 3 gün sonra reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile tespit edildi. Kalıntı filtre edildikten sonra

çözücü evaporatörde (50°C, 20 mmHg) uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan MeOH verilerek süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 1.93 g (13.57 mmol) diol **121a** %95 verimle elde edildi. Daha sonra diol **121a** liyofilizatörde kurutuldu. Diol **121a** metanol ile soğukta kristallendirildi. Beyaz cam kristal, erime noktası: 157-160°C (Barelle and Apparu 1972; Salaamcı 2010). 1.0 g (7.0 mmol) Siklooktendiol **121a** 1.0 ml piridinde çözülüp 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine 2.42 g (21.0 mmol) MsCl ilave edildi. 10 dakika 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra +5°C'de 12 saat karıştırıldı. 12 saat sonra sonlandırılan karışım 0°C'ye soğutularak 0°C'ye soğutulmuş 250 ml 1N HCl çözeltisine ilave edildi. CH₂Cl₂ (4x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz önce doygun NaHCO₃ çözeltisi (2x25 ml) ile sonra da 10 ml suyla yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım 50:50 eter/n-hekzan ile süzüldü. Burada beklenen ana ürün dimezil **154**'ün yanı sıra monomezil **155** (19:1) oranında oluştuğu ¹H-NMR ile tespit edildi. Daha sonra karışımı CH₂Cl₂/n-hekzan'dan kristallendirildi. 0.75 g 1,4-dimezil **154**, kahve renkli katı olarak %75 verimle sentezlendi. Erime noktası 74-76°C olarak ölçüldü (Rf: 0.6 EtOAc/Hekzan (1:1)). **155** bileşiği saf olarak elde edilemedi.

(1R,4S,Z)-siklookt-2-en-1,4-diil dimetansülfonat (154): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.81-5.74 (m, olefinik protonlar, 2H), 5.40-5.29 (m, meziloksi protonları, 2H), 3.01 (s, -CH₃, 6H), 2.15-2.08 (m, CH₂, 2H), 1.80-1.58 (m, CH₂, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=130.06 (olefinik karbonlar), 78.75 (mezilin bağlı olduğu karbonlar), 38.82, 35.93 (metilenik karbonlar), 22.96 (mezil metili).

IR (KBr, cm⁻¹): 3414, 3019, 2924, 2858, 1737, 1448, 1359, 1175, 1057, 967.

Elementel Analiz: Teorik: %C=40.25; %H=6.08; %S=21.49. Deneysel: %C=39.79; %H=6.24; %S=20.75.

4.6.2. Dimezil (154)'den 1,4-diazid (156) ve 1,2-diazid (157)'nin sentezi

1.0 g (3.35 mmol) 1,4-dimezil **154** 10 ml DMF'de çözüldükten sonra üzerine 2.17 g (33.38 mmol) NaN₃ ilave edilerek sıcaklık 80°C'ye çıkarıldı. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 15 ml su ilave edilerek 30 dakika

karıştırıldıktan sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz (4x10 ml) su ile yıkandıktan sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü uzaklaştırıldı. ^1H -NMR spektrumu ile beklenen ana ürün 1,4-diazid **156**'nın yanı sıra beklenmeyen 1,2-diazid **157** (9:1) oranında oluştuğu tespit edildi. Ham ürün silikajel kolonda EtOAc: Hekzan (5:95) ile süzüldü ve 0.12 g 1,4-diazid **156** renksiz ve yağmsı olarak %12 verimle elde edildi (Rf: 0.92 EtOAc/Hekzan (20:80)). Fakat 1,4-diazid **156** ve 1,2-diazid **157** karışımının tümü saflaştırılamadı.

4.6.3. 1,4-Diazid **156** ve 1,2-diazid **157**'nin OsO_4/NMO ile oksidasyonu ve asetilizasyonu

0.54 g (3.96 mmol) N-metil-morfolinoksit (NMO) iki boyunlu bir balonda 2 ml aseton ve 10 ml su içerisinde çözüldü. Reaksiyon balonu dışarıdan tuz buz banyosu ile -10°C 'ye soğutuldu. Karışıma 3 ml asetonda çözülmüş olan 0.64 g (3.3 mmol) diazid **156** ve **157** bileşiklerini içeren karışım ilave edildi. Balonun ağzı sıkıca kapatıldıktan sonra ortamın inert olması için N_2 gazı geçirildi. Ortam inert olduktan sonra karışım üzerine N_2 gazı atmosferinde asetonda çözülmüş 12.18 mg (3.96 mmol) OsO_4 çözeltisi enjektörle yavaş yavaş ilave edildi. 2 saat $-5^\circ\text{C}/-10^\circ\text{C}$ 'de karıştırılan reaksiyon 2 saat sonunda oda sıcaklığında 8 gün karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 250 mg NaHSO_3 , 5.27 g florosil ve 14.54 ml su homojenize edilerek ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. Karışım guache krozesinden 5.27 g selit üzerine çok az silikajel konularak (4x50 ml) asetonla süzüldü. Süzüntünün pH'sı 12 N H_2SO_4 ile 7'ye ayarlandıktan sonra Aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Süzüntünün pH'sı 5'e ayarlandıktan sonra EtOAc (5x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %25'lik 15 ml NaCl ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %90 total verimle diaziddiol **162** ve **164** bileşikleri elde edildi. **162** ve **164** karışımı kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılamadı. Bundan dolayı 0.98 g (4.3 mmol) 1,4-diazidodiol **162** ve 1,2-diazidodiol **164**'ün karakterizasyonu ve kromatografik saflaştırılmaları için karışım 10 ml CH_2Cl_2 'de içinde çözülüp -5°C 'ye soğutulularak üzerine 4.42 g AcCl ilave edilerek 2 saat 0°C 'de 1 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı ve

çözücü evaporatörde 35°C’de uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımının kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla birinci fraksiyonda 1.06 g (3.42 mmol, verim: %85) **160b** bileşiği beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası 68-69°C olarak ölçüldü (Rf: 0.67 EtOAc/Hekzan (20:80)) ve 0.19 g (0.61 mmol, verim: %10) **161b** bileşiği renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.22 EtOAc/Hekzan (10:90)).

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (160b): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.33-5.19 (m, 2H, H-2 ve H-3, AA'XX' sisteminin XX' kısmı), 3.86-3.76 (m, 2H, H-3 ve H-8, AA'XX' sisteminin AA' kısmı), 2.01 (s, 6H, -CH₃), 1.05-1.58 (m’ler dizisi, -CH₂, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=169.94 (karbonil karbonları), 74.40 (asetoksi karbonları), 62.60 (azid karbonları), 28.97, 24.10-23.00(metilenik karbonlar), 20.89 (asetil metili).

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

Elementel Analiz: Teorik: %C=46.45; %H=5.85; %N=27.08. Deneysel: %C=46.06; %H=5.51; %N=26.80.

(1R(S),2S(R),3R(S),4R(S))-3,4-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (161b): ¹H-NMR (100 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 (asetat grubundaki karbonil karbonları), 74.7, 72.9 (asetat grubunun bağlı olduğu karbonlar), 65.5, 59.8 (azidin bağlı olduğu karbonlar), 31.0, 28.0, 24.2, 21.8(metilenik karbonlar), 21.2, 21.1 (asetattaki metil karbonları).

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.

4.6.4. 1,4-Diaziddiasetat 160b'nin metanolizi

0.5 g (1.61 mmol) 1,4-diaziddiasetat **160b**'nin üzerine içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran methanol çözeltisinden 10 ml ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırılarak 0.37 g (1.63 mmol) 1,4-diaziddiol **162** %98 verimle saf beyaz kristal olarak elde edildi. Erime noktası 64-65°C olarak ölçüldü (Rf: 0.41 EtOAc/Hekzan(20:80)).

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-diazidosiklooktan-1,2-diil diol (162): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=3.95 (bs, 2H, -OH protonları), 3.87-3.81 (m, 2H, H-1 ve H-2) 3.78-3.71 (m, 2H, H-3 ve H-8) 1.89-1.53 (m'ler dizisi, metilenik protonlar, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=75.07 (alkoksi karbonları), 65.07(azid karbonları), 28.94, 24.60 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3303, 2930, 2872, 2095, 1464, 1351, 1247, 1075, 1049, 1003, 983.

Elementel Analiz: Teorik: %C=42.47; %H=6.24; %N=37.15. Deneysel: %C=42.30; %H=6.39; %N=36.17.

4.6.5. 1,4-Diaziddiol 162'nin hidrojenasyonu

22.5 mg Pd-C (%10) balon içerisine konuldu ve 0°C'ye soğutulmuş 5 ml MeOH ilave edildi. Daha sonra 0.15 g (0.66 mmol) 1,4-diaziddiol **162** 10 ml MeOH içerisinde çözülerek önceki karışımın üzerine ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen gazı uzaklaştırıldı ve sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonra H₂ gazı çıkarıldı ve karışım mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.105 g (0.6 mmol) 1,4-diaminodiol **163** %90 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.39 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85)).

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-diaminosiklooktan-1,2-diol (163): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta=3.51\text{-}3.46$ (m, alkoksi protonları, 2H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 2.94-2.89 (m, $-\text{NH}_2$, 2H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 1.60-1.44 (m'ler dizisi, metilenik protonlar, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta=76.84$ (alkoksi karbonları), 51.68 (amino karbonları), 30.70, 24.16 (metilenik karbonlar).

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

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

4.6.6. 1,2-Diaziddiasetat 161b'nin metanolizi

0.5 g (1.61 mmol) 1,2-diaziddiasetat **161b**'den ilgili diaziddiol bileşiğine geçmek için mevcut asetat gruplarının hidroliz olması gerekmektedir. Bu reaksiyonda **161b** bileşiği, içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran methanol çözeltisinden 10 ml ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırılarak 0.37 g (1.63 mmol) 1,2-diaziddiol **164** %98 verimle saf beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası $60\text{-}62^\circ\text{C}$ olarak ölçüldü (Rf: 0.15 EtOAc/Hekzan (10:90)).

(1R(S),2S(R),3R(S),4R(S))-3,4-diazidosiklooktan-1,2-diol (164): $^1\text{H-NMR}$ (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, $-\text{OH}$), 2.00-1.45 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 72.9, 71.7 (alkoksi karbonları), 66.2, 62.2 (azid grubunun bağlı olduğu karbonlar), 31.0, 29.2, 23.5, 23.1 (metilenik karbonlar).

Elementel Analizi: Hesaplanan: C, 42.47; H, 6.24; N, 37.15; Deneysel: C, 42.74, ; H, 6.14; N, 36.17.

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

Elementel Analiz: Teorik: %C=42.47; %H=6.24; %N=37.15. Deneysel: %C=42.30; %H=6.39; %N=36.17.

4.6.7. 1,2-Diaziddiol **164**'ün hidrojenasyonu

0.15 g (0.66 mmol) 1,2-diaziddiol **164** 50 ml'lik iki boyunlu balona 5 ml MeOH'de çözülerek alındı. Üzerine 22.5 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 15 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H₂ gazı girişi diğerine de musluk yardımı ile vakum takıldı. Önce motor açılarak balonda vakum sağlandı, motor kapatılınca H₂ gazı açıldı. Bu işlem 3 defa yapıldıktan sonra vakum musluğu kapatılıp H₂ gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı 2 saat hidrojen gazı atmosferinde karıştırıldı. 2 saat sonra H₂(g) çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.11 g (0.62 mmol) 1,2-diaminodiol **165** %95 verimle saf beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası 184-188°C olarak ölçüldü (Rf: 0.10 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85)).

(1R(S),2S(R),3R(S),4R(S))-3,4-diaminosiklooktan-1,2-diol (165): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): 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).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ (ppm), 73.9, 72.2 (alkoksi karbonları), 54.1, 51.3 (amino grubunun bağlı olduğu karbonlar), 31.8, 31.5, 24.7, 24.1 (metilenik karbonlar).

HRMS: Hesaplanan: C₈H₁₉N₂O₂ (M⁺ + 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.

4.6.8. Mezil karışımının NaN₃ ile reaksiyonu ve oluşan ürünlerin OsO₄/NMO ile oksidasyonu

1.0 g (3.35 mmol) dimezil **154** ve monomezil **155** bileşiklerini içeren karışım 10 ml DMF'de çözüldükten sonra üzerine 2.17 g (33.38 mmol) NaN₃ ilave edilerek sıcaklık 80°C'ye çıkarıldı. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 15 ml su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra (4x25 ml) EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz (4x10 ml) su ile ekstraksiyona tabi tutuldu. Organik faz

Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumu ile beklenen ana ürün 1,4-diazid **156**'nın yanı sıra beklenmeyen 1,2-diazid **157** (9:1) oranında oluştuğu tespit edildi. Ham ürün silikajel kolonda EtOAc: Hekzan (5:95) ile süzüldü ve 0.12 g 1,4-diazid **156** sıvı olarak %12 verimle elde edildi. Fakat 1,4-diazid **156**, 1,2-diazid **157** ve azidoalkol **166**'nın büyük miktarının saflaştırılması gerçekleştirilemedi. Saflaşmayan karışımda azidoalkol **166** bileşiğinin sonuç ürününü gözlemlemek için 0.54 g (3.96 mmol) N-metil-morfolinoksit (NMO) iki boyunlu bir balonda 2 ml aseton ve 10 ml su içerisinde çözüldü. Reaksiyon balonu dışarıdan tuz buz banyosu ile -10°C'ye soğutuldu. Karışıma 3 ml asetonla çözülmüş olan 0.64 g (3.3 mmol) diazid **156**, **157** ve azidoalkol **166** ilave edildi. Karışıma N₂ gazı atmosferinde 1 ml asetonla çözülmüş 12.18 mg (3.96 mmol) çözeltisi enjektörle yavaş yavaş ilave edildi. 2 saat -5°C/-10°C'de karıştırılan reaksiyon 2 saat sonunda oda sıcaklığında 8 gün karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 250 mg NaHSO₃, 5.27 g florosil ve 14.54 ml su ilave edilip 10 dakika karıştırıldı. Karışım guache krozesinden 5.27 g selit üzerine çok az silikajel konularak asetonla (4x50 ml) süzüldü. Süzüntünün pH'sı 12 N H₂SO₄ ile 7'ye ayarlandıktan sonra aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Süzüntünün pH'sı 5'e ayarlandıktan sonra (5x30 ml) EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %25'lik 15 ml NaCl ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %90 verimle diaziddiol **162**, **164** ve azidotriol **167** bileşikleri sentezlenmiş oldu. Oluşan ürününler kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılamadı. 0.98 g 1,4-diazidodiol **162**, 1,2-diazidodiol **164** ve azidotriol **167**'nin karakterizasyonu ve kromatografik saflaştırılmaları için karışım 10 ml CH₂Cl₂'de içinde çözülüp -5°C'ye soğutularak üzerine 4.42 g AcCl ilave edilerek ilgili asetatlarına dönüştürüldü. Daha sonra çözücü evaporatörde 35°C'de uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımı kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla 1.01 g (3.42 mmol, verim: %85) **160b** bileşiği, 0.12 g (0.61 mmol, verim: %10) **161b** ve 0.047 g (0.14 mmol, verim: %4) **168** bileşiği elde edildi. **168** bileşiğinin erime noktası 114-116°C olarak ölçüldü (Rf: 0.15 EtOAc/Hekzan (20:80)).

4.6.9. Epoksidiiazid (169)'un sentezi

0.3 g (1.56 mmol) 1,4-diazid **156** 5 ml CH₂Cl₂ de çözüldü ve üzerine 0.53 g (%77, 3.12 mmol) *m*-CPBA ve 0.19 g (2.34mmol) NaHCO₃ ilave edilerek CH₂Cl₂'ün son hacmi 10 ml'ye tamamlandı. 35°C'de 3 gün karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı ve reaksiyon karışımına 3 M 50 ml NaOH ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra (4x40 ml) CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz doygun 10 ml NaCl ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.3 g (1.44 mmol) epoksidiiazid **169** %92 verimle sıvı olarak elde edildi (R_f: 0.62 EtOAc/Hekzan (20:80)).

(1R(S),2S(R),7R(S),8S(R))-2,7-diazido-9-oxabisiklo[6.1.0]nonan (169): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.37-3.29 (m, 2H, H-2 ve H-8, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 3.05-3.00 (m, 2H, H-1 ve H-8, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 1.98-1.48 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=62.08 (azidin bağlı olduğu karbon), 57.11 (epoksi karbonu), 32.38, 24.08 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 2935, 2864, 2484, 2097, 1640, 1450, 1251, 1127, 1040, 1000, 898, 829.

Elementel Analiz: Teorik: %C=46.15; %H=5.81; %N=40.36. Deneyisel: %C=46.41; %H=6.09; %N=37.80.

4.6.10. Epoksidiiazid (169)'un HCl_(g)-MeOH çözeltisi ile metanolizi

Epoksidiiazid **169** bileşiğinden, diazidkloralkol **170** bileşiğinin eldesi için epoksitin açılması gerekiyordu. Bunun için bu reaksiyonda 0.1 g (0.48 mmol) 1,4-epoksidiiazid **169** bileşiğine, içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran 10 ml metanol ilave edilerek oda sıcaklığında 48 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.11 g (0.47 mmol) diazidkloralkol **170** %98 verimle içerisinde farklı bir safsızlıkla sentezlenmiş oldu. Oluşan kalıntı kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılamadı.

4.6.11. Diazidkloralkol (170)'in asetilizasyonu

0.5 g (2.04 mmol) diazidkloralkol **170**'in yapısının karakterizasyonu ve kromatografik saflaştırılmaları için karışım 10 ml CH_2Cl_2 'de içinde çözülüp -5°C 'ye soğutularak üzerine 0.96 g (12.26 mmol) AcCl ilave edilerek ilgili asetatlarına dönüştürüldü. Daha sonra çözücü evaporatörde 35°C 'de uzaklaştırıldı. 0.53 g (1.85 mmol) diazidklorasetat **171** %90 verimle elde edildi. Diazidklorasetat **171** Eter/Hekzandan soğukta beyaz küp şeklinde katı olarak kristallendirildi. Erime noktası $45-46^\circ\text{C}$ olarak ölçüldü (Rf: 0.63 EtOAc/Hekzan (25:75)).

(1R(S),2R(S),3R(S),8S(R))-3,8-diazido-2-klorosiklooktil asetat (171): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=5.34$ (t, $J_{1,8} = J_{1,2} = 8.8$ Hz, H-1), 4.28 (dd, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, $J_{2,3} = 2.2$ Hz, H-2), 3.91 (dt, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz, H-3), 3.64 (ddd, $J = 10.9$ Hz, $J_{1,8} = 8.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, H-8), 2.19-2.15 (m, asetil metili, 3H), 1.96-1.44 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta=169.74$ (karbonil karbonu), 75.02 (asetoksi karbonu), 65.88, 62.77 (azidin bağlı olduğu karbonlar), 61.00 (klorun bağlı olduğu karbon), 31.30, 28.30, 22.48, 22.18 (metilenik karbonlar), 20.83 ($-\text{CH}_3$ karbonu).

IR (KBr, cm^{-1}): 3334, 2940, 2862, 2502, 2100, 1749, 1460, 1446, 1374, 1303, 1223, 1044, 1012, 968, 888.

HRMS: Hesaplanan: $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 309.09; Deneysel: 309.0845.

Elementel Analiz: Teorik: %C=41.89; %H=5.27; %N=29.31. Deneysel: %C=42.08; %H=5.10; %N=29.01.

4.6.12. Diazidklorasetat 171'in $\text{HCl}_{(\text{g})}$ -MeOH çözeltisi ile metanolizi

0.1 g (0.348 mmol) diazidklorasetat **171**'den ilgili diazidkloralkol **170** bileşiğine geçmek için mevcut asetatın hidroliz olması gerekmektedir. Bu reaksiyonda **171** bileşiği, içerisinde %35 oranında HCl gazı bulunduran 10 ml metanol ile oda sıcaklığında 6 saat süren reaksiyonu sonucu, asetatın hidrolizi ile 0.084 g (0.343 mmol)

diazidkloralkol **170** %98 verimle saf renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.30 EtOAc/Hekzan (20:80)).

(1S(R),2S(R),3S(R),8R(S))-3,8-diazido-2-klorosiklooktanol (170): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =4.31-4.26 (m, H-2), 4.05-3.95 (m, 2H, H-3 ve H-8), 3.68-3.60 (m, H-1), 3.00-2.80 (bs, -OH, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H, metilenik proton), 1.95-1.70 (m, 4H, metilenik protonlar), 1.68-1.50 (m, 3H, metilenik protonlar)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =74.35 (alkoksi karbonu), 68.95, 64.86 (azidin bağlı olduğu karbonlar), 62.11 (klorun bağlı olduğu karbon), 30.06, 28.55, 22.88, 22.02 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3367, 2974, 2928, 2893, 2103, 1925, 1753, 1655, 1454, 1380, 1331, 1273, 1089, 1049, 880, 803.

4.6.13. Diazidkloralkol 170'in hidrojenasyonu

8 mg Pd-C (%10) balon içerisine konuldu ve 0°C'ye soğutulmuş 4 ml MeOH ilave edildi. Daha sonra 0.08 g (0.32 mmol) diazidkloralkol **170** 3 ml MeOH içerisinde çözülerek önceki karışımın üzerine ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H_2 gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H_2 gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.057 g (0.29 mmol) diaminokloralkol **172** %90 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi.

(1S(R),2S(R),3S(R),8R(S))-3,8-diamino-2-klorosiklooktanol (172): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ =4.10 (dd, $J_{1,2} = 8.7$ Hz, $J_{1,8} = 2.6$ Hz, H-2), 3.76 (t, $J = 8.9$ Hz, H-1), 3.38 (dt, $J = 9.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, H-3), 3.00-2.90 (m, H-8), 1.96-1.40 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ =75.77 (alkoksi karbonu), 75.55 (klorun bağılı olduğu karbon), 52.21, 49.63 (amino grubunun bağılı olduğu karbonlar), 33.86, 31.52, 24.32, 21.79 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3343, 2928, 2851, 2109, 1736, 1595, 1454, 1265, 1025, 947, 893

4.6.14. Diasetat 122b'nin brominasyonu ve dibromdiol 174'ün sentezi

1.0 g (7.04 mmol) *cis*-2-siklookten-1,4-diol **121a** 0°C'ye soğutularak 10 ml piridinde çözülüp 3.04 g (28.16 mmol) Ac₂O ve 10 mg DMAP ilave edilerek oda sıcaklığında 72 saat karıştırılmaya bırakıldı. Karışım 0°C'ye soğutularak 0°C'ye soğutulmuş 250 ml 1 N HCl çözeltisine ilave edildi. Eterle (4x50 ml) ekstrakte edildi. Organik faz önce doygun NaHCO₃ çözeltisi (2x25 ml) ile sonra da 10 ml suyla yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde uzaklaştırıldı. Saf 1.44 g (6.37 mmol) diasetat **122b** %90 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi. 1.0 g (4.42 mmol) diasetat **121b** 4 ml CH₂Cl₂'de çözüldükten sonra karışım sıvı azot ile -40°C'ye soğutuldu. CH₂Cl₂ ile karıştırılarak hazırlanan 1.41 ml (8.84 mmol) Br₂ çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla verildi. 2 saat sonra reaksiyon tamamlandı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.71 g (4.43 mmol) diasetatdibrom **173** %100 verimle elde edildi. Etilasetat/hekzan ile soğukta kristallendirildi ve erime noktası 69-70°C olarak ölçüldü (Rf: 0.72 EtOAc/Hekzan (20:80)). Daha sonra 0.5 g (1.3 mmol) diasetatdibrom **173** 6 ml mutlak metanolde çözülerek -50°C'ye soğutuldu ve damla damla 3 ml AcCl ilave edildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 24 saat sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.36 g (1.19 mmol) dibromdiol **174** %92 verimle sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.37 EtOAc/Hekzan (20:80)).

(1R(S),2R(S),3R(S),4S(R))-2,3-dibromsiklooktan-1,4-diil diasetat (173): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ =5.36-5.29 (m, 2H, H-1 ve H-4), 4.69-4.64 (m, 2H, H-2 ve H-3), 2.08 (s, -CH₃, 3H), 2.07 (s, -CH₃, 3H), 2.40-1.60 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ =169.89, 169.78 (karbonil karbonları), 73.81, 72.21 (asetoksi karbonları), 59.32, 57.26 (bromların bağılı olduğu karbonlar), 31.46, 30.04, 23.59, 22.60 (metilenik karbonlar), 21.36, 21.32 (asetattaki metil karbonları).

IR (KBr, cm⁻¹): 3467, 2938, 2864, 2700, 2453, 2102, 1745, 1460, 1445, 1369, 1031, 957, 902, 871.

Elementel Analiz: Teorik: %C=37.33; %H=4.70. Deneysel: %C=37.14; %H=4.52.

4.6.15. Dibromdiol 174'ün NaN₃ ile reaksiyonu

1.0 g (3.31 mmol) dibromdiol **174** 10 ml DMF'de çözülerek üzerine 4.31 g (66.22 mmol) NaN₃ ilave edildi. Reaksiyon 24 saat 80°C'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. Reaksiyon karışımı üzerine 15 ml su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz (4x10 ml) su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumu ile beklenen ana ürün diaziddiol **175**'in yanı sıra beklenmeyen azidoalkolepoksit **176** ve bromdiol **177** (23:1:1) oranında olduğu ¹H-NMR tespit edildi. Elde edilen ürün karışımının kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla 0.69 g (3.05 mmol, verim %92) (R_f: 0.81 EtOAc/Hekzan (25:75)) beyaz katı olarak **175** bileşiği ve 0.030 g (0.13 mmol, verim: %4) (R_f: 0.55 EtOAc/Hekzan (1:1)) beyaz katı olarak **177** bileşiği elde edildi. **176** bileşiği saf olarak elde edilemedi.

(1R(S),2R(S),3R(S),4S(R))-2,3-diazidosiklooktane-1,4-diol (175): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=3.93-3.86 (m, 2H, H-1 ve H-4), 3.80-3.77 (m, 2H, H-2 ve H-3) 2.26-2.40 (m, -OH, 2H), 1.96-1.50 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=72.40-71.90 (alkoksi karbonları), 69.00-68.50 (azidlerin bağlı olduğu karbonlar), 32.80-32.50, 24.20-23.20 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3374, 2932, 2868, 2106, 1453, 1404, 1317, 1258, 1051, 931.

(1S(R),4R(S),E)-2-bromosiklookt-2-en-1,4-diol (177): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=6.13 (d, *J* = 6.9 Hz, H-3), 4.60-4.50 (m, 2H, H-1 ve H-4), 2.14-1.36 (m'ler dizisi, 10H, metilenik ve hidroksil protonları).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=136.65 (olefinik quarterner karbon), 127.55 (olefinik karbon), 71.13, 68.92 (alkoksi karbonları), 39.72, 36.90, 23.48 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3326, 2953, 2919, 2850, 1735, 1639, 1459, 1377, 1054, 958

4.6.16. Diaziddiol (175)'in asetilizasyonu

0.03 g (0.13 mmol) diaziddiol **175** 2 ml CH₂Cl₂'de içinde çözülüp -5°C'ye soğutulurak üzerine 0.05 g (0.66 mmol) AcCl ilave edildi. 2 saat 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. 1 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü evaporatörde 35°C'de uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünün kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla 0.035 g (0.11 mmol) **178** bileşiği %85 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.25 EtOAc/Hekzan (10:90)).

4.6.17. Diaziddiol (175)'in hidrojenasyonu

0.12 g (0.53 mmol) diaziddiol **175** 50 ml'lik iki boyunlu balona 10 ml MeOH'de çözülerek alındı ve 0°C'ye soğutuldu. Balona 24 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 16 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H₂(g) girişi diğerine de musluk yardımı ile vakum takıldı. Önce musluk açılarak balonda vakum sağlandı, musluk kapatılınca H₂(g) açıldı. Bu işlem 3 defa yapıldıktan sonra vakum musluğu kapatılıp H₂(g) açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı 2 saat hidrojen gazı atmosferinde karıştırıldı. 2 saat sonra H₂ gazı çıkarıldı ve reaksiyon karışımı mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.088 g (0.50 mmol) diaminodiol **179** %95 verimle sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.6 MeOH/CH₂Cl₂ (20:80)).

(1R(S),2S(R),3S(R)4S(R))-2,3-diaminosiklooktan-1,4-diol (179): ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=3.68-3.63 (m, 2H, H-1 ve H-4), 2.95-2.90 (m, 2H, H-2 ve H-3), 1.98-1.24 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=73.19 (alkoksi karbonları), 57.43 (amino grubunun bağlı olduğu karbonlar), 33.64, 24.41 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3348, 2928, 2868, 2106, 2033, 1586, 1458, 1383, 1036, 901, 816.

4.6.18. Diasetatdiol 180'nin mezilasyonu

Diasetatdiol **180** bileşiğinin sentezi için daha önce endoperoksitten çıkarak sentezlediğimiz diasetat **121b** öncü bileşiği kullanıldı. 50 ml'lik iki boyunlu balonun boyunlarından birine azot gazı girişi, diğerine kapak takılarak -5°C'ye soğutuldu. 0.54 g (3.96 mmol) N-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO), 10 ml su ve 4 ml aseton ilave edilerek karıştırılan çözeltiye 0.64 g (3.3 mmol) diasetat **121b** 3 ml asetonunda çözülerek ilave edildi ve yaklaşık 15.92 mg (3.96 mmol) OsO₄ ilave edildi. Bu çözelti 2 saat -5°C'de ve oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımının, homojen ve açık kahve renkli olduğu gözlemlendi. 7 gün sonra 5.27 g florisil, 0.98 ml NaHSO₃ ve 14.54 ml su içinde homojenize edilerek reaksiyon karışımına ilave edildi. Karışım 10 dakika karıştırılıp 50 ml'lik gauche hunisinden selit (5.27 g) ve bir miktar silikajel üzerinden süzüldü. Selit 3 defa 20 ml'lik aseton ile yıkandı. Süzüntüye 12 N H₂SO₄ ilave edilerek pH=7'ye ayarlandı. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldı sulu karışım 12 N H₂SO₄'in damla damla ilavesiyle pH=5'e ayarlandı. Ham ürün silikajel kolondan EtOAc:Hekzan (15:75) ile süzüldü ve diasetatdiol **180** %85 verimle elde edildi (Salamcı 2010). 250 mg (0.96 mmol) diasetatdiol 1 ml piridinde çözülüp 0°C'ye soğutulduktan sonra üzerine 268 mg (2.88 mmol) MsCl ilave edildi. 2 saat 0°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. 100 ml'lik bir beher hacminin 1/3 kadar buz ile doldurularak reaksiyon karışımı ilave edildi ve 200 ml'lik bir beherde hacminin 1/3 kadar buz ile doldurularak HCl (2 N 100 ml) ilave edildi. İki beherde 5 dakika soğutuldu. Ayırma hunisine önce birinci beherdeki reaksiyon karışımı daha sonra ikinci beherdeki asit karışımı alındı ve CH₂Cl₂ (4x35ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce 40 ml doymuş NaHCO₃ ile daha sonra su (3x10 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumu ile reaksiyonda izomer karışımının oluştuğu anlaşıldı.

4.6.19. Siklooktendiol (121a)'nın benzilasyonu

100 mg (0.7 mmol) siklooktendiol **121a** 2.0 ml DMF'de çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 8.4 mg (3.5 mmol) NaH ilave edilerek soğukta 45 dakika karıştırıldı. Daha sonra 38.49 mg (3.15 mmol) Bn-Br ilave edildi ve oda sıcaklığında 3 gün karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımına 2.0 ml etil asetat ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma 2.0 ml su ilave edildi ve 5 dakika karıştırıldı. Akabinde EtOAc (5x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 160 mg (0.49 mmol) dibenzil **182** %70 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.37 EtOAc/Hekzan (20:80)).

(Z)-3,8-bis(benzoiloksi)siklookt-1-en (182): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.44-7.31 (m, 10, benzil grubunun aromatic protonları), 5.81-5.73 (m, 2H, olefinik protonlar, AA'XX' sisteminin XX' kısmı), 4.22-4.11 (m, 2H, benziloksi protonları, AA'XX' sisteminin AA' kısmı) 4.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, benzilin metilenik protonları, AB sisteminin A kısmı), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, benzilin metilenik protonları, AB sisteminin B kısmı), 2.11-1.93 (m'ler dizisi, 2H, metilenik protonlar), 1.66-1.42 (m'ler dizisi, 6H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=138.72 (benzilin quarterner karbonları), 134.32, 128.69, 128.12 (benzil halkasındaki karbonlar), 127.86 (olefinik karbonlar), 75.84 (benziloksi karbonları), 70.91 (benzilin metilenik karbonları), 36.29, 24.02 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3029, 2930, 2859, 1743, 1496, 1453, 1382, 1362, 1300, 1227, 1147, 1070, 1029, 931, 858.

Elementel Analiz: Teorik: %C=81.95; %H=8.13. Deneysel: %C=81.05; %H=8.00.

4.6.20. Dibenzil (182)'nin OsO₄/NMO ile reaksiyonu

2,26 g (16.78 mmol) N-metil-morfolinoksit (NMO) iki boyunlu bir balonda 16 ml aseton ve 21.0 ml su içerisinde çözüldü. Reaksiyon balonu dışarıdan tuz buz banyosu ile 0°C'ye soğutuldu. Karışıma 10 ml asetonda çözülmüş olan 3,61 g (11.19 mmol)

dibenzil **182** ilave edildi. karışıma N₂ gazı atmosferinde 3.35 ml (22.38 mmol) OsO₄ çözeltisi enjektörle yavaş yavaş ilave edildi. 2 saat -5°C/-10°C'de karıştırılan reaksiyon 2 saat sonunda oda sıcaklığında 8 gün karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 1.4 g NaHSO₃, 29.72 g florosil ve 82.0 ml su ilave edilip 10 dakika karıştırıldı. Karışım guache krozesinden 29.72 g selit üzerine çok az silikajel konularak asetonla (4x50 ml) süzöldü. Süzöntünün pH'sı 12 N H₂SO₄ ile 7'ye ayarlandıktan sonra aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Süzöntünün pH'sı 5'e ayarlandıktan sonra EtOAc (5x30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %25'lik 15 ml NaCl ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan EtOAc:Hekzan ile süzöldü. İlk fraksiyonda 0.2 g (0.56 mmol, verim: %5) (Rf: 0.52 EtOAc/Hekzan (25:75)) dibenzilhidroksiketon **184** CH₂Cl₂/n-hekzan ile oda sıcaklığında beyaz tüy şeklinde katı olarak kristallendirildi ve ikinci fraksiyonda 3.6 g (10.10 mmol, verim: %90) (Rf: 0.23 EtOAc/Hekzan (25:75)) dibenzildiöl **183** EtOAc/n-hekzan ile oda sıcaklığında beyaz tüy şeklinde katı olarak kristallendirildi ve erime noktası 108-110°C olarak ölçöldü.

(1R(S),2S(R),3S(R),8R(S))-3,8-bis(benziloksi)siklooktan-1,2-diöl (183): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.36-7.25 (m, 10H, benzilin metilenik protonları), 4.66 (d, J = 11.6 Hz, 2H, -CH₂Ph, AB sisteminin A kısmı), 4.50 (d, J = 11.6 Hz, 2H, -CH₂Ph, AB sisteminin B kısmı), 4.02-3.98 (m, 2H, H-1 ve H-2, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 3.68-3.63 (m, 2H, H-3 ve H-8, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 2.82-2.80 (bs, 2x(-OH)), 1.97-1.47 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=138.64 (benzilin quarterner karbonları), 128.71, 127.97, 127.93 (benzil halkasındaki diğör karbonlar), 80.60 (alkoksi karbonları), 74.46 (benziloksi karbonları), 71.39 (benzilik -CH₂ karbonları), 28.61, 24.81 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3417, 3380, 3029, 2915, 2896, 1736, 1453, 1341, 1210, 1158, 1056, 1012, 980,886

Elementel Analiz: Teorik: %C=74.13; %H=7.92. Deneyisel: %C=73.41; %H=7.86.

(2R(S),3S(R),8R(S))-3,8-bis(benziloksi)-2-hidroksisiklooktanon (184): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =7.40-7.28 (m, 10H, benzil grubunun aromatik protonları), 4.95-4.91 (m, H-2), 4.95-4.91 (m, 2H, benzilin metilenik protonları), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, benzilin metilenik protonları, 1H, AB sisteminin A kısmı), 4.48 (d, J = 11.8 Hz, benzilin metilenik protonları, 1H, AB sisteminin B kısmı), 3.97 (dd, J = 8.4 Hz, J = 3.3 Hz, H-8), 3.33-3.27 (m, H-3), 2.98 (d, J = 5.9 Hz, -OH), 2.20-1.50 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =213.71 (karbonil karbonu), 138.27, 137.24 (benzilin quarterner karbonları), 128.52, 128.48, 127.98, 127.88, 127.78 (benzil halkasındaki karbonlar), 85.38 (alkoksi karbonu), 82.64, 75.55 (benziloksi karbonları), 72.17, 71.72 (benzilik $-\text{CH}_2$ karbonları), 30.36, 28.08, 22.95, 22.08 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3448, 3030, 2933, 2862, 1712, 1496, 1454, 1393, 1356, 1205, 1071, 1027.

4.6.21. Dibenzilhidroksiketon (184)'ün debenzilasyonu

100 mg (0.28 mmol) dibenzilhidroksiketon **184** 16 ml metilenklorür içerisinde çözülüp sıvı azotla -78°C 'ye soğutulduktan sonra üzerine 1,47 ml (1,47 mmol) BCl_3 (1M hekzan içerisinde) ilave edildi. 2 saat -78°C 'de karıştırılan reaksiyon daha sonra 0°C 'de 10 saat karıştırıldı. 10 saat sonra reaksiyon karışımı -78°C 'ye soğutuldu ve 5.0 ml MeOH ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı evaporatörde 2 saat çektiirildi ve 40 mg (0.22 mmol verim: %81) yapısını aydınlatamadığımız bileşik sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.40 MeOH/ CH_2Cl_2 (10:90)).

4.6.22. Dibenzildimezil 186'nın sentezi

0.25 g (0.7 mmol) 1,4-dibenzildiöl **183** 1.0 ml piridinde çözülüp 0°C 'ye soğutulduktan sonra üzerine 0.24 g (2.1 mmol) MsCl ilave edildi. 2 saat 0°C 'de karıştırılan reaksiyon daha sonra oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. 24 saat sonra tekrar aynı miktarda MsCl ve baz ilavesi yapıldı. 72 saat sonunda 0°C 'ye soğutulmuş karışım 0°C 'ye soğutulan 100 ml 1 N HCl çözeltisi üzerine döküldü. CH_2Cl_2 (4x35 ml) ile ekstrakte

edildi. Organik faz önce doygun NaHCO_3 (2x20 ml) çözeltisi ile sonrada su (3x10 ml) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde 35°C uzaklaştırıldı. 0.32 g (0.63 mmol) dibenzildimezil **186** %90 verimle elde edildi. Metilenklorür/hekzan ile kristallendirildi (beyaz kristal) erime noktası $139-140^\circ\text{C}$ olarak ölçüldü (Rf: 0.36 EtOAc/Hekzan (25:75)).

(1R(S),2S(R),3R(S),8S(R))-3,8-bis(benziloksi)siklooktan-1,2-diil dimetansülfonat

(186): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=7.36-7.26$ (m, benzilin aromatik protonları, 10H), 5.20-5.10 (AA'XX' sistemi, m, mezil grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar, 2H), 3.85-3.80 (AA'XX' sistemi, m, benzil grubunun bağlı olduğu karbondaki protonlar, 2H), 4.66-4.42 (m, benzilin metilenik protonları, 4H), 3.10-2.90 (m, mezildeki metil protonları, 6H), 2.20-1.50 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta=137.80$ (benzilin quarterner karbonları), 128.66, 128.14, 128.10 (benzil halkasındaki diğer karbonlar), 86.00-85.00, 83.20-82.54 (meziloksi grubunun bağlı olduğu karbonları), 79.60-79.10, 77.20-76.80 (benziloksi grubunun bağlı olduğu karbonları), 71.90-71.40 (benzilik $-\text{CH}_2$ karbonları), 38.76 (mezil grubundaki metil karbonları), 27.50-27.00, 25.00-24.50, 23.50-23.00, 20.50-20.00 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3063, 3032, 2938, 2872, 2309, 1959, 1734, 1605, 1497, 1454, 1356, 1178, 1070, 1028, 970, 920, 844.

Elementel Analiz: Teorik: %C=56.23; %H=6.29; %S=12.51. Deneysel: %C=56.45; %H=6.64; %S=12.29.

4.6.23. Monoazid (187)'nin sentezi ve 187'nin silikajel ile reaksiyonu

0.5 g (0.97 mmol) dibenzildimezil 6.0 ml DMF'de çözüldükten sonra üzerine 1.58 g (24.38 mmol) NaN_3 ilave edilerek sıcaklık 105°C 'ye çıkarıldı. 4 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 15.0 ml su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz su (4x10 ml) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan EtOAc:Hekzan (20:80) ile

süzüldü. 0.37 g (0.81 mmol) monoazid **187** %84 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.63 EtOAc/Hekzan (20:80)). Monoazid **187** ürününü DMF'den ayırmak için yapılan saflaştırmalardan sadece birisinde **188** bileşiğininde izole ettik. Monoazid silikajel kolonu yapılırken yaklaşık 48 saat sonra kolonun MeOH ile yıkanması sonucunda **188** elde edildi. **188**'in silikajel kolonda mezil grubunun H₂O ile süstitüsüyonu sonucunda oluşabileceğini ön görmekteyiz.

(1R(S),2S(R),3S(R),8R(S))-2-azido-3,8-bis(benziloksi)siklooktil metansülfonat

(187) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.41-7.29 (m, aromatik protonlar, 10H), 4.94 (t, J = 8.0 Hz, mezilin bağlı olduğu karbondaki protonlar, 1H), 4.71-4.58 (m, benzilin metilenik protonları, 4H), 3.97 (dd, J = 2.0 Hz, J = 7.7 Hz, H-3 veya H-8, 1H), 3.87-3.83 (m, H-3 veya H-8, 1H), 3.66-3.60 (m, H-2, 1H), 2.98 (s, mezildeki metil protonları, 3H), 1.98-1.40 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =138.06, 137.98(benzilin quarterner karbonları), 128.71, 128.68, 128.17, 128.05, 128.02, 127.85 (diğer benzil halkasındaki karbonlar), 83.37 (meziloksi karbonu), 78.22, 77.80 (benziloksi karbonları), 72.22, 71.39 (benzilik -CH₂ karbonları), 66.08 (azidin bağlı olduğu karbon), 38.92 (mezildeki metil karbonu), 28.40, 27.89, 22.48, 22.22 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3030, 2930, 2857, 2103, 1717, 1453, 1353, 1260, 1172, 1069, 941, 836.

Elementel Analiz: Teorik: %C=60.11; %H=6.39; %N=9.14; %S=6.98. Deneyisel: %C=61.31; %H=6.46; %N=8.57; %S=6.39.

(1S(R),2S(R),3R(S),8S(R))-2-azido-3,8-bis(benziloksi)siklooktanol (188) : ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ =7.45-7.27 (s, benzil grubunun aromatic protonları, 10H), 4.69 (AB sistemi, d, J = 12.0 Hz, benzilin metilenik protonu, 1H), 4.64 (AB sistemi, d, J = 12.0 Hz, benzilin metilenik protonu, 1H) AB sistemi, 4.58-4.50 (m, benzilin metilenik protonları, 2H), 4.26-4.20 (m, H-1, 1H), 3.99-3.94 (m, H-3, 1H), 3.55 (dd, J = 4.6 Hz, J = 9.9 Hz, H-8, 1H), 3.50-3.45 (m, H-2, 1H), 2.25-1.40 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =138.44, 138.33 (benzilin quarternar karbonları), 128.49, 128.44, 127.72, 127.66, 127.57 (benzil halkasındaki diğar karbonlar), 75.69, 75.07 (benziloksi karbonları), 71.24, 70.37 (benzilik –CH₂ karbonları), 65.90 (alkoksi karbonu), 61.30 (azidin bağılı olduğu karbon), 36.93, 33.19, 30.50, 26.93 (metilenik karbonlar).

4.6.24. Dibenzilazidoalkol (188)’in asetilizasyonu

7.5 mg (0.0196 mmol) dibenzilazidoalkol **188**’in karakterizasyonu için 0.24 ml CH₂Cl₂ içinde çözölüp -5°C’ye soğutularak üzerine 4.63 mg AcCl ilave edilerek ilgili asetatına dönüştürölldü. . Daha sonra çözölücü evaporatörde 35°C’de uzaklaştırıldı. 8.2 mg (0.0193 mmol, verim: %98) dibenzilazidasetat **191** bileşigi sıvı olarak sentezlendi (Rf: 0.57 EtOAc/Hekzan (25:75)).

2-azido-3,8-bis(benziloksi)siklooktil asetat (191): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ =7.37-7.25 (s, benzil grubunun aromatic protonları, 10H), 5.25-5.19 (m, H-1, 1H), 4.64 (AB sistemi, d, J = 11.8 Hz, benzilin metilenik protonu, 1H), 4.53 (AB sistemi, d, J = 11.8 Hz, benzilin metilenik protonu, 1H) AB sistemi, 4.51-4.50 (m, benzilin metilenik protonları, 2H), 3.90 (dt, J = 8.7 Hz, J = 2.2 Hz, H-3 veya H-8, 2H), 3.53-3.45 (m, H-2, 1H), 2.03 (s, asetat grubunun metil protonları, 3H), 2.26-1.60 (m’ler dizisi, metilenik protonlar, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =170.10 (karbonil karbonu), 138.56, 138.13 (benzilin quarternar karbonları), 128.66, 128.63, 127.96, 127.90, 127.85, 127.71 (benzil halkasındaki diğar karbonlar), 75.67, 75.24 (benzil grubunun bağılı olduğu karbonları), 71.47 (asetat grubunun bağılı olduğu karbon), 70.53, 69.91 (benzilin metilenik karbonları), 61.53 (azidin bağılı olduğu karbon), 33.87, 33.51, 27.91, 27.58 (metilenik karbonlar), 21.59 (asetattaki metil karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3086, 3058, 3030, 2929, 2857, 2096, 1734, 1459, 1454, 1368, 1250, 1093, 1069, 1026, 967.

4.6.25. Dibenzilazidoalkol **188**'in hidrojenasyonu

0.07 g (0.18 mmol) dibenzilazidoalkol **188** 50 ml'lik iki boyunlu balona 3.0 ml MeOH'de çözülerek alındı. 14.0 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 5.0 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H₂ gazı girişi diğetine de musluk yardımı ile vakum takıldı. Önce musluk açılarak balonda vakum sağlandı, musluk kapatılınca H₂ gazı açıldı. Bu işlem 3 defa yapıldıktan sonra vakum musluğu kapatılıp H₂ gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat hidrojen gazı atmosferinde karıştırıldı. 1 saat sonra H₂ gazı çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Çözücü uzaklaştırıldı. 0.062 g (0.174 mmol) dibenzilaminoalkol **192** %95 verimle sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.60 MeOH/CH₂Cl₂ (20:80)).

2-amino-3,8-bis(benziloksi)siklooktanol (192): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.39-7.28 (s, =CH, 10H), 4.67-4.50 (s, -CH₂Ph, 4H), 4.26-4.18 (s, alkoksi protonları, 2H), 3.79 (d, *J* = 7.7 Hz, -OBn, 2H), 3.58-3.50 (d, *J* = 7.7 Hz, -OBn, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.6 Hz, -NH₂, 1H), 2.24-1.50 (m, -CH₂, 8H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ=138.81 (benzilin quarterner karbonları), 128.41, 127.83, 127.52 (benzil halkasındaki diğerkarbonlar), 76.25, 75.54 (benzil grubunun bağlı olduğu karbonları), 70.78, 70.18 (benzilin metilenik karbonları), 66.44 (alkoksi grubunun bağlı olduğu karbon), 50.66 (amino grubunun bağlı olduğu karbon), 36.96, 35.84, 30.32, 26.95 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3353, 3064, 3030, 2920, 2851, 2100, 1734, 1586, 1496, 1453, 1361, 1309, 1202, 1065, 1027.

4.6.26. Dibenzilaminoalkol **192**'nin debenzilasyonu

110 mg (0.30 mmol) dibenzilaminoalkol **192** 21.0 ml metilenklorür içerisinde çözülüp sıvı azotla -78°C'ye soğutulduktan sonra üzerine 1.38 ml (1.55 mmol) BCl₃ (1M hekzan içerisinde) ilave edildi. 2 saat -78°C'de karıştırılan reaksiyon daha sonra 0°C'de 10 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı -78°C'ye soğutuldu ve 7.0 ml MeOH ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı evaporatörde 2 saat çektilirdi ve 45 mg

(0.25 mmol) aminotriol **193** %83 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.32 MeOH/CH₂Cl₂ (20:80)).

(1S(R),2S(R),3R(S),4R(S))-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (193): ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=4.20-4.15 (m, alkoksi grubunun bağlı olduğu karbondaki proton, 1H), 4.15-4.11 (m, alkoksi grubunun bağlı olduğu karbondaki proton, 1H), 3.90-3.80 (m, alkoksi grubunun bağlı olduğu karbondaki proton, 1H), 3.42-3.38 (m, H-3, 1H), 2.20-1.32(m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=69.20, 65.95, 64.86 (alkoksi karbonları), 51.08 (amino grubunun bağlı olduğu karbon), 38.07, 33.85, 30.28, 29.27 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3359, 3042, 2933, 2106, 1619, 1470, 1409, 1272, 1015, 908.

4.6.27. Dibenzilaziridin 195'in sentezi

Dibenzilaziridin **20**'in sentezi için 0.3 g (0.65 mmol) monoazid **187** 0.56 g (0.87 mmol) Zn ve 0.81 g (1.52 mmol) NH₄Cl varlığında etanol-su içerisinde çözülerek 20 dakika reflüks edildi. Reaksiyon bittikten sonra süzgeç kağıdından süzüldü. Daha sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.188 g (0.55 mmol) %85 verimle **195** elde edildi (Rf: 0.18 EtOAc/Hekzan (25:75)).

(1R(S),2S(R),7R(S),8S(R))-2,7-bis(benziloksi)-9-azabisiklo[6.1.0]nonan (195): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.40-7.24 (m, aromatik benzil protonları, 10H), 4.65 (AB sistemi, d, J = 12.0 Hz, benzilin metilenik protonları, 2H), 4.57 (AB sistemi, d, J = 12.0 Hz, benzilin metilenik protonları, 2H) AB sistemi, 3.85-3.79 (AA'XX' sistemi, m, H-2 ve H-7, 2H), 2.46-2.44 (AA'XX' sistemi, m, H-1 ve H-8, 2H), AA'XX' sistemi, 2.05-1.95, 1.70-1.50 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=138.92 (benzilin quarterner karbonları), 128.58, 127.82, 127.70 (benzil halkasındaki diğer karbonlar), 76.80-76.60 (benzil grubunun

bağlı olduğu karbonları), 70.93 (benzilik metilenik karbonları), 38.91 (aziridin halkasının karbonları), 25.80-25.40, 23.25 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3304, 3029, 2924, 2854, 1735, 1495, 1454, 1377, 1205, 1088, 1066, 1028, 877.

4.6.28. Dibenzilaziridin **195**'in Boc_2O ile reaksiyonu

0.07 g (0.33 mmol) dibenzilaziridin **195** 3.5 ml THF çözüldükten sonra sıcaklık 0°C 'ye ayarlandı ve reaksiyona 0.025 g (0.10 mmol) NEt_3 ve 0.05 g (0.21 mmol) Boc_2O ilave edilerek 0°C 'de 1 saat karıştırıldı ve daha sonra oda sıcaklığında devam etti. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 15.0 ml sulu NH_4Cl ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.089 g (0.20 mmol (1R(S),2S(R),7R(S),8S(R))-tert-butil 2,7-bis(benziloksi)-9-azabisiklo[6.1.0]nonane-9-carboksilat **196** %90 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.18 EtOAc/Hekzan (20:80)).

(1R(S),2S(R),7R(S),8S(R))-tert-butil 2,7-bis(benziloksi)-9-azabisiklo[6.1.0]nonan-9-karboksilat (196): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =7.41-7.26 (m, aromatic benzil protonları, 10H), 4.75 (AB sistemi, d, J = 12.4 Hz, benzilin metilenik protonları, 2H), 4.72 (AB sistemi, d, J = 12.4 Hz, benzilin metilenik protonları, 2H) AB sistemi, 3.79-3.74 (AA'BB' sistemi, m, H-2 ve H-7, 2H), 2.80-1.44 (AA'BB' sistemi, m, H-1 ve H-8, 2H), AA'BB' sistemi, 1.47 (s, Boc grubundaki metil protonları, 9H), 2.20-1.44 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =163.24 (karbonil karbonu), 139.19 (benzilin quarterner karbonları), 128.47, 127.74, 127.52 (benzil halkasındaki diğer karbonlar), 81.45, 75.89 (benziloksi karbonları), 70.43 (benzilik $-\text{CH}_2$ karbonları), 44.46 (aziridin halkası karbonları), 28.24, 26.38 (metilenik karbonlar), 23.18 (Boc grubundaki $-\text{CH}_3$ karbonları).

IR (KBr, cm^{-1}): 3327, 2917, 2849, 1717, 1597, 1454, 1365, 1247, 1158, 1068

4.6.29. Dibenzilaziridin (195)'in debenzilasyonu

60.0 mg (0.24 mmol) dibenzilaziridin **195** 19.0 ml metilenklorür içerisinde çözülüp sıvı azotla -78°C 'ye soğutulduktan sonra üzerine 0.14 g (1.22 mmol) BCl_3 (1M hekzan içerisinde) ilave edildi. 2 saat -78°C 'de karıştırılan reaksiyon daha sonra 0°C 'de 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonra reaksiyon karışımı -78°C 'ye soğutuldu ve 4.0 ml MeOH ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı evaporatörde 2 saat çektiirildi ve 32 mg (0.20 mmol) diolaziridin **197** %83 verimle sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.25 MeOH/ CH_2Cl_2 (20:80)).

(1R(S),2S(R),7R(S),8S(R))-9-azabisiklo[6.1.0]nonan-2,7-diol (197): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta=4.58\text{-}4.53$ (AA'XX' sistemi, m, H-2 ve H-7, 2H), $3.31\text{-}3.29$ (AA'XX' sistemi, m, H-1 ve H-8, 2H), AA'XX' sistemi, $1.90\text{-}1.40$ (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): $\delta=62.72$ (alkoksi grubunun bağlı olduğu karbonlar), 41.85 (aziridin halkasındaki karbonlar), 33.25 , 21.04 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3221, 2923, 1594, 1462, 1110, 1051, 881.

4.6.30. 1,5-monoepoksit 209'un sentezi

2.0 g (18.49 mmol) 1,5-siklooktadien **198** 250 ml balona alındı. Balon -10°C 'ye soğutularak 50 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. 3.51 g (%77, 20.34 mmol) *m*-CPBA ve 1.33 g (18.49 mmol) NaHCO_3 ilave edildi. CH_2Cl_2 hacmi toplam 150 ml olacak şekilde 100 ml CH_2Cl_2 daha ilave edilip üzerine kurutma tüpü takıldı ve 90 dakika 0°C 'de karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı üzerine 100 ml 1.5 M NaOH çözeltisi ilave edildi. 15 dakika daha 0°C 'de karıştırılıp reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak CH_2Cl_2 (4x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak süzüldü. Çözücü evaportörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda monoepoksit **199** ve bisepoksit **200** oluştuğu $^1\text{H-NMR}$ ile tespit edildi. Ürün karışımı silikajel kolondan saf hekzanla yürütüldü. İlk fraksiyonda 2.19 g (17.64 mmol,

verim: %95) monoepoksit **199** sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.40 EtOAc/Hekzan (5:95)), ikinci fraksiyonda 0.5 g (0.68 mmol, verim: %5) bisepoksit **200** izole edildi.

4.6.31. 1,5-monoepoksit **199**'un NaN_3 ile reaksiyonu

2.0 g (16.11 mmol) 1,5-monoepoksit **199** 6.0 ml aseton ve 4.0 ml suda çözüldükten sonra üzerine 6.28 g (96.63 mmol) NaN_3 ve 1.72 g (32.21 mmol) NH_4Cl ilave edilerek sıcaklık 90°C 'ye çıkarıldı. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 15.0 ml su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan EtOAc:Hekzan (5:95) ile süzüldü. 2.43 g (14.53 mmol) azidoalkol **201** %90 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.30 EtOAc/Hekzan (5:95)).

(1R,8R,Z)-8-azidosiklookt-4-enol (201): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ =5.65 (AB sistemi, dt, olefinik Ha, 1H), 5.61-5.53 (AB sistemi, m, olefinik Hb, 1H) 3.79-3.65 (m, H-1 ve H-8, 2H), 2.77 (s, -OH, 1H), 2.54-1.67 (m'ler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ =130.28, 127.48 (olefinik karbonlar), 73.08 (alkoksi grubunun bağlı olduğu karbon), 66.81 (azidin bağlı olduğu karbon), 32.41, 29.88, 23.52, 23.10 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3411, 3011, 2987, 2934, 2105, 1653, 1482, 1467, 1446, 1429, 1261, 1080, 1051, 1021, 1000, 980, 952, 936, 896, 865.

Elementel Analiz: Teorik: %C=57.46; %H=7.84; N=25.13. Deneyisel: %C=57.39 %H=7.87; N=23.19.

4.6.32. 1,5-azidoalkol **201**'in asetilizasyonu ve azidoasetat **202**'nin brominasyonu

2.0 g (11.96 mmol) azidoalkol **201** 5.0 ml CH_2Cl_2 'de çözülüp 0°C 'ye soğutularak 5.63 g (71.77 mmol) AcCl ilave edildi. Üzerine geri soğutucu ve kurutma tüpü takılarak 6 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Asetilleme sonucunda 2.39 g (11.42 mmol) azidoasetat **202** %95 verimle sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.74

EtOAc/Hekzan (20:80)). 2.0 g (9.56 mmol) 1,5-azidoasetat 20.0 ml kloroformda çözüldükten sonra karışım sıvı azotla -30°C'ye soğutuldu. Kloroform ile karıştırılarak hazırlanan 3.05 g (19.12 mmol) Br₂ çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla verildi. -30°C'de 12 saat sonra reaksiyon tamamlandı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler karışımı elde edildi. Karışım saflaştırılamadı.

(1R,8R,Z)-8-azidosiklookt-4-en-1-il asetat (202): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ=5.84-5.52 (m, olefinik protonlar, 2H), 5.07-5.01 (m, H-1, 1H), 3.81-3.74 (m, H-8, 1H), 2.50-1.60 (m, 8H, metilenik protonlar), 2.07 (s, asetat grubundaki metil, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.24 (karbonil karbonu), 129.58, 127.99 (olefinik karbonlar), 76.18 (asetat karbondaki karbon), 63.93 (azidin bağlı olduğu karbon), 30.61, 30.21, 23.84, 23.36 (metilenik karbonlar), 21.30 (asetat grubundaki metil karbonu).

IR (KBr, cm⁻¹): 3014, 2940, 2866, 2105, 1740, 1484, 1467, 1431, 1372, 1242, 1088, 1041, 967, 952.

4.6.33. Azidoasetat 202'nin brom katılma ürün karışımının LiCl/Li₂CO₃ ile reaksiyonu

0.1 g (0.27 mmol) brom katılma ürün karışımı N₂(g) atmosferinde 2.54 ml mutlak THF'de çözülüp 0.13 g (3.07 mmol) LiCl ve 0.2 g (2.71 mmol) Li₂CO₃ ilave edildi ve reaksiyon karışımı 24 saat reflüks edildi. 24 saat sonra reaksiyon tamamlandı ve THF evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışıma 2 ml su ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra EtOAc (4x15 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının NMR spektrumundan azidoasetatdien **203** bileşiğinin oluşmadığı belirlendi.

4.6.34. Azidoasetat 202'nin brom katılma ürün karışımının DBU ile reaksiyonu

0.21 g (0.5 mmol) brom katılma ürün karışımının N₂(g) atmosferinde 0.68 ml mutlak benzende çözülüp 0.69 g (4.55 mmol) DBU ilave edildi ve reaksiyon karışımı 2 gün reflüks edildi. 2 gün sonra reaksiyon tamamlandı ve kalıntılar süzgeç kağıdından

süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra karışıma 5 ml su ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı ve eter (4x15 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz önce NaHCO₃ (3x5 ml) daha sonra su (2x5 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen karışımın ¹H-NMR spektrumunda eliminasyon reaksiyonunun gerçekleşmediği belirlendi.

4.6.35. Azidoasetat 202'nin brom katılma ürün karışımının *t*-BuOK ile reaksiyonu

0.2 g (0.7 mmol) brom katılma ürün karışımı 5 ml mutlak THF'de çözülüp 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra karışıma 0.19 g (1.75 mmol) potasyum *tert*-bütoksit (*t*-BuOK) ilave edildi ve reaksiyon 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 30 dakika sonra reaksiyon tamamlandı ve kalıntılar süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde ikiden fazla ürünün oluştuğu fakat azidoasetatdien **203** bileşiğinin oluşmadığı gözlemlendi.

4.6.36. 1,5-siklooktadien 198'in brominasyonu

8.0 g (73.95 mmol) 1,5-siklooktadien **198** 320 ml CH₂Cl₂'de çözündükten sonra karışım sıvı azotla -50°C'ye soğutuldu. CH₂Cl₂ ile karıştırılarak hazırlanan 2.95 g (18.49 mmol) Br₂ çözeltisi damlatma hunisi ile damla damla verildi. -50°C'de 5 saat sonra reaksiyon tamamlandı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürünler karışımı elde edildi. Kolon kromatografisi işlemi sonucunda saflaştırılmasıyla 19.0 g (70.90 mmol, verim: %95) dibrom **204**, 1.0 g (2.34 mmol, verim: %3) tetrabrom **205** elde edildi.

4.6.37. Dibrom 204'ün epoksidasyonu

3.0 g (11 mmol) dibrom **204** 50 ml CH₂Cl₂'de çözündükten sonra 3.56 g (14 mmol) *m*-CPBA ve 1.1 g (13 mmol) NaHCO₃ ilave edilerek CH₂Cl₂'ün son hacmi 150 ml'ye tamamlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra sonlandırıldı ve reaksiyon karışımına 3M 50 ml NaOH ilave edilerek 30 dk karıştırıldı. Daha sonra EtOAc (4x40 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz doygun NaCl ile yıkandıktan

sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri sonucunda saflaştırılmasıyla 3.09 g (10.88 mmol, verim: %97) epoksidibrom **206** elde edildi (Rf: 0.84 EtOAc/Hekzan (20:80)).

4.6.38. Epoksidien (**207**)'nin sentezi

1.2 g (4.23 mmol) epoksidibrom **206** 30 ml THF'de çözüldükten sonra N₂ gazı atmosferinde 5.14 g (33.6 mmol) DBU ilave edilerek sıcaklık 35°C'ye çıkarıldı. 1 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 10 ml su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra dietileter (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz su (2x5 ml) ile ekstraksiyona tabi tutuldu. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde soğukta uzaklaştırıldı. ¹H-NMR spektrumu ile beklenen ana ürün epoksidien **207**'nin yanı sıra beklenmeyen ürün **208** (9:1) oranında olduğu ¹H-NMR tespit edildi. Çeşitli saflaştırma yöntemleriyle saflaştırma yapıldı. Ancak başarılı olunamadı.

4.6.39. Epoksi-endoperoksit (**209**)'un sentezi

0.3 g (2.46 mmol) dienepoksit **207** ve yan ürün **208** bileşiklerini içeren karışım 50 ml CH₂Cl₂ içinde çözüldü. 10 mg *meso*-tetrafenilporfirin ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltiden yavaş bir akımla kuru oksijen gazı geçirilirken sistem bir projektör lambası (500 watt) ile ışınlandırıldı. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyonun 3 günde tamamlandığı anlaşıldı. Çözücünün evaporatörde (30°C) uzaklaştırılmasıyla 0.36 g (2.34 mmol, verim:%95) epoksi-endoperoksit **209** beyaz katı kristal olarak elde edildi. Erime noktası 101-102°C olarak ölçüldü (Rf: 0.50 EtOAc/Hekzan (20:80)).

(1R(S),3R(R),5S(R),7S(R))-4,8,9-trioxatrisiklo[5.2.2.0^{3,5}]undek-10-en (209**):** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=6.26 (dd, J=2.8, 1.6 Hz, AA'XX' sisteminin AA' kısmı, olefinik, 2H), 4.77-4.73 (m, AA'XX' sisteminin XX' kısmı, 2H, peroksit protonları), 3.05-3.01 (m, epoksit protonları, 2H), 2.66-2.36 (m, 2H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =129.24 (olefinik karbonlar), 75.32 (endoperoksitin bağı olduğu karbonlar), 55.17 (epoksit karbonları), 33.99 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450, 3054, 2955, 2919, 1735, 1425, 1381, 1312, 1269, 1041, 987, 947, 875, 843, 801.

4.6.40. Epoksi-endoperoksit 209'un tiyoüre ile indirgenmesi

0.36 g (2.34 mmol) epoksi-endoperoksit **209** 22 ml metanolde çözülüp 0°C'ye soğutuldu. Çözeltiye 0.19 g (2.35 mmol) tiyoüre ilave edilerek karıştırıldı. Karıştırmaya oda sıcaklığında 15 gün devam edildi. Reaksiyon sonucunda kalıntı mavi bant süzgeç kağıdın'dan süzüldü. Kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri ile tiyoüre'nin aşırısı uzaklaştırılmaya çalışıldı. Ancak başarılı olunamadı. Süzüntüden çözücü uçurularak %95 total verimle epoksidiol **210** elde edildi.

4.6.41. Epoksidiol 210'un NaN₃ ile reaksiyonu

1.0 g (6.4 mmol) epoksidiol **210** 10 ml etanol ve 7 ml suda çözüldükten sonra üzerine 4.16 g (64 mmol) NaN₃ ve 2.08 g (32 mmol) NH₄Cl ilave edilerek sıcaklık 80°C'ye çıkarıldı. 24 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 15 ml su ilave edilerek 30 dakika karıştırıldıktan sonra EtOAc (4x25 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi ve kristallendirme işlemleri ile tiyoüre'nin aşırısı uzaklaştırılmaya çalışıldı. Ancak başarılı olunamadı. Süzüntüden çözücü uçurularak %90 total verimle azidotriol **211** elde edildi.

4.6.42. Azidotriasetat (212)'nin sentezi

0.15 g (0.75 mmol) azidotriol **211** 0°C'ye soğutulmuş 39 ml piridinde çözülüp 0.61 g (6.02 mmol) Ac₂O ve 15.0 mg DMAP ilave edilerek oda sıcaklığında 72 saat karıştırılmaya bırakıldı. Karışım 0°C'ye soğutulmuş 500 ml 1 N HCl çözeltisine ilave edildi. eterle (4x50 ml) ekstrakte edildi. Organik faz önce doygun

NaHCO₃ çözeltisi (2x25 ml) ile sonra da 10 ml suyla yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Eter evaporatörde (30°C) uzaklaştırıldı. Saf 0.22 g (0.67 mmol, %90 verim) azidotriasetat **212** renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.48 EtOAc/Hekzan (25:75)).

(1R(S),3R(S),6S(R),8R(S),Z)-8-azidosiklookt-4-en-1,3,6-triil triasetat (212): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.73-5.66 (m, H-3 veya H-6, 1H), 5.63-5.55 (m, olefinik protonlar, 2H), 5.53-5.46 (m, H-3 veya H-6, 1H), 5.07 (dt, *J* = 9.7 Hz, *J* = 5.0 Hz, H-1, 1H), 3.95 (dt, *J* = 9.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, H-8, 1H), 2.04 (s, asetat grubundaki metil protonları, 3H), 2.02 (s, asetat grubundaki metil protonları, 6H), 2.30-1.92 (m, 4H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170.02, 169.87, 169.85 (karbonil karbonları), 130.39, 129.88 (olefinik karbonlar), 72.61, 68.82, 67.69 (asetat grubunun bağlı olduğu karbonları), 60.39 (azidin bağlı olduğu karbon), 36.37, 35.97 (metilenik karbonlar), 21.29, 21.20, 21.03 (asetattaki metil karbonları karbonları).

IR (KBr, cm⁻¹): 3630, 3461, 3333, 3019, 2937, 2857, 2498, 2104, 1744, 1436, 1371, 1200, 1078, 1046, 974, 903.

4.6.43. Azidotriol (211)'in sentezi

0.06 g (0.18 mmol) azidotriasetat **212** 6 ml mutlak metanolde çözülerek -50°C'ye soğutuldu ve üzerine damla damla 0.36 ml AcCl ilave edildi. Daha sonra 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 24 saat sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.034 g (0.17 mmol) azidotriol **211** %92 verimle renksiz sıvı olarak elde edildi (Rf: 0.78 MeOH/CH₂Cl₂ (20:80)).

(1R(S),3R(S),6S(R),8R(S),Z)-8-azidosiklookt-4-en-1,3,6-triol (211): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ=5.54-5.48 (m, olefinik proton, 1H), 5.40-5.33 (m, olefinik proton, 1H), 4.58-4.51 (m, H-3 veya H-6, 1H), 3.75 (dt, *J* = 8.9 Hz, *J* = 3.5 Hz, H-1, 1H), 3.53 (dt, *J* = 14.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, H-8, 1H), 2.08 (dt, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H, metilenik protonlar), 1.88-1.82 (m, 4H, metilenik protonlar), 1.78-1.68 (m, 2H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ =133.49, 130.60 (olefinik karbonlar), 70.76, 65.77, 64.55 (alkoksi karbonları), 63.62 (azidin bağılı olduğu karbonlar), 44.35-39.25 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3368, 2943, 2835, 2106, 1655, 1450, 1261, 1061, 1026.

4.6.44. Azidotriol (211)'in hidrojenasyonu

0.02 g (0.1 mmol) azidotriol **211** 50 ml'lik iki boyunlu balona 2 ml MeOH'de çözülerek alındı. 2 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 6 ml'ye tamamlandı. Balonun boyunlarından birine H₂ gazı girişi diğerine de musluk yardımı ile vakum takıldı. Önce musluk açılarak balonda vakum sağlandı, musluk kapatılınca H₂ gazı açıldı. Bu işlem 3 defa yapıldıktan sonra vakum musluğu kapatılıp H₂ gazı açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat hidrojen gazı atmosferinde karıştırıldı. 1 saat sonra H₂ gazı çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdın'dan filtre edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.017 g (0.097 mmol, verim %96) aminotriol **213** elde edildi.

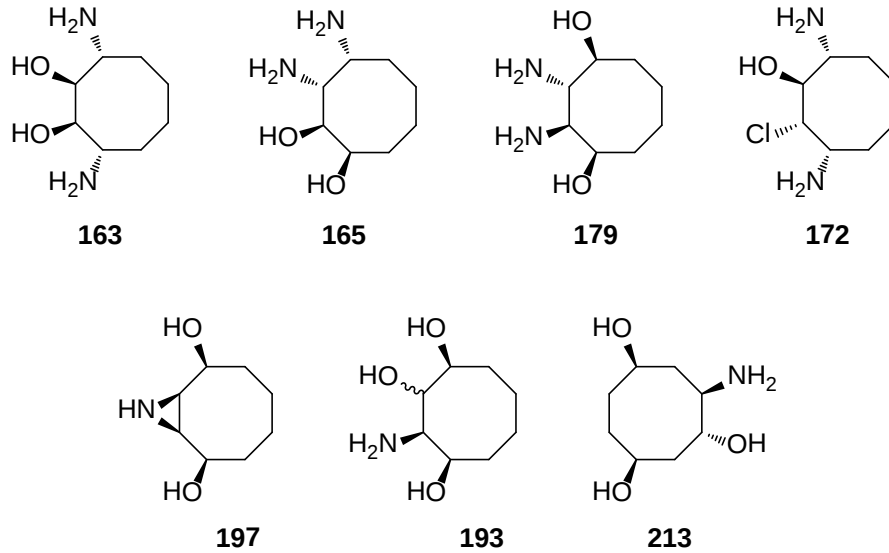
4-Aminosiklooktan-1,3,6-triol (213): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ =4.39-4.75 (m, alkoksi protonları, 2H), 3.56-3.50 (m, alkoksi protonu, 1H), 3.03-2.95 (m, H-4, 1H), 2.00-1.00 (m, 2H, metilenik protonlar).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ =133.49, 130.60 (olefinik karbonlar), 70.76, 65.77, 64.55 (alkoksi karbonları), 63.62 (azidin bağılı olduğu karbonlar), 44.35-39.25 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3368, 2943, 2835, 2106, 1655, 1450, 1261, 1061, 1026.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**112**) ve *cis,cis*-1,5-siklooktadien (**208**) bileşiklerinden çıkılarak literatürde henüz bilinmeyen (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol (**163**), (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol (**165**), (1,3,4/2)-2,3-diaminosiklooktandiol (**179**), diaminokloralkol (**172**), diolaziridin (**197**), aminotriol (**193**) ve (1,4,6/3)-4-aminosiklooktantriol (**213**) bileşiklerinin sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleştirildi.



Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen sonuç molekülleri

cis,cis-1,3-Siklooktadien (**112**)'nin fotooksjenasyonu sonucu oluşan endoperoksit **120**'nin Zn/AcOH ile indirgenmesinden diol **121a** sentezlendi. Diol (**121a**)'nın MsCl ile mezilasyonu akabinde NaN₃ ile reaksiyonu sonucunda beklenen ürün 1,4-diazid (**156**) ve [3.3]Cope düzenlenmesi ile oluşan 1,2-diazid (**157**) karışımı elde edildi. Bu karışımın OsO₄ ve NMO ile oksidasyonunun ardından asetillenmesi 1,4-diaziddiasetat **160b**, 1,2-diaziddiasetat **161b** ve yan ürün azidotriasetat **168** kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı. Bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. 1,4-Diaziddiasetat **160b**'deki asetat grupları HCl gazı ile doyurulmuş MeOH çözeltisiyle

metanoliz edilerek uzaklaştırıldı. 1,4-Diaziddiol **162** elde edildi. 1,4-Diaziddiol **162**'nin Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu literatürde sentezi henüz bilinmeyen (1,4/2,3)-1,4-diaminosiklooktandiol **163** bileşiği sentezlendi. Benzer şekilde 3,4-diaziddiasetat **161b**'den de (1,2/3,4)-3,4-diaminosiklooktandiol **165** bileşiği sentezlendi.

Diaminodiol (**163** ve **165**) sentezinde öncü bileşik olan dimezil **154**'den çıkılarak diaminokloralkol **172**'nin sentezi gerçekleştirildi. Bunun için dimezil **154** *m*-CPBA ile epoksitlenerek oluşan epoksit **169** HCl gazı içeren MeOH çözeltisi ile metanoliz edildi. Sonuçta oluşan klorohidrin bileşiği **170** asetil klorür ile asetillenerek diazidklorasetat **171** elde edildi. **171**'deki asetat grubu HCl gazı ile doyurulmuş MeOH çözeltisiyle metanolizini müteakip hidrojenasyonu sonucunda literatürde sentezi henüz bilinmeyen diaminokloralkol **172** sentezlendi.

2,3-Diaminodiol **179**'un sentezi için öncü bileşik diasetat (**121b**) sentezlendi. Diasetat (**121b**)'ye brom katılmasıyla oluşan diasetatdibrom **173** bileşiğindeki asetat grupları AcCl ile *trans* esterleşme reaksiyonu sonucunda hidroliz edildi. Dibromdiol **174**'ün NaN₃ ile reaksiyonu sonucunda literatürde sentezleri bilinmeyen diaziddiol **175**, azidoalkolepoksit **176** ve bromdiol **178** karışımı elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırıldıktan sonra 2,3-diaziddiol (**175**)'in Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda literatürde sentezi henüz bilinmeyen 2,3-diaminodiol (**179**) sentezlendi.

Aminotriol **193** bileşiğinin sentezi için öncü bileşik diol (**121a**) BnBr ve NaH ile reaksiyonunu sonucunda elde edilen dibenzil **182** sentezlendi. Dibenzil (**182**)'nin OsO₄/NMO ile oksidasyonu sonucunda beklenen dibenzildiol **183** ve yan ürün olarak da dibenzilhidroksiketon **184** bileşiklerini içeren karışım elde edildi. Bu karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı ve dibenzildiol **183**'ün MsCl ile mezilasyonu ve akabinde NaN₃ ile reaksiyonu sonucu azidomezil **187** elde edildi. Azidomezil **187**'deki mezil grubunun hidrolizi sonucu elde edilen dibenzilazidoalkol **188** hidrojenasyonla indirgendi. Sonra oluşan dibenzilaminoalkol **192** BCl₃ ile tepkimeye sokularak benzil grupları uzaklaştırıldı ve sonuçta aminotriol **193** elde edildi.

Azidomezil **187**'deki azido grubu $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ile indirgeyerek ilgili amin ve ardından aminotriol **193**'e geçmek istendi. Ancak **187**'nin Zn ile indirgenmesinden sübstitüsyon ürünü olan aziridin türevi (**195**) elde edildi. Dibenzilaziridin (**195**)'in BCl_3 ile reaksiyonu sonucu literatürde sentezi henüz bilinmeyen diolaziridin **197** sentezlendi.

Çalışmanın son kısmında hedef moleküllerden aminotriol **213** bileşiğini sentezlemek için, *cis,cis*-1,5-siklooktadien (**198**) bileşiğinden çıkıldı. *cis,cis*-1,5-Siklooktadien (**198**)'in brominasyonu sonucunda elde edilen dibrom (**204**)'ün *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucunda epoksi-dibrom **206** sentezlendi. Epoksi-dibrom **206**'daki bromların DBU ile eliminasyonu ve akabinde singlet oksijen reaksiyonu sonucunda epoksi-endoperoksit **209** tek ürün olarak elde edildi. Epoksi-endoperoksit **209** bileşiğinin tiyoüre ile indirgenmesi ve bu bileşikteki epoksit grubunun NaN_3 ile açılması sonucunda ilgili azidotriol **211** molekülü elde edildi. Azidotriol **211** bileşiğinin Ac_2O /piridin ile asetillenmesi sonucunda azidotriasetat **212** sentezlendi ve yapısı karakterize edildi. Azidotriol **211** MeOH'de Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonla indirgenerek literatürde henüz bilinmeyen aminotriol **213**'ün sentezi gerçekleştirildi.

KAYNAKLAR

- Adam, W., Klug, G., **1985**, Synthesis of Endoperoxides Derived from Cyclooctatetraenes via Singlet Oxygenation. *Tetrahedron*, 41, 2045-2056.
- Akbulut, N., Balci, M., **1988**. A new and stereospecific synthesis of cyclitols: (1,2,4/3)-, (1,2/3,4)-, and (1,3/2,4)-cyclohexanetetrols. *Journal of Organic Chemistry*, 53(14), 3338-42.
- Anderson, L., DeLuce, E.S., Bieder, A., Post, G.G., **1957**. Inositol Methyl Ethers. II. The formula of Sequoyitol. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 1171-1174.
- Anderson, L., Wolter, K.E., **1966**. Cyclitols in Plants. *Biochemistry and Physiology*.
- 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.
- Ann. Rev. Plant Phys.* 17, 209-222.
- 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.
- Armesto, N., Ferrero, M., Fernandez, S., Gotor, V., **2000**. Efficient synthesis of (-)-methyl 3-*epi*-shikimate and methyl 3-*epi*-quinatate by one-pot selective protection of *trans*-1,2-diols. *Tetrahedron Lett.* 41, 8759-8762.
- 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.
- 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., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **1989**, Conduritols and Related, Compounds. *Tetrahedron*, 46, 3715.
- Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **1990**. Conduritols and related compounds. *Tetrahedron*, 46, 3715-3742.

- Barco, A., Benetti, S., De Risi, C., Marchetti, P., Pollini, G.P., Zanirato V., **1997**. D-(-)-Quinic acid: a Chiron store for natural product synthesis. *Tetrahedron Asymm.* 8, 3515-3545.
- Berridge, M.J., Irvine, R.F., **1989**. Inositol phosphates and cell signalling. *Nature*, 341, 179-205.
- Bleriot, Y., Giroult, A., Mallet, J. M., Rodriguez, E., Vogel, P., Sinay, P., **2002**, *Tetrahedron Asymmetry*, 13,2553-2565.
- Carles, H. A. J., Oak, O. Z., **1989**, Short synthesis of conduritols A and D, and Dehydroconduritols, from benzene. *Tetrahedron Lett.*, 30(13), 1719-1720. Chem. Abs., **1988**, 108, 167846r.
- Contelles, M.J., Pozuelo, C., Jimeno, M.L., Martinez, L., Martinez, A., **1992.**, *J.Org. Chem.*,57, 2625.
- 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.
- 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.
- Ecer, K., **2010**. Siklooktantetrol Ve Türevlerinin Sentezi İçin Alternatif Yöntemler Geliştirme (Yüksek Lisans Tezi), Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi.
- Echter, T., Meier, H., **1985**. Symmetrical cyclooctadienynes: 1,5-cyclooctadien-3-yne and 1,3-cyclooctadien-6-yne. *Chemische Berichte.*, 118(1), 182-97.
- Ekmekci Z., Balci M., **2012**. *Eur. J. Org. Chem.* 4988-4995.
- Foote, C. S., Wexler, S., **1964**. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3880.
- 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.
- 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.
- Griesbeck, A. G., El-Idreesy, T. T., Fiege, M., Brun, R., **2002**. *Org. Lett.* 4, 4193.
- 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., Balci, 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.
- 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.
- Heightman, T. D., Vasella, A. T., **1999**, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 38, 750-770.
- Heo, J.N., Holson, E.B., Roush W.R., **2003**. Common-Intermediate Strategy for Synthesis of Conduritols and Inositols via β -Hydroxy Cyclohexenylsilanes. *Org. Lett.* 5 (10), 1697-1700.
- Hooper, R., **1981**. In *Aminoglycosidase Antibiotics*; Umezawa, H., Hooper, I.R., Eds.; Springer: Berlin, p 7.
- Horinaka, A., Nakashima, R., Yoshikawa, M., Matsuura, T., **1975**, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48, 2095-2098.
- 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.
- Jamieson, E. R., Lippard, S. J., **1999**, *Chem. Rev.* 99, 2467.
- Jensen, T., Mikkelsen, M., Lauritsen, A., Andresen, T.L., Gotfredsen, C.H., Madsen, R., **2009**. A Concise Synthesis of Castanospermine by the Use of a Transannular Cyclization. *J. Org. Chem.*, 74 (22), 8886-8889.
- Junge, B., Heiker, F. R., Kurz, J., Muller, L., Schmidt, D. D., Wunsche, C., **1984**, *Carbohydr. Res.*, 128, 235.
- Kahn, A. M., Kasha, M. L., **1963**. *Chem. Phys.* 39, 2105.
- Kancharla, P.K., Doddi, V.R., Kokatla, H., Vankar, Y.D., **2009**. A concise route to (-)-shikimic acid and (-)-5-*epi*-shikimic acid, and their enantiomers via Barbier reaction and ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.*, 50(50), 6951-6954.
- 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.
- Kern, W., Fricke, W., **1939**. Production and estimation of conduritol in condurango bark. *Pharm. Zentralhalle*, 80, 349-352.
- Kiddle, J.J., **1995**. Quebrachitol: A Versatile Building Block in the Construction of Naturally Occurring Bioactive Materials. *Chem. Rev.* 95, 2189-2202.
- Kresze, G., Kysela, E., **1981**, *Liebigs Ann. Chem.* 202.
- Kübler, K., **1909**. Chemistry of Condurango Bark. *Arch der Pharm.*, 246, 620-660.
- Kummeter, M., Kazmaier, U., **2003**, *Eur. J. Org. Chem.* 3325.
- Kurbanoglu, N.I., Çelik, M., Kilic, H., Alp, C., Sahin, E., Balci, M., **2010**. Stereospecific synthesis of a DL-*gala*-aminoquercitol derivative. *Tetrahedron*, 66, 3485-3589.
- Legler, G., **1973**. Active site directed inhibitors and mechanism of action of glycosidases. *Mol. Cell. Biochem.*, 2(1), 31-38.
- Legler, G., **1977**, Glycosidases., *Methods Enzymol.*, 46, 368-381.

- Legler, G., Bause, E., **1973**. Epoxyalkyl oligo-(1-4)- β -D-glucosides as active-site-directed inhibitors of cellulases. *Carbohydr. Res.*, 28(1), 45-52.
- Legler, G., Herrchen, M., **1981**. Active site-directed inhibition of galactosidases by conduritol C epoxides (1,2-anhydro-*epi*- and *neo*-inositol). *FEBS Lett.*, 135 (1), 139-144.
- Legler, G., Lotz, W., **1973**. Mechanism of action of glycoside-splitting enzymes. VII. Functional groups at the active site an. Alpha.-glucosidase from *Saccharomyces cerevisiae*. *Hoppe-Seyler's, Z., Physiol Chem.*, 354 (3), 243-254.
- Malet, L., Hebd, C. R., **1927**. *Seances Acad. Sci. Ser. C*, 185-352.
- Marco-Contelles, J., de Opazo, E., **2000**. *Tetrahedron Lett.*, 41, 2439.
- Marco-Contelles, J., de Opazo, E., **2003**. *J. Org. Chem.*, 67, 3705.
- Matsumoto, M., Nasu, S., Takeda, M., Murakami, H., Watanabe, N., **2000**. *Chem. Commun.* 821.
- 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-*vibo*-quercitol. *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4020.
- McCasland, G. E., Naumann, M. O., Durham, L. J., **1968**. Alicyclic carbohydrates. XXXV. Synthesis of *proto*-quercitol. *J. Org. Chem.*, 33, 4220-4227.
- Mehta, G., Mohal, N., Lakshminathi, S., **2000**. A norbornyl route to cyclohexitols: structural diversity in fragmentation through functional group switching. Synthesis of α - and β -galactose, α -talose and α -fucopyranose carbasugers. *Tetrahedron Lett.*, 41, 3505-3508.
- Mehta, G., Mohanrao, R., Katukojvala, S., Landais, Y., Sen, S., **2011**. Medium-ring aminocyclitols: a concise synthesis of nine-membered aminocarbasugar analogs and the solid-state supramolecular architectures of two key precursors. *Tetrahedron Lett.*, 52, 2893-2897.
- Mehta, G., Pallavi, K., **2002**, From hydrocarbons to polyols. Cyclooctatetraene to novel cyclooctitols. *Chem. Commun.*, 2828-2829.
- Mehta, G., Ramesh, S.S., **2000**. Polycyclitols. Novel conduritol and carbasugar hybrids as a new class of potent glycosidase inhibitors. *Chem. Commun.*, 2429-2430.
- Mehta, G., Ramesh, S.S., **2001**. Polycyclitols: Synthesis of novel carbasugar and conduritol analogues as potential glycosidase inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, 42, 1987-1990.
- Mehta, G., Ramesh, S.S., **2003**. Quest for inosito-inositols: Synthesis of novel, annulated and conformationally locked inositols. *Tetrahedron Lett.*, 44, 3105-3108.
- Mehta, G., Reddy, D.S., Ramesh, S.S., Tatu, U., **1999**. Polycyclitols; stereoselective Synthesis of Decalin and Diquinane Based Polyols as Potantial Glycomimics. *Tetrahedron Lett.*, 40, 9141-9144.
- Mehta, G., Sen, S., Pallavi, K., **2007**, *Acta Crystallogr.*, Sect. C63, 726-728.
- 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.
- Moreau, C., Dufraisse, C., Dean, P. M., **1926**. *Compt. Rend.* 182, 1440.
- Nakajima, M., Tomida, I., Takei, S., **1957**. *Chem. Ber.* 90, 246-250.
- Nemr, A.E., **2000**. Synthetic Methods for the Stereoisomers of Swainsonine and its Analogues. *Tetrahedron*, 56, 8579-8629.
- Odom, A.R., Stahlberg, A., Wenthe, S.R., York, J.D., **2000**. A Role for Nuclear Inositol 1,4,5-Trisphosphate K inase in Transcriptional Control. *Science*, 287, 2026-2029.
- Plouvier, V., **1962**. A new cyclitols, leucanthemitol, isolated from Chrysanthemum leucanthemum. Studies on some other anthemia. *Compt. Rend.* 255, 360-362.
- 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.
- Pyne, S.G., **2005**. Recent Developments on the Synthesis of (-)-Swainsonine and Analogues. *Curr. Org. Synth.*, 2, 39-57.
- Radlick, P., Winstein, S., **1964**. Stereospecific synthesis of tricyclo [7.1.0.0^{5,7}] decan-3-ol. *Journal of the American Chemical Society*, 86(9), 1886-7.
- 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.
- Salamcı, E., **2010**, A concise and stereospecific synthesis of some cyclitols containing eight-membered rings: cyclooctane-1,2,3,4-tetraols. *Tetrahedron*, 66, 4010-4015.
- Salamcı, E., Secen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, 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.
- Salamcı, E., Secen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., **1997**, A novel synthesis of DL-*proto*- and DL-*vibo*-quercitol via 1,4-cyclohexadiene, *Synth.Comm.*, 27(13), 2223-2234.
- Sanchez-Abella, L., Fernandez, S., Armesto, N., Ferrero, M., Gotor, V., **2006**. Novel and Efficient Syntheses of (-)Methyl 4-*epi*-Shikimate and 4,5-Epoxy-Quinic and Shikimic Acid Derivatives as Key Precursors to Prepare New Analogues. *J. Org. Chem.* 71, 5396-5399.
- Schenck, G. O., Eggert, H., Denk, W., **1953**. *Liebigs Ann. Chem.* 584, 177.
- Seçen, H., Balcı, M., Gultekin, S., Sütbeyaz, Y., **1994**, *Synth. Commun.*, 24, 2103.
- Şengül, M. E., Menzek, A., Saraçoğlu, N., **2005**, Synthesis of cycloheptane-1,2,3,4-tetraols as cyclitol mimetics. *J. Chem. Res.*, 382-384.
- Sharma, D., Cukras, A.R., Rogers, E.J., Southworth D.R., Green, R., **2007**. Mutational analysis of S12 protein and implications for the accuracy of decoding by the ribosome. *Journal of Molecular Biology.*, 374 (4), 1065-1076.

- Shih, T.L., Lin, Y.L., Kuo, W.S., **2005**. Highly stereoselective and stereospecific syntheses of a variety of quercitols from D-(-)-quinic acid. *Tetrahedron*, 61, 1919-1924.
- 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.
- Stephenson, M. L., Gordina, M., Orfanopoulos, M., **1980**, *Acc. Chem. Res.*, 13, 419
- Suami, T., **1987**. Synthetic ventures in pseudo-sugar chemistry. *Pure Appl. Chem.*, 59, 1509-1520.
- 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.
- 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.
- Wacharasindhu, S., Worawalai, W., Rungprom, W., Phuwapraisirisan, P., **2009**. (+)-proto-Quercitol, a natural versatile chiral building block for the synthesis of the α -glucosidase inhibitors, 5-amino-1,2,3,4-cyclohexanetetrols. *Tetrahedron Lett.*, 50, 2189-2192.
- Wang, H., Tor, Y., **1997**, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8734.
- Wang, W., Tor, Y., **1998**. RNA-Aminoglycoside Interactions: Design, Synthesis, and Binding of 'Amino-aminoglycosides' to RNA. *Angev. Chem. Int. Ed.*, 37, 109.
- 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.
- Wang, Y.-S., Zheng, Y.-G., Shen, Y.-C., **2007**. Isolation and identification of a novel valienamine-producing bacterium. *J. Appl. Microbiol.*, 102 (3), 838-844.
- Whitby, K., Pierson, T.C., Geiss, B., Lane, K., Engle, M., Zhou, Y., Doms, R.W., Diamond, M.S., **2005**. Castanospermine, a potent inhibitor of dengue virus infection in vitro and in vivo. *J. Virol.*, 79 (14), 8698-8706.
- Yoshizaki, H., Backvall, J. E., **1998**. *J. Org. Chem.*, 63 (25), 9339.
- Zap, M. L., Stern, S., Green, M. R., **1993**, *Cell*, 74, 969.
- Zhan, T., Lou, H., **2007**. Synthesis ofazole nucleoside analogues of D-pinitol as potential antitumor agents. *Carbohydrate Res.* 342, 865-869.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Kars'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2005 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Bayburt Meslek Yüksek Okulundan 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitime başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.