

**1,3- VE 1,5-SİKLOOKTADİEN'DEN ÇIKARAK
AMİNOSİKLOOKTANTRİOL VE
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Ufuk Nusret KARAVAİZOĞLU

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

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**1,3- VE 1,5-SİKLOOKTADİEN'DEN ÇIKARAK
AMİNOSİKLOOKTANTRİOL VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Ufuk Nusret KARAVAİZOĞLU

KİMYA ANA BİLİM DALI

ERZURUM

2014

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

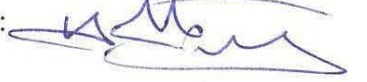


TEZ ONAY FORMU

1,3- VE 1,5-SİKLOOKTADIENDEN ÇIKARAK AMİNOSİKLOOKTANTRİOL VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Emine SALAMCI danışmanlığında, Ufuk Nusret KARAVAİZOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 23/01/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Emine SALAMCI

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum



Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

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

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

1,3- VE 1,5-SİKLOOKTADİEN'DEN ÇIKARAK AMİNOSİKLOOKTANTRİOL VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Ufuk Nusret KARAVAİZOĞLU

Atatürk Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Emine SALAMCI

cis,cis-1,3-Siklooktandienin fotooksijenasyonunu müteakip *m*-CPBA epoksidasyonu ile oluşan epoksiperoksitin hidrojenasyonu sonucu anahtar bileşik epoksidiol elde edildi. Epoksidiol'ün çeşitli kimyasal reaksiyonları ile hedeflenen (1,2,4/3)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol, (1,2,4/3)-3-bromosiklooktan-1,2,4-triol ve (1,2,3,4)-siklooktantetrol stereospesifik olarak sentezlendi. Çalışmanın ikinci kısmında, 1,3-siklooktadien'in *m*-CPBA ve akabinde NaN₃ ile reaksiyonuyla ilgili azidoalkol elde edildi. Azidoalkolün epoksidasyonu ile oluşan anahtar bileşik azidoalkolepoksitin çeşitli kimyasal transformasyonları sonucu epoksi-2-aminosiklooktanol, (1,3,6/2)-2-aminosiklooktan-1,3,6-triol, (1,3/2,4)-2-amino-4-kloro siklooktan-1,3-diol ve düzenlenme ürünü amino-eter yüksek verimlerle sentezlendi. Çalışmanın üçüncü kısmında ise, 1,5-siklooktadien epoksidasyonunun ardından NaN₃ ile reaksiyonuyla ilgili azidoalkol elde edildi. Azidoalkolün MsCl ile mezilasyonu sonucu anahtar bileşik diazid sentezlendi. Diazidin OsO₄/NMO oksidasyonu sonucu (1,2/5,6)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol, yine diazidin *m*-CPBA ile epoksidasyonu ve ardından oluşan epoksitin asidik hidroliziyle de (2,5,6/1)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol tek ürün olarak elde edildi.

2014, 142 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siklitol, aminosiklitol, aminosiklooktantriol, halosiklitol, azidoalkol, epoksisiklitol, endoperoksit.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESES OF AMINOCYCLOOCTANETRIOL AND THEIR DERIVATIVES STARTİNG FROM 1,3- AND 1,5-CYCLOOCTADIENE

Ufuk Nusret KARAVAİZOĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Emine SALAMCI

Photooxygenation of *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene followed by epoxydation of *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) gave epoxydiol, the key compound. The target molecules, (1,2,4/3)-3-aminocyclooctane-1,2,4-triol, (1,2,4/3)-3-bromocyclooctane-1,2,4-triol and (1,2,3,4)-cyclooctanetetraol, were stereospecifically synthesized by various chemical reactions of epoxydiol. In the second part of study, the corresponding azidoalcohol was obtained by the reaction of 1,3-cyclooctadiene with *m*-CPBA and then NaN₃. Epoxy-2-aminocyclooctanol, (1,3,6/2)-2-aminocyclooctane-1,3,6-triol, (1,3/2,4)-2-amino-4-chlorocyclooctane-1,3-diol and rearrangement product amino-ether were synthesized by high yields via various chemical transformation of azidoalcohol epoxide which is formed by epoxidation of azidoalcohol. In the third part of study, the azidoalcohol was obtained by epoxidation of 1,5-cyclooctadiene and then its following reaction with NaN₃. The key diazide compound was synthesized by mesylation of the azidoalcohol with MsCl. (1,2/5,6)-5,6-Diaminocyclooctane-1,2-diol was afforded by OsO₄/NMO oxidation of the diazide and (2,5,6/1)-5,6-diaminocyclooctane-1,2-diol was obtained as single product by epoxydation of the diazide with *m*-CPBA and the following acid-catalyzed hydrolysis of as synthesized epoxide.

2014, 142 pages

Keywords: Cyclitol, aminocyclitol, aminocyclooctanetriol, halocyclitol, azidoalcohol epoxycyclitol, endoperoxide.

TEŞEKKÜR

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

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

X-Ray analizlerinin alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ertan **ŞAHİN**'e, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit **KAZAZ**, Sayın Uzm. Barış **ANIL**, Sayın Uzm. Dr. Murat **ACAR**'a, Elementel analizlerinin alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk **ATMACA**'ya, IR spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Sayın Tuba **SARUHAN**'a

Bu çalışma esnasında bilgi ve tecrübelerinden sürekli faydalandığım Sayın Arş. Gör. Selçuk **EŞSİZ**, Sayın Arş. Gör. Kadir **AKSU**, Sayın Arş. Gör. Erdin **DALKILIÇ**, Sayın Arş. Gör. Bilal **NİŞANCI**, Sayın Dr. Yakup **GÜNEŞ**, Sayın Esra **TUNER**, Sayın Gökçen **KIZILKAYA**, Sayın Yunus **ZOZİK**, Sayın Erbay **KALAY**, Sayın Hasan **CAN**, Sayın Sevgi **ŞURGUN**, Sayın Hatice **SEÇİNTİ**, Sayın Çetin **BAYRAK**'a,

Çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Ufuk Nusret KARAVAİZOĞLU

Ocak 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ŞEMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Siklitoller	1
1.1.1. Quercitoller (Siklohekzanpentoller)	1
1.1.2. Konduritoller	3
1.1.3 Aminokonduritoller	4
1.1.4. Halokonduritoller	5
1.2. Siklitollerin Biyolojik Önemi.....	6
1.3. Sekiz Üyeli Halka İçeren Siklitoller.....	9
2. KAYNAK ÖZETLERİ	12
2.1. Bazı Deoksistreptaminlerin Sentezi	12
2.2. Bazı Quercitol ve Türevlerinin Sentezleri.....	13
2.3. Bazı Bisiklopoliollerin Sentezi.....	16
2.4. Sekiz Üyeli Halka İçeren Siklitol ve Türevlerinin Sentezleri	18
2.4.1. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (35)'in Sentezi	19
2.4.2. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (34) ve (1,4/2,3)-siklooktantetrol (36)'nin Sentezi..	19
2.4.3. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (118)'in Sentezi	20
2.4.4. Aminosiklooktanpentol ve Türevlerinin Sentezi.....	21
2.5. Çalışmanın Amacı	23
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	26
3.1. (1,2,4/3)-3-Aminosiklooktantriol (131)'in Stereospesifik Sentezi.....	26
3.1.1. <i>cis,cis</i> -1,3-Siklooktadien (107)'nin Fotooksijenasyonu	26
3.1.2. Endoperoksit 107'nin <i>m</i> -CPBA'le Epoksidasyonu ve Epoksit 141'in Hidrojenasyonu	26

3.1.3. Epoksidiol 143'ün Asetilasyonu	28
3.1.4. Epoksidiasetat 144'ün Amonolizi	28
3.1.5. Epoksidiol 143'ün NaN ₃ ile Reaksiyonu.....	29
3.1.6. Azidotriol 145'in Hidrojenasyonla İndirgenmesi.....	29
3.2. Bromtriol 132 ve (1,2,3,4)-3-Aminosiklooktantriol (133)'ün Sentezi	30
3.2.1. Bromtriol 132'nin Sentezi	30
3.2.2. Bromtriasetat 146'nın Sentezi	31
3.2.3. Bromtriol 132'nin Amonolizi ve 132'nin NaN ₃ ile Reaksiyonu.....	32
3.2.4. Bromhidroksiketal 148'in Sentezi.....	33
3.2.5. Bromasetatketal 149'un Sentezi	34
3.2.6. Bromasetatketal 149'un NaN ₃ ile Reaksiyonu	35
3.3. (1,2,3,4)Siklooktantetrol (32)'nin Sentezi.....	35
3.3.1. Siklooktantetraasetat (151)'in Sentezi.....	35
3.3.2. (1,2,3,4)-Siklooktantetrol (32)'nin Sentezi	36
3.4. (1,3/2,4)-3-Aminosiklooktantriol (135)'in Sentezi	37
3.4.1. Siklooktenmonoepoksit (134)'ün Sentezi	37
3.4.2. Azidoalkol 153'ün Sentezi	37
3.4.3. Azidoalkol 153'ün Epoksidasyonu	38
3.4.4. Azidoalkolepoksit 154'ün BnBr/NaH ile Reaksiyonu	39
3.4.5. Azidobenzilepoksit 155'in Hidrolizi ve Asetolizi.....	40
3.4.6. Azidobenzildiasetat 158'in Ürün Karışımının HCl(g)/MeOH ile Metanolizi...	40
3.4.7. Azidobenzildiol İzomer Karışımı 156'nın <i>p</i> -Nitrobenzoil Klorür (<i>p</i> -NBC)/Piridin ile reaksiyona.....	41
3.4.8. Azidobenzildiol İzomer Karışımının BCl ₃ ile Reaksiyonu ve Asetilasyonu.....	41
3.4.9. Azidotriol 145'in Hidrojenasyonu.....	45
3.5.10. Azidotriol 160'ın Hidrojenasyonu.....	45
3.5. (1,3/2,4)-2-amino-4-klorosiklooktan-1,3-diol (164) Sentezi	46
3.5.1. Azidoalkolepoksit 154'ün HCl(g)/MeOH ile Metanolizi.....	46
3.5.2. Azidoklordiol 165'in Asetilasyonu ve Hidrojenasyonu	48
3.5.3. Aminoklordiol 164'ün Asetilasyonu	50
3.6. (1,3,8/2)-2-Amino-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-3-ol (168) ve (1,3/2,4)-2-Amino-4-bromosiklooktan-1,3-diol (169)'ün Sentezi.....	51

3.6.1. Azidoalkolepoksit 154'ün Hidrojenasyonu.....	51
3.6.2. Azidoalkolepoksit 154'ün HBr(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi	52
3.6.3. Azidoalkoleter 157'nin Asetilasyonu	53
3.6.4. Azidoalkoleter 157'nin Hidrojenasyonu	53
3.7. (1,2/5,6)-5,6-Diaminosiklooktan-1,2-diol (139) ve (2,5,6/1)-5,6-Diaminosiklooktan-1,2-diol (140)'ın Sentezi	54
3.7.1. Siklooktenmonoepoksit 100'ün Sentezi	54
3.7.2. Azidoalkol 173'ün Sentezi	55
3.7.3. Azidoalkol 173'ün Mezilasyonu	55
3.7.4. Azidomezil 174'ün NaN ₃ ile Reaksiyonu	56
3.7.5. Diazid 138'in Oksidasyonu	57
3.7.6. Diaziddiol 175'in Hidrojenasyonu	58
3.7.7. Diazidketal 177'nin Sentezi	58
3.7.8. Diazid 138'in Epoksidasyonu	59
3.7.9. Epoksidadiazid 178'in Hidrolizi	60
3.7.10. Diaziddiol 180'nin Asetilasyonu ve Hidrojenasyonu	60
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	62
4.1. Saflaştırma.....	62
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	62
4.2.1. Kolon Kromatografisi.....	62
4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	62
4.3. Spektrumlar	62
4.3.1 NMR Spektrumları	62
4.3.2. IR Spektrumları	63
4.3.3. Kütle Spektrumları	63
4.3.4. Elementel Analiz	63
4.4. Erime Noktası Tayini	63
4.5. Liyofilizatör.....	63
4.6. Deneyler	64
4.6.1. <i>cis,cis</i> -1,3-Siklooktadien (105)'in Fotooksijenasyonu	64
4.6.2. Endoperoksit 107'nin <i>m</i> -CPBA'le Epoksidasyonu ve Epoksit 141'in Hidrojenasyonu	64

4.6.3. Epoksidiol 143'ün Asetilasyonu	65
4.6.4. Epoksidiasetat 144'ün Amonolizi	66
4.6.5. Epoksidiol 143'ün NaN ₃ ile Reaksiyonu.....	66
4.6.6. Azidotriol 145'in Hidrojenasyonla İndirgenmesi.....	67
4.6.7. Bromtriol 132'nin Sentezi	67
4.6.7.1. % 40'lık HBr(g)-MeOH Çözeltisinin veya HCl(g)-MeOH Çözeltisinin Hazırlanması	68
4.6.8. Bromtriasetat 146'nın Sentezi	69
4.6.9. Bromtriol 132'nin Amonolizi.....	70
4.6.10. Bromtriol 132'nin NaN ₃ ile Reaksiyonu	70
4.6.11. Bromhidroksiketal 148'in Sentezi.....	70
4.6.12. Bromasetatketal 149'un Sentezi	71
4.6.13. Bromasetatketal 149'un NaN ₃ ile Reaksiyonu	72
4.6.14. Siklooktantetraasetat (151)'in Sentezi.....	72
4.6.15. Siklooktantetrol (32)'nin Sentezi	73
4.6.16. Siklooktenmonoepoksit (134)'ün Sentezi	74
4.6.17. Azidoalkol 153'ün Sentezi	74
4.6.18. Azidoalkol 153'ün Epoksidasyonu	75
4.6.19. Azidoalkolepoksit 154'ün BnBr/NaH ile Reaksiyonu	76
4.6.20. Azidobenzilepoksit 155'in Hidrolizi	77
4.6.21. Azidobenzilepoksit 155'in Asetolizi	77
4.6.22. Azidobenzildiasetat 158'in Ürün Karışımının HCl(g)/MeOH ile Metanolizi.....	77
4.6.23. Azidobenzildiöl İzomer Karışımı 156'nın <i>p</i> -Nitrobenzoil Klorür/Piridin ile Reaksiyonu.....	78
4.6.24. Azidobenzildibenzoat (159)'un KOH ile Hidrolizi.....	78
4.6.24. Azidobenzildiöl 156 İzomer Karışımının BCl ₃ ile Reaksiyonu	79
4.6.26. Azidotriol 145'in Asetilasyonu	79
4.6.27. Azidotriol 145'in Hidrojenasyonu.....	79
4.6.28. Azidotriol 160'ın Asetilasyonu	80
4.6.29. Azidotriol 160'ın Hidrojenasyonu.....	81
4.6.30. Azidoalkolepoksit 154'ün %40'lık HCl(g)/MeOH ile Metanolizi.....	81
4.6.31. Azidoalkolepoksit 154'ün %60'lık HCl(g)/MeOH ile Metanolizi.....	81

4.6.32. Azidoklordiol 165'in Asetilasyonu	82
4.6.33. 4.6.31. Azidoklordiol 165'in Hidrojenasyonu.....	83
4.6.34. Aminoklordiol 164'ün Asetilasyonu	84
4.6.35. Azidoalkolepoksit 154'ün Hidrojenasyonu.....	84
4.6.36. Azidoalkolepoksit 154'ün HBr(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi	85
4.6.37. Azidoalkoleter 157'nin Asetilasyonu	86
4.6.38. Azidoalkoleter 164'ün Hidrojenasyonu	87
4.6.39. Siklooktenmonoepoksit 100'ün Sentezi.....	87
4.6.40. Azidoalkol 173'ün Sentezi	88
4.6.41. Azidoalkol 173'ün Mezilasyonu	88
4.6.42. Azidomesil 174'ün NaN_3 ile Reaksiyonu.....	89
4.6.43. Diazid 138'in OsO_4/NMO ile Oksidasyonu	90
4.6.44. Diaziddiol 175'in Asetilasyonu.....	91
4.6.45. Diaziddiol 175'in Hidrojenasyonu	91
4.6.46. Diazidketal 177'nin Sentezi	92
4.6.47. Diazit 138'in Epoksidasyonu	93
4.6.48. Epoksidadiazid 178'in Hidrolizi	93
4.6.49. Diaziddiol 180'nin Asetilasyonu.....	94
4.6.50. Diaziddiol 180'nin Hidrojenasyonu	95
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	96
KAYNAKLAR	100
EKLER.....	105
EK. 1	105
EK. 2	141
ÖZGEÇMİŞ	143

KISALTMALAR DİZİNİ

Ac ₂ O	Asetik Anhidrit
AcCl	Asetil klorür
AcOH	Asetik asit
br s	Broad Singlet (Geniş singlet)
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridin
DMF	N,N-Dimetilformamid
dt	Dubletin tripleti
HMQC	Heteronuclear Multible Quantum Coherence
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -klorperbenzoik asit
NMO	N-Metilmorfolin oksit
q	Kuvartet
rt	Oda sıcaklığı
TPP	<i>meso</i> -tetrafenilporfirin
<i>p</i> -NBC	<i>p</i> -nitrobenzoiklorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>myo</i> -İnositol (1)'in yapısı	1
Şekil 1.2. Quercitol (2)'nin yapısı	1
Şekil 1.3. Streptamin (4) ve 2-deoksistreptamin (5)'in yapısı	3
Şekil 1.4. Konduritol izomerleri	3
Şekil 1.5. Bilinen bazı diaminokonduritol izomerleri	5
Şekil 1.6. Glukozidaz inhibitörü olan bromo-konduritoller	5
Şekil 1.7. (±)- <i>vibo</i> -Quercitol-trifosfat (25) ve <i>myo</i> -inositol-trifosfat (26)'in yapısı	6
Şekil 1.8. 2-Deoksistreptamin (5) ve Neamin (27)'nin yapısı	7
Şekil 1.9. Biyolojik aktif epoksitler	8
Şekil 1.10. Crotepoksit (29), senepoksit (30) ve pipoksit (31)'in yapıları	9
Şekil 1.11. Siklooktantetrol izomerleri	10
Şekil 1.12. Literatürde bilinmeyen bazı sekiz üyeli halka içeren amino- ve halosiklitoller	10
Şekil 3.1. 162 molekülünün X-ray analizi sonucu elde edilen ortep çizimi	44
Şekil 3.2. 165 molekülünün X-ray analizi sonucu elde edilen ortep çizimi	48

ŞEMALAR DİZİNİ

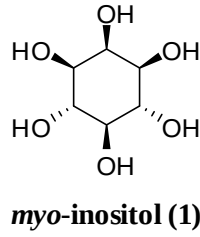
Şema 1.1. Halo-inositolden Quercitol sentezi	2
Şema 1.2. Allilik epoksitlerden konduramin sentezleri	4
Şema 1.3. Konduritol F (11)'in Konduritol A (6)'ya epimerizasyonu	8
Şema 2.1. Deoksistreptamin (45) ve (49)'un sentezi	12
Şema 2.2. (±)-proto-Quercitol (55a) ve (±)-gala-Quercitol (57a)'nın sentezi	13
Şema 2.3. neo-Quercitol (65)'in sentezi	14
Şema 2.4. gala-Quercitol (71)'in sentezi	15
Şema 2.5. Halo-Quercitol 80, 81, 82 ve 83'ün sentezi	16
Şema 2.6. Tetrol 86, 89 ve dibrom 88'in sentezi	17
Şema 2.7. Tetrol 95 ve 99'un sentezi	18
Şema 2.8. Eter 104'ün sentezi	18
Şema 2.9. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (35)'in sentezi	19
Şema 2.10. Siklooktantetrol (34) ve (36)'nın sentezi	20
Şema 2.11. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (116) bileşiğinin sentezi	21
Şema 2.12. L-ido 119 ve D-manno 120 bileşiklerinin sentezi	21
Şema 2.13. Aminosisiklooktanpentol 125'in sentezi	22
Şema 2.14. Aminosisiklooktanpentol (130)'un sentezi	23
Şema 2.15. cis,cis-1,3-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller	24
Şema 2.16. 1,5-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller	25
Şema 3.1. Endoperoksit 107'nin sentezi	26
Şema 3.2. Endoperoksit 107'nin epoksidasyonu ve epoksit 143'ün hidrojenasyonu ...	27
Şema 3.3. Epoksidiol 143'ün asetilasyonu	28
Şema 3.4. Epoksidiasetat 144'ün amonolizi	29
Şema 3.5. Azidotriol 145'in sentezi	29
Şema 3.6. (1,2,4/3)-3-aminosisiklooktantriol (131)'in sentezi	30
Şema 3.7. Bromtriol 132'nin sentezi	30
Şema 3.8. Bromtriasetat 146'nın sentezi	31
Şema 3.9. Bromtriol 132'nin amonolizi veya NaN ₃ ile reaksiyonu	33
Şema 3.10. Bromhidroksiketal 148'in sentezi	33

Şema 3.11. Bromasetatketal 149 'ün sentezi	34
Şema 3.12. Bromasetatketal 149 'ün NaN_3 ile reaksiyonu	35
Şema 3.13. Siklooktantetraasetat (151)'in sentezi	36
Şema 3.14. Siklooktantetrol (32)'nin sentezi	36
Şema 3.15. Siklooktenmonoepoksit 134 'ün sentezi	37
Şema 3.16. Azidoalkol 153 'ün sentezi	38
Şema 3.17. Azidoalkol 153 'ün epoksidasyonu	38
Şema 3.18. Azidobenzilepoksit 155 'in sentezi	39
Şema 3.19. Azidobenzilepoksit 155 'in hidrolizi ve asetolizi	40
Şema 3.20. Azidobenzildiasetat 158 ürün karışımının metanolizi	41
Şema 3.21. Azidobenzildibenzoat 159 izomer karışımının sentezi	41
Şema 3.22. Azidobenzildiöl 156 'nın debenzilasyonu ve asetilasyonu	42
Şema 3.23. Azidotriöl 145 'in oluşum mekanizması	43
Şema 3.24. Aminotriöl 131 'in sentezi	45
Şema 3.25. Aminotriöl 163 'ün sentezi	45
Şema 3.26. Azidoalkolepoksit 154 'ün metanolizi	47
Şema 3.27. Azidoklordiöl 165 'in asetilasyonu ve hidrojenasyonu	49
Şema 3.28. Aminoklordiöl 164 'ün asetilasyonu	50
Şema 3.29. Aminoalkolepoksit 168 'in sentezi	51
Şema 3.30. Azidoalkolepoksit 154 'ün HBr(g)/MeOH çözeltisi ile metanolizi	52
Şema 3.31. Azidoalkoleter 157 'nin asetilasyonu	53
Şema 3.32. Aminoalkoleter 172 'in sentezi	54
Şema 3.33. Monoepoksit 100 'ün sentezi	54
Şema 3.34. Azidoalkol 173 'ün sentezi	55
Şema 3.35. Azidomezil 173 'ün sentezi	56
Şema 3.36. Diazid 138 'in sentezi	56
Şema 3.37. Diaziddiöl 175 ve diaziddiasetat 176 'nin sentezi	57
Şema 3.38. Diaminodiöl 139 'ün sentezi	58
Şema 3.39. Diazidketal 177 'nin sentezi	59
Şema 3.40. Diazid 175 'in epoksidasyonu	59
Şema 3.41. Diaziddiöl 180 'nin sentezi	60
Şema 3.42. Diaziddiöl 180 'nin asetilasyonu ve hidrojenasyonu	61

1. GİRİŞ

1.1. Siklitoller

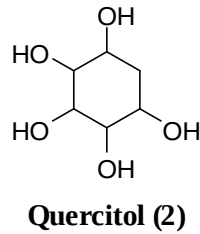
Siklitol terimi, bir halkada hidroksil gruplarının doğrudan bağlı olduğu karbosiklik polialkoller için kullanılır. Siklitollerin en iyi bilinen örneği *myo*-inositol (**1**)'dir ve doğada çok geniş bir dağılım gösterir (Şekil 1.1). *myo*-İnositol (**1**), bitki ve hayvan organizmasında yaygın olarak bulunmaktadır. *myo*-İnositol (**1**), hayvanlar ve mikroorganizmalar için büyüme faktörü olarak bilinmektedir (Budavari 1989). inositol biyolojik öneme sahip olduğu için, siklitollerin sentezleri de önem kazanmıştır (Posternak 1965).



Şekil 1.1. *myo*-İnositol (**1**)'in yapısı

1.1.1. Quercitoller (Siklohekzanpentoller)

Genel olarak Quercitol veya deoksi-inositol terimleri siklohekzanpentoller için kullanılmaktadır.

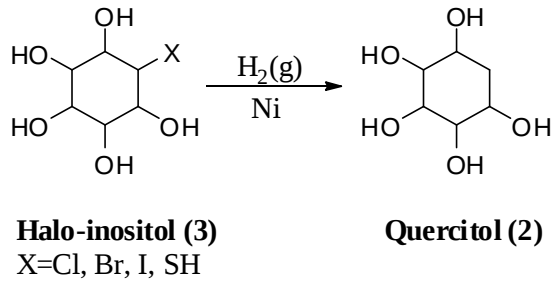


Şekil 1.2. Quercitol (**2**)'nin yapısı

Bu bileşiklerin 10 tane diastereoizomeri mümkündür ve bu izomerlerin hepsi bilinmektedir (McCasland 1965). Her bir pentol izomeri için onu ifade eden sistematik isimler 1965’de sunulmuştur (McCasland 1965).

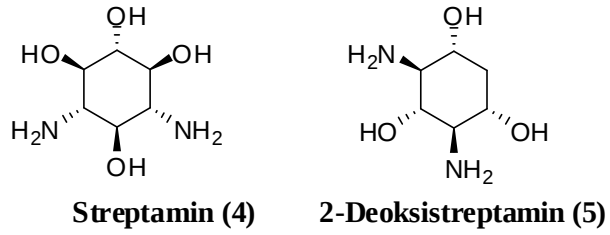
İlk olarak 1849’da *quercus* (meşe ağacı) bitkisinin palamutlarından *proto-quercitol* ve 1904’de de *viburnum lantana* ve *vibirnum timüs* adlı bitkiden *vibo-Quercitol* izole edilmiştir (Power *et al.* 1904). Ancak *proto-Quercitol*’ün yapısı 1932’de ve *vibo-Quercitol*’ün yapısı da 1950’de tayin edilmiştir (Posternak 1932, Posternak 1950) (Şekil 1.2).

Quercitollerin literatürde birçok sentez yöntemi bilinmektedir (McCasland *et al.* 1961; Shoolery *et al.* 1961). Bunlardan biri anhidro-inositollerin hidrojenasyonudur (McCasland *et al.* 1961; Shoolery *et al.* 1961). Diğer bir yöntem ise kloro- (McCasland *et al.* 1963), bromo- (McCasland *et al.* 1953), iyodo- (McCasland *et al.* 1963) ve merkaptto-quercitollerin (McCasland *et al.* 1964; Posternak 1950) hidrojenasyonudur (Posternak 1941; Angyal *et al.* 1955; Angyal *et al.* 1957) (Şema 1.1).



Şema 1.1. Halo-inositolden Quercitol sentezi

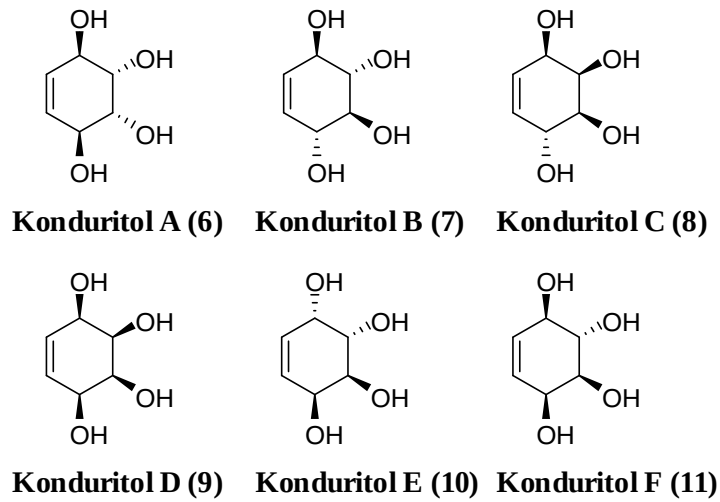
Literatürde amino-Quercitol sentezleri için örnekler bulunmaktadır. Literatürde en çok bilinen amino-Quercitol 2-deoksistreptamin (1,5-diamino-scyllo-Quercitol) (5) ve türevleridir (Prinzbach *et al.* 1976) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Streptamin (4) ve 2-deoksistreptamin (5)'in yapısı

1.1.2. Konduritoller

Doğada, tropikal bir bitki olan *Marsdenia condurango* yapraklarından elde edilen (1,4/2,3)-5-siklohekzen-1,2,3,4-tetrol konduritol olarak adlandırılmıştır (Kübler 1908). Diastereomerik formda altı izomeri olan konduritoller için literatürde birçok sentez yöntemi geliştirilmiştir (Balcı vd. 1990; Gültekin vd 2004). Bu izomerler, sentez/izolasyon sırasına göre, A, B, C, D, E, F sembolleriyle ifade edilmektedir (Şekil 1.4).



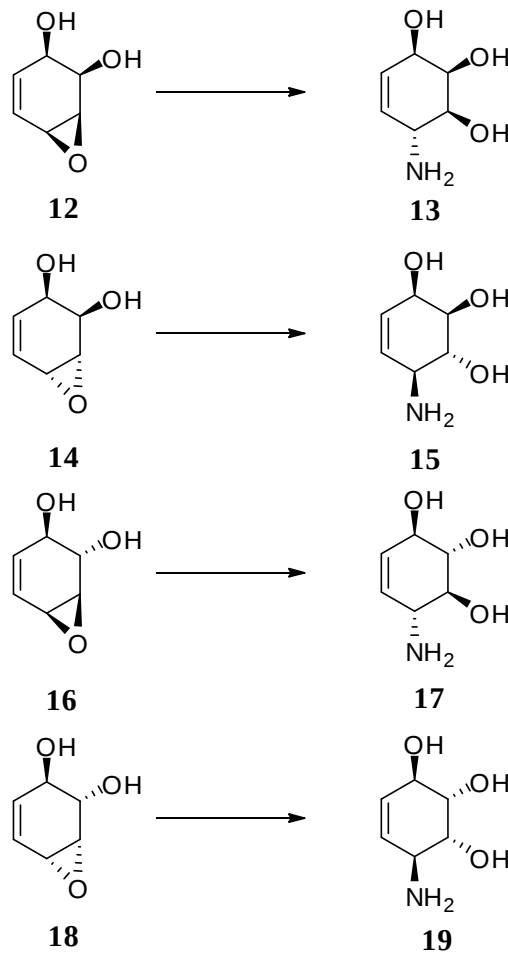
Şekil 1.4. Konduritols izomerleri

Konduritols A ve B doğada bulunmakta ve konduritols A (6), doğada çok az mevcut olmasına rağmen, konduritols F (11), hemen hemen bütün yeşil bitkilerde bulunmaktadır. Konduritols bileşiklerindeki çift bağ katılma reaksiyonlarıyla kolaylıkla başka fonksiyonel gruplara dönüştürülebildiği için konduritols A (6)'nın keşfiyle birlikte bu

sahaya olan ilgi artmış ve hem diğer konduritol izomerlerinin, hem de daha önce bilinmeyen inositol türevi ve analoglarının sentezi mümkün olmuştur (Brown *et al.* 1993; Hudlicky *et al.* 1999).

1.1.3 Aminokonduritoller

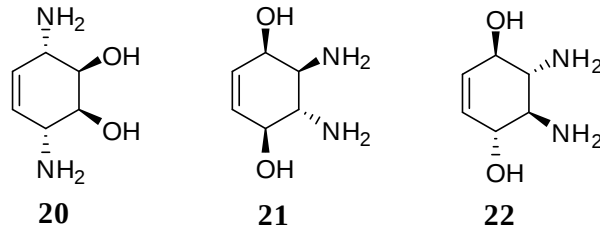
Aminokonduritoller bazı glukozidazlar için potansiyel inhibitördürler. İlk aminokonduritol türevleri Nakajima ve grubu tarafından trans, cis-benzendiol epoksitlerinden hazırlanmış ve epoksitlerin NH_3 ile açılmasıyla stereospesifik olarak aminokonduritoller elde edilmiştir.



Şema 1.2. Allilik epoksitlerden konduramin sentezleri

Ayrıca aminokonduritollerin yapısındaki çift bağların gerek KMnO_4 oksidasyonu ve gerekse epoksitlerin hidroliziyle amino inositol sentezlerine geçilmiştir (Nakajima *et al.* 1961; Nakajima *et al.* 1965) (Şema 1.2). Aminokonduritollerin sentezinde kullanılan diğer bir metot da, epoksitlerin NaN_3 ile açılması ve azidlerin indirgenmesidir (Sheradsky 1971; Rolla 1982; Gartiser 1989; Chini 1990).

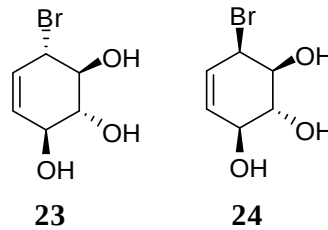
Diaminokonduritoller, konduritollerdeki iki hidroksil grubu yerine amin fonksiyonel gruplarının bağlı olduğu bileşiklerdir (Şekil 1.5). Diaminokonduritollerden çıkılarak diaminoinositollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Gültekin vd 2004).



Şekil 1.5. Bilinen bazı diaminokonduritol izomerleri

1.1.4. Halokonduritoller

Çok sayıda halo konduritol ve türevi bilinmektedir. Bunlardan ikisi glukozidaz inhibitörü olarak aktivite göstermektedir (Şekil 1.6).

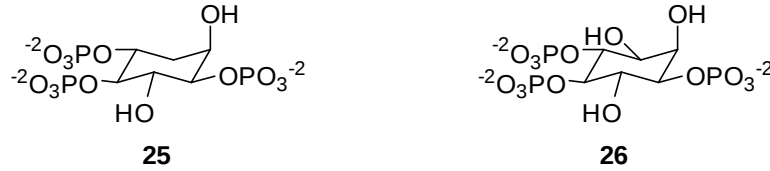


Şekil 1.6. Glukozidaz inhibitörü olan bromo-konduritoller

Bromokonduritoller influenza virüsünün salınımını (Datema *et al.* 1982), kas dokusu hücrelerinin yayılmasını (Trudel *et al.* 1988), HIV-1'in sentezini önlediği bilinmektedir (Montefiori *et al.* 1989).

1.2. Siklitollerin Biyolojik Önemi

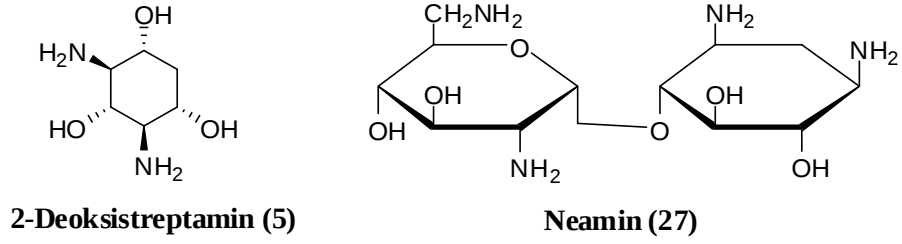
Quercitollerin serbest formlarının yanı sıra trifosfat ve tetrafosfat yapıları da biyolojik aktivite göstermektedir. Özellikle *myo*-inositol trifosfat membrana yerleşerek hücreler arası iletişimde önemli bir rol oynar (Berridge *et al.* 1989).



Şekil 1.7. (±)-*vibo*-Quercitol-trifosfat (**25**) ve *myo*-inositol-trifosfat (**26**)'in yapısı

İnositol-1,4,5-trifosfat (**26**) hücreler arası Ca^{2+} deposunu harekete geçirmek üzere endoplazmik retikulum üzerinde spesifik bir bölgeye bağlanır (Inhorn *et al.* 1987; Nahorski *et al.* 1989). D-3-deoksi-*myo*-inositol-1,4,5- trifosfatın (**25**) da geçirgen NIH 3 T3 hücrelerinde Ca^{2+} 'nin açığa çıkarılmasında **25**'den daha iyi bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Seewald *et al.* 1990).

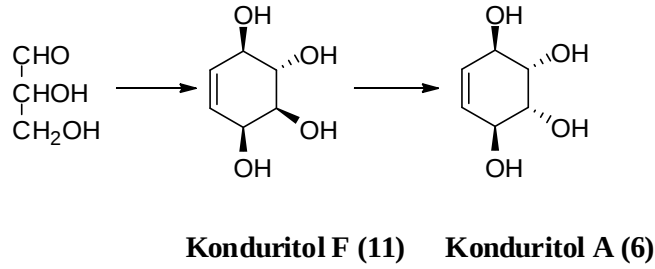
Diamino-quercitoller, sentetik yöntemlerin yanı sıra mikroorganizmalar vasıtasıyla da elde edilmektedir. Diamino-quercitoller, glukozidik yapıda bazı amino grupları ihtiva ettiği için aminoglukozid antibiyotikleri olarak adlandırılmaktadırlar. Bu grup antibiyotikler tıbbi açıdan önemli olduğu için sentetik organik kimyacıların yoğun araştırmalar yapmasına neden olmuştur. Bu da karbonhidrat kimyasının bazı sahalarında önemli gelişmelere yol açmıştır. Bu antibiyotiklerin yapılarında 2-deoksistreptamin (1,5-diamino-sikloheksan pentol) (**5**) biriminin bulunduğu belirlenmiştir (Umezawa 1974). Yapısında diamino-sikloheksan pentol (2-deoksistreptamin) bulunduran antibiyotiklerden biri *Neamin* (**27**)'dir (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. 2-Deoksistreptamin (5) ve Neamin (27)'nin yapısı

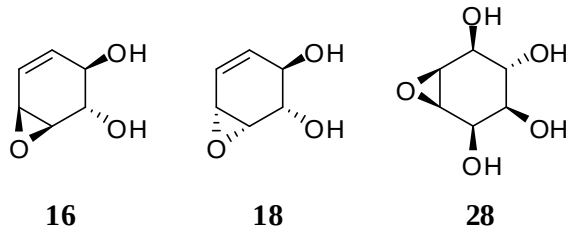
Aminoglikosidler protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki gösteren ve antibakteriyaller arasında çok iyi etkiye sahip bileşiklerdir. Bunlar 30 S ribozomal alt biriminin yapısal bileşenlerini bağlayarak protein sentezini inhibe ederler. Bu bağlanma, diğer protein sentez inhibitörlerine göre daha kuvvetlidir. Bazı kodon-antikodon (tRNA ve mRNA'nın) eşleşmesi değişime sebep olur. Ribozom üzerinde mRNA'nın yanlış okunması, yanlış tRNA'nın bağlanmasına sebep olur. Bu durumda üretilen protein, yanlış aminoaside sahip olduğundan doğru fonksiyonu yapamaz. Böylece o proteinin sentezi inhibe edilmiş olur (Godber *et al.* 1995). Bu inhibisyon hastalığa sebep olan bir proteine uygulandığında hastalık tedavi edilmiş olur.

Bitkilerde siklitollerin davranışları atmosferdeki ¹⁴C'lü CO₂'in fotoasimilasyon metodu kullanılarak araştırılmıştır (Kindl *et al.* 1966). İlk olarak radyoaktif ¹⁴C'ün konduritollere taşındığı görülmüştür. Bu radyoaktif işaretli deneyler, konduritol oluşum mekanizması hakkında önemli ipuçları vermiştir. *Marsdenia abyssinicia*'da yapılan araştırmalar D-glukoz ve D-galaktoz'un siklitole çevrildiğini göstermiştir. Heksoz moleküllerinin parçalanmaksızın konduritolle çevrildiği görülmüştür (Wöber *et al.* 1966). *Leuchthemitol* (Konduritol F) ise iki heksoza göre daha kolay bir şekilde Konduritol A'ya izomerize olmaktadır. Bu sonuçlara göre Konduritol A (6)'in biyosentezinde Konduritol F (11)'in epimerizasyona uğradığı belirlenmiştir (Şema 1.3).



Şema 1.3. Konduritol F (11)'in Konduritol A (6)'ya epimerizasyonu

Epoksitdiol **16** ve **18** konduritoller için önemli çıkış maddeleri olup (Ferrel *et al.* 1979), antibakteriyel özelliğe sahiptirler (Balcı vd. 1990, Gültekin vd 2004).



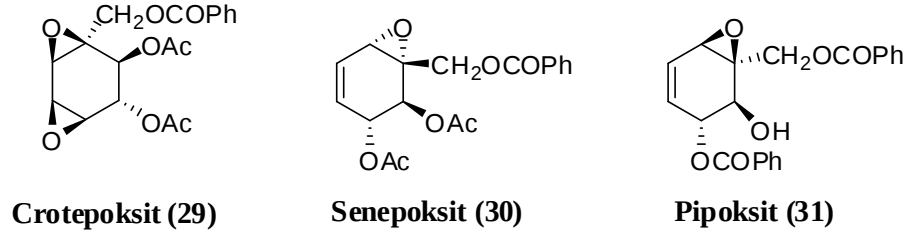
Şekil 1.9. Biyolojik aktif epoksitler

Konduritol epoksitler ve aminokonduritoller canlılarda çeşitli D-glikozidazları, özellikle gliokzilamidleri parçalayan enzimler için inhibitörlerdir (Yang *et al.* 1984). Epoksi konduritoller glikohidrolazlar için inhibitördürler (Cavanagh *et al.* 1985). Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

- a)** Substrat bağlayan bölgelerin yan gruplarla etkileşmesi ile spesifik olarak bağlanabilmektedirler.
- b)** Epoksit grubu asidik gruplarla aktive edilerek katalitik bölgede nükleofilik gruplarla kovalent bağ oluşturabilmektedirler.

Siklitollerin aktivite göstermesinde hidroksil gruplarının konumu önemlidir. Konduritol epoksitleri içinde konduritol F epoksit (**28**)'in aktivite gösterdiği bilinmektedir (Cavanagh *et al.* 1985).

Konduritol türevlerinden crotepoksit (**29**), senepoksit (**30**), pipoksit (**31**) gibi bileşikler, bitki metabolitlerinin timör inhibitörü, antilösemik gibi biyolojik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Ganem *et al.* 1982; Gültekin vd 2004) (Şekil 1.10).

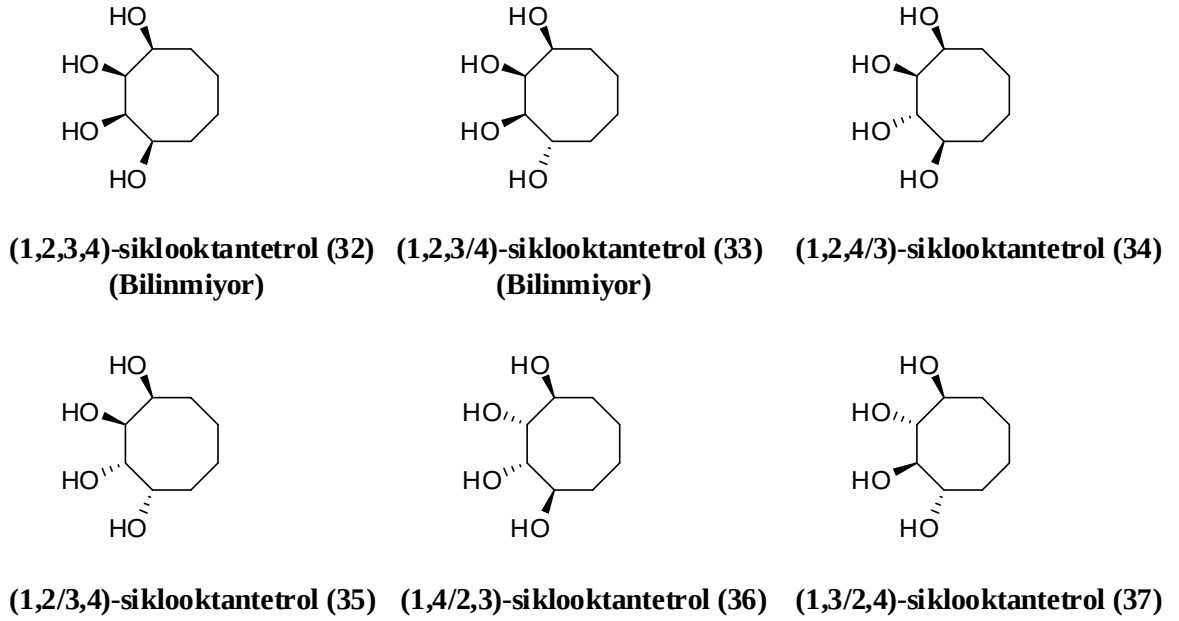


Şekil 1.10. Crotepoksit (**29**), senepoksit (**30**) ve pipoksit (**31**)'in yapıları

1.3. Sekiz Üyeli Halka İçeren Siklitoller

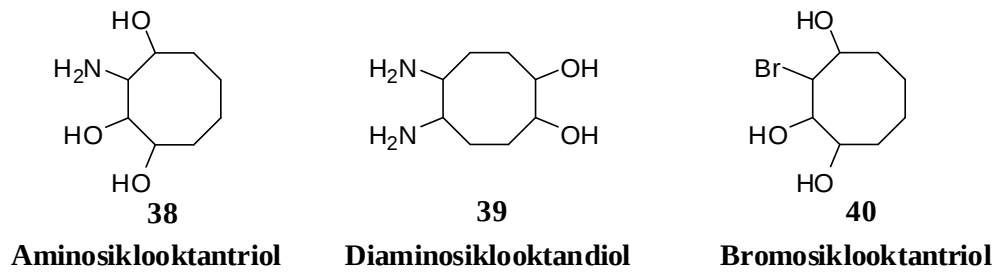
Sekizli halka içeren siklitoller, yapısında birden fazla hidroksil grubu (-OH) içeren polihidroksisikloalkanlar olarak bilinmektedir. Sekizli halkanın diğer halkalara oranla daha esnek bir yapıya sahip olmasından dolayı sekiz üyeli halka içeren siklitollerin hidroksil grupları biyolojik etkileşimler göstermektedir (Mehta and Pallavi 2002; Mehta *et al.* 2007). Esnek yapılarından dolayı bu yapılar enzimin aktif bölgesine daha kolay uyum sağlayabilirler (Gysper *et al.* 1998; Hanna and Ricard 2000; Wang *et al.* 2001; Bleriot *et al.* 2002; Andriuzzi *et al.* 2002, 2004, 2005; Mehta 2007; Salamcı 2010).

Sekiz üyeli halka içeren siklitollerin sentezleri üzerine çok az çalışma olmakla beraber en iyi bilinenleri siklooktantetrollerdir. Siklooktantetroller olası 10 stereoizomere sahip olup (Şekil 1.11), bunlardan henüz dört tanesinin sentezi bilinmektedir (Gysper *et al.* 1998; Wang *et al.* 2001; Salamcı 2010). Siklooktantetrol ve türevleri, supramoleküllerin ve doğal ürünlerin sentezinde kullanılan önemli ara bileşiklerdir (Powell *et al.* 1972; Kawazoe *et al.* 2001).



Şekil 1.11. Siklooktantetrol izomerleri

Sekiz üyeli halka içeren aminosiklitollerin sentezleriyle ilgili literatürde sadece bir çalışma mevcuttur (Grabowski *et al.* 1997). Konduramin bileşikleri gibi hidroksil ve amino grubu içeren bu moleküller de ilaç keşfi açısından ilginç sistemler olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle bu tür bileşiklere duyulan ilgi artmaktadır.



Şekil 1.12. Literatürde bilinmeyen bazı sekiz üyeli halka içeren amino- ve halosiklitoller

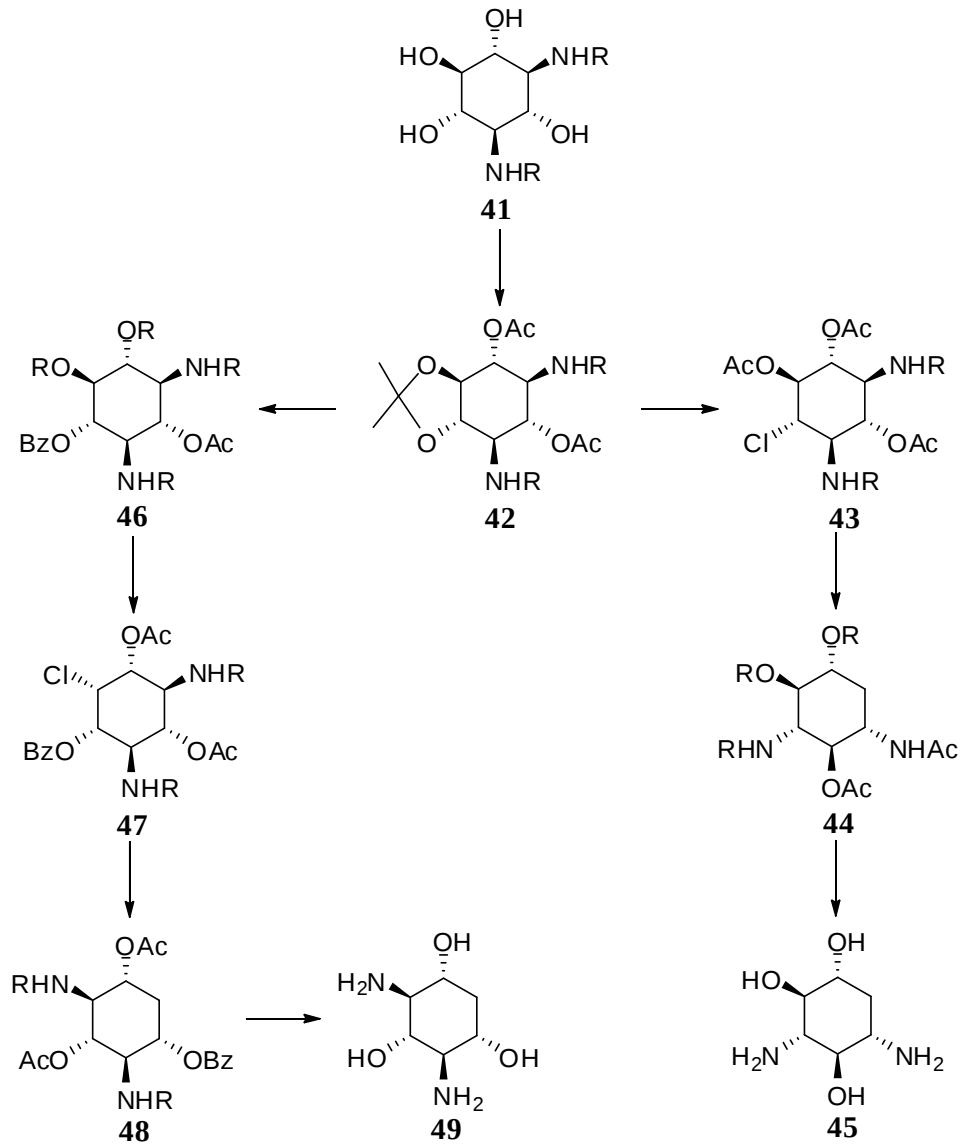
Aminosiklitoller biyolojik açıdan önemli olduğu için, literatürde henüz bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren aminosiklitollerin sentezleri önem kazanmaktadır. Yapısında hem hidroksil, hem de halojen grubu içeren sekiz üyeli halosiklitollerin sentezi de literatürde henüz bilinmemektedir. Halokonduritol bileşiklerinin biyolojik aktivite

göstermesinden dolayı, bu bileşiklerin sentezi de ilgi çekmektedir. Ayrıca yeni siklitol türevlerinin sentezinde, sekiz üyeli halosiklitollerin önemli anahtar bileşikler olabileceği düşünülmektedir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Bazı Deoksistreptaminlerin Sentezi

Deoksistreptaminlerin sentezinde diaminoinositol türevi **41**'i önce ketalleyerek ardından diğer grupları asetatına dönüştürmüşlerdir. Sonra, 6 konumundaki $-OH$ grubunu $-18^{\circ}C$ de piridin içinde sülfonil klorür ile reaksiyona sokarak ilgili monoklor **43** bileşiği elde etmişlerdir.

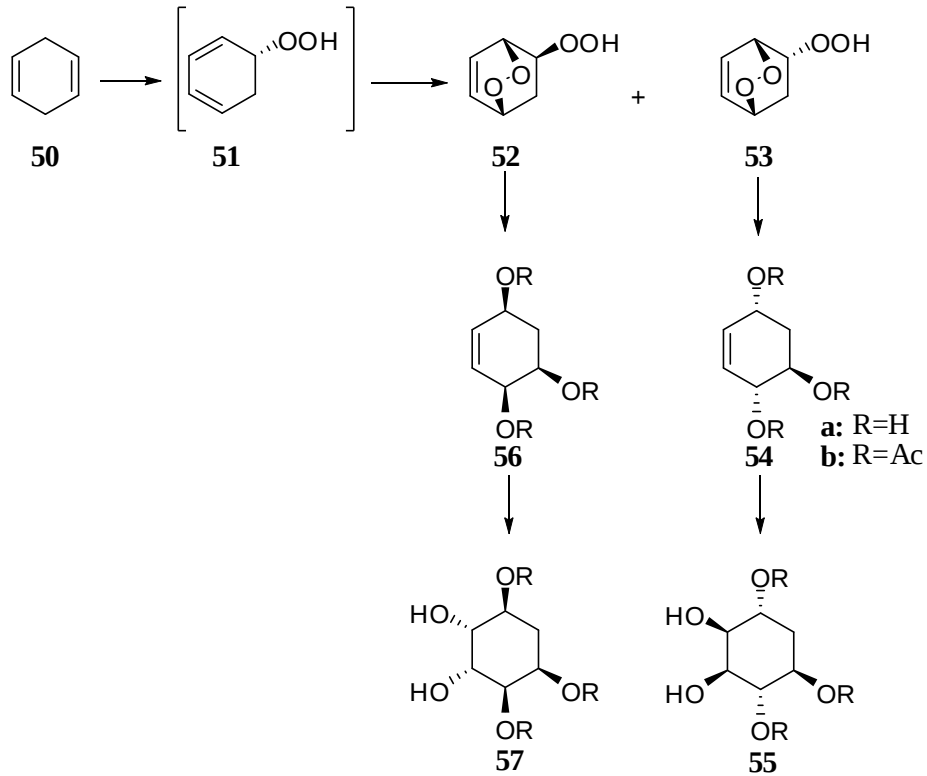


Şema 2.1. Deoksistreptamin (**45**) ve (**49**)'un sentezi

Bu bileşikteki klor atomunun süstitüsü ve asetat gruplarının hidroliziyle 4-deoksistreptamin (**45**) sentezlemiştir. Yine bu metoda benzer yolla **42**'den 5-deoksistreptamin (**49**) elde etmişlerdir (Suami *et al.* 1975) (Şema 2.1).

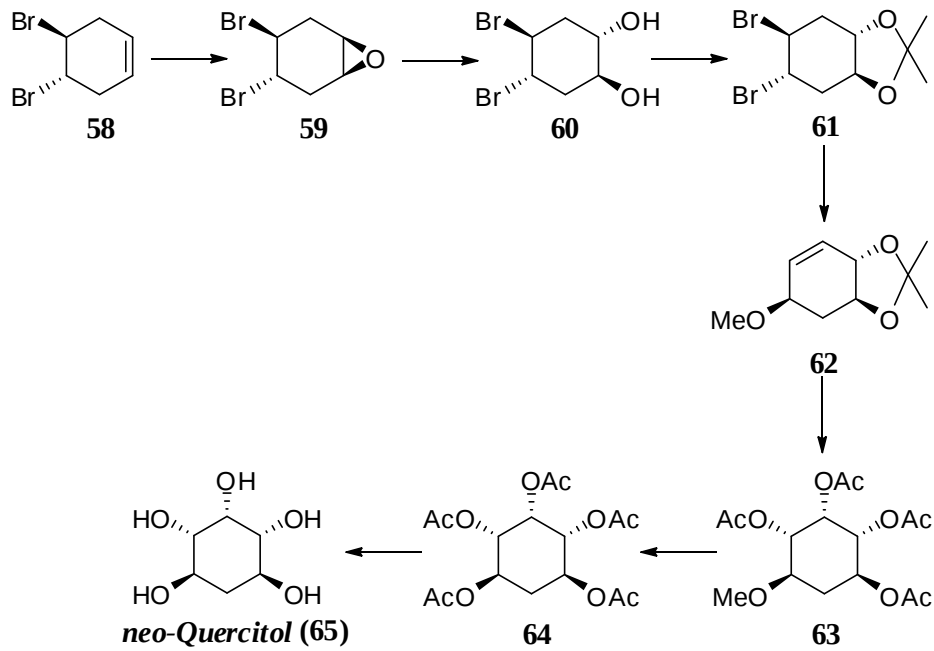
2.2. Bazı Quercitol ve Türevlerinin Sentezleri

1997 yılında yapılan çalışmada 1,4-sikloheksadien (**50**)'den çıkılarak ($\pm$)-*proto*-Quercitol (**56**) ve ($\pm$)-*gala*-Quercitol (**59**) sentezlenmiştir (Salamcı vd 1997). 1,4-sikloheksadien (**50**)'nin fotooksijenasyonu sonucu peroksit **51** elde edilmiştir. Daha sonra peroksit **51**'in fotooksijenasyonundan ise endoperoksit **52** ve **53** sentezlenmiştir. Endoperoksit **53**'ün LiAlH_4 ile reaksiyonundan ise triol **54a**'yı elde edilmiştir. Triol **54a**'nın asetatlanması ve içerdiği çift bağın oksidasyonu sonucu triasetat **55b**'yi sentezlenmiştir. Triasetat **55b**'nin amonolizi ile ($\pm$)-*proto*-Quercitol (**55a**) sentezlenmiştir (Şema 2.2). ($\pm$)-*proto*-Quercitol (**55b**)'nin sentezi için uygulanan yöntem, endoperoksit **52**'ye uygulanarak ($\pm$)-*gala*-Quercitol (**57a**)'nın sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 2.2).



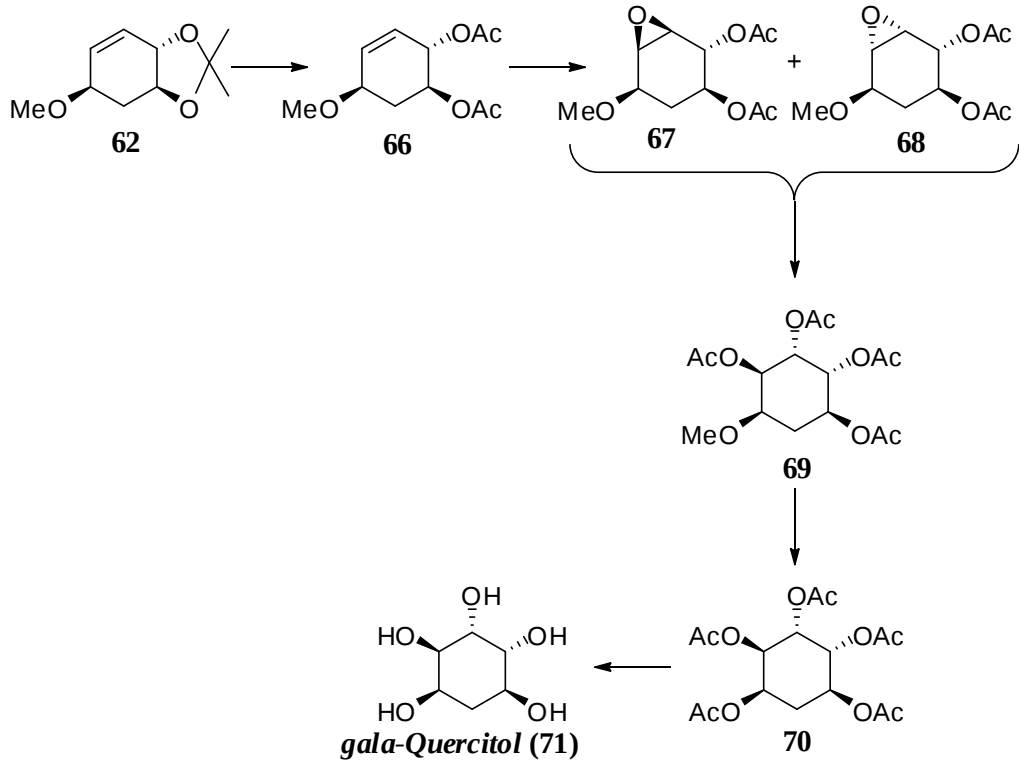
Şema 2.2. ($\pm$)-*proto*-Quercitol (**55a**) ve ($\pm$)-*gala*-Quercitol (**57a**)'nın sentezi

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada dibrom **58**'den çıkılarak *neo*- (**65**) ve *gala*-Quercitol (**71**) ve bunların türevleri sentezlenmiştir (Baran vd 2013). Dibrom **58** bileşiğinin epoksidasyonu sonucu oluşan epoksitin hidrolizi ve akabinde ketalizasyonu ile **61** bileşiğini elde etmişlerdir. Dibromketal **61**'i NaOMe/MeOH ile reaksiyona sokarak **62**'ü sentezlemişlerdir. **62** Bileşiğinin OsO₄/NMO ile oksidasyonu ve ardından hidrolizi ile *neo*-Quercitol (**65**)'yı elde etmişlerdir (Şema 2.3).



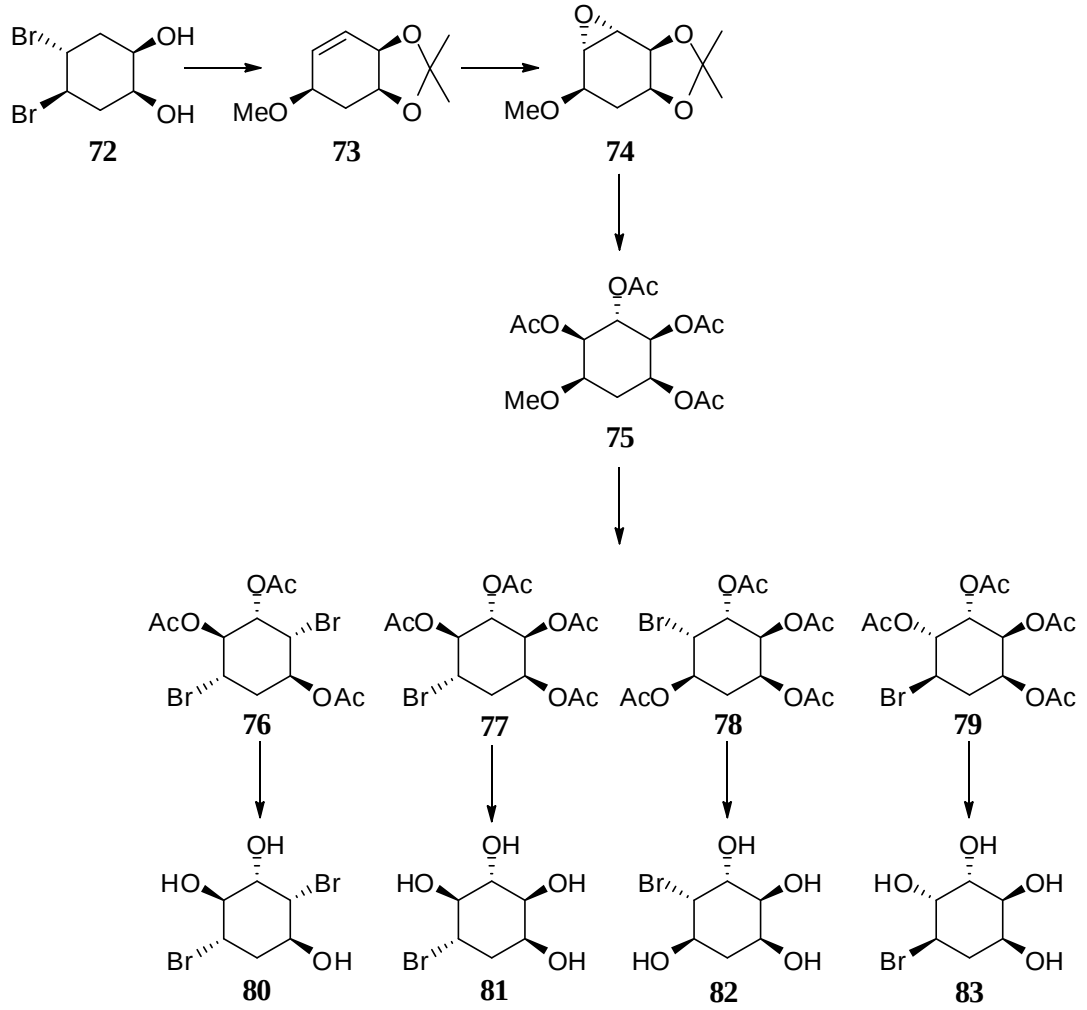
Şema 2.3. *neo*-Quercitol (**65**)'in sentezi

Ayrıca **62**'nin hidrolizine müteakip epoksidasyonu ile **67** ve **68** izomer karışımı elde etmişlerdir. **67** ve **68** epoksit karışımının hidrolizi sonucunda *gala*-Quercitol (**71**) sentezlemişlerdir (Baran vd 2013) (Şema 2.4).



Şema 2.4. *gala*-Quercitol (71)'in sentezi

Çalışmanın devamında ise dibromdiol 72'nin ketalizasyonu ile metoksiketal 73'ü elde etmişlerdir. Metoksiketal 73'ün *m*-CPBA ile epoksidasyonu ile elde edilen epoksit 73'ün hidrolizi ve asetilasyonu sonucu tetraasetat 74'ü sentezlemişlerdir. Tetraasetat 74'ün %32'lik HBr/AcOH çözeltisi içerisinde tepkimesi sonucunda bromtriasetat izomerler karışımı 75, 76, 77 ve 78'i elde etmişlerdir. Dibromtriasetat 75'in asetat grupları hidroliziyle 3,6-dibromo-*epi*-Quercitol (79)'u sentezlemişlerdir. Aynı yöntem kullanılarak diğer tetraasetatların da asetat grupları hidroliz edilmiş ve sonuçta 5-bromo-*vibo*-Quercitol (80), 4-bromo-*gala*-Quercitol (81) ve 5-bromo-*gala*-Quercitol (82)'yi elde etmişlerdir (Şema 2.5) (Baran vd 2013).

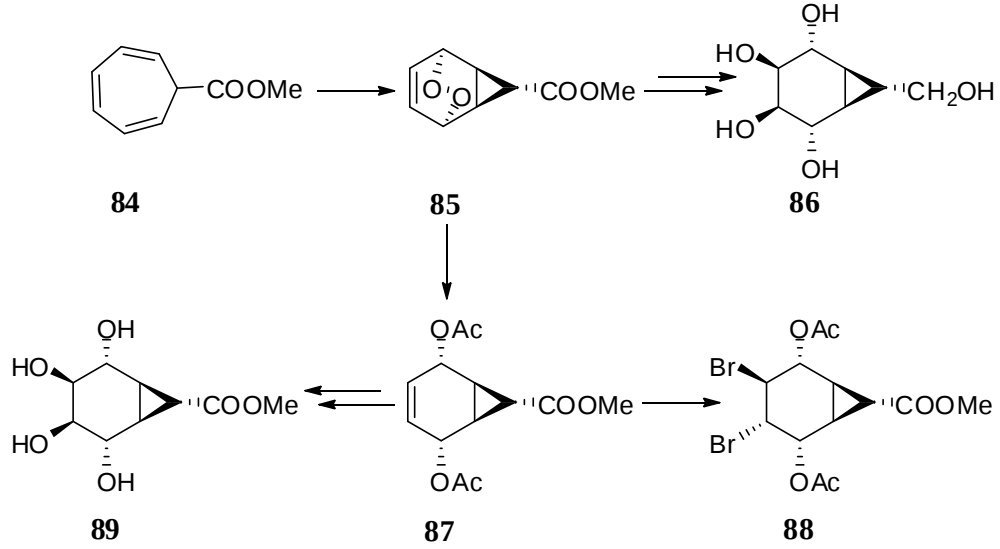


Şema 2.5. Halo-Quercitol **80**, **81**, **82** ve **83**'ün sentezi

2.3. Bazı Bisiklopoliollerin Sentezi

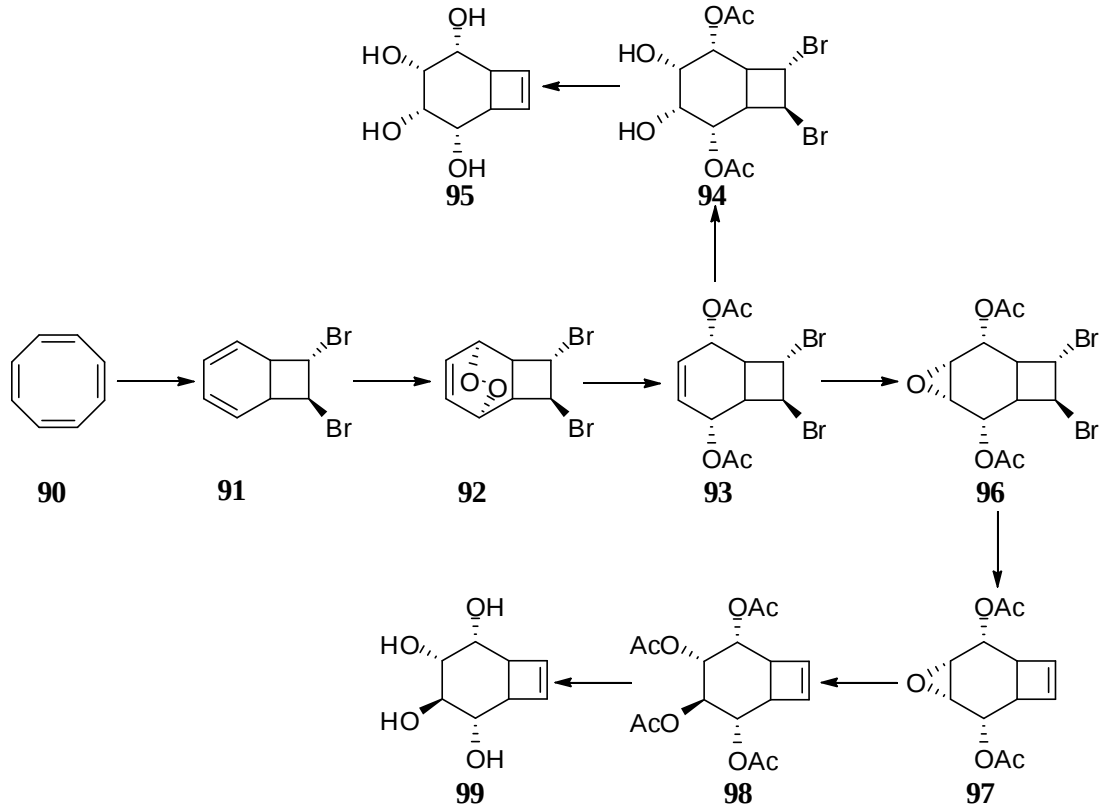
Yakın zamanda yapılan bir çalışmada metil 1,3,5-sikloheptatrien-7-karboksilat (**84**)'ün TPP katalizörlüğündeki fotooksijenasyonu sonucu endoperoksit **85**'i elde etmişlerdir (Şengül vd 2008). Endoperoksit **85**'i $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ ile indirgenmesi ve oluşan ürünün OsO_4/NMO ile oksidasyonu sonucu tetrol **86**'yı sentezlemişlerdir. Yine endoperoksit **85**'i tiyüere/MeOH ile indirgeyip hidroksil gruplarını Ac_2O /piridin ile asetilledikten sonra diasetat **87**'yi elde etmişlerdir. Diasetat **87**'yi ilk olarak $\text{LiBr}/\text{NaIO}_4/\text{AcOH}$ ile reaksiyona sokarak dirom **88**'i sentezlemişlerdir. Daha sonra diasetat **87**'yi OsO_4/NMO

ile reaksiyona sokarak oluşan oksidasyon ürünündeki asetat gruplarını NH_3/MeOH ile uzaklaştırdıktan sonra tetrol **89**'u elde etmişlerdir (Sengul vd 2008) (Şema 2.6).



Şema 2.6. Tetrol **86**, **89** ve dibrom **88**'in sentezi

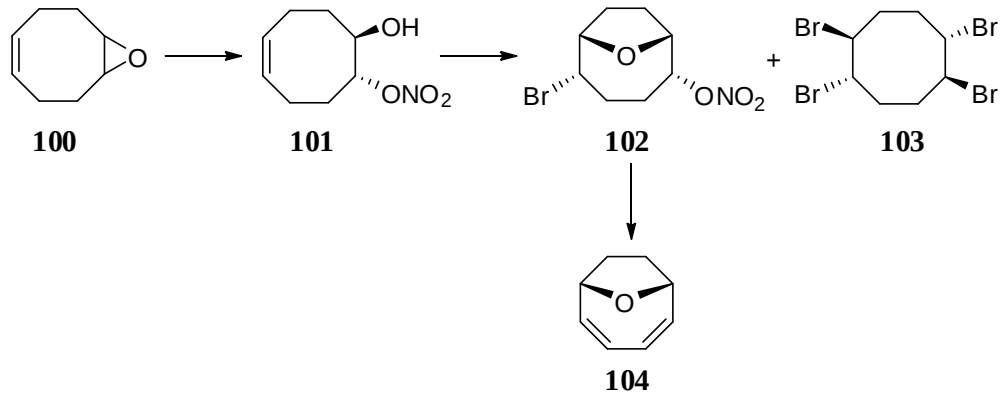
2005 yılında yapılan bir çalışmada polisiklitollerden **95** ve **99** bileşiklerini siklooktatetraen **90**'dan çıkarak sentezlemişlerdir (Kelebekli vd 2005) (Şema 2.7). Siklooktatetraen **90**'nın brominasyonu, oluşan dibrom bileşiğinin fotooksijenasyonu ve ardından oluşan endoperoksitin indirgenmesi ile dibromdiasetat **93**'ü elde etmişlerdir. Dibromdiasetat **93**'ün KMnO_4 ile oksidasyonu ve brom eliminasyonu sonucu tetrol **95**'i sentezlemişlerdir. Dibromdiasetat **93**'ün epoksidasyonu, oluşan epoksit **96** bileşiğinin Zn ile eliminasyonu ve hidrolizi sonucu tetrol **99**'u sentezlemişlerdir (Kelebekli vd 2005) (Şema 2.7).



Şema 2.7. Tetrol **95** ve **99**'ün sentezi

2.4. Sekiz Üyeli Halka İçeren Siklitol ve Türevlerinin Sentezleri

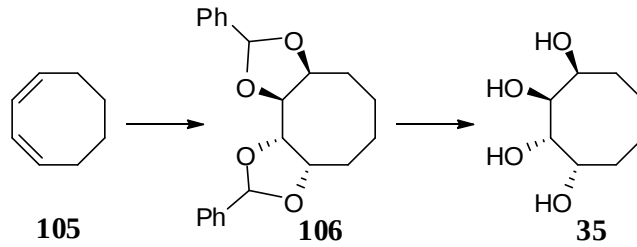
2008 yılında yapılan çalışmada monoepoksit **100**'ü $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyona sokarak **101**'in elde etmişlerdir. **101**'in brominasyonu sonucunda **102** ve **103**'ü, bileşik **102**'nin de DBU ile eliminasyonu ile **104**'ü sentezlemişlerdir (Cavdar vd 2008) (Şema 2.8).



Şema 2.8. Eter **104**'ün sentezi

2.4.1. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (35)'in Sentezi

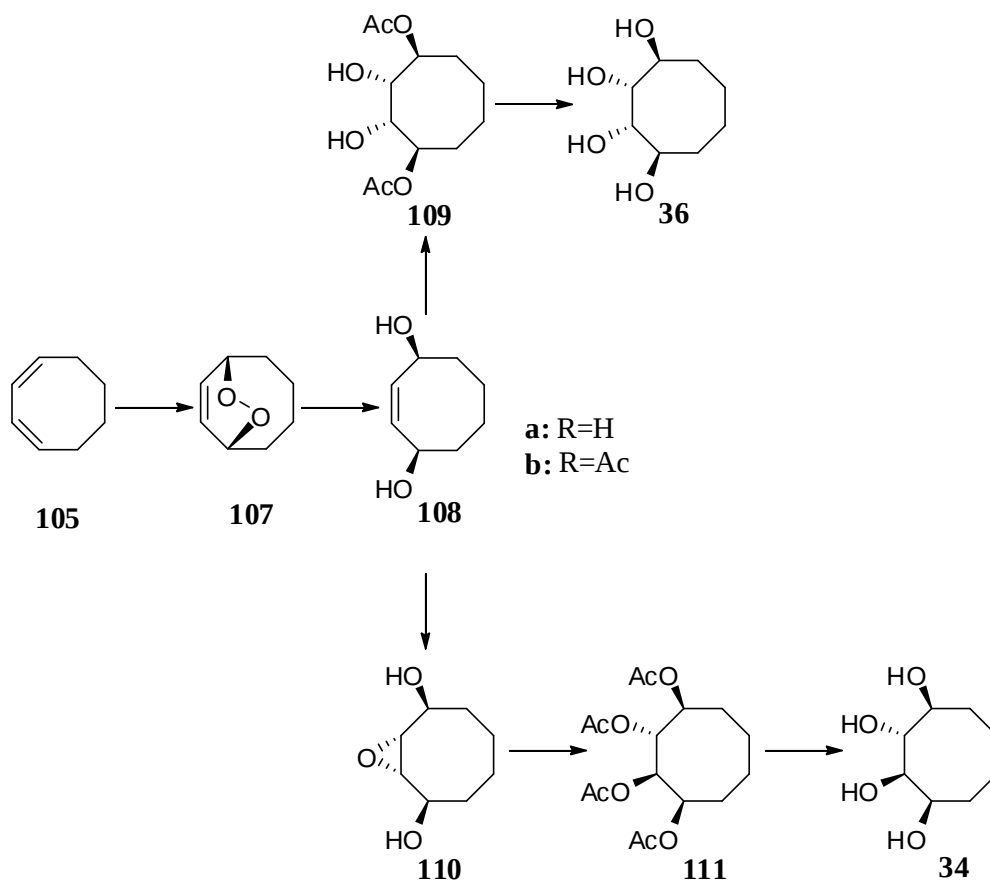
Siklooktantetrol'ün ilk sentezi 1,3-siklooktadien (**105**)'den çıkılarak yapılmıştır (Gysper *et al.* 1998). 1,3-Siklooktadien **105**'i $\text{PhB(OH)}_2/\text{OsO}_4/\text{NMO}$ ile oksitleyerek **106**'yı sentezlemişlerdir. Reaksiyon sonucunda oluşan tetrol'ün organik solventlerde çözünebilmesini sağlamak ve izolasyonu kolaylaştırmak amacıyla fenilboronik asit (PhB(OH)_2) kullanılmıştır. **106**'nın etilasetat-aseton ortamında H_2O_2 ile reaksiyonu sonucu (1,2/3,4)-siklooktantetrol (**35**)'in sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şema 2.9).



Şema 2.9. (1,2/3,4)-Siklooktantetrol (**35**)'in sentezi

2.4.2. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol (34) ve (1,4/2,3)-siklooktantetrol (36)'nın Sentezi

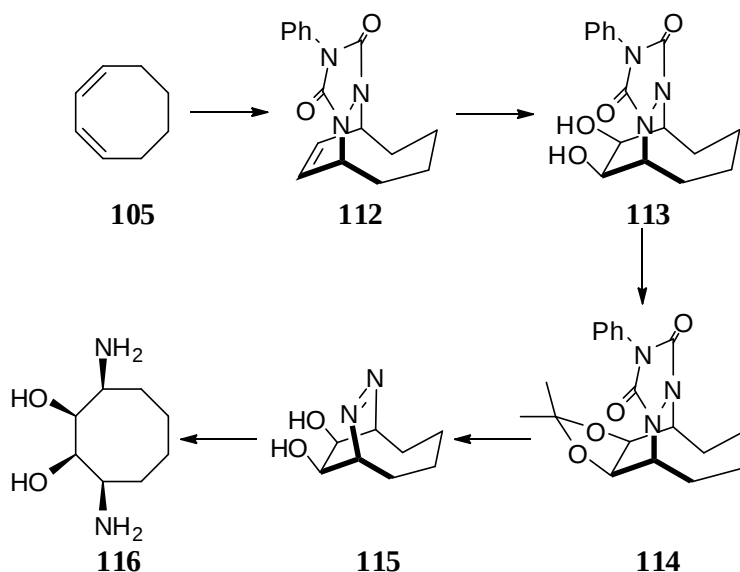
Son zamanlarda yapılan çalışmada *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)'den çıkılarak (1,2,4/3)-siklooktantetrol (**34**) ve (1,4/2,3)-siklooktantetrol (**36**)'yı sentezlemişlerdir (Salamcı 2010). Bu çalışmanın birinci kısmında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)'in fotooksijenasyonu ve akabinde oluşan ürünün indirgenmesi sonucu siklooktendiol **108a**'yı elde etmişlerdir. Siklooktendiol **108a** bileşiğinin asetatlanması ve oluşan ürünün oksidasyonu sonucu diasetatdiol **110**'u sentezlemişlerdir. Diasetatdiol **110** bileşiğindeki asetat gruplarının hidroliz edilmesi sonucunda (1,4/2,3)-siklooktantetrol (**36**)'yı elde etmişlerdir. Çalışmanın ikinci kısmında ise siklooktendiol **108a**'nın epoksidasyonu ile epoksidol **110** ve **110**'un asetoliziyle oluşan ürünün hidroliz edilmesi sonucu (1,2,4/3)-siklooktantetrol (**34**) sentezlenmiştir (Salamcı 2010) (Şema 2.10).



Şema 2.10. Siklooktantetrol (**34**) ve (**36**)'nın sentezi

2.4.3. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (**118**)'in Sentezi

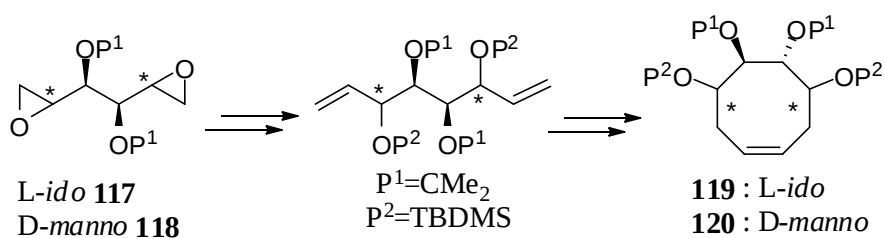
1,3-Siklooktadien **105** bileşiğinden çıkarak diaminodiol **116**'nın sentezini gerçekleştirmişlerdir (Grabowski *et al.* 1997). Bu sentezde önce 1,3-siklooktadien (**105**)'i 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-dion'un (PTAD) katılması sonucu **112** bileşiğini elde etmişlerdir. **112** bileşiğinin OsO_4/NMO ile oksitlenmesi ile **113**'ü ve ardından **113**'ün 2,2-dimetoksipropan ile reaksiyonundan bileşik **114**'ü elde etmişlerdir. **113** bileşiğindeki hidroksil gruplarının yönelimini NOE ile aydınlatmışlardır. **114** bileşiği önce KOH ile reaksiyona sokulmuş ve ardından HCl, CuCl_2 ve $\text{NH}_3(\text{aq})$ ile muamele edilmiştir. Oluşan ürünün indirgenmesi ile (1,2,3,8)-3,8-diaminosiklooktandiol (**116**)'nın sentezlemişlerdir (Grabowski *et al.* 1997) (Şema 2.11).



Şema 2.11. (1,2,3,8)-3,8-Diaminosiklooktandiol (**116**) bileşiğinin sentezi

2.4.4. Aminosisiklooktanpentol ve Türevlerinin Sentezi

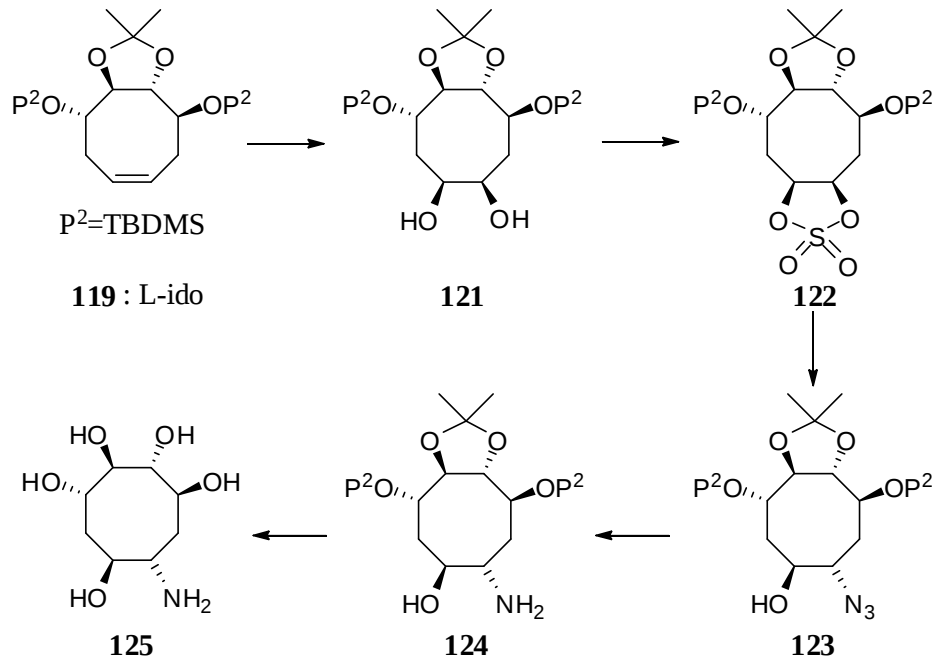
L-ido **117** ve D-manno **118** bileşiklerinden çıkılarak sekiz üyeli halka içeren L-ido **119** ve D-manno **120** bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Gravier-Pelletier *et al.* 2002) (Şema 2.12).



Şema 2.12. L-ido **119** ve D-manno **120** bileşiklerinin sentezi

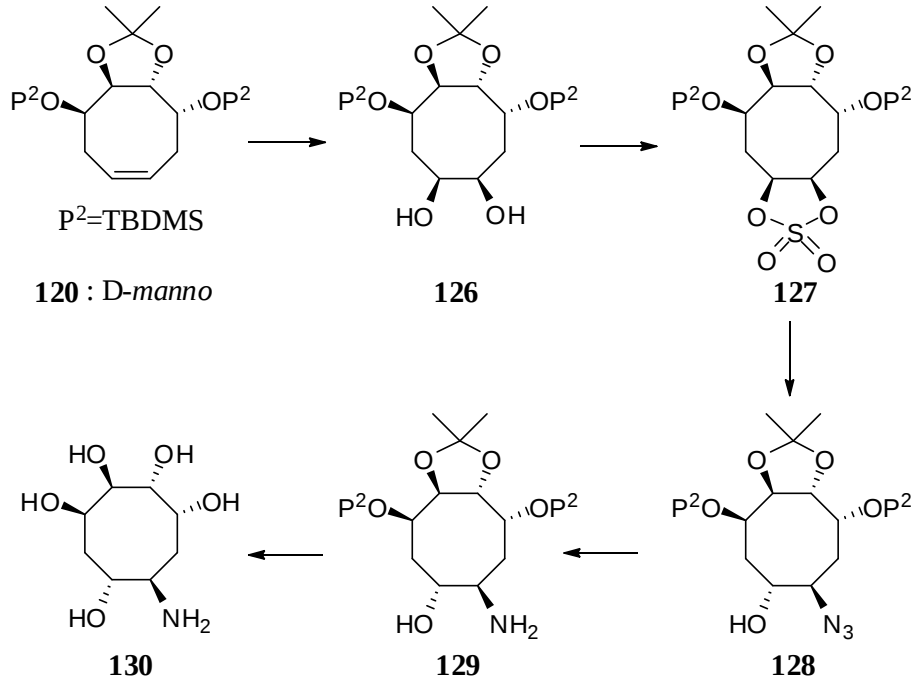
L-ido **119** bileşiği kullanılarak (1,3,6/2,4,7)-7-aminosisiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**125**) bileşiğini, D-manno **120** bileşiği kullanılarak da (1,2,6/3,4,7)-7-aminosisiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**130**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Andriuzzi *et al.* 2005) (Şema 2.13). Bu çalışmanın birinci kısmında L-ido **119** bileşiği OsO₄/NMO ile oksitlenerek elde

edilen **121** bileşiği önce $\text{SOCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ ile ardından $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ ile reaksiyonu sonucu siklik sülfat **122** bileşiğini elde etmişlerdir. Siklik sülfat **122** bileşiğindeki sülfat grubunun DMF içerisinde NaN_3 ile nükleofilik açılması ve azid grubunun hidrojenasyonu ile (1,3,6/2,4,7)-7-aminosiklooktan-1,2,3,4,6-pentol (**125**)'i sentezlemişlerdir (Şema 2.13).



Şema 2.13. Aminosiklooktanpentol **125**'in sentezi

Çalışmanın ikinci kısmında ise, D-manno **120** bileşiğinden çıkılarak aminopentol **130**, diğer aminopentol **125**'in sentezindeki yöntem uygulanarak elde edilmiştir (Andriuzzi *et al.* 2005) (Şema 2.14).

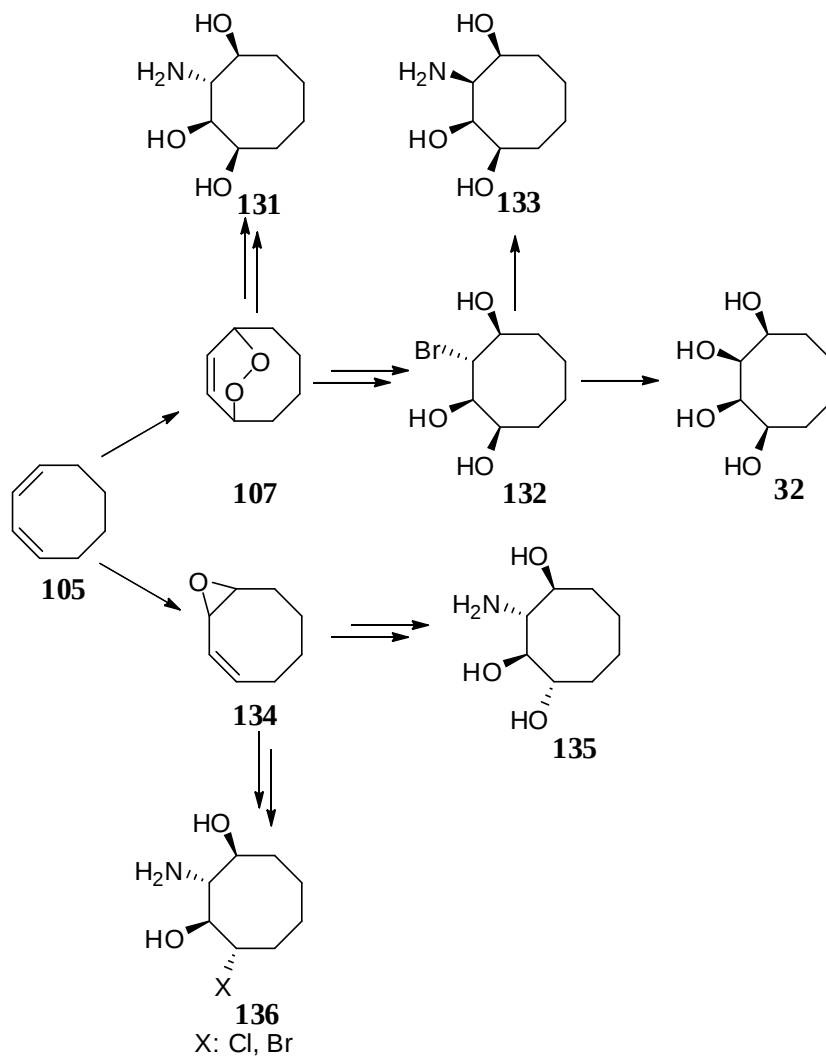


Şema 2.14. Aminosiklooktanpentol (**130**)’un sentezi

2.5. Çalışmanın Amacı

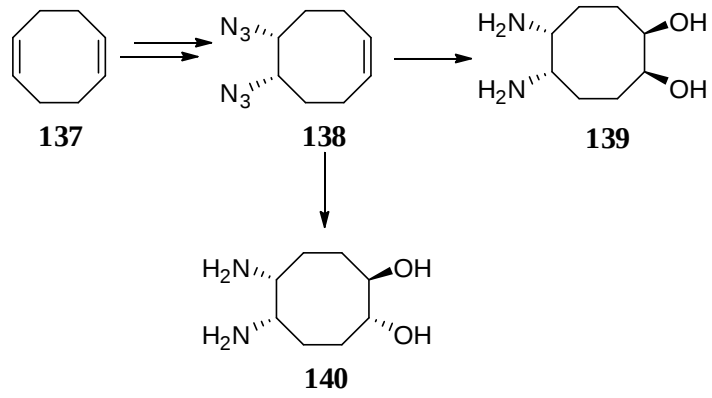
Siklitollerin birçoğu glukozidaz inhibitörü ve antibiyotik özelliği göstermektedir. Aminosiklitol türevleri, önemli RNA bölgelerini hedef aldıklarından dolayı bu tür bileşikler ilaç molekülü olabilme özelliği taşımaktadırlar. Birçok halosiklitol yeni siklitol türevlerinin sentezi açısından önemli rol oynayan ara bileşiklerdir. Literatürde siklitollerin sentezi ile ilgili çalışmalar genellikle beşli, altılı ve yedili siklitoller ile sınırlıdır. Sekiz üyeli halka içeren siklitoller üzerine yapılan çalışmalar ise hemen hemen yok denecek kadar azdır. Sekiz üyeli halka içeren siklitol türevleri, siklooktan halkasının esnek bir yapıya sahip olması nedeniyle, biyolojik aktivite çalışmalarında enzimin aktif bölgesine kolayca uyum sağlayabilmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada biyolojik aktivite gösterebilecek ve ilaç keşfi açısından önemli olabilecek siklitol türevlerini sentezlemeyi amaçladık. Bu çalışmanın birinci kısmında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)’den çıkarak (1,2,4/3)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**131**), (1,2,4/3)-3-bromosiklooktan-1,2,4-triol (**132**), (1,2,3,4)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**133**) ve (1,2,3,4)-siklooktan-1,2,3,4-tetrol (**32**)’yi sentezlemeyi hedefledik (Şema 2.15).

Çalışmanın ikinci kısmında ise, yine *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)’den çıkarak (1,3/2,4)-2-amino-4-halosiklooktan-1,3-diol (**136**) ve (1,3/2,4)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**135**)’i sentezlemeyi hedefledik (Şema 2.15).



Şema 2.15. *cis,cis*-1,3-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller

Çalışmanın üçüncü kısmında da 1,5-siklooktadien (**137**)’den çıkarak (1,2/5,6)-1,2-diaminosiklooktan-5,6-diol (**139**) ve (2,5,6/1)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (**140**)’ı sentezlemeyi hedefledik (Şema 2.16).



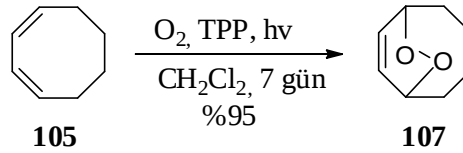
Şema 2.16. 1,5-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. (1,2,4/3)-3-Aminosiklooktantriol (131)'in Stereospesifik Sentezi

3.1.1. *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (107)'nin Fotooksijenasyonu

Bu çalışmada singlet oksijen, fotouyarma yöntemi ile elde edilmiştir (Balcı 1982, Balcı 2008). *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**105**) fotooksijenasyon yöntemi ile endoperoksit **107**'e dönüştürüldü. Bunun için *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**) CH₂Cl₂ içinde çözülerek katalitik miktarda TPP ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltiden kuru O₂ gazı geçirilirken 500 Watt'lık projektör lambasıyla ışınlandırıldı. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyon 7 günde tamamlandığı belirlendi. Çözücü uzaklaştırılarak endoperoksit **107** saf olarak yüksek verimle (%95) elde edildi.

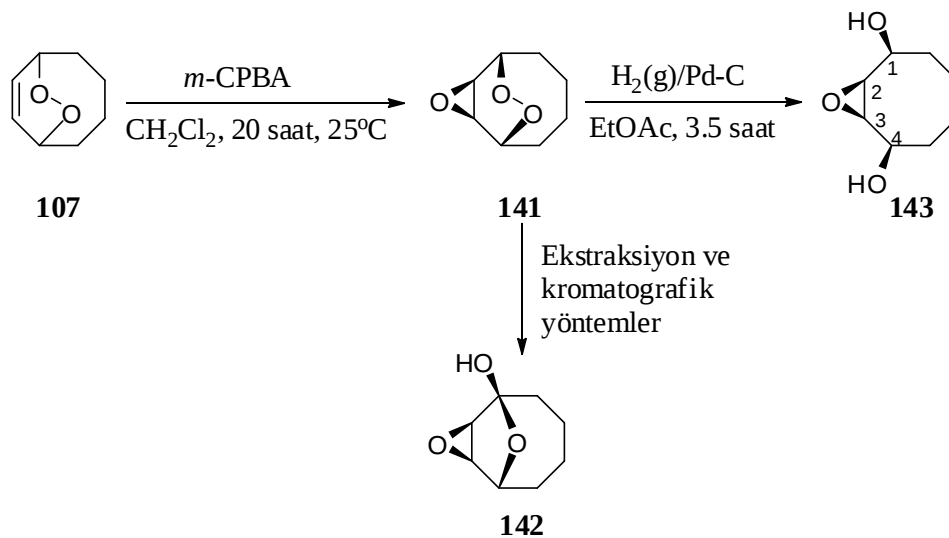


Şema 3.1. Endoperoksit **107**'nin sentezi

3.1.2. Endoperoksit **107**'nin *m*-CPBA'le Epoksidasyonu ve Epoksit **141**'in Hidrojenasyonu

Endoperoksit **107** CH₂Cl₂'de çözülerek üzerine *m*-CPBA ilave edildi. ¹H-NMR spektroskopisi ile takip edilen reaksiyonun 20 saatte tamamlandığı ve endoperoksit **107**'deki çift bağın epoksitlenerek epoksiperoksit **141**'in oluştuğu tespit edildi. Ancak epoksiperoksit **141** saf olarak izole edilemedi. Saflaştırma amaçlı yapılan ekstraksiyon ve kolon kromatografisi sonucu peroksit bağının düzenlenmesi sonucu epoksieter **142**'nin oluştuğu gözlemlendi (Ecer 2010). Bu nedenle epoksiperoksit reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra karışım halinde hidrojenasyona sokulup hedeflenen epoksidol

sentezlendi. Hidrojenasyon etilasetat içerisinde %10 Pd-C katalizörlüğünde ve +18°C'de 3,5 saatte gerçekleştirildi (Şema 3.2). Bu süre sonunda ¹H-NMR'dan beklenen epoksidiol **143**'ün oluştuğu belirlendi. Epoksidiol **143** kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı.

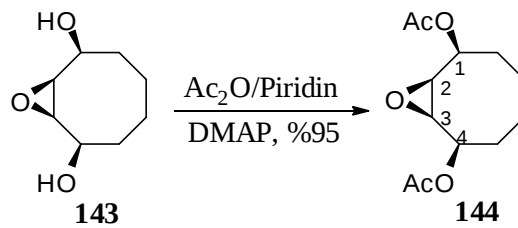


Şema 3.2. Endoperoksit **107**'nin epoksidasyonu ve epoksit **143**'ün hidrojenasyonu

EK 1.1'de epoksidiol **143**'ün ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 5.59$ ppm'de –OH protonları geniş singlet (bs), $\delta = 4.45\text{-}4.44$ ppm'de alkoksi protonları (H-1 ve H-4) AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturarak multipelet, $\delta = 3.02$ ppm'de epoksit grubunun bağlı olduğu –CH protonları (H-2 ve H-3) AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturarak dubletin dubleti ($J = 2.3, 1.3$ Hz), $\delta = 2.00\text{-}1.40$ ppm'de de metilenik protonlar multipeletler dizisi vererek rezonans olmaktadır. ¹H-NMR spektrumundan da anlaşıldığı gibi H-2 protonunun H-3 ve H-1 protonları ile etkileşme sabitlerinin ($J = 2.3, 1.3$ Hz) küçük olmasından dolayı epoksit grubu ve –OH grupları aynı yönlüdür.

3.1.3. Epoksidiol 143'ün Asetilasyonu

Epoksidiol **143**'ün yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Epoksidiol **143** 0°C'de piridin içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine Ac₂O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda %95 verimle epoksidiasetat **144** elde edildi (Şema 3.3).

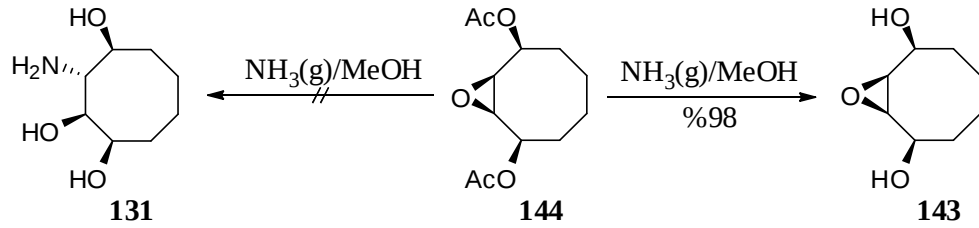


Şema 3.3. Epoksidiol **143**'ün asetilasyonu

EK 1.2'de epoksidiasetat **144**'ün ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ = 5.09-5.03 ppm'de asetoksi protonları (H-1 ve H-4) AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturarak multiyet, δ = 3.10-3.05 ppm'de epoksit grubunun bağlı olduğu –CH protonları (H-2 ve H-3) AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturarak multiyet, δ = 1.99 ppm'de asetat grubunun metil protonları singlet, δ = 1.86-1.23 ppm'de de metilenik protonlar multiyetler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.1.4. Epoksidiasetat 144'ün Amonolizi

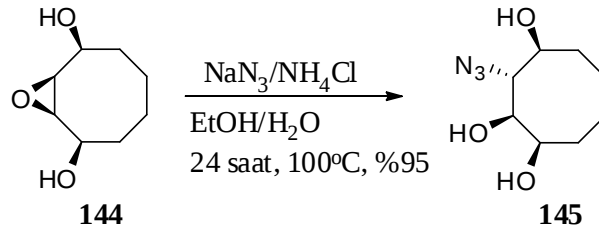
Epoksidiasetat **144**'e asetat gruplarının uzaklaşması ve aynı zamanda epoksit grubunun açılarak yapıya amin grubunun girmesi sonucu hedeflenen aminotriol **131**'i sentezlemek amacıyla amonoliz işlemi uyguladık. Ancak reaksiyon sonucunda sadece asetat gruplarının hidroliz olduğunu, amin grubunun yapıya katılmadığını gözlemledik. Epoksidiasetat **144** metanolde çözüldü. Reaksiyon ortamından oda sıcaklığında kuru NH₃ gazı geçirildi. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyonun 8 saat sonra devam ettirildi. Sonuçta %98 verimle epoksidiol **143** elde edildi (Şema 3.4).



Şema 3.4. Epoksidiasetat **144**'ün amonolizi

3.1.5. Epoksidiol **143**'ün NaN_3 ile Reaksiyonu

Epoksidiol **143** epoksit grubunun açılması ve yapıya azid grubunun katılması amacıyla NaN_3 ile reaksiyona sokuldu. Epoksidiol **143** etanol/su (3:2) karışımında çözüldü. Daha sonra karışıma NaN_3 ve NH_4Cl ilave edildi. Reaksiyon ortamı 100°C 'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra tamamlandığı belirlendi. Reaksiyon sonucunda %95 verimle azidotriol **145** elde edildi (Şema 3.5).



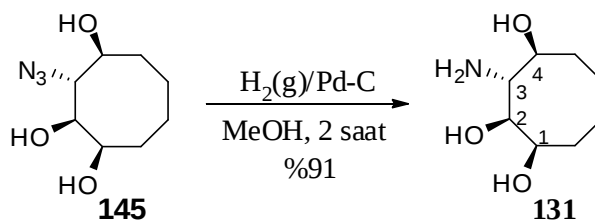
Şema 3.5. Azidotriol **145**'in sentezi

Azidotriol **145** daha önceki Tübitak projesiyle (106T647) farklı yöntemle sentezlenmiş (Ecer 2010) olup, NMR dataları uyum içindedir.

3.1.6. Azidotriol **145**'in Hidrojenasyonla İndirgenmesi

Azidotriol **145**'deki azid grubunun indirgenmesi ve hedeflenen aminotriol **131**'e ulaşılması için hidrojenasyon yapıldı. Azidotriol **145** metanolde çözüldü. Daha sonra Pd-C (%10) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojenasyona tabii tutularak 2 saat

karıştırıldı ve % 91 verimle saf olarak (1,2,4/3)-3-aminosiklooktantriol (**131**) elde edildi (Ecer 2010) (Şema 3.6).

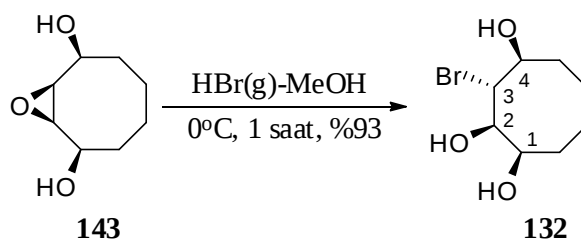


Şema 3.6. (1,2,4/3)-3-aminosiklooktantriol (**131**)’in sentezi

3.2. Bromtriol 132 ve (1,2,3,4)-3-Aminosiklooktantriol (133)’ün Sentezi

3.2.1. Bromtriol 132’nin Sentezi

Epoksidiol **143**’ün içerdiği epoksit grubunun HBr gazıyla doyurulmuş MeOH çözeltisiyle muamele edilerek epoksit halkası açıldı. Bromohidrin, bromun kolay çıkan grup olmasından dolayı sonraki kademede azid ile kolayca süstitüe olabilmesi açısından önemlidir. Epoksidiol **143** 0°C’ye soğutuldu ve %40’lık HBr(g)-MeOH çözeltisiyle reaksiyona sokuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 1 saat sonra bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda bromtriol **132** %93 verimle elde edildi (Şema 3.7).

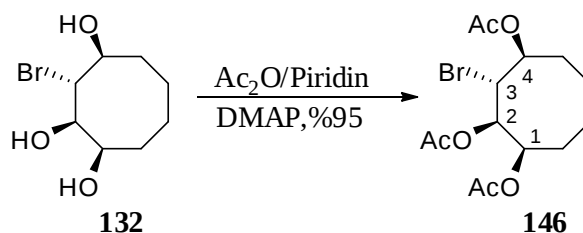


Şema 3.7. Bromtriol **132**’nin sentezi

EK 1.3'de bromtriol **132**'nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.29$ ppm'de brom grubunun bağlı olduğu H-3 dubletin dubleti ($J_{3,4} = 9.9$ Hz ve $J_{2,3} = 8.5$ Hz), $\delta = 4.04$ ppm'de alkoksi protonlarından H-1 dubletin tripleti ($J = 8.9$ Hz ve $J_{1,2} = 2.7$ Hz), $\delta = 3.92$ ppm'de alkoksi protonu H-4 dubletin tripleti ($J_{3,4} = 9.9$ Hz ve $J = 4.2$ Hz) ve $\delta = 3.86$ ppm'de alkoksi protonu H-2 de dubletin dubleti ($J_{2,3} = 8.4$ Hz ve $J_{1,2} = 2.8$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. Metilenik protonlar ise $\delta = 1.84$ - 1.35 ppm'de multipletler dizisi vermektedir. ^1H -NMR spektrumundan da anlaşıldığı gibi H-3 protonunun H-2 ve H-4 protonları ile etkileşme sabitlerinin ($J_{3,4} = 9.9$ Hz ve $J_{2,3} = 8.5$ Hz) büyük olması brom atomu ile OH grubunun *trans*- konumda olduğunu göstermektedir.

3.2.2. Bromtriasetat **146**'nın Sentezi

Bromtriol **132**'ün yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Bromtriol **132** 0°C 'de piridin içerisinde çözülerek üzerine Ac_2O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda %95 verimle bromtriasetat **146** elde edildi (Şema 3.8).



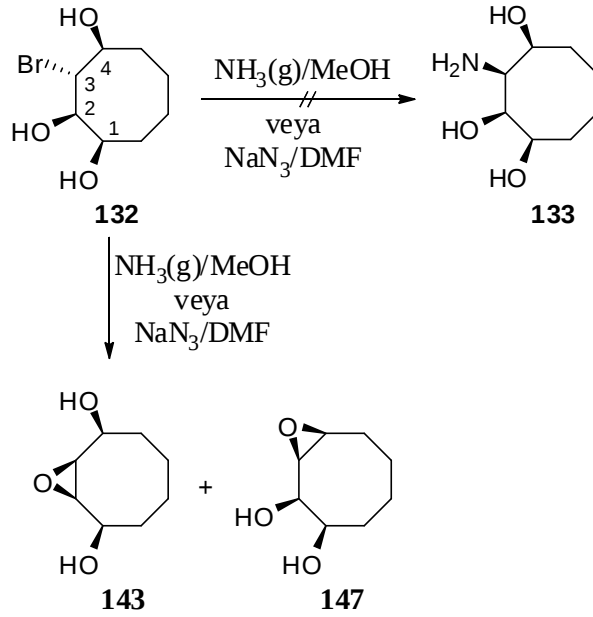
Şema 3.8. Bromtriasetat **146**'nın sentezi

EK 1.4'de bromtriasetat **146**'nın ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5.36$ - 5.29 ppm'de asetoksi protonları (H-1, H-2 ve H-4) multiplet, $\delta = 4.41$ ppm'de brom grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonu (H-3) dubletin dubleti ($J_{3,4} = 8.9$ Hz ve $J_{2,3} = 8.1$ Hz) vererek rezonans olmaktadır. $\delta = 2.10, 2.07, 2.01$ ppm'de asetat gruplarının metil protonlarına ait singletler ve $\delta = 1.95$ - 1.52 ppm'de ise

metilenik protonlara ait multipler dizisi görülmektedir. ^1H -NMR spektrumundan da anlaşıldığı gibi H-3 protonunun H-2 ve H-4 protonları ile etkileşme sabitlerinin ($J_{3,4} = 8.9$ Hz ve $J_{2,3} = 8.1$ Hz) büyük olmasından dolayı brom grubu asetat grupları ile *trans*'tir.

3.2.3. Bromtriol **132**'nin Amonolizi ve **132**'nin NaN_3 ile Reaksiyonu

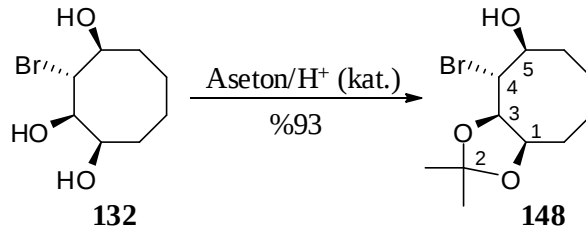
Bromtriol **132**'deki brom atomunu $-\text{NH}_2$ grubu ile süstitüe edebilmek amacıyla amonoliz işlemi uygulandı. Bromtriol **132** 0°C 'de MeOH içerisinde çözülerek içerisinde kuru NH_3 gazı geçirildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 4 saatte bittiği gözlemlendi. Alınan ^1H - ve ^{13}C -NMR'lar sonucu beklenen aminotriol **133**'ün aksine epoksidiol **143** (%56) ve **147** (%44) ürünlerinin karışımı olduğu belirlendi. Aynı şekilde bromtriol **132**'deki brom atomunu azid grubu ile süstitüe edebilmek amacıyla NaN_3 ile muamele edildi. Bunun için bromtriol **132** DMF içerisinde çözülerek NaN_3 ile reaksiyona sokuldu. 100°C 'ye ısıtılan reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyon 24 saat sonra sonlandırıldı. Alınan ^1H - ve ^{13}C -NMR'lar sonucu oluşan ürün beklenen aminotriol **133**'ün yerine yine epoksidiol **143** ve **147** ürünlerinin karışımı olduğu belirlendi (Şema 3.9). Alınan ^1H -NMR'dan epoksidiol **143** ve **147**'nin oranı (6:4) olarak belirlendi. Her iki reaksiyonda da brom atomu hidroksil grubuyla *trans* konumda olduğu için halohidrin süstitüsüyonu sonucunda epoksidiol **143** ve **147** oluşmaktadır.



Şema 3.9. Bromtriol **132**'nin amonolizi veya NaN_3 ile reaksiyonu

3.2.4. Bromhidroksiketal **148**'in Sentezi

Bromtriol **132**'nin sentezi sırasında nötralizasyondan sonra ortam pH'sı 7'nin altındaysa aseton ilavesinde ilgili bileşiğin ketali olduğu gözlemlendi. Bu şartlar göz önüne alınarak bromtriol **132** önce %40'luk $\text{HBr}(\text{g})/\text{MeOH}$ çözeltisi ile asitlendirilerek ortam pH'sı 7'nin altına düşürüldü. Daha sonra çözücü uzaklaştırıldı ve ortama aseton ilave edildi. Aseton ortamında 10 dakika sonra bromhidroksiketal **148** tek ürün olarak %93 verimle elde edildi (Şema 3.10).

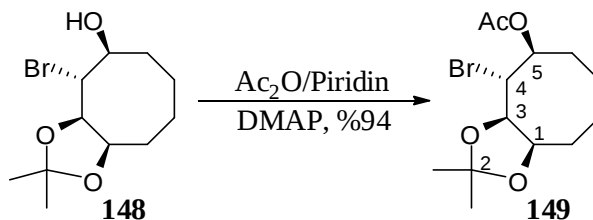


Şema 3.10. Bromhidroksiketal **148**'in sentezi

EK 1.5'de bromhidroksiketal **148**'in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.38$ ppm'de ketalin bağlı olduğu protonlardan biri (H-3) triplet ($J = 10.1$ Hz), $\delta = 4.26$ -4.18 ppm'de brom grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonu (H-4) ve diğer ketal protonu (H-1) multipler, $\delta = 3.90$ -3.88 ppm'de alkoksi protonu (H-5) multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta = 1.46$, 1.36 ppm'de ketal grubunun metil protonlarına ait singletler ve $\delta = 2.14$ -1.26 ppm'de ise metilenik protonlara ait multipler dizisi görülmektedir.

3.2.5. Bromasetatketal **149**'un Sentezi

Bromhidroksiketal **148**'deki brom atomunun azid ile yerdeğiştirme reaksiyonu esnasında, halohidrin reaksiyonunun da olma ihtimalini engellemek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Bromhidroksiketal **148** 0°C 'de piridin içerisinde çözülerek üzerine Ac_2O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda %94 verimle bromasetatketal **149** elde edildi (Şema 3.11).



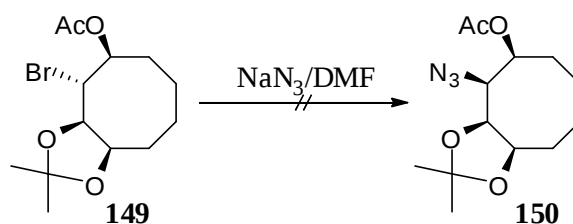
Şema 3.11. Bromasetatketal **149**'un sentezi

EK 1.6'da bromasetatketal **149**'un ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5.12$ ppm'de asetoksi protonu (H-5) dubletin dubletinin dubleti ($J_{4,5} = 10.3$ Hz, $J = 4.4$, 2.7 Hz), $\delta = 4.28$ ppm'de ketal protonlarından biri (H-3) triplet ($J = 10.4$ Hz), $\delta = 4.19$ -4.12 ppm'de brom atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonu (H-4) ve diğer ketal protonu (H-1) multipler vererek rezonans olmaktadır. $\delta = 2.03$ ppm'de asetat grubuna ait metil protonları singlet, $\delta = 1.39$, 1.29 ppm'de ketal grubunun metil

protonlarına ait singletler ve $\delta = 2.10-1.19$ ppm'de ise metilenik protonlara ait multipletler dizisi görülmektedir.

3.2.6. Bromasetatketal **149**'un NaN_3 ile Reaksiyonu

Bromasetatketal **149** bileşiğinin ihtiva ettiği brom atomunun azid ile süstitüe olabilmesi amacıyla, **149** bileşiği DMF içerisinde NaN_3 ile 100°C 'de reaksiyona sokuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 3 gün içerisinde gerçekleşmediği gözlemlendi. Böylece hedeflenen azidoasetatketal **150** sentezlenemedi (Şema 3.12).

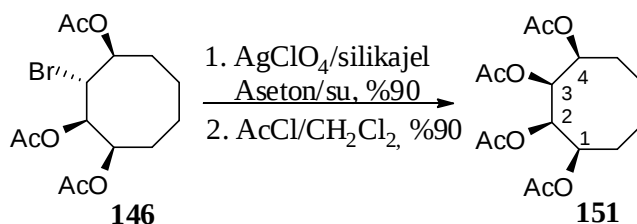


Şema 3.12. Bromasetatketal **149**'un NaN_3 ile reaksiyonu

3.3. (1,2,3,4)Siklooktantetrol (**32**)'nin Sentezi

3.3.1. Siklooktantetraasetat (**151**)'in Sentezi

Bromtriasetat **146**'nın içerdiği brom atomunun $-\text{OH}$ grubu ile yerdeğiştirebilmek ve sonuçta hedeflenen siklooktantetrol **32**'nin sentezlenebilmek için AgClO_4 ile aseton su karışımında reaksiyona sokuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra bittiği belirlendi. Oluşan ürün yapı tayini için AcCl ile reaksiyona sokularak hedeflenen siklooktantetraasetat **151** %90 verimle elde edildi (Şema 3.13).

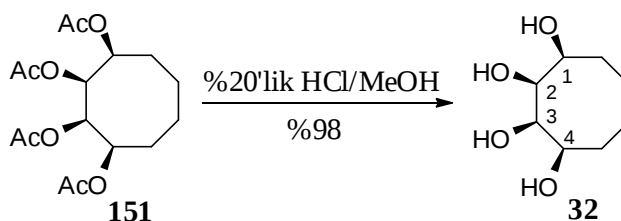


Şema 3.13. Siklooktantetraasetat (**151**)’in sentezi

EK 1.7’de siklooktantetraasetat (**151**)’in ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5.25$ ppm’de asetoksi protonlarından ikisi AA’BB’ sisteminin AA’ kısmını oluşturarak multipler, $\delta = 5.06$ - 5.03 ppm’de diğer asetoksi protonları AA’BB’ sisteminin BB’ kısmını oluşturarak multipler olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.03$, 1.95 ppm’de asetat gruplarına ait metiller singlet ve $\delta = 1.79$ - 1.50 ppm’de de metilenik protonlar multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.3.2. (1,2,3,4)-Siklooktantetrol (**32**)’nin Sentezi

Siklooktantetraasetat **151**’in içerdiği asetat gruplarını hidroliz etmek amacıyla %20’lik HCl(g) - MeOH çözeltisi ile reaksiyona sokuldu. Bir saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda literatürde henüz bilinmeyen siklooktantetrol (**32**) %98 verimle elde edildi (Şema 3.14).



Şema 3.14. Siklooktantetrol (**32**)’nin sentezi

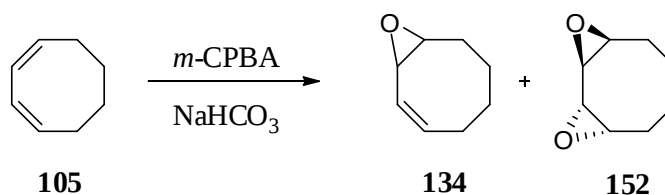
EK 1.8’de siklooktantetrol (**32**)’nin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 3.90$ ppm’de alkoksi protonlarından ikisi AA’BB’ sisteminin AA’ kısmını oluşturarak multipler, $\delta = 3.68$ ppm’de diğer alkoksi protonları AA’BB’

sisteminin BB' kısmını oluşturarak dubletin tripleti ($J = 8.6, 5.3$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 1.87-1.23$ ppm'de metilenik protonlar multipler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.4. (1,3/2,4)-3-Aminosiklooktantriol (135)'in Sentezi

3.4.1. Siklooktenmonoepoksit (134)'ün Sentezi

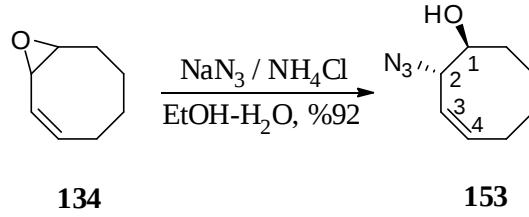
Hedeflenen aminosiklooktantriol **135**'in sentezini gerçekleştirmek amacıyla önce *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**) epoksidasyona tabi tutuldu. Siklooktadien **105** CH_2Cl_2 'de çözülerek 0°C 'de *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucunda monoepoksit **134** elde edildi (Crandall *et al.* 1968; Anet and Yavari 1975, Ecer 2010) (Şekil 3.19).



Şema 3.15. Siklooktenmonoepoksit **134**'ün sentezi

3.4.2. Azidoalkol **153**'ün Sentezi

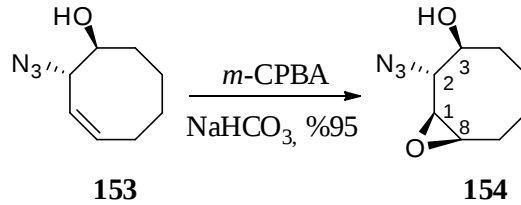
Siklooktenmonoepoksit **134**'ün içerdiği epoksit grubunun açılması ve yapıya azid grubunun katılması amacıyla azidoliz işlemi uygulandı. Siklooktenmonoepoksit **134** etanol-su (3:2) karışımında çözüldü. Daha sonra karışıma NaN_3 ve NH_4Cl ilave edildi. Reaksiyon ortamı 100°C 'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra tamamlandığı belirlendi. Reaksiyon sonucunda %92 verimle azidoalkol **153** elde edildi (Şema 3.16). Epoksit halkasının allilik konumda olması nedeni ile epoksit açılması stereospesifiktir ve bu nedenle tek ürün olarak **153** oluşmaktadır (Göksu *et al.* 2004; Ecer, K. 2010).



Şema 3.16. Azidoalkol **153**'ün sentezi

3.4.3. Azidoalkol **153**'ün Epoksidasyonu

Azidoalkol **153**'deki çift bağı epoksidasyonu için *m*-CPBA ile reaksiyona sokuldu. Azidoalkol **153** CH₂Cl₂'de çözülerek 0°C'ye soğutuldu. Soğutulan reaksiyon karışımı üzerine *m*-CPBA ve NaHCO₃ ilave edildi. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyon 18 saat oda sıcaklığında devam ettikten sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonucunda azidoalkolepoksit **154** %95 verimle tek ürün olarak elde edildi (Şema 3.17).

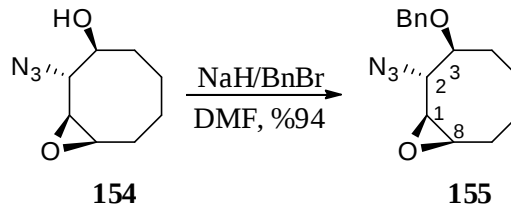


Şema 3.17. Azidoalkol **153**'ün epoksidasyonu

EK 1.9'da azidoalkolepoksit **154**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ = 3.66-3.63 ppm' de alkoksi protonu (H-3) multipler olarak, δ = 3.29 ppm'de azido protonu (H-2) triplet (*J* = 9.4 Hz) olarak, δ = 3.07 ppm'de -OH protonu bs olarak rezonans olmuştur. Epoksit protonları ise AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmında (H-8) δ = 2.94 ppm'de dubletin tripleti (*J* = 9.9, 4.5 Hz) olarak, B kısmında (H-1) ise δ = 2.84 ppm'de dubletin dubleti (*J* = 9.2, 4.4 Hz) olarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise δ = 2.29-2.22 ppm'de multipler, δ = 1.87-1.80 ppm'de multipler, δ = 1.71-1.43 ppm'de multipler, δ = 1.40-1.30 ppm'de multipler ve δ = 1.23-1.13 ppm'de multipler olarak rezonans olmuşlardır.

3.4.4. Azidoalkolepoksit 154'ün BnBr/NaH ile Reaksiyonu

Azidoalkolepoksit 154'ün hidrolizi esnasında düzenlenme ürünü oluşmasını engellemek amacıyla, hidroksil grubu benzille korundu. Bunun için azidoalkolepoksit 154 mutlak DMF içerisinde çözüldü ve üzerine NaH ve BnBr ilave edilerek reaksiyona konuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 3 saat sonra bittiği tespit edildi. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisiyle saflaştırıldıktan tek ürün olarak sonra azidobenzilepoksit 155 %94 verimle elde edildi.(Şema 3.18).



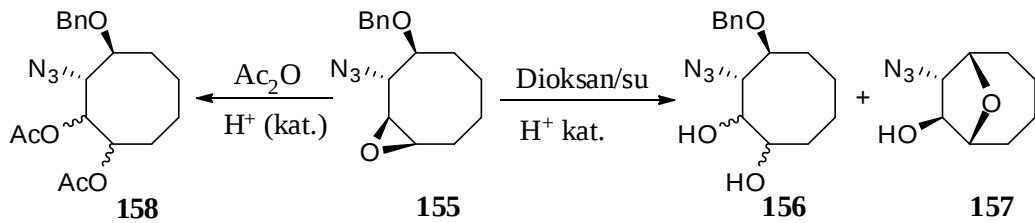
Şema 3.18. Azidobenzilepoksit 155'in sentezi

Azidobenzilepoksit 155'in yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve çift rezonans ile aydınlatıldı. **EK 1.10**'da azidobenzilepoksit 155'in $^1\text{H-NMR}$ ve çift rezonans spektrumları, **EK 1.11**'de de $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu görülmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta = 7.41\text{-}7.28$ ppm' de aromatik protonlar multipler olarak, Benzilin metilenik protonları AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmında benzilin metilenik protonlarından biri $\delta = 4.62$ ppm'de dublet ($J = 11.5$ Hz) olarak, B kısmında ise benzilin diğer metilenik protonu $\delta = 4.59$ ppm'de dublet ($J = 11.5$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 3.62$ ppm'de benziloksi protonu (H-3) dubletin dubletinin dubleti ($J_{2,3} = 9.4$ Hz, $J = 4.4, 2.4$ Hz) olarak, $\delta = 3.45$ ppm'de azido protonu (H-2) triplet ($J = 9.5$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Epoksit protonları ise AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmında (H-8) $\delta = 3.00$ ppm'de dubletin tripleti ($J = 9.5, 4.6$ Hz) olarak, B kısmında (H-1) ise $\delta = 2.78$ ppm'de dubletin dubleti ($J_{1,2} = 9.5$ Hz ve $J_{1,8} = 4.4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Büyük etkileşme sabiti ($J_{1,2} = 9.5$ Hz) epoksit grubunun azido grubu ile *trans*- konumda olduğunu göstermektedir. Metilenik protonlar ise $\delta = 2.40\text{-}1.34$ ppm'de üç ayrı multipler vererek rezonans olmuşturlardır.

3.4.5. Azidobenzilepoksit 155'in Hidrolizi ve Asetolizi

Azidobenzilepoksit **155** dioksan/su (3:1) karışımında derişik H_2SO_4 katalizörlüğünde $110^\circ C$ 'de hidroliz edildi (Şema 3.19). İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 18 saat sonra tamamlandığı tespit edildi. 1H -NMR ve ^{13}C -NMR'dan oluşan ürünün, epoksit grubunun hidrolizi sonucu oluşan izomerler karışımı **156** ve benzil grubunun parçalanması sonucu oluşan düzenlenme ürünü **157** olduğu görüldü.

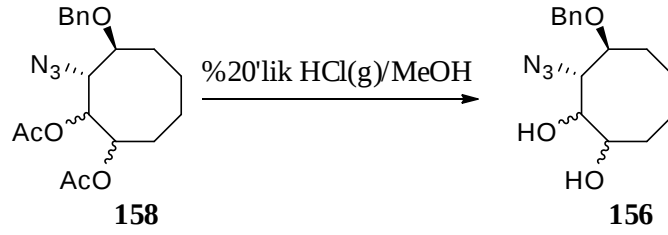
Azidobenzilepoksit **155**'in hidrolizi sonucu beklenen ürün **156**'nın yanı sıra düzenlenme ürünü azidoalkoleter **157** de oluştu. Düzenlenme ürününün oluşmasını engellemek amacıyla asetoliz reaksiyonu yapıldı. Azidobenzilepoksit **155** $0^\circ C$ 'de Ac_2O içerisinde çözüldü ve üzerine derişik H_2SO_4 'den iki damla ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 2,5 saat sonra tamamlandığı tespit edildi. 1H - ve ^{13}C -NMR'dan oluşan ürünün izomerler karışımı **158** olduğu görüldü. Ham ürün verimi %95 olarak hesaplandı (Şema 3.19). Bu aşamada bütün kromatografik yöntemler (kolon, ince tabaka, kromatotron) denenmesine rağmen izomerler saf olarak izole edilemedi (Şema 3.19).



Şema 3.19. Azidobenzilepoksit **155**'in hidrolizi ve asetolizi

3.4.6. Azidobenzildiasetat 158'in Ürün Karışımının $HCl(g)/MeOH$ ile Metanolizi

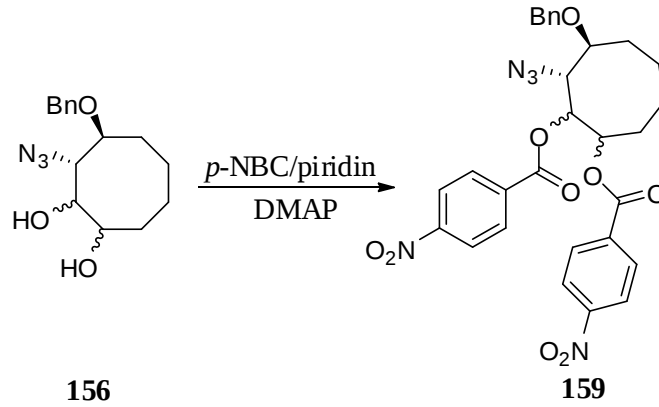
Azidobenzildiasetat **158** izomerler karışımını izole etmek amacıyla %20'lik $HCl(g)/MeOH$ ile metanoliz edildi (Şekil 3.24). Reaksiyon 1 saat sonra sonlandırıldı. Elde edilen azidobenzildiol **156** ürünler karışımı da kromatografik yöntemlerle saf olarak izole edilemedi (Şema 3.20).



Şema 3.20. Azidobenzildiasetat **158** ürün karışımının metanolizi

3.4.7. Azidobenzildiöl İzomer Karışımı **156**'nın *p*-Nitrobenzoil Klorür (*p*-NBC)/Piridin ile reaksiyona

Azidobenzildiöl **156** ve azidobenzildiasetat **158** karışımları kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı. Bu nedenle izomer karışımı **156** kromatografik yöntemlerle saflaştırmak amacıyla *p*-Nitrobenzoil klorür (*p*-NBC)/Piridin/DMAP ile reaksiyona sokuldu (Şema 3.21). Elde edilen azidobenzildibenzoat **159** karışımı da kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı.



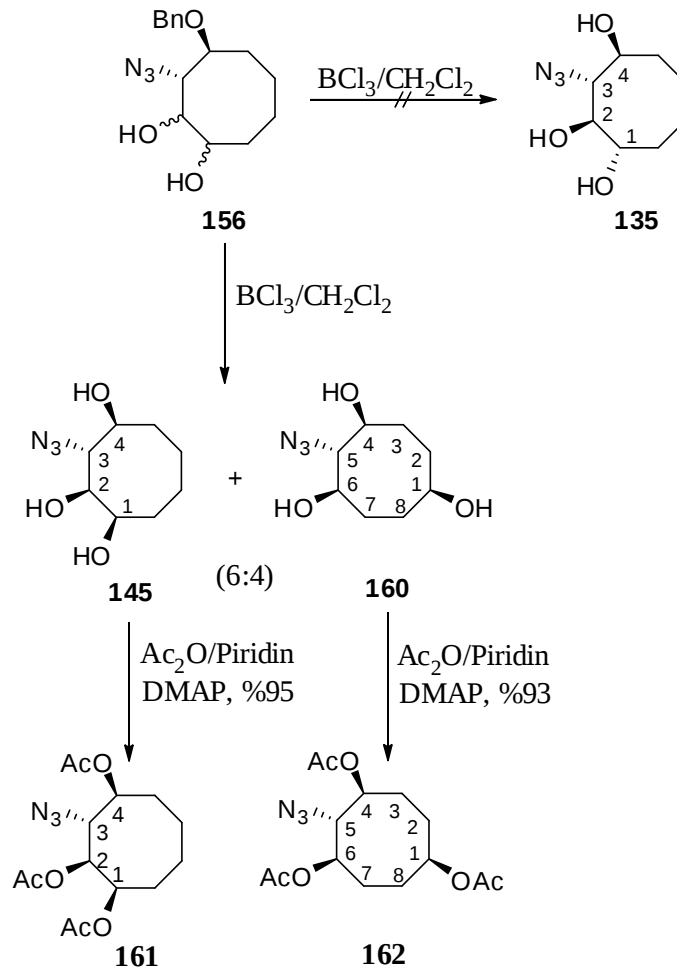
Şema 3.21. Azidobenzildibenzoat **159** izomer karışımının sentezi

3.4.8. Azidobenzildiöl **156** İzomer Karışımının BCl₃ ile Reaksiyonu ve Asetilasyonu

Azidobenzildiöl **156** bileşiğindeki benzil grubunu uzaklaştırmak amacıyla, BCl₃ ile debenzilasyon yapıldı (Arcelli *et al.* 2001). Azidobenzildiöl **156** CH₂Cl₂ içerisinde

düşük sıcaklıkta çözülüp üzerine BCl_3 'ün hekzan içerisindeki 1 M'lık çözeltisinden ilave edildi. 12 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucu azidotriol %95 verimle sentezlendi. Bu aşamada ürün karışımı (5:95) $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ yürütücüsünde kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Sonuçta birinci izomer azidotriol **145** ve ikinci izomer azidotriol **160** sırasıyla 6:4 oranında oluştuğu tespit edildi (Şema 3.22).

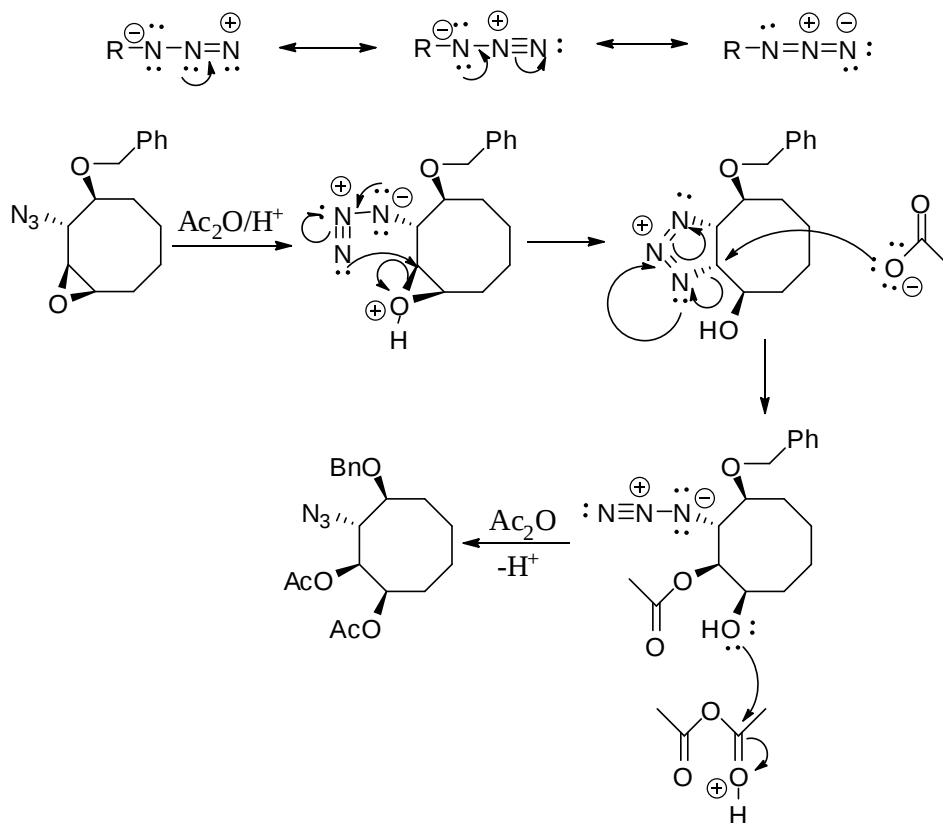
Azidotriol **145**'in yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Azidotriol **145** 0°C 'de piridin içerisinde çözöldü. Daha sonra reaksiyon karışımına Ac_2O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda azidotriasetat **161** %95 verimle elde edildi (Şema 3.22).



Şema 3.22. Azidobenzildiol **156**'nın debenzilasyonu ve asetilasyonu

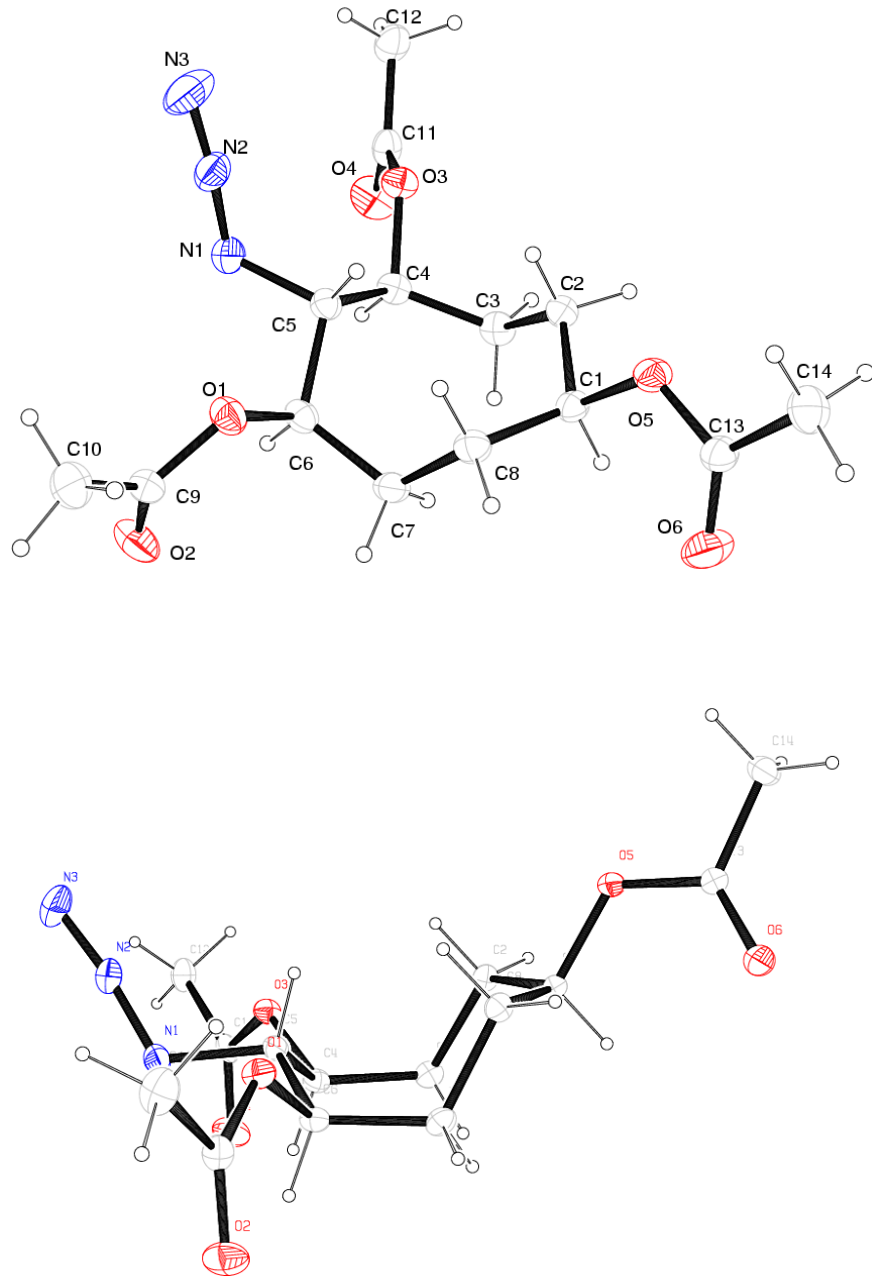
Azidotriol **160**'nın yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Azidotriol **160** 0°C'de piridin içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına Ac₂O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda azidotriasetat **162** %95 verimle elde edildi (Şema 3.22).

Azidotriol **145** daha önce grubumuz tarafından farklı yöntemlerle sentezlenmiştir. Bu aşamada beklenen azidotriol **135**'in yerine sürpriz bir şekilde azidotriol **145** ve **160**'ın oluşumunun, azidobenzilepoksit **155**'in asetolizi sırasında olduğu belirlenmiştir. Azidotriol **145**'in oluşumunun azid grubunun komşu grup desteği ile olduğunu öngörmekteyiz. **145**'in oluşumu için önerdiğimiz reaksiyon mekanizması Şema 3.23'de verilmiştir.



Şema 3.23. Azidotriol **145**'in oluşum mekanizması

Azidotriasetat **162**'nin yapısı ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve çift rezonans ile aydınlatılamadı. Çünkü beklenen yapı asimetrik olmasına karşın elde edilen ürünün alınan ^{13}C -NMR spekturumundan simetrik olduğu belirlendi. Bu nedenle yapı alınan single kristal X-ray analizi ile tayin edildi. (Şekil 3.1).

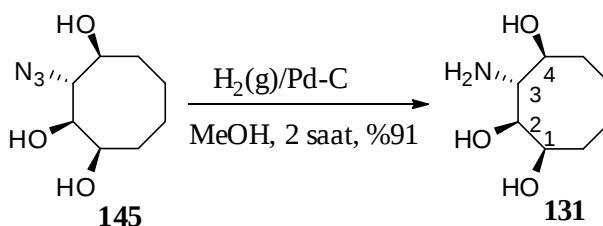


Şekil 3.1. **162** molekülünün X-ray analizi sonucu elde edilen ortep çizimi

EK 1.12'de azidotriasetat **162**'nin ^1H -NMR ve çift rezonans spektrumları, **EK 1.13**'de de ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.89$ ppm'de asetoksi protonlarından ikisi (H-6 ve H-4) dubletin tripleti ($J = 9.8, 3.8$ Hz), $\delta = 4.79$ - 4.72 ppm'de asetoksi protonu (H-1) multiplet, $\delta = 3.86$ ppm'de azido grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonu (H-5) triplet ($J = 9.9$ Hz), $\delta = 2.11$ ppm'de asetat protonları singlet, $\delta = 2.02$ ppm'de asetat protonları singlet ve $\delta = 2.15$ - 1.75 ppm'de de metilenik protonlar multipletler dizisi vererek rezonans olmaktadır.

3.4.9. Azidotriol 145'in Hidrojenasyonu

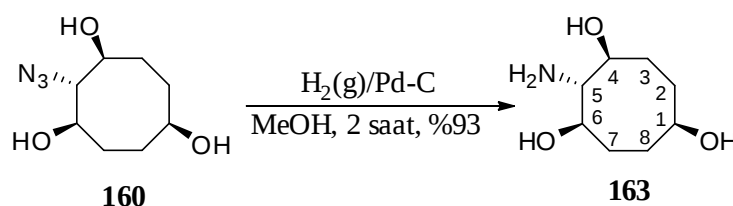
Azidotriol **145**'deki azid grubu indirgendi ve sürpriz olarak oluşan (1,2,4/3)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**131**) elde edildi (Ecer 2010), (Şema 3.24).



Şema 3.24. Aminotriol **131**'in sentezi

3.5.10. Azidotriol 160'ın Hidrojenasyonu

Azidotriol **160** metanolde çözüldü. Daha sonra Pd-C (%10) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojenasyona tabii tutularak 2 saat karıştırıldı ve % 93 verimle saf olarak (1,3/2,4)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**163**) elde edildi (Şema 3.25).



Şema 3.25. Aminotriol **163**'ün sentezi

EK 1.14'de aminotriol **163**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 3.59$ ppm'de alkoksi protonu multiplet olarak, $\delta = 3.48$ -3.50 ppm'de alkoksi protonları multiplet olarak, $\delta = 2.91$ ppm'de amino protonu triplet olarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta = 1.77$ -1.48 ppm'de multiplet olarak rezonans olmuşturlardır.

3.5. (1,3/2,4)-2-amino-4-klorosiklooktan-1,3-diol (**164**) Sentezi

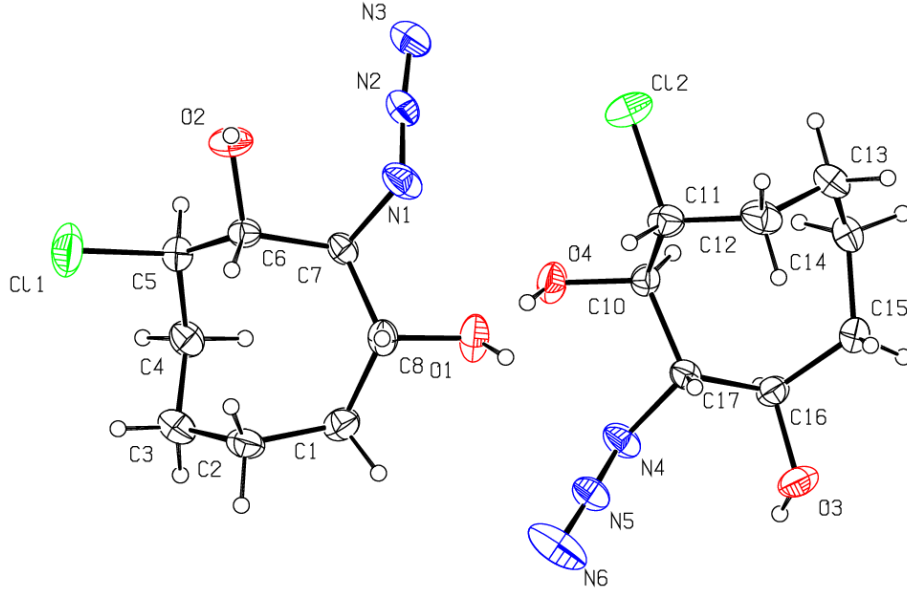
3.5.1. Azidoalkolepoksit **154**'ün HCl(g)/MeOH ile Metanolizi

Azidobenzilepoksit **154**'den çıkarak hedeflenen (1,3/2,4)-2-amino-4-klorosiklooktan-1,3-diol (**164**) bileşiğini sentezlemek amacıyla, **154** HCl(g)/MeOH çözeltisi içerisinde metanoliz işlemine tabi tutuldu. Azidoalkolepoksit **154** içerisinde %40 oranında HCl(g) bulunduran MeOH çözeltisi ile 0°C 'de reaksiyona konuldu. 1 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü uzaklaştırıldı. ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarından azidoklordiol **165** (%82) ve düzenlenme ürünü azidoalkoleter **157** (%18) ürün karışımı elde edildiği belirlendi (Şema 3.26).

Azidoalkolepoksit **154**'ün HCl(g)/MeOH çözeltisiyle metanolizinde düzenlenme ürünü olan azidoalkoleter **157**'nin oluşmasını engellemek amacıyla reaksiyon daha konsantre ortamda yapıldı. Azidoalkolepoksit **154** içerisinde %60 oranında HCl(g) bulunduran MeOH çözeltisi ile 0°C 'de reaksiyona konuldu. Bir saat sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü uzaklaştırıldı. ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarından azidoklordiol **165**'in tek ürün olarak oluştuğu belirlendi (Şema 3.26).



Azidoklordiol **165**'in yapısındaki klor atomunun 3 konumunda mı yoksa 4 konumunda mı olduğundan emin olmak için single kristal X-Ray analizi alındı. Azidoklordiol **165**'in yapısı alınan single kristal X-Ray analizi ile elde edilen verilerle desteklendi (Şekil 3.2).

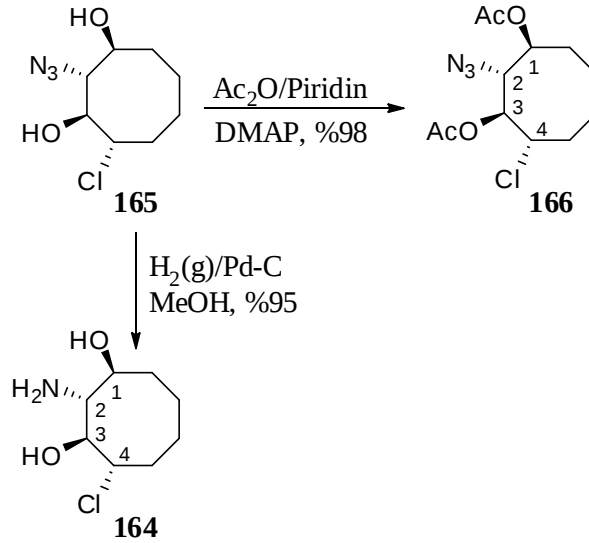


Şekil 3.2. **165** molekülünün X-ray analizi sonucu elde edilen ortep çizimi

3.5.2. Azidoklordiol **165**'in Asetilasyonu ve Hidrojenasyonu

Azidoklordiol **165**'in yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Azidoklordiol **165** 0°C'ye soğutulup piridin içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon üzerine Ac₂O ve DMAP ilave edildi. iki gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Azidoklordiasetat **166** %98 verimle elde edildi (Şema 3.27).

Azidoklordiol **165**'deki azidi amino grubuna çevirmek amacıyla hidrojenasyon işlemi yapıldı. Azidoklordiol **165** MeOH içerisinde çözüldükten sonra oda sıcaklığında Pd-C katalizörlüğünde H₂(g) ile indirgenerek hedeflenen aminoklordiol **164** %95 verimle elde edildi (Şema 3.27).



Şema 3.27. Azidoklordiol **165**'in asetilasyonu ve hidrojasyonu

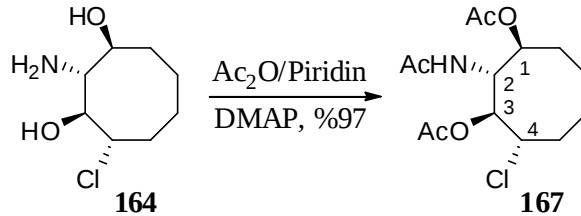
EK 1.17'de azidoklordiasetat **166**'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 5.01$ ppm' de asetoksi protonları (H-1 ve H-3) multipler olarak, $\delta = 4.25$ ppm'de klorun bağlı olduğu H-4 dubletin tripleti ($J = 9.4, 4.5$ Hz) olarak, $\delta = 3.72$ ppm'de azido protonu (H-2) dubletin dubleti ($J = 9.5, 7.1$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.17$ ppm ve $\delta = 2.08$ ppm'de asetat metillerine ait iki ayrı singlet, $\delta = 2.05-1.63$ ppm'de metilenik protonlar multipler sinyali görülmektedir.

EK 1.18'de aminoklordiol **164**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 4.11$ ppm'de klorun bağlı olduğu (H-4) dubletin dubletinin dubleti ($J_{3,4} = 9.0$ Hz, $J = 5.7, 3.0$ Hz) olarak, $\delta = 3.93$ ppm'de amino protonu (H-2) dubletin dubleti ($J_{1,2} = 9.4$ Hz, $J_{2,3} = 7.6$ Hz) olarak, $\delta = 3.74-3.68$ ppm'de alkoksi protonu (H-1) multipler olarak, $\delta = 2.31$ ppm'de alkoksi protonu (H-3) dubletin dubleti ($J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{2,3} = 7.7$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta = 2.16-1.29$ ppm'de multipler olarak rezonans olmuşturlardır. ¹H-NMR spektrumundan da anlaşılacağı üzere amino protonu komşu her iki protonla da trans'tır ve bu yüzden de her iki etkileşme sabitinin değeri ($J_{1,2} = 9.4$ Hz ve $J_{2,3} = 7.6$ Hz) büyüktür. Aynı şekilde

klor grubunda komşusundaki –OH grubuyla *trans*'tır ve bu yüzden etkileşme sabitinin değeri ($J_{3,4} = 10.0$ Hz) büyüktür.

3.5.3. Aminoklordiol 164'ün Asetilasyonu

Aminoklordiol **164**'ün yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Aminoklordiol **164** 0°C'de piridin içerisinde çözülerek üzerine Ac₂O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda %97 verimle aminoklortriasetat **167** elde edildi (Şema 3.28).



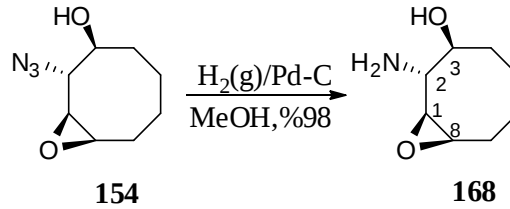
Şema 3.28. Aminoklordiol **164**'ün asetilasyonu

EK 1.19'da aminoklortriasetat **167**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 6.30$ ppm' de amin grubunun protonu dublet ($J = 8.0$ Hz) olarak, $\delta = 5.21$ ppm'de asetoksi protonu (H-1) dubletin tripleti ($J_{1,2} = 10.6$ Hz, $J = 4.1$ Hz) olarak, $\delta = 4.76$ ppm'de asetoksi protonu (H-3) dubletin dubleti ($J_{3,4} = 10.2$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz) olarak, $\delta = 4.49$ ppm'de klorun bağlı olduğu (H-4) dubletin tripleti ($J_{3,4} = 10.1$ Hz, $J = 3.9$ Hz) olarak, $\delta = 4.26$ ppm'de amino protonu (H-2) dubletin dubletinin dubleti ($J_{1,2} = 10.8$ Hz, $J_{2,3} = 8.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz) olarak, $\delta = 2.12$, 2.04, 1.97 ppm'de asetat metilleri ayrı ayrı singlet olarak ve $\delta = 2.38$ -1.61 ppm'de metilenik protonlar multiplet vermektedir.

3.6. (1,3,8/2)-2-amino-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-3-ol (168) ve (1,3/2,4)-2-amino-4-bromosiklooktan-1,3-diol (169)'ün Sentezi

3.6.1. Azidoalkolepoksit 154'ün Hidrojenasyonu

Azidoalkolepoksit **154** MeOH içerisinde çözüldükten sonra oda sıcaklığında Pd-C katalizörlüğünde H₂(g) ile indirgenerek hedeflenen aminoalkolepoksit **168** %98 verimle elde edildi (Şema 3.29). Bu tepkime sonucunda siklooktan halkasına amino, epoksit ve hidroksil olmak üzere üç işlevsel grup takıldı.

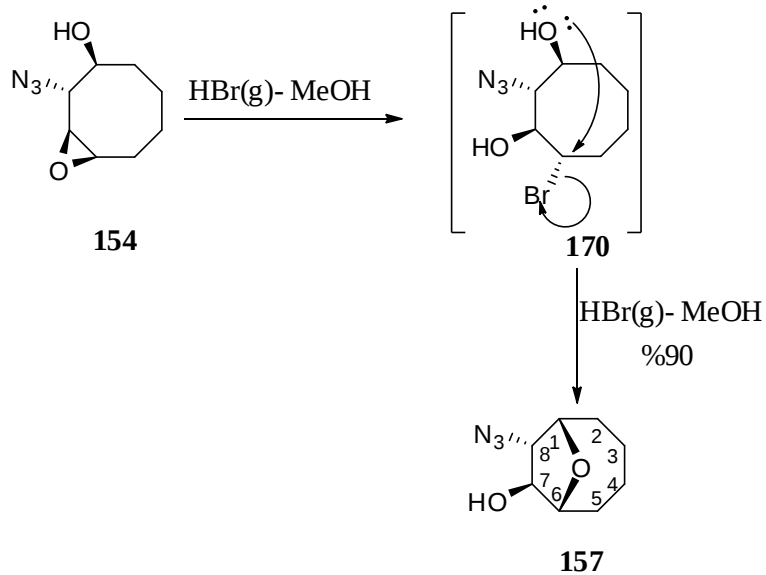


Şema 3.29. Aminoalkolepoksit **168**'in sentezi

EK 1.20'de aminoalkolepoksit **168**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.21**'de de COSY spektrumu görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ = 3.46 ppm' de alkoksi protonu (H-1) dubletin tripleti (*J*_{1,2} = 9.6 Hz, *J* = 4.8 Hz) olarak rezonans olmaktadır. Epoksit protonları ise AB sistemi vermiştir. AB sisteminin A kısmında (H-4) protonu δ = 2.99 ppm'de dubletin tripleti (*J* = 10.2, 4.5 Hz) olarak, B kısmında (H-3) protonu δ = 2.70 ppm'de dubletin dubleti (*J* = 8.9, 4.4 Hz) olarak rezonans olmaktadır. δ = 2.50 ppm'de amino protonu (H-2) triplet (*J* = 9.4 Hz) olarak, δ = 2.37 ppm'de –OH ve –NH₂ protonları bs olarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise δ = 2.23 ppm'de dubletin dubletinin dubleti (*J* = 13.6, 7.7, 4.3 Hz) olarak, δ = 1.77-1.41 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır.

3.6.2. Azidoalkolepoksit 154'ün HBr(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi

Azidoalkolepoksit **154** hedeflenen aminobromdiol **169**'u sentezleyebilmek amacıyla HBr gazı bulunduran MeOH çözeltisi ile metanolize sokuldu. Azidoalkolepoksit **154** içerisinde %40 oranında HBr gazı bulunduran MeOH çözeltisi ile 0°C'de reaksiyona konuldu. 1 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözücü uzaklaştırıldı. Beklenen **170** nolu azidobromdiol yerine düzenlenme ürünü olan azidoalkoleter **157** tek ürün olarak elde edildi (Şema 3.30).

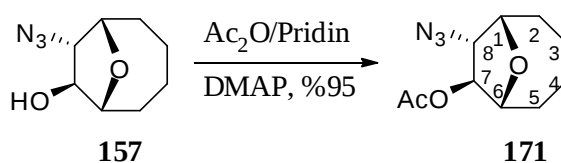


Şema 3.30. Azidoalkolepoksit **154**'ün HBr(g)/MeOH çözeltisi ile metanolizi

EK 1.22'de azidoalkoleter **157**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.47$ ppm' de köprü protonlarından biri (H-1) dubletin tripleti ($J = 7.4, 7.1, 2.8$ Hz), $\delta = 4.14$ ppm'de azido protonu (H-8) dubletin dubleti ($J = 5.9, 3.1$ Hz), $\delta = 4.12$ -4.09 ppm'de alkoksi protonu (H-7) multipllet, $\delta = 4.08$ -4.04 ppm'de köprü protonlarından diğeri (H-6) multipllet vermektedir. Metilenik protonlar ise $\delta = 1.96$ -1.34 ppm'de multipllet olarak rezonans olmuşlardır.

3.6.3. Azidoalkoleter **157**'nin Asetilasyonu

Azidoalkoleter **157**'nin yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Azidoalkoleter **157** 0°C'ye soğutulduktan sonra piridin içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımına Ac₂O ve DMAP ilave edildi. 2 gün sonra reaksiyon sonlandırıldı. Azidoasetatleter **171** %95 verimle elde edildi (Şema 3.31).

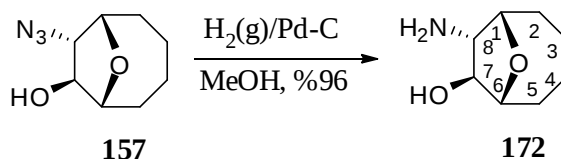


Şema 3.31. Azidoalkoleter **157**'nin asetilasyonu

Azidoasetatleter **171**'in yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve çift rezonans ile aydınlatıldı. **EK 1.23**'de azidotriasetat **171**'in ¹H-NMR ve çift rezonans spektrumları, **EK 1.24**'de de ¹³C NMR spektrumu görülmektedir. ¹H-NMR spektrumunda δ = 4.98 ppm' de asetoksi protonu (H-7) dubletin dubleti (J = 5.0, 2.6 Hz), δ = 4.56 ppm'de köprü protonlarından biri (H-1) triplet (J = 6.7 Hz), δ = 4.27 ppm'de azido protonu (H-8) dubletin dubleti (J = 7.6, 5.9 Hz), δ = 4.19-4.18 ppm'de köprü protonlarından diğeri (H-6) multiplet olarak rezonans olmuştur. δ = 2.11 ppm'de asetat metilleri singlet ve metilenik protonlar ise δ = 1.98-1.65 ppm'de multiplet olarak görülmektedir.

3.6.4. Azidoalkoleter **157**'nin Hidrojenasyonu

Azidoalkoleter **157** MeOH içerisinde çözüldükten sonra oda sıcaklığında Pd-C katalizörlüğünde H₂(g) ile indirgenerek hedeflenen aminoalkoleter **172** %96 verimle elde edildi (Şema 3.32).



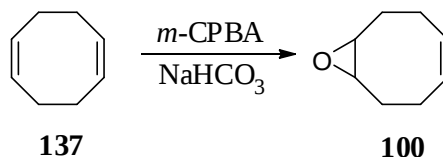
Şemal 3.32. Aminoalkoleter **172**'in sentezi

EK 1.25'de aminoalkoleter **172**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.39$ ppm'de köprü protonlarından biri (H-1) triplet ($J = 7.0$ Hz), $\delta = 4.10$ - 4.07 ppm'de alkoksi protonu (H-7) ve köprü protonlarından (H-6) diğeri çakışarak multiplet, $\delta = 3.41$ ppm'de amino protonu (H-8) triplet olarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta = 1.86$ - 1.29 ppm'de multiplet vermektedir.

3.7. (1,2/5,6)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (**139**) ve (2,5,6/1)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (**140**)'ın Sentezi

3.7.1. Siklooktenmonoepoksit **100**'ün Sentezi

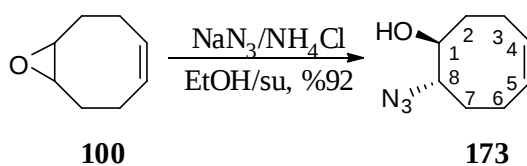
1,5-Siklooktadien (**137**) hedeflenen diaminodiol **139** ve **140**'ı sentezlemek amacıyla ilk önce epoksidasyon işlemine tabi tutuldu. 1,5-Siklooktadien (**137**) 0°C 'ye soğutulduktan sonra CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine *m*-CPBA ve NaHCO_3 ilave edildi. Reaksiyon 0°C 'de 1.5 saat devam ettikten sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonucunda monoepoksit **100** elde edildi (Şema 3.33) (Narciso *et al.* 2008).



Şema 3.33. Monoepoksit **100**'ün sentezi

3.7.2. Azidoalkol 173'ün Sentezi

Epoksit **100** etanol-su (3:2) karışımında çözülüp üzerine NaN_3 ve NH_4Cl ilave edildi. Reaksiyon karışımı 100°C 'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 24 saat sonra bittiği belirlendi. Reaksiyon sonucunda azidoalkol **173** %92 verimle elde edildi (Şema 3.34).

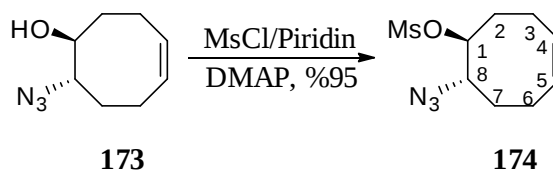


Şema 3.34. Azidoalkol **173**'ün sentezi

EK 1.26'da azidoalkol **173**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5.61$ ppm'de olefinik protonlardan biri dubletin dubletinin dubleti ($J = 7.0, 6.0, 5.8$ Hz). $\delta = 5.56$ - 5.49 ppm'de diğer olefinik proton multipler, $\delta = 3.72$ ppm'de alkoksi protonu (H-1) dubletin dubletinin dubleti ($J = 10.4, 6.9, 3.6$ Hz) ve $\delta = 3.64$ ppm'de azido protonu (H-8) dubletin dubletinin dubleti ($J = 9.2, 4.9, 2.6$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.50$ - 1.65 ppm'de de metilenik protonlar multipler dizisi vermektedir.

3.7.3. Azidoalkol 173'ün Mezilasyonu

Azidoalkol **173** bileşiğindeki $-\text{OH}$ grubunun kolay çıkan bir fonksiyonel gruba dönüştürülmesi amacıyla mezitilasyon işlemi yapıldı. Azidoalkol **173** bileşiği 0°C 'ye soğutularak piridin içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımının üzerine MsCl ve DMAP ilave edildi. $+5^\circ\text{C}$ 'de 12 saat boyunca devam eden reaksiyon sonucunda azidomezil **174** %95 verimle elde edildi (Şema 3.35).

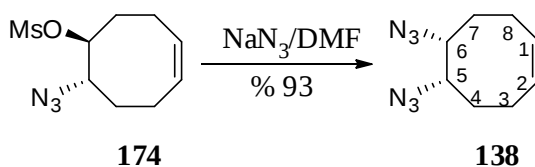


Şema 3.35. Azidomezil **173**'ün sentezi

EK 1.27'de azidomezil **173**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5.65\text{-}5.53$. ppm'de olefinik protonlar (H-4 ve H-5) multiplet, $\delta = 4.76$ ppm'de meziloksi protonu (H-1) dubletin dubletinin dubleti ($J = 10.0, 6.9, 3.3$ Hz), $\delta = 3.90$ ppm'de azido protonu (H-8) dubletin dubletinin dubleti ($J = 13.4, 9.4, 3.9$ Hz) ve $\delta = 3.10$ ppm'de mezil grubunun metilleri singlet olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.57\text{-}1.74$ ppm'de de metilenik protonlar multipletler dizisi vermektedir.

3.7.4. Azidomezil **174**'ün NaN_3 ile Reaksiyonu

Azidomezil **174** bileşiğinin mezilat grubunun azid ile yer değiştirmesi sonucu hedeflenen diazid **138** bileşiğinin sentezlemek amacıyla, azidomezil **174** bileşiği NaN_3 ile reaksiyona konuldu. Azidomezil **174** bileşiği DMF içerisinde çözüldükten sonra üzerine NaN_3 ilave edildi ve 100°C 'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra bittiği belirlendi (Şema 3.36). Reaksiyon sonucunda diazid **138** tek ürün olarak %93 verimle elde edildi (Göksu 2002).



Şema 3.36. Diazid **138**'in sentezi

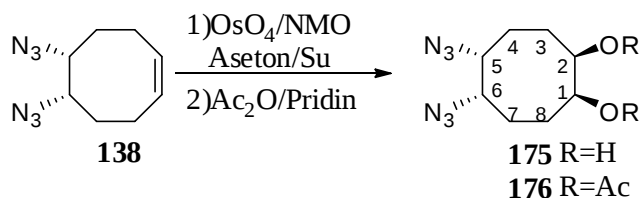
EK 1.28'de diazid **138**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 5.68\text{-}5.64$. ppm'de olefinik protonlar (H-1 ve H-2) multiplet ve $\delta = 3.81$ ppm'de azido protonu (H-5 ve H-6) dubletin dubleti ($J = 5.6, 4.7$ Hz) olarak

rezonans olmaktadır. $\delta = 2.60-1.75$ ppm'de de metilenik protonlar multipletler dizisi vermektedir.

3.7.5. Diazid 138'in Oksidasyonu

Diazid **138** bileşiği hedeflenen diaziddiol **175** bileşiğinin sentezi amacıyla oksidasyon işlemi uygulandı. Diazid **138** bileşiği 0°C'ye soğutularak aseton/su içerisinde çözöldü. N₂ atmosferi altında OsO₄ ve NMO ile reaksiyona konuldu. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyon 3 gün sonra bittiği belirlendi (Şema 3.37). Reaksiyon sonunda alınan ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları sonucunda oluşan ürünün tek ürün olduğu belirlendi ve diaziddiol **175** bileşiği %93 verimle elde edildi.

Diaziddiol **175**'in yapı karakterizasyonu amacıyla asetilleme işlemi yapıldı. Diaziddiol **175** bileşiği 0°C'ye soğutularak piridin içerisinde çözöldü. Reaksiyon karışımı üzerine Ac₂O ve DMAP ilave edildi. 48 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda diaziddiasetat **176** %94 verimle elde edildi (Şema 3.37).



Şema 3.37. Diaziddiol **175**ve diaziddiasetat **176**'nın sentezi

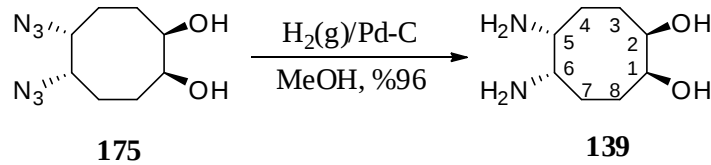
EK 1.29'da diaziddiol **175**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları görölmektedir. ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 3.78-3.76$ ppm'de alkoksi protonları (H-1 ve H-2) multiplet ve $\delta = 3.62-3.59$ ppm'de azido protonları (H-5 ve H-6) multiplet olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.11-1.53$ ppm'de de metilenik protonlar multipletler dizisi vermektedir.

EK 1.30'da diaziddiasetat **176**'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları görölmektedir. ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 5.10-5.00$ ppm'de asetoksi protonları (H-1 ve H-2)

multiplet, $\delta = 3.80-3.73$ ppm'de azido protonları (H-5 ve H-6) multiplet ve $\delta = 2.04$ ppm'de asetat grubunun metilleri singlet olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.20-1.64$ ppm'de de metilenik protonlar multiplerler dizisi vermektedir.

3.7.6. Diaziddiol 175'in Hidrojenasyonu

Diaziddiol **175** bileşiğinden hedeflenen diaminodiol bileşiğini sentezlemek amacıyla indirgenme reaksiyonu yapıldı. Diaziddiol **175** oda sıcaklığında MeOH içerisinde çözüldü. Pd-C katalizörlüğünde $H_2(g)$ ile 2 saatte yapılan reaksiyon sonucu diaminodiol **139** % 96 verimle elde edildi (Şema 3.38).

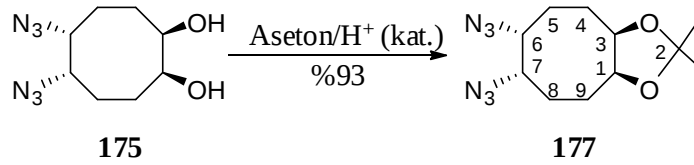


Şema 3.38. Diaminodiol **139**'un sentezi

EK 1.31'da diaminodiol **139**'un 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. 1H -NMR spektrumunda $\delta = 3.88-3.86$ ppm'de alkoksi protonları (H-1 ve H-2) multiplet ve $\delta = 2.93-2.91$ ppm'de amino protonları (H-5 ve H-6) multiplet olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 1.97-1.54$ ppm'de de metilenik protonlar multiplerler dizisi vermektedir.

3.7.7. Diazidketal 177'nin Sentezi

Diaziddiol **175** önce %40'lık HCl(g)/MeOH çözeltisi ile asitlendirilerek ortam pH'sı 7'nin altına düşürüldü. Daha sonra ortama aseton ilave edildikten 10 dakika sonra diazidketal **177** tek ürün olarak %93 verimle elde edildi (Şema 3.39).

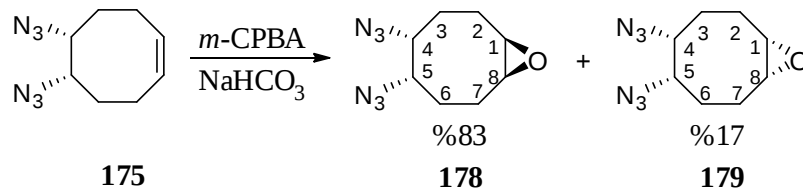


Şema 3.39. Diazidketal **177**'nin sentezi

EK 1.32'de diazidketal **177**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.07\text{-}4.05$ ppm'de ketal grubunun bağlı olduğu protonlar (H-1 ve H-3) multipler ve $\delta = 3.59\text{-}3.57$ ppm'de azido protonları (H-6 ve H-7) multipler olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.06\text{-}1.76$ ppm'de de metilenik protonlar multiplerler dizisi ve $\delta = 1.39, 1.30$ ppm'de ketal grubunun metilleri singlet vermektedir.

3.7.8. Diazid **138**'in Epoksidasyonu

Diazid **138** CH_2Cl_2 'de çözülerek 0°C 'ye soğutuldu. Soğutulan reaksiyon karışımı üzerine *m*-CPBA ve NaHCO_3 ilave edildi. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyon 30 saat oda sıcaklığında devam ettikten sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonucunda epoksidadiazid **178** ve **179** izomerler karışımı elde edildi (Şema 3.40). ^1H -NMR spektrumundan epoksit **178**'in oranı %83, **179**'un oranı ise %17 olarak belirlendi. Ancak uygulanan saflaştırma yöntemleriyle epoksit **179** saf olarak elde edilemedi.



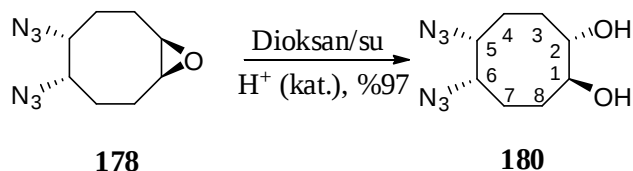
Şema 3.40. Diazid **175**'in epoksidasyonu

EK 1.33'de epoksidadiazid **178**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 3.85\text{-}3.82$ ppm'de azido protonları (H-4 ve H-5) multipler ve $\delta = 2.92$ ppm'de epoksi protonları (H-1 ve H-8) dubletin tripleti ($J = 7.4, 4.1$ Hz) olarak

rezonans olmaktadır. $\delta = 2.17-1.49$ ppm’de de metilenik protonlar multiplerler dizisi vermektedir.

3.7.9. Epoksidiazid **178**’in Hidrolizi

Epoksidiazid **178** dioksan/su (3:1) karışımında derişik H_2SO_4 katalizörlüğünde $110^\circ C$ ’de hidroliz edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 18 saat sonra bittiği tespit edildi. Alınan 1H -NMR ve ^{13}C -NMR sonucunda diaziddiol **180** %97 verimle elde edildi (Şema 3.41).



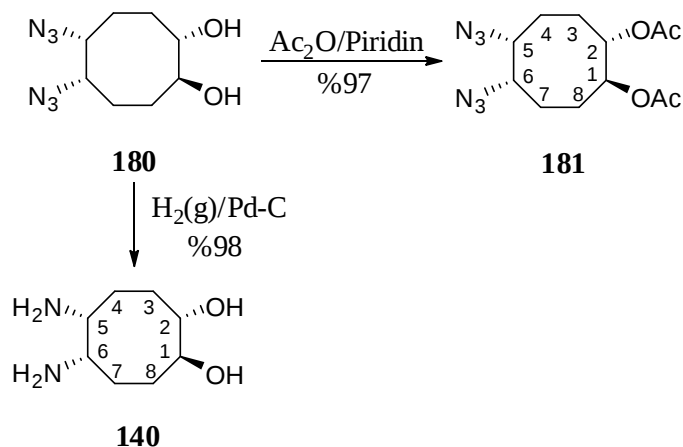
Şema 3.41. Diaziddiol **180**’nin sentezi

EK 1.34’de diaziddiol **180**’nin 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görölmektedir. 1H -NMR spektrumunda $\delta = 3.77$ ppm’de azido protonu multipler olarak, $\delta = 3.68-3.65$ ppm’de diğler azido protonu multipler olarak ve $\delta = 3.50$ ppm’de alkoksi protonları multipler olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.16-1.50$ ppm’de de metilenik protonlar multiplerler dizisi vermektedir.

3.7.10. Diaziddiol **180**’nin Asetilasyonu ve Hidrojenasyonu

Diaziddiol **180**’nin yapısını karakterize etmek amacıyla asetilleme işlemleri yapıldı. Diaziddiol **180** $0^\circ C$ ’de CH_2Cl_2 içerisinde çözümlenerek üzerine $AcCl$ ilave edildi. 24 saat sonra sonlandırılan reaksiyon sonucunda %97 verimle diaziddiasetat **181** elde edildi (Şema 3.42).

Diaziddiol **180**'den hedeflenen diaminodiol **140**'u sentezlemek amacıyla indirgenme reaksiyonu yapıldı. Diaziddiol **180** oda sıcaklığında MeOH içerisinde çözüldü. Pd-C katalizörlüğünde $H_2(g)$ ile 2 saatte yapılan reaksiyon sonucu diaminodiol **140** % 98 verimle elde edildi (Şema 3.42).



Şema 3.42. Diaziddiol **180**'nin asetilasyonu ve hidrojenasyonu

EK 1.34'de diaziddiasetat **181**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 4.99\text{-}4.95$ ppm'de asetoksi protonu multiplet, $\delta = 4.81$ ppm'de asetoksi protonu triplet ($J = 8.1$ Hz), $\delta = 3.77\text{-}3.75$ ppm'de azido protonları multiplet ve $\delta = 1.97$ ppm'de asetat grubunun metilleri singlet olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.08\text{-}1.63$ ppm'de de metilenik protonlar multipletler dizisi vermektedir.

EK 1.35'de diaminodiol **140**'ın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları görülmektedir. ^1H -NMR spektrumunda $\delta = 3.48$ ppm'de alkoksi protonu triplet ($J = 8.9$ Hz), $\delta = 3.32$ ppm'de diğer alkoksi protonu tripletin dubleti ($J = 9.4, 9.2, 3.8$ Hz), $\delta = 2.93$ ppm'de amino protonu dubletin tripleti ($J = 10.8, 3.2$ Hz) ve $\delta = 2.79$ ppm'de diğer amino protonu dubletin dubletinin dubleti ($J = 8.8, 5.8, 2.7$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta = 1.92\text{-}1.31$ ppm'de de metilenik protonlar multipletler dizisi vermektedir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasallar saf olarak satın alındığı için saflaştırma yapılmadı. Ancak kullanılan birkaç çözücü ve kimyasal maddenin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Armego and Perrin 1966).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon Kromatografisi

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

4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1 NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

4.3.2. IR Spektrumları

Mattson 1000 FTIR spektrometre

4.3.3. Kütle Spektrumları

Termofinnigan trace GC/Trace DSQ/A1300, (E.I.Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapilary kolon (30 m X 0.25 mm i.d., 0.25 μ m).

4.3.4. Elementel Analiz

Leco CHNS-932

4.4. Erime Noktası Tayini

Buchi 539 capillary melting apparatus

4.5. Liyofilizatör

Labconco Freezone 1 L

4.6. Deneyler

4.6.1. *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**105**)'in Fotooksijenasyonu

2.0 g (18.52 mmol) *cis,cis*-1,3-Siklooktadien (**105**) 100 ml'lik fotooksidasyon balonuna alındı. 80 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek üzerine 20 mg tetrafenilporfirin (TPP) ilave edildi. Oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltiden yavaş bir akımla kuru oksijen gazı geçirilirken sistem bir projektör lambası (500 wattlık) ile ışınlandırıldı. Reaksiyon devam ederken çözücünün bir miktarı uçtuğu için 2 kez 50 ml CH₂Cl₂ ilave edildi. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyonun 7 günde tamamlandığı anlaşıldı. Çözücünün evaporatörde 30°C'de uzaklaştırılmasıyla %95 verimle (2.46 g, 17.56 mmol) endoperoksit **107** (Kayama *et al.* 1974; Horinaka *et al.* 1975; Trabanco *et al.* 2000, Ecer 2010) elde edildi.

7,8-dioksabisiklo[4.2.2]dek-9-en (107): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.09-6.06 (m, AA'XX' sisteminin AA' kısmı, 2H, olefinik), δ = 4.70-4.64 (m, AA'XX' sisteminin XX' kısmı, 2H, peroksit protonları), δ = 2.08-1.45 (m'ler dizisi, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 128.3 (olefinik karbonlar), 76.7 (peroksit karbonları), 33.4 ve 24.2 (metilenik karbonlar).

4.6.2. Endoperoksit **107**'nin *m*-CPBA'le Epoksidasyonu ve Epoksit **141**'in Hidrojenasyonu

1.0 g (7.14 mmol) Endoperoksit **107** 250 ml'lik balona alınarak 1000 ml CH₂Cl₂'de çözüldü ve üzerine 2.4 g (10.70 mmol, %77) *m*-CPBA ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. ¹H-NMR ile takip edilen reaksiyon 20 saat sonra tamamlandığı gözlemlendi. 20 saat sonra çözücü uzaklaştırıldı. ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumlarından epoksiperoksit **141**'in tek ürün olarak elde edildiği belirlendi. Epoksiperoksit **141** saflaştırma amacıyla ekstraksiyon veya kolon kromatografisi yapıldığı zaman düzenlenme ürünü **142** oluştuğu için saflaştırılmadan kullanıldı. Ham ürün karışımı üzerine (0.5 g epoksiperoksit **107** ve *m*-klor benzoik asit) 250 ml'lik iki boyunlu balona alındı ve

18°C’de 250 ml etilasetat ve 50 mg Pd-C (%10) ilave edildi. İki boyunlu balonun boyunlarından birine H₂ gazı balonu diğerine ise vakum musluğu takıldı. Reaksiyon ortamına 4 defa vakum yapıp hidrojen gazı geçirilerek ortamın inert olması sağlandı. Hidrojen gazı altında devam eden reaksiyon 3 saat sonra sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen epoksidiol **143** ve asit karışımı silikajel kolonda MeOH:CH₂Cl₂ (5:95) çözücü karışımı ile saflaştırıldı ve birinci fraksiyonda *m*-klor-benzoik asit, ikinci fraksiyonda epoksidiol **143** elüe edildi. Tek ürün olarak elde edilen epoksidiol **143** oda sıcaklığında CH₂Cl₂-hekzan (1:9) karışımında kristallendirildi. Erime Noktası: 154-155°C. R_f : 0.77 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1R(S),2R(S),7S(R),8S(R))-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-2,7-diol (143): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.59 (s, 2H, -OH), δ = 4.45 (AA’XX’ sisteminin AA’ kısmı, m, 2H, alkoksi), δ = 3.02 (AA’XX’ sisteminin XX’ kısmı, dd, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 2H, epoksit), δ = 2.01-1.94 (m, 2H, metilenik), δ = 1.79-1.71 (m, 4H, metilenik), δ = 1.49-1.41 (m, 2H, metilenik).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 65.0 (alkoksi karbonları), 58.2 (epoksi karbonları), 33.6 ve 22.1 (metilenik karbonları).

IR (KBr, cm⁻¹): 3177, 2935, 2920, 2857, 1471, 1041.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 60.71; %H = 9.22. Teorik: %C = 60.74; %H = 8.92.

4.6.3. Epoksidiol **143**’ün Asetilasyonu

0.2 g (1.26 mmol) Epoksidiol **143** 25 ml’lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C’ye soğutulan epoksidiol **143** 3 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.48 ml (5.06 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C’de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Aynı bir kapta da 2.0 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃

(2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla epoksidiasetat **144** %95 verimle (0.3 g, 1.24 mmol) elde edildi. R_f : 0.37 etilasetat/hekzan (15:85).

(1R(S),2R(S),7S(R),8S(R))-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-2,7-diasetat (144): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.09-5.03 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, m, 2H, asetoksi (H-1 ve H-4)), δ = 3.10-3.05 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, m, 2H, epoksit (H-2 ve H-3)), δ = 2.00 (s, 6H, asetat), δ = 1.86-1.78 (m, 2H, metilenik), δ = 1.57-1.46 (m, 4H, metilenik), δ = 1.31-1.23 (m, 2H, metilenik).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 170.4 (karbonil karbonları), 71.7 (asetoksi karbonları), 58.5 (epoksit karbonları), 26.0, 22.6 (metilenik karbonlar), 21.3 (asetatın metil karbonları).

IR (KBr, cm^{-1}): 1735, 1370, 1237, 1031.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 59.87; %H = 7.38. Teorik: %C = 59.49; %H = 7.49.

4.6.4. Epoksidiasetat 144'ün Amonolizi

0.1 g (0.41 mmol) Epoksidiasetat **144** 5 ml MeOH içerisinde çözöldü. İçerisinden oda sıcaklığında kuru NH_3 gazı geçirildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 8 saat sonra tamamlandığı belirlendi. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla epoksidiol **143** %98 verimle (63 mg, 0.398 mmol) elde edildi.

4.6.5. Epoksidiol 143'ün NaN_3 ile Reaksiyonu

0.5 g (3.16 mmol) Epoksidiol **143** 20 ml EtOH-su (3:2) karışımında çözöldü. Üzerine 1.23 g (18.96 mmol) NaN_3 ve 0.34 g (6.32 mmol) NH_4Cl ilave edildi ve yağ banyosu 100°C 'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra tamamlandığı belirlendi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırılarak

üzerine 10 ml su ilave edildi. Sulu faz etilasetat (4x25 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz 10 ml doygun tuzlu su ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidotriol **145** %95 verimle (0.6 g, 2.98 mmol) elde edildi.

4.6.6. Azidotriol 145'in Hidrojenasyonla İndirgenmesi

0.34 g (1.69 mmol) Azidotriol **145** 50 ml'lik iki boyunlu balona 10 ml MeOH'de çözülerek alındı. 40 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 30 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(g) çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. (1,2,4/3)-3-aminosiklooktantriol (**131**) %91 verimle (1.54 mmol, 0.27 g) saf olarak elde edildi.

(1R(S),2S(R),3R(S),4S(R))-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (131): ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 4.80 (br s, 5H, -OH, -NH₂), δ = 3.91 (dt, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H, alkoksi (H-1)), δ = 3.46 (m, 2H, alkoksi (H-2 ve H-4)), δ = 3.00 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H, amino (H-3)), δ = 2.00-1.30 (m'ler dizisi, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 73.2, 73.1, 71.7 (alkoksi karbonları), 54.6 (amino karbonu), 32.5, 30.1, 23.5, 21.1 (metilenik karbonlar).

4.6.7. Bromtriol 132'nin Sentezi

50 mg (0.32 mmol) Epoksidiol **143** 25 ml'lik balona alındı ve buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 5 ml %40'lik HBr(g)-MeOH çözeltisi ilave edildi. 1 saat sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra MeOH'de çözülen karışım üzerine oda sıcaklığında BaCO₃ ilave edildi ve manyetik olarak karıştırıldı. pH kağıdı ile kontrol edilen karışımın pH'sı 7'ye ayarlandı. Reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan çökelti aseton ile yıkandı ve mavi bant süzgeç

kağıdından süzöldü. Çözöcö uçurulduktan sonra 70 mg (0.29 mmol) bromtriol **132** %93 verimle elde edildi. Rf : 0.71 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1R(S),2R(S),3R(S),4S(R))-3-bromosiklooktan-1,2,4-triol (132): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, alkoksi (H-2)), δ = 3.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, alkoksi (H-4)), δ = 3.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, alkoksi (H-1)), δ = 3.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, bromo (H-3)), δ = 1.77-1.33 (m'ler dizisi, 8H, metilenik).

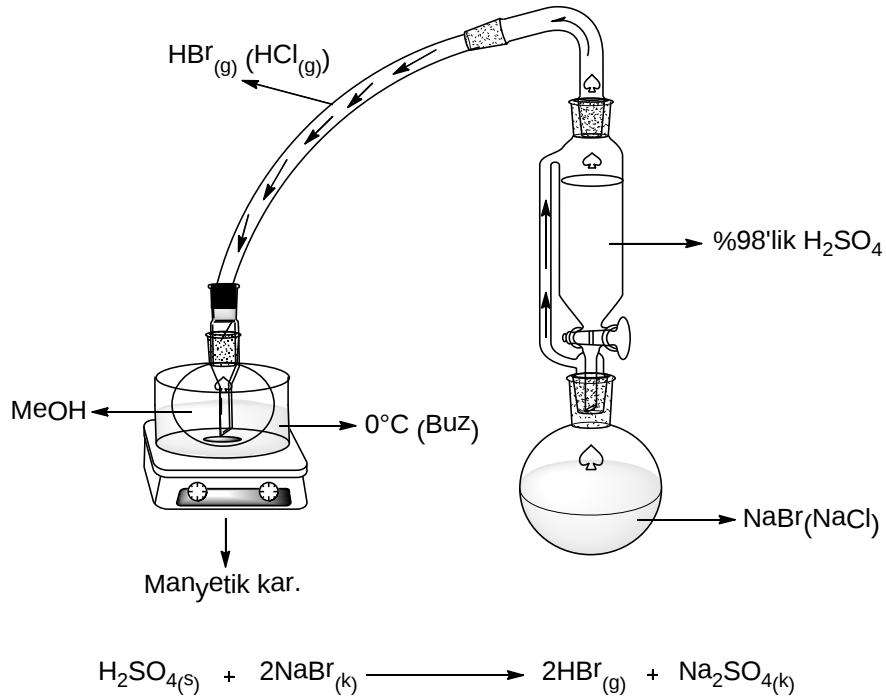
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 74.0, 72.4, 71.3 (alkoksi), 64.4 (bromun bağılı olduğı karbon), 32.7, 30.4, 23.4, 20.9 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 2980, 2934, 2871, 1379, 1246, 1222, 1050.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 40.72; %H = 6.42. Teorik: %C = 40.19; %H = 6.32.

4.6.7.1. % 40'lık HBr(g)-MeOH Çözeltisinin veya HCl(g)-MeOH Çözeltisinin Hazırlanması

100 g Metanol 0°C'ye soğutularak manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra NaBr (NaCl) üzerine %98'lik H₂SO₄'ün damla damla ilave edilmesi ile açığa çıkan HBr (HCl) gazı, manyetik olarak karıştırılan metanol içerisinden geçirildi. Metanol sık sık tartılarak içerisinde çözönmüş olan HBr (HCl) gazının miktarı takip edildi. Metanol ve çözönmüş gazın toplam ağırlığı 166 g oluncaya kadar bu işleme devam edildi ve bu şekilde %40'lık HBr(g)-MeOH (HCl(g)-MeOH) çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti buzdolabının -5°C'lik bölümünde ağzı kapalı olarak muhafaza edildi.



4.6.8. Bromtriasetat 146'nın Sentezi

0.2 g (0.836 mmol) Bromtriol **132** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan bromtriol **132** 4 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.47 ml (5.02 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kaptaki da 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla bromtriasetat **146** %95 verimle (0.30 g, 0.821 mmol) elde edildi. Bromtriasetat **146** oda sıcaklığında kloroform/hekzan (1:9) ile kristallendirildi. Erime Noktası: 87-88 °C. Rf : 0.30 etilasetat/hekzan (15:85).

(1R(S),2R(S),3R(S),4S(R))-3-Bromosiklooktan-1,2,4-triasetat (146): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.36-5.29 (m, 3H, asetoksi), δ = 4.41 (dd, J = 8.9 Hz, J = 8.1 Hz,

¹H, bromun bağılı olduğu (H-3)), δ = 2.10 (s, 3H, asetat), δ = 2.07 (s, 3H, asetat), δ = 2.01 (s, 3H, asetat), δ = 1.94-1.53 (m'ler dizisi, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.7, 169.5, 169.4 (karbonil), 74.3, 72.8, 71.6 (asetoksi), 53.1 (bromun bağılı olduğu karbon), 29.5, 28.8, 22.8, 22.2 (metilenik), 21.0, 20.9, 20.8 (asetat).

IR (KBr, cm⁻¹): 1744, 1370, 1233, 1026.

4.6.9. Bromtriol 132'nin Amonolizi

0.5 g (2.09 mmol) Bromtriol **132** 25 ml MeOH'de çözülüp çözeltiden yavaş bir akımla 4 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda beklenen ürün olan aminotriol **133**'ün oluşmadığı, onun yerine halohidrin süstitüsyon ürünleri olan epoksidiol **143** (%56) ve **147** (%44) (total verim: %93, 0.31 g, 1.96 mmol) elde edildi.

4.6.10. Bromtriol 132'nin NaN₃ ile Reaksiyonu

0.5 g (2.09 mmol) Bromtriol **132** 20 ml DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1.63 g (25.09 mmol) NaN₃ ilave edildi ve yağ banyosu 100°C'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra sonlandığı belirlendi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve silikajel kolondan MeOH/CH₂Cl₂ (5:95) çözücüsü ile saflaştırıldı. Beklenen azidotriol **133**'ün yerine yine epoksidiol karışımı **143** (%60) ve **147** (%40)'ın oluştuğu belirlendi. Total verim: %90 (0.3 g, 1.90 mmol).

4.6.11. Bromhidroksiketal 148'in Sentezi

0.2 g (0.86 mmol) Bromtriol **132**'ün üzerine 5 ml %40'lik HBr(g)-MeOH ilave edildi. Karışım 5 dakika manyetik olarak karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Böylece ortamın asitlendirilmesi sağlandı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra üzerine 3 ml aseton ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon sonlandırılarak

BaCO₃ ilave edilerek nötralizasyon gerçekleştirildi. Oluşan tuz süzgeç kağıdından süzildükten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.22 g (0.78 mmol, % 93 verim) bromhidroksiketal **148** elde edildi. Bromhidroksiketal **148** mutlak etanol ile soğukta kristallendirildi. Erime Noktası: 103.5-104 °C. R_f : 0.34 etilasetat/hekzan (15:85).

(3aR(S),4R(S),5S(R),9aR(S))-4-Bromo-2,2-dimetiloktahidrosiklookta[d][1,3]

dioksol-5-ol (148): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.38 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H, ketal protonu (H-3)), δ = 4.26-4.18 (m, 2H, bromun bağlı olduğu proton (H-2) ve ketal protonu (H-4)), δ = 3.90-3.88 (m, 1H, alkoksi (H-1)), δ = 1.46 (s, 3H, ketal metili), δ = 1.36 (s, 3H, ketal metali), δ = 2.14-1.26 (m'ler dizisi, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 106.7 (ketal karbonu), 79.3, 77.4 (ketalin bağlı olduğu karbonlar), 73.4 (alkoksi), 62.6 (bromun bağlı olduğu karbon), 31.1, 30.8, 28.0, 27.4 (metilenik), 25.4, 19.6 (ketal metilleri).

IR (KBr, cm⁻¹): 2933, 1379, 1371, 1246, 1222, 1168, 1050.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 46.96; %H = 6.82. Teorik: %C = 47.33; %H = 6.86.

4.6.12. Bromasetatketal **149**'un Sentezi

0.2 g (0.716 mmol) Bromhidroksiketal **148** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan bromhidroksiketal **148** 3 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.135 ml (1.43 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Aynı bir kapta da 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla bromasetatketal **149** %94 verimle (0.22 g, 0.894 mmol) elde edildi. Bromasetatketal **149**

oda sıcaklığında CH_2Cl_2 /hekzanda (9:1) kristallendirildi. Erime Noktası: 87-88°C. Rf : 0.5 etilasetat/hekzan (15:85).

(3aR(S),4R(S),5S(R),9aR(S))-4-Bromo-2,2-dimetiloktahidrosiklookta[d][1,3]

dioksol-5-il asetat (149): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.12 (ddd, J = 10.3, 4.4, 2.7 Hz, 1H, asetoksi (H-1)), δ = 4.28 (t, J = 10.4 Hz, 1H, ketalin bağlı olduğu proton (H-3)), δ = 4.19-4.12 (m, 2H, bromun bağlı olduğu proton (H-2) ve ketalin bağlı olduğu proton (H-4)), δ = 2.03 (s, 3H, asetat), δ = 1.39 (s, 3H, ketal), δ = 1.29 (s, 3H, ketal), δ = 2.10-1.19 (m'ler dizisi, 8H, metilenik).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.7 (karbonil), 106.7 (ketalin kuarterner karbonu), 79.2 (asetoksi), 77.7, 75.2 (ketalin bağlı olduğu karbon), 54.0 (bromun bağlı olduğu karbon), 31.3, 30.0, 28.0, 27.2 (metilenik), 25.4 (asetat metili), 21.0, 20.1 (ketal metilleri).

IR (KBr, cm^{-1}): 2935, 1743, 1371, 1238, 1046.

4.6.13. Bromasetatketal 149'un NaN_3 ile Reaksiyonu

0.5 g (1.56 mmol) Bromasetatketal **149** 20 ml DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1.21 g (18.68 mmol) NaN_3 ilave edildi ve yağ banyosu 100°C'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 3 gün sonra sonlandırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve 10 ml suda çözüldü. Su fazı etilasetat (4x25 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz 10 ml doymuş tuzlu su ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla beklenen azidoasetatketal **150**'nin oluşmadığı ve reaksiyonun gerçekleşmediği belirlendi.

4.6.14. Siklooktantetraasetat (151)'in Sentezi

0.2 g (0.55 mmol) Bromtriasetat **146** 5 ml aseton içerisinde çözüldü ve üzerine 3 g kuru silikajel ilave edildi. Ayrı bir beherde 1ml su ve 5 ml aseton içerisinde 0,17 g (0.82 mmol) AgClO_4 çözüldü. Reaksiyon oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldıktan sonra

AgClO₄ çözeltisi damlatma hunisinden 5 dakika da damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra termoliz tüpüne alınan karışım 70 °C’de 3 gün termoliz edildi. 3 gün sonra reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve süzüldü. Ortam çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda 0.15 g ürün (0.49 mmol, %90 verim) elde edildi. Elde edilen hidroksitriasetat CH₂Cl₂’de çözülerek 0°C’ye soğutuldu. Üzerine 0.70 ml (0.99 mmol) AcCl ilave edildi. 24 saat devam eden reaksiyonun çözücüsü uzaklaştırıldı ve sonuçta 0.16 g tetraasetat **151** (0.46 mmol, %90 verim) elde edildi. R_f : 0.15 etilasetat/hekzan (20:80).

(1R(S),2R(S),3S(R),4S(R))-Siklooktan-1,2,3,4-tetraail tetraasetat (151): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.25 (AA’BB’ sisteminin AA’ kısmı, m, 2H, asetoksi), δ = 5.06-5.03 (AA’BB’ sisteminin BB’ kısmı, m, 2H, asetoksi), δ = 2.03 (s, 6H, asetat metilleri), δ = 1.95 (s, 6H, asetat metilleri), δ = 1.79-1.50 (m’ler dizisi, 8H, metilenik).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 169.8 (karbonil), 72.8, 72.6 (asetoksi), 26.0, 21.7 (metilenik), 20.9, 20.8 (asetat).
 IR (KBr, cm⁻¹): 2939, 1745, 1369, 1235, 1047, 1025.

4.6.15. Siklooktantetrol (32)’nin Sentezi

0,15 g (0.43 mmol) Siklooktantetraasetat **151** 25 ml’lik bir balona alındı. Reaksiyon balonuna oda sıcaklığında %20’lik HCl gazı ile doyurulmuş MeOH çözeltisinden 10 ml ilave edildi ve 1 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı ve 0.075 g siklooktantetrol (**32**) (0.42 mmol, %98 verim) elde edildi. R_f : 0.45 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1R(S),2R(S),3S(R),4S(R))-Siklooktan-1,2,3,4-tetrol (32): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 3.90 (AA’BB’ sisteminin AA’ kısmı, m, 2H, alkoksi), δ = 3.68 (AA’BB’ sisteminin BB’ kısmı, dt, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H, alkoksi), δ = 1.87-1.23 (m’ler dizisi, 8H, metilenik).
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 75.5, 73.9 (alkoksi), 28.1, 21.3 (metilenik).
 IR (KBr, cm⁻¹): 3346, 2929, 2868, 1647, 1445, 1409, 1065, 1043, 1009.

4.6.16. Siklooktenmonoepoksit (134)'ün Sentezi

2.0 g (18.49 mmol) 1,3-siklooktadien (**105**) 250 ml'lik balona alındı ve 0°C'ye soğutularak 50 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. 4.58 g (20.34 mmol) %77'lik *m*-CPBA ve 1.56 g (18.49 mmol) NaHCO₃ ilave edildi. CH₂Cl₂ hacmi toplam 150 ml olacak şekilde 100 ml CH₂Cl₂ daha ilave edildi. Üzerine kurutucu tüp takılıp 0°C'de 90 dakika 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 4 defa 30 ml'lik CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü. CH₂Cl₂ evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.93 g (verim: %84) siklookten monoepoksit **134** ve sikloktan bisepoksit **152** (9:1) elde edildi. Ürün karışımı silikajel kolondan saf hekzanla yürütüldü. İlk fraksiyonda monoepoksit **134** (1.72 g, 13.87mmol), ikinci fraksiyonda bisepoksit **152** (0.2 g, 1.43 mmol) izole edildi.

(1S(R),8R(S),Z)-9-oksabisiklo[6.1.0]non-2-en (134): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.71 (ddd, J_{AB} = 11.3, 6.2, 5.7 Hz, AB sisteminin A kısmı 1H, olefinik), δ = 5.53 (d, J_{AB} = 11.3 Hz, AB sisteminin B kısmı 1H, olefinik), δ = 3.40 (d, J = 3.9 Hz, 1H, epoksit), δ = 3.05 (dt, J = 9.4, 3.9 Hz, 1H, epoksit), δ = 2.26-2.00 (m, 2H), δ = 1.90-1.30 (m'ler dizisi, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 134.5, 122.8 (olefinik), 58.3, 53.9 (epoksit), 29.2, 27.5, 25.8, 25.3 (metilenik).

4.6.17. Azidoalkol 153'ün Sentezi

1.0 g (8.05 mmol) Monoepoksit **134** 20 ml EtOH-su (3:2) karışımında çözüldü. Üzerine 3.14 g (48.32 mmol) NaN₃ ve 0.861 g (16.11 mmol) NH₄Cl ilave edildi ve yağ banyosu 100°C'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra sonlandığı belirlendi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve 10 ml suda çözüldü. Su fazı etilasetat (4x25 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz 10 ml doygun tuzlu su ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidoalkol **153** %92 verimle (1.25 g, 7.48 mmol) elde edildi.

(1S(R),2S(R),Z)-2-azidosiklookt-3-enol (153): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.82 (q, J = 9.0 Hz, 1H, olefinik (H-4)), δ = 5.50 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H, olefinik (H-3)), δ = 4.31 (m, 1H, azido (H-2)), δ = 3.53 (m, 1H, alkoksi (H-1)), δ = 2.46 (br s, 1H, -OH), δ = 2.21-2.14 (m, 2H), δ = 1.82-1.24 (m'ler dizisi, 6H).

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

4.6.18. Azidoalkol 153'ün Epoksidasyonu

2 g (11.96 mmol) Azidoalkol **153** 250 ml'lik balona alındı ve 0°C 'ye soğutularak 50 ml CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımına 3.22 g (14.35 mmol) %77'lik *m*-CPBA ve 1.11 g (13.16 mmol) NaHCO_3 ilave edildi. CH_2Cl_2 hacmi toplam 200 ml olacak şekilde 150 ml CH_2Cl_2 daha ilave edildi. Üzerine kurutucu tüp takılıp karışmaya bırakıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 18 saat sonra sonlandırıldı. buz banyosunda 0°C 'ye soğutulan reaksiyon karışımı üzerine 200 ml 1.5 M NaOH çözeltisi ilave edildi. 1 saat 0°C 'de karıştırılıp reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı. 4 defa 30 ml'lik CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak süzüldü. CH_2Cl_2 evaporatörde uzaklaştırıldı. 2.1 g (11.46 mmol) azidoalkolepoksit **154** tek ürün olarak %95 verim elde edildi. Rf : 0.22 etilasetat/hekzan (15:85).

(1S(R),2R(S),3S(R),8R(S))-2-azido-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-3-ol (154): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.66-3.63 (m, 1H, alkoksi), δ = 3.29 (t, J = 9.4 Hz, 1H, azido), δ = 3.07 (br s, 1H, -OH), δ = 2.94 (AB sisteminin A kısmı, dt, J = 9.9-4.5 Hz, 1H, epoksit), δ = 2.84 (AB sisteminin B kısmı, dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H, epoksit), δ = 2.29-2.22 (m, 1H), δ = 1.87-1.80 (m, 1H), δ = 1.71-1.43 (m, 4H), δ = 1.40-1.30 (m, 1H), δ = 1.23-1.13 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 71.6 (alkoksi), 67.2 (azido), 56.4, 54.7 (epoksit), 33.2, 28.3, 25.2, 20.6 (metilenik).

IR (KBr, cm^{-1}): 3434, 2932, 2867, 2106, 1461, 1259, 1052, 967, 889, 875,843.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 52.24; %H = 7.32; %N = 23.07. Teorik: %C = 52.45; %H = 7.15; %N = 22.94.

4.6.19. Azidoalkolepoksit 154'ün BnBr/NaH ile Reaksiyonu

1 g (5.46 mmol) Azidoalkolepoksit **154** 20 ml DMF içerisinde çözüldü ve 0.157 g (6.55 mmol) NaH ilave edildi. 15 dakika karıştırıldıktan sonra 2.80 g (16.37 mmol) BnBr ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 2.5 saat sonra bittiği belirlendi. Reaksiyona oda sıcaklığında 30 ml su ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra ayırma hunisine alınan reaksiyon karışımı önce eter (4x30 ml) ile ekstrakte edildi, ardından organik faz su (2x 20 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün silikajel kolonda etilasetat-hekzan (10:90) ile saflaştırıldı. Birinci fraksiyonda benzilalkol ve ikinci fraksiyonda ise azidobenzilepoksit **155** elüe edildi. Kolon sonucunda 1.40 g (5.12 mmol, %94 verim) azidobenzilepoksit **155** elde edildi. Azidobenzilepoksit **155**'in sarı renkli ve yağimsı olduğu belirlendi. R_f : 0.51 etilasetat/hekzan (15:85).

(1S(R),2R(S),3S(R),8R(S))-2-azido-3-(benziloksi)-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan (155):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.28 (m, 5H, aromatik), δ = 4.62 (AB sisteminin A kısmı, d, J = 11.5 Hz, 1H, benzilin metilenik protonu), δ = 4.59 (AB sisteminin A kısmı, d, J = 11.5 Hz, 1H, diğer, benzilin metilenik protonu), δ = 3.62 (ddd, J = 9.4, 4.4, 2.4, 1H, benziloksi (H-3)), δ = 3.45 (t, J = 9.5 Hz, 1H, azido (H-2)), δ = 3.00 (dt, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H, epoksit (H-4)), δ = 2.78 (dd, J = 9.5, 4.4, 1H, epoksit (H-1)), δ = 2.40-2.34 (m, 1H), δ = 2.25-2.17 (m, 1H), δ = 1.80-1.34 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.9, 128.4, 127.8, 127.7 (aromatik), 79.9 (benzilik), 71.5 (benziloksi), 65.4 (azido), 56.1, 55.1 (epoksit), 29.4, 29.2, 25.2, 20.6 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 2932, 2867, 2102, 1454, 1357, 1296, 1262, 1121, 1098, 1072, 1027, 749, 698.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 66.02; %H = 6.85; %N = 15.44. Teorik: %C = 65.91; %H = 7.01; %N = 15.37.

4.6.20. Azidobenzilepoksit 155'in Hidrolizi

0.2 g (0.731 mmol) Azidobenzilepoksit **155** 2 ml dioksan:su (3:1) karışımında çözülerek der. H_2SO_4 'in bir damla ilavesi ile $110^\circ C$ 'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 18 saatte tamamlandığı tespit edildi. 18 saat sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak $BaCO_3$ ile nötralize edildi ve çözücü uzaklaştırıldı. 1H -NMR' dan azidobenzildiöl **156** izomer karışımı ve benzil parçalanması sonucu oluşan düzenlenme ürünü azidoalkoleter **157** ürünlerinin (1:1) oranında oluştuğu belirlendi. Ürün karışımı silikajel kolonda etilasetat-hekzan (10:90) yürütücüsüyle yapılan saflaştırmada 1. fraksiyonda 0,064 g (0,350 mmol, %95 verim) azidoalkoleter **156** ve 2. fraksiyonda ise 0,105 g (0.360 mmol, %98 verim) azidobenzildiöl **157** izomerler karışımı elde edildi.

4.6.21. Azidobenzilepoksit 155'in Asetolizi

0.2 g (0.731 mmol) Azidobenzilepoksit **155** $0^\circ C$ 'ye soğutuldu ve 3 ml (31.74 mmol) Ac_2O içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı üzerine 2 damla derişik H_2SO_4 ilave edildi ve reaksiyona konuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 2.5 saat sonra bittiği belirlendi. Reaksiyon $0^\circ C$ 'ye soğutulup üzerine 5 ml su ilave edildi. 1 saat $0^\circ C$ 'de karıştırıldıktan sonra ayırma hunisine alınan karışım eter (4x25 ml) ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldı. 0.260 g (0.692 mmol, Total verim: %95) azidobenzildiasetat **158** izomer karışımı elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı.

4.6.22. Azidobenzildiasetat 158'in Ürün Karışımının $HCl(g)/MeOH$ ile Metanolizi

0.2 g (0.532 mmol) Azidobenzildiasetat **158** 25 ml'lik balona alınarak buz banyosunda $0^\circ C$ 'ye soğutuldu. Üzerine 20 ml %20'lik $HCl(g)$ -MeOH çözeltisi ilave edildi ve

balonun ağız kapak ile kapatıldı. Bir saat 0°C’de karışan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. 0.150 g (0.514 mmol) azidobenzildiol **156** izomer karışımı %96 verimle elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı.

4.6.23. Azidobenzildiol İzomer Karışımı 156’nın *p*-Nitrobenzoil Klorür/Piridin ile Reaksiyonu

1.0 g (3.43mmol) Azidobenzildiol **156** izomer karışımı 50 ml’lik bir balona alındı ve 0°C’ye soğutuldu. 5 ml piridin içerisinde çözüldü ve üzerine 2.55 g (13.73 mmol) *p*-NBC ile 2 mg DMAP ilave edildi. İnce tabak kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 12 saat sonra bittiği belirlendi. 12 saat sonunda 0°C’ye soğutulmuş karışım ve 0°C’ye soğutulmuş 250 ml 1N HCl çözeltisi üzerine döküldü. etilasetat (4x40 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz önce doygun NaHCO₃ (2x30 ml) çözeltisi ile sonra da 15 ml suyla yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. 2.0 g (3.39 mmol) azidobenzildibenzoat **159** izomer karışımı (ham verim: %98 verim) elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı.

4.6.24. Azidobenzildibenzoat (159)’un KOH ile Hidrolizi

1 g (1.70 mmol) azidobenzilbenzoat **159** 0°C’ye soğutularak 5ml THF ve 2 ml MeOH içerisinde çözüldü. Daha sonra 1 M’lık KOH çözeltisinden 1.7 ml (1.7 mmol) damla damla ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 0°C’de 1 saatte sonlandığı belirlendi. Daha sonra reaksiyon üzerine 0°C’de 15 ml etilasetat ilave edildi. Ayırma hunisine alınan karışımda organik faz ayrıldı ve sulu faz etilasetat (3x15ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl (2x10ml) ve 10 ml su ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Sonuçta 460 mg (1.58 mmol, %93 verim) azidobenzildiol **156** sentezlendi.

4.6.24. Azidobenzildiöl 156 İzomer Karışımının BCl₃ ile Reaksiyonu

1.0 g (3.43 mmol) Azidobenzildiöl **156** 8 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü ve -78°C'ye soğutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımına 6.86 ml (6.86 mmol) BCl₃'ün hekzan içerisindeki 1 M'lık çözeltisinden damla damla ilave edildi. Reaksiyon 2 saat -78°C'de devam ettikten sonra ortam sıcaklığı 0°C'ye sabitlendi. 10 saat 0°C'de karıştıktan sonra -78°C'ye soğutuldu ve üzerine 2 ml MeOH ilave edildi ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.655 g (3.26 mmol, %95 verim) azidotriöl **145** ve **160** (6:4) oranında elde edildi. Ürün karışımı (5:95) MeOH/CH₂Cl₂ yürütücüsünde kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Birinci fraksiyonda azidotriöl **145**, ikinci fraksiyonda ise azidotriöl **160** saf olarak elde edildi.

4.6.26. Azidotriöl 145'in Asetilasyonu

0.5 g (2.48 mmol) azidotriöl **145** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan azidotriöl **145** 5 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.5 ml (4.97 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kapta da 2 N 200 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidotriasetat **161** %95 verimle (0.77 g, 2.35 mmol) elde edildi.

4.6.27. Azidotriöl 145'in Hidrojenasyonu

0.34 g (1.69 mmol) Azidotriöl **145** 50 ml'lik iki boyunlu balona 10 ml MeOH'de çözülerek alındı. 40 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 30 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 $H_2(g)$ açık bırakıldı. Reaksiyon karışımı 2 saat hidrojen gazı atmosferinde karıştırıldı. 2 saat sonra $H_2(g)$ çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Aminosiklooktantriol **131** %91 verimle (1.54 mmol, 0.27 g) saf olarak elde edildi.

4.6.28. Azidotriol **160**'ın Asetilasyonu

0.5 g (2.48 mmol) Azidotriol **160** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda $0^\circ C$ 'ye soğutulan azidotriol **160** 5 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.5 ml (4.97 mmol) Ac_2O ilave edildi. Reaksiyon $0^\circ C$ 'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kapta da 2 N 200 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygün $NaHCO_3$ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidotriasetat **162** %93 verimle (0.75 g, 2.30 mmol) elde edildi. Erime Noktası: $116.9-117.4^\circ C$. Rf : 0.19 (20:80) etilasetat/hekzan.

(1R(S),2R(S),3S(R),6R(S))-2-azidosiklooktan-1,3,6-triil triasetat (162) : 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.89 (dt, J = 9.8, 3.8 Hz, 2H, asetoksi (H-4 ve H-6)), 4.79-4.72 (m, 1H, asetoksi, (H-1)), 3.86 (t, J = 9.9 Hz, 1H, azido (H-5)), 2.11 (s, 6H, asetat metilleri), 2.02 (s, 3H, asetat metilleri), 2.15-1.75 (m, 8H, metilenik).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 170.2, 169.7 (asetat karbonilleri), 73.3, 72.9 (asetoksi), 65.6 (azido), 27.1, 26.6 (metilenik), 21.5, 21.2 (asetat metilleri).

IR (KBr, cm^{-1}): 2108, 1738, 1369, 1237, 1021, 964.

Elementel Analiz: Deneyisel: %C = 51.24; %H = 6.29; %N = 13.21. Teorik: %C = 51.37; %H = 6.47; %N = 12.84.

4.6.29. Azidotriol 160'ın Hidrojenasyonu

0.34 g (1.69 mmol) Azidotriol **160** 50 ml'lik iki boyunlu balona 10 ml MeOH'de çözülerek alındı. 40 mg Pd-C (%10) ilave edilerek MeOH hacmi 30 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(g) çıkarıldı ve mavi bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Aminosiklooktantriol **163** %93 verimle (1.58 mmol, 0.28 g) saf olarak elde edildi. R_f : 0.15 (30:70) MeOH/CH₂Cl₂.

(1R(S),2R(S),3S(R),6R(S))-2-aminosiklooktan-1,3,6-triol (163) :¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 3.59 (t, $J_{1,2}$ = 10.2 Hz, 1H, alkoksi), δ = 3.48-3.50 (m, 2H, alkoksi), δ = 2.91 (t, 1H, amino), δ = 1.77-1.48 (m, 8H, metilenik)

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 71.7, 71.0 (alkoksi, biri çakışık), 56.7 (amino), 29.0, 28.7 (metilenik, ikisi çakışık).

4.6.30. Azidoalkolepoksit 154'ün %40'lık HCl(g)/MeOH ile Metanolizi

0.2 g (1.09 mmol) Azidoalkolepoksit **154** 25 ml'lik balona alınarak buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 20 ml %40'lık HCl(g)-MeOH çözeltisi ilave edildi ve balonun ağzı kapak ile kapatıldı. Bir saat 0°C'de karışan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR'dan **165** nolu azidoklordiol'ün %82 oranında ve düzenlenme ürünü azidoalkoleter **157**'ün %18 oranında oluştuğu belirlendi.

4.6.31. Azidoalkolepoksit 154'ün %60'lık HCl(g)/MeOH ile Metanolizi

0.2 g (1.09 mmol) azidoalkolepoksit **154** 25 ml'lik balona alınarak buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 20 ml %60'lık HCl(g)-MeOH çözeltisi ilave edildi ve balonun ağzı kapak ile kapatıldı. Bir saat 0°C'de karışan reaksiyon çözücüsü

uzaklaştırıldı. 0.235 g (1.07 mmol, %98 verim) azidoklordiol **165** tek ürün olarak elde edildi. Azidoklordiol **165** oda sıcaklığında CH₂Cl₂/Hekzan (7:3) ile kristallendirildi. Erime Noktası: 116-117°C. Rf : 0.15 etilasetat/hekzan (20:80).

(1S(R),2R(S),3S(R),4S(R))-2-azido-4-klorosiklooktan-1,3-diol (165): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (ddd, *J* = 9.5, 6.7, 3.1 Hz, 1H, klorun bağlı olduğu (H-4)), δ = 3.86 (m, 1H), δ = 3.56 (m, 2H), δ = 2.93 (bs, 1H), δ = 2.62 (bs, 1H), δ = 2.22-1.33 (m, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 74.7, 73.7 (alkoksi), 69.8 (azido), 69.0 (klorun bağlı olduğu karbon), 30.4, 29.9, 22.5, 20.5 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 3391, 2931, 2107, 1195, 1053.

Elementel Analiz: Deneysel: %C = 43.50; %H = 6.16; %N = 19.05. Teorik: %C = 43.74; %H = 6.42; %N = 19.13.

4.6.32. Azidoklordiol 165'in Asetilasyonu

0.2 g (0.910 mmol) Azidoklordiol **165** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan azidoklordiol **165** 3 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.34 ml (3.64 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kapta da 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidoklordiasetat **166** %98 verimle (0.27 g, 0.888 mmol) elde edildi. Rf : 0.43 etilasetat/hekzan (15:85).

(1S(R),2R(S),3S(R),4S(R))-2-azido-4-klorosiklooktan-1,3-diasetat (166): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.01 (m, 2H, asetoksiler), δ = 4.25 (dt, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H, klorun bağlı olduğu), δ = 3.72 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H, azido), δ = 2.17 (s, 3H, asetat), δ = 2.08 (s, 3H, asetat), δ = 2.05-1.63 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.9, 169.6 (karbonil), 75.2, 73.4 (asetoksi), 64.2 (azido), 62.6 (klorun bağılı olduğu karbon), 31.9, 28.8, 22.3, 21.2 (metilenik), 21.2, 20.5 (asetat).

IR (KBr, cm⁻¹): 3482, 2939, 2864, 2109, 1744, 1458, 1444, 1372, 1235, 1067, 1024, 966.

Elementel Analiz: Deneyisel: %C = 47.52; %H = 6.10; %N = 13.90. Teorik: %C = 47.45; %H = 5.97; %N = 13.83

4.6.33. 4.6.31. Azidoklordiol 165'in Hidrojenasyonu

0.1 g (0.455 mmol) Azidoklordiol **165** 25 ml'lik 2 boyunlu balona alındı. Oda sıcaklığında 10 ml MeOH ve 10 mg Pd-C (%10) ilave edildi. 2 boyunlu balonun boyunlarından birine H₂ balonu diğerine ise vakum musluğu takıldı. Reaksiyon ortamına 4 defa vakum yapıp hidrojen gazı geçirilerek inert edildi. Hidrojen gazı altında devam eden reaksiyonun 1.5 saat sonra sonlandığı belirlendi. Reaksiyon karışımı mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. 84 mg (0.433 mmol, %95 verim) aminoklordiol **164** elde edildi. Erime Noktası: 187.6-188 °C. R_f : 0.19 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1S(R),2R(S),3S(R),4S(R))-2-amino-4-klorosiklooktan-1,3-diol (164): **¹H-NMR (400 MHz, D₂O):** δ = 4.11 (ddd, J = 9.0, 5.7, 3.0 Hz, 1H, alkoksi (H-1)), δ = 3.93 (dd, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H, alkoksi (H-3)), δ = 3.74-3.68 (m, 1H, amino (H-2)), δ = 3.31 (dd, J = 10.1, 7.7 Hz, 1H, klorun bağılı olduğu (H-4)), δ = 2.16-1.27 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 71.5, 70.3 (alkoksi), 68.0 (klorun bağılı olduğu karbon), 56.5 (amino), 30.7, 29.2, 21.3, 19.8 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 2963, 2941, 1734, 1367, 1227, 1216.

4.6.34. Aminoklordiol 164'ün Asetilasyonu

0.2 g (0.103 mmol) Aminoklordiol **164** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan aminoklordiol **164** 3 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.195 ml (2.07 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Aynı bir kapta da 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla aminoklortriasetat **167** %97 verimle (0.32 g, 0.1 mmol) elde edildi. R_f : 0.74 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1S(R),2R(S),3S(R),4S(R))-2-asetamid-4-klorosiklooktan-1,3-diil diasetat (167): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H, amin), δ = 5.21 (dt, J_{1,2} = 10.6 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, asetoksi (H-1)), δ = 4.76 (dd, J_{3,4} = 10.2 Hz, J_{2,3} = 5.3 Hz, 1H, asetoksi (H-3)), δ = 4.49 (dt, J_{3,4} = 10.1 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, klorun bağlı olduğu (H-4)), δ = 4.26 (ddd, J_{1,2} = 10.8 Hz, J_{2,3} = 8.3 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, asetamid (H-2)), δ = 2.12, 2.04, 1.97 (s, 9H, asetat) ve δ = 2.38-1.61 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.5, 171.5, 171.1 (asetat karbonilleri), 74.8, 73.5, 62.9 (asetoksiler), 52.1 (asetamid), 22.7, 22.6, 22.1 (metilenik karbonlar), 21.3, 20.7 (asetat metilleri).

IR (KBr, cm⁻¹): 3360, 3282, 2936, 2863, 1726, 1660, 1543, 1443, 1374, 1243, 1068, 1023, 966, 736.

4.6.35. Azidoalkolepoksit 154'ün Hidrojenasyonu

0.1 g (0.545 mmol) Azidoalkolepoksit **154** 25 ml'lik 2 boyunlu balona alındı. Oda sıcaklığında 10 ml MeOH ve 10 mg Pd-C (%10) ilave edildi. 2 boyunlu balonun boyunlarından birine H₂ balonu diğerine ise vakum musluğu takıldı. Reaksiyon ortamına 4 defa vakum yapıp hidrojen gazı geçirilerek inert edildi. Hidrojen gazı

altında devam eden reaksiyonun 1 saat sonra sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. 84 mg (0.534 mmol, %98 verim) aminoalkolepoksit **168** elde edildi. Aminoalkolepoksit **168** oda sıcaklığında CH_2Cl_2 /hekzandan kristallendirildi. Erime Noktası: 107-108°C. Rf : 0.26 MeOH/ CH_2Cl_2 (15:85).

(1S(R),2R(S),3S(R),8R(S))-2-amino-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-3-ol (168): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.46 (dt, J = 9.6, 4.8, 1H, alkoksi), δ = 2.99 (AB sisteminin A kısmı, dt, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H, epoksit), δ = 2.70 (AB sisteminin B kısmı, dd, J = 8.9, 4.4, 1H, epoksit), δ = 2.50 (t, J = 9.4 Hz, 1H, amino), δ = 2.37 (bs, 3H, -OH ve -NH₂), δ = 2.23 (ddd, J = 13.6, 7.7, 4.3 Hz, 1H, metilenik), δ = 1.77-1.41 (m, 6H), δ = 1.28-1.18 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 72.6 (alkoksi), 59.9, 56.4 (epoksit), 56.3 (amino), 33.1, 27.7, 25.5, 21.0 (metilenik).

IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 3288, 2927, 2865, 1594, 1461, 1068, 1048, 915.

Elementel Analiz: Deneyisel: %C = 61.42; %H = 9.29; %N = 8.67. Teorik: %C = 61.12; %H = 9.62; %N = 8.91.

4.6.36. Azidoalkolepoksit 154'ün HBr(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi

0.2 g (1.09 mmol) Azidoalkolepoksit **154** 25 ml'lik balona alınarak buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 20 ml %40'luk HBr(g)-MeOH çözeltisi ilave edildi ve balonun ağzı kapak ile kapatıldı. Bir saat 0°C'de karışan reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda 0.18 g (0.98 mmol, %90 verim) düzenlenme ürünü **157** elde edildi. Rf : 0.26 etilasetat/hekzan (15:85).

(1R(S),6S(R),7S(R),8S(R))-8-azido-9-oksabisiklo[4.2.1]nonan-7-ol (157): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.47 (dt, J = 7.4, 7.1, 2.8 Hz, 1H, köprü (H-1)), δ = 4.14 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H, azido (H-8)), δ = 4.12-4.09 (m, 1H, alkoksi (H-7)), δ = 4.08-4.04 (m, 1H, köprü (H-6)), δ = 1.96-1.34 (m, 6H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 85.4, 82.8 (köprü karbonları), 79.2 (alkoksi), 71.2 (azido), 32.7, 30.2, 24.8, 24.2 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 3391, 2932, 2867, 2106, 1454, 1320, 1260, 1090, 1053.

4.6.37. Azidoalkoleter 157'nin Asetilasyonu

0.2 g (1.09 mmol) Azidoalkoleter 157 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan azidoalkoleter 157 3 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.21 ml (2.18 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Aynı bir kaptaki 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidoasetateter 171 %95 verimle (0.235 g, 1.04 mmol) elde edildi. Rf : 0.6 etilasetat/hekzan (15:85).

(1R(S),6S(R),7S(R),8R(S))-8-azido-9-oksabisiklo[4.2.1]nonan-7-il asetat (171): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.98 (dd, J = 5.0, 2.6 Hz, 1H, asetoksi (H-7)), δ = 4.56 (t, J = 6.7 Hz, 1H, köprü (H-1)), δ = 4.27 (dd, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H, azido (H-8)), δ = 4.19-4.18 (m, 1H, köprü (H-6)), δ = 2.11 (s, 3H, asetat), δ = 1.98-1.65 (m, 6H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (asetat karbonili), 85.3, 83.6 (köprü karbonları), 79.0 (asetoksi), 67.9 (azido), 32.6, 30.1, 24.4, 23.9 (metilenik), 20.9 (asetat metili).

IR (KBr, cm⁻¹): 2935, 2868, 2108, 1744, 1444, 1369, 1322, 1293, 1243, 1101, 1038, 1019.

4.6.38. Azidoalkoleter 164'ün Hidrojenasyonu

0.1 g (0.545 mmol) azidoalkoleter **157** 25 ml'lik 2 boyunlu balona alındı. Oda sıcaklığında 10 ml MeOH ve 10 mg Pd-C (%10) ilave edildi. 2 boyunlu balonun boyunlarından birine H₂ balonu diğerine ise vakum musluğu takıldı. Reaksiyon ortamına 4 defa vakum yapıp hidrojen gazı geçirilerek inert edildi. Hidrojen gazı altında devam eden reaksiyonun 1 saat sonra sonlandığı belirlendi. Reaksiyon karışımı mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. 80 mg (0.525 mmol, %96 verim) aminoalkoleter **172** elde edildi. R_f : 0.35 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1R(S),6S(R),7S(R),8S(R))-8-amino-9-oksabisiklo[4.2.1]nonan-7-ol (172): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H, köprü), δ = 4.10-4.07 (m, 2H, alkoksi ve köprü), δ = 3.41 (m, 1H, amino), δ = 1.86-1.29 (m, 6H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 85.4, 81.6 (köprü karbonları), 79.0 (alkoksi), 60.9 (amino), 31.8, 28.7, 24.4, 23.7 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3333, 2957, 2928, 1737, 1366, 1227, 1217.

4.6.39. Siklooktenmonoepoksit 100'ün Sentezi

2 g 1,5-Siklooktadien (**137**) 250 ml'lik balona alındı. Balon 0°C'ye soğutularak 50 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. 4.58 g %77'lik *m*-CPBA ve 1.56 g NaHCO₃ ilave edildi. CH₂Cl₂ hacmi toplam 150 ml olacak şekilde 100 ml CH₂Cl₂ daha ilave edildi. Üzerine kurutucu tüp takılıp 0°C'de 90 dakika karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımı üzerine 100 ml 1.5 M NaOH çözeltisi ilave edildi. 15 dakika daha 0°C'de karıştırılan reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı. 4 defa 30 ml'lik CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü. CH₂Cl₂ evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda 2.2 g (17.7 mmol, %95 verim) monoepoksit **100** elde edildi.

(Z)-9-oksabisiklo[6.1.0]non-4-en (100): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.52 (m, 2H, olefinik), δ = 3.02 (m, 2H, epoksit), δ = 2.55-1.90 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 128.7 (olefinik), 56.4 (epoksit), 28.0, 23.5 (metilenik).

4.6.40. Azidoalkol 173'ün Sentezi

1.0 g (8.05 mmol) monoepoksit **100** 20 ml EtOH-su (3:2) karışımında çözüldü. Üzerine 3.14 g (48.32 mmol) NaN₃ ve 0.861 g (16.11 mmol) NH₄Cl ilave edildi ve yağ banyosu 100°C'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonra sonlandığı belirlendi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon çözünüsü uzaklaştırıldı ve 10 ml suda çözüldü. Su fazı etilasetat (4x25 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz 10 ml doygun tuzlu su ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözününün uzaklaştırılmasıyla azidoalkol **173** %92 verimle (1.25 g, 7.48 mmol) elde edildi. R_f : 0.37 (20:80) etilasetat/hekzan.

(1S(R),8S(R),Z)-8-azidosiklookt-4-enol (173): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 5.61 (ddd, J = 7.0, 6.0, 5.8 Hz, 1H, olefinik), δ = 5.56-5.49 (m, 1H, olefinik), δ = 3.72 (ddd, J = 10.4, 6.9, 3.6 Hz, 1H, alkoksi (H-1)), δ = 3.64 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1H, azido (H-8)), δ = 2.50-1.65 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 130.2, 127.4 (olefinik karbonlar), 73.0 (alkoksi karbonu), 66.7 (azido karbonu), 32.3, 29.6, 23.4, 23.0 (metilenik karbonlar).

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

4.6.41. Azidoalkol 173'ün Mezilasyonu

0.2 g (1.20 mmol) Azidoalkol **173** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan azidoalkol **173** 3 ml piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.19 ml (2.39 mmol) MsCl ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 12 saat boyunca +5°C sıcaklıkta karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kaptaki 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika

bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO_3 (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla azidomesil **174** %95 verimle (0.28 g, 1.13 mmol) elde edildi. Rf : 0.4 etilasetat/hekzan (15:85).

(1S(R),8S(R),Z)-8-azidosiklookt-4-en-1-il metansülfonat (174): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.65-5.53 (m, 2H, olefinik (H-4 ve H-5)), δ = 4.76 (ddd, J = 10.0, 6.9, 3.3 Hz, 1H, mezilin bağlı olduğu proton (H-1)), δ = 3.90 (ddd, J = 13.4, 9.4, 3.9 Hz, 1H, azido (H-8)), δ = 3.10 (s, 3H, mezil metili), δ = 2.57-1.74 (m, 8H, metilenik).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 129.2, 127.2 (olefinik karbonlar), 85.1 (mezil grubunun bağlı olduğu karbon), 63.8 (azido karbonu), 38.3, 31.1, 29.2, 23.4 (metilenik karbonları), 23.1 (mezil metili).

IR (KBr, cm^{-1}): 3018, 2941, 2896, 2106, 1485, 1431, 1354, 1263, 1174, 932, 906, 881, 825.

Elementel Analiz: Deneyisel: %C = 43.85; %H = 6.15; %N = 17.51; %S = 12.85. Teorik: %C = 44.07; %H = 6.16; %N = 17.13; %S = 13.07.

4.6.42. Azidomesil 174'ün NaN_3 ile Reaksiyonu

1 g (4.08 mmol) Azidomesil **174** 100 ml'lik balona alındı ve 25 ml DMF içerisinde çözüldü. Üzerine 1.59 g (24.46 mmol) NaN_3 ilave edildi. 100°C 'ye ısıtılan reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 24 saat sonra reaksiyonun bittiği belirlendi. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Üzerine 25 ml su ilave edildi ve etilasetat (4x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuzlu su (2x15 ml) ve 10 ml su ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücüsü uzaklaştırıldı. 0.75 g (3.90 mmol) diazot **138** tek ürün olarak %93 verimle elde edildi. Rf : 0.8 etilasetat/hekzan (15:85).

(5R(S),6S(R),Z)-5,6-diazidosiklookt-1-en (138): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.66 (m, 2H, olefinik (H-1 ve H-2)), δ = 3.81 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 2H, azido (H-5 ve H-6)), δ = 2.60-1.75 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 129.5 (olefinik), 64.4 (azido), 30.2, 22.2 (metilenik).
IR (KBr, cm⁻¹): 3020, 2937, 2868, 2103, 1469, 1436, 1362, 1327, 1259.

4.6.43. Diazid 138'in OsO₄/NMO ile Oksidasyonu

2 g (10.40 mmol) Diazid **138** üzerine 10 ml su ve 12 ml aseton ilave edilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra reaksiyon sıcaklığı 0°C'ye getirilerek üzerine 1,25 g (12.49 mmol) N-metilmorfolin oksit monohidrat (NMO) ilave edildi. Balonun ağzı iyi bir şekilde kapatıldıktan sonra ortamın inert olması için N₂(g) gazı takıldı. Ortam inert olduktan sonra karışım üzerine 26,45 mg (0,10 mmol) OsO₄ ilave edildi. N₂(g) ortamında 2 saat 0°C de 3 gün oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine 5 g florasil, 0,155 g NaHSO₃ ve 20 ml su homojenize edilerek ilave edildi. Karışım 30 dakika karıştırıldıktan sonra 100 ml'lik gauche hunisinden celite (4,5 g) ve bir miktar silikajel üzerinden süzüldü. Celite 3 defa 50 ml'lik aseton ile yıkandı. Süzüntüye 12 N H₂SO₄ ilave edilerek pH=7'ye ayarlandı. Aseton evaporatörde uzaklaştırıldı. Sulu karışımın üzerine 12 N H₂SO₄'ün damla damla ilavesiyle pH=5'e ayarlandı. Daha sonra sulu karışıma etilasetat (5x40 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz %25'lik 15 ml NaCl ile ardından su (3x15 ml) ile yıkandıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2,2 g (9.72 mmol) diazidol **175** %93 verimle elde edildi. Erime Noktası: 95-95.5°C. Rf : 0.74 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1R(S),2S(R),5S(R),6R(S))-5,6-diazidosiklooktan-1,2-diol (175): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.78-3.76 (m, 2H, alkoksi (H-1 ve H-2)), δ = 3.62-3.59 (m, 2H, azido (H-5 ve H-6)), δ = 2.11-1.53 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 72.0 (alkoksi), 62.9 (azido), 26.3, 24.0 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 3375, 2097, 1260, 1046.

HRMS: Deneyisel: 249.1070. Teorik: C₈H₁₄N₆O₂ (M⁺ +Na): 249.11

4.6.44. Diaziddiol 175'in Asetilasyonu

0.2 g (1.09 mmol) Diaziddiol 175 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan karışım 5 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerine 0.21 ml (2.18 mmol) Ac₂O ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kaptaki 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO₃ (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla diaziddiasetat 176 %94 verimle (0.235 g, 1.04 mmol) elde edildi. R_f : 0.43 etilasetat/hekzan (15:85).

(1R(S),2S(R),5S(R),6R(S))-5,6-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (176): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.10-5.00 (m, 2H, asetoksi (H-1 ve H-2)), δ = 3.80-3.73 (m, 2H, azido (H-5 ve H-6)), δ = 2.04 (s, 3H, asetat), δ = 2.20-1.64 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.0 (asetat karbonilleri), 71.9 (asetoksiler), 62.8 (azidolar), 24.6, 24.2 (metilenikler), 20.9 (asetat metilleri).

IR (KBr, cm⁻¹): 2947, 2098, 1737, 1369, 1248, 1047, 1015.

Elementel Analiz: Deneyisel: %C = 46.20; %H = 5.85; %N = 26.97. Teorik: %C = 46.45; %H = 5.85; %N = 27.08.

4.6.45. Diaziddiol 175'in Hidrojenasyonu

0.2 g (0.884 mmol) Diaziddiol 175 bileşiği 50 ml'lik çift boyunlu balona alındı. Oda sıcaklığında 20 ml MeOH içerisinde çözüldü. Daha sonra içerisine %10 oranında 20 mg Pd-C katalizöründen ilave edildi ve balonun boyunları iki adet musluk ile kapatıldı. Musluklardan birine vakum diğeri ise H₂(g) takıldı. Daha sonra balon içerisine vakum yapıp hidrojen gazıyla yıkandı ve bu işlem 4 defa tekrarlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat devam ettikten sonra maviband süzgeç kağıdından süzülde. Çözücü

uzaklaştırıldıktan sonra 0.15 g (0.860 mmol) diaminodiol **139** bileşiği %96 verimle elde edildi. Rf : 0.41 MeOH/CH₂Cl₂ (30:70).

(1R(S),2S(R),5S(R),6R(S))-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (139): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 3.88-3.86 (m, 2H, alkoksi (H-1 ve H-2), δ = 2.93-2.91 (m, 2H, amino (H-5 ve H-6)), δ = 1.97-1.54 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 72.2 (alkoksi), 51.9 (amino), 26.2, 25.9 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 3367, 2963, 2929, 1655, 1468, 1439, 1375, 1035.

4.6.46. Diazidketal 177'nin Sentezi

0.2 g (0.88 mmol) Diaziddiol **175** üzerine 5 ml %40'lik HBr(g)-MeOH ilave edildi. 5 dakika manyetik olarak karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham madde üzerine 5 ml aseton ilave edilerek 10 dk karıştırıldı daha sonra reaksiyon sonlandırılarak BaCO₃ ilave edilerek nötralizasyon gerçekleştirildi. Oluşan tuz süzgeç kağıdından süzildükten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 0.22 g (0.83 mmol, % 93 verim) diazidketal **177** elde edildi. Rf : 0.57. etilasetat/hekzan (15:85).

(3aR(S),6R(S),7S(R),9aS(R))-6,7-diazido-2,2-dimetiloktahidrosiklookta[d][1,3]

dioksol (177): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.07-4.05 (m, 2H, ketalin bağlı olduğu (H-1 ve H-3)), δ = 3.59-3.57 (m, 2H, azido (H-6 ve H-7)), δ = 2.06-1.76 (m, 8H, metilenik), δ = 1.39 (s, 3H, ketal metili), δ = 1.30 (s, 3H, ketal metili).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 106.5 (ketalin kuarternar karbonu), 78.0 (ketalin bağlı olduğu karbon), 64.0 (azido karbonu), 28.8, 27.7 (metilenik karbonlar), 25.2, 24.8 (ketal metilleri).

IR (KBr, cm⁻¹): 2983, 2936, 2097, 1379, 1368, 1256, 1216, 1058.

4.6.47. Diazit 138'in Epoksidasyonu

2 g (10.40 mmol) Diazid **138** 250 ml'lik balona alındı ve 0°C'ye soğutularak 50 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. 3.03 g (13.53 mmol) %77'lik *m*-CPBA ve 0.96 g (11.45 mmol) NaHCO₃ ilave edildi. CH₂Cl₂ hacmi toplam 200 ml olacak şekilde 150 ml CH₂Cl₂ daha ilave edildi. Üzerine kurutucu tüp takılıp karışmaya bırakıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 24 saat sonra sonlandırıldı. Buz banyosunda 0°C'ye soğutulan reaksiyon karışımı üzerine 200 ml 1.5 M NaOH çözeltisi ilave edildi. 45 dakika daha 0°C'de karıştırılıp reaksiyon karışımı ayırma hunisine alındı. 4 defa 30 ml'lik CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaCl ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü. CH₂Cl₂ evaporatörde uzaklaştırıldı. 2.1 g (10.09 mmol) epoksidiazid **178** ve **179** izomerler karışımı %96 verimle elde edildi. Karışım silikajel kolonda 1:9 etilasetat-hekzan yürütücüsü ile saflaştırıldı. Ancak epoksit **179** saf olarak elde edilemedi. R_f : 0.46 etilasetat/hekzan (15:85).

(1R(S),4R(S),5S(R),8S(R))-4,5-diazido-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan (178): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.85-3.82 (m, 2H, azido (H-4 ve H-5)), δ = 2.92 (dt, *J* = 7.4, 4.1 Hz, 2H, epoksit (H-1 ve H-8)), δ = 2.17-1.49 (m, 8H, metilenik).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 64.5 (azido karbonları), 54.2 (epoksit karbonları), 27.5, 22.6 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm⁻¹): 3333, 2938, 2102, 1475, 1459, 1365, 1328, 1255, 979, 932, 888, 844, 790.

4.6.48. Epoksidiazid 178'in Hidrolizi

0.2 g (0.96 mmol) Epoksidiazid **178** 4 ml dioksan:su (3:1) karışımında çözülerek der. H₂SO₄'ün bir damla ilavesi ile 110°C'ye ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 18 saatte tamamlandığı tespit edildi. 18 saat sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutularak BaCO₃ ile nötralize edildi ve çözücü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda 0.21 g (0.93 mmol, %97 verim) diaziddiol **180** tek ürün olarak elde edildi. R_f : 0.74 MeOH/CH₂Cl₂ (15:85).

(1S(R),2S(R),5R(S),6S(R))-5,6-diazidosiklooktan-1,2-diol (180): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.77$ (m, azido, 1H), $\delta = 3.68$ -3.65 (m, azido, 1H), $\delta = 3.50$ (m, alkoksi, 2H) ve $\delta = 2.16$ -1.50 (m'ler dizisi, metilenik, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 75.9$, 74.3 (alkoksi karbonları), 64.3, 61.9 (azido karbonları), 28.8, 27.9, 25.2, 24.8 (metilenik karbonlar).

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 2939, 2879, 2101, 1264, 1050.

Elementel Analiz: Deneyisel: %C = 42.83; %H = 5.54; %N = 37.02. Teorik: %C = 42.85; %H = 5.39; %N = 37.48.

4.6.49. Diaziddiol 180'nin Asetilasyonu

0.2 g (0.884 mmol) Diaziddiol **180** 25 ml'lik balona alındı. Buz banyosunda 0°C 'ye soğutulan diaziddiol **180** 3 ml Piridin içerisinde çözüldü ve 2 mg DMAP ilave edildi. Daha sonra üzerine 0.34 ml (3.54 mmol) Ac_2O ilave edildi. Reaksiyon 0°C 'de başlatılıp 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştıktan sonra reaksiyon karışımına buz ilave edildi. Ayrı bir kapta da 2 N 150 ml HCl çözeltisi hazırlandı ve buz içerisinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra asit çözeltisi ve reaksiyon karışımı ayırma hunisinde birleştirildi. Bu karışım eter (5x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun NaHCO_3 (2x15 ml) ile yıkandıktan sonra 10 ml su ile tekrar yıkandı. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla diaziddiasetat **181** %97 verimle (0.265 g, 0.854 mmol) elde edildi. Rf : 0.37 etilasetat/hekzan (15:85).

(1S(R),2S(R),5R(S),6S(R))-5,6-diazidosiklooktan-1,2-diil diasetat (181): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.99$ -4.95 (m, asetoksi, 1H), $\delta = 4.81$ (t, $J = 8.1$ Hz, asetoksi, 1H), $\delta = 3.77$ -3.75 (m, azido, 2H), $\delta = 1.97$ (s, asetat metilleri, 6H) ve $\delta = 2.08$ -1.63 (m'ler dizisi, metilenik, 8H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2$, 169.9 (asetat karbonilleri), 73.7, 73.6 (asetoksi karbonları), 63.2, 63.0 (azido karbonları), 26.5, 25.8, 24.4, 21.0 (metilenik karbonlar), 20.9, 20.6 (asetat metilleri).

IR (KBr, cm^{-1}): 2943, 2101, 1736, 1443, 1370, 1250, 1037.

4.6.50. Diaziddiol 180'nin Hidrojenasyonu

0.2 g (0.884 mmol) Diaziddiol **180** bileşiği 50 ml'lik çift boyunlu balona alındı. Oda sıcaklığında 20 ml MeOH içerisinde çözüldü. Daha sonra içerisine %10 oranında 20 mg Pd-C katalizöründen ilave edildi ve balonun boyunları iki adet musluk ile kapatıldı. Musluklardan birine vakum diğetine ise H₂(g) takıldı. Daha sonra balon içerisine vakum yapıp hidrojen gazıyla yıkandı ve bu işlem 4 defa tekrarlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat devam ettikten sonra maviband süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra 0.15 g (0.860 mmol) diaminodiol **140** bileşiği %98 verimle elde edildi. R_f : 0.22 (30:70) MeOH/CH₂Cl₂.

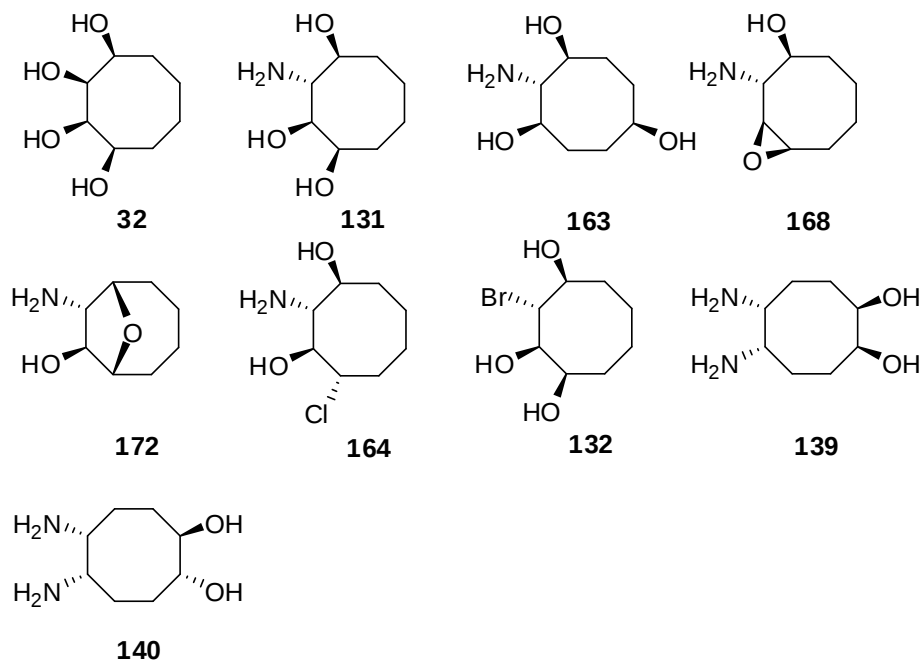
(1S(R),2S(R),5R(S),6S(R))-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (140): ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 3.48 (t, *J* = 8.9 Hz, alkoksi, 1H), δ = 3.32 (dt, *J* = 9.4, 9.2, 3.8 Hz, alkoksi, 1H), δ = 2.93 (dt, *J* = 10.8, 3.2 Hz, amino, 1H), δ = 2.79 (ddd, *J* = 8.8, 5.8, 2.7 Hz, amino, 1H) ve δ = 1.92-1.31 (m'ler dizisi, metilenik, 8H).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 76.6, 74.3 (alkoksi), 54.1, 49.4 (amino), 28.8, 28.0, 27.4, 27.1 (metilenik).

IR (KBr, cm⁻¹): 3345, 2963, 2934, 1641, 1462, 1432, 1374, 1040.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)’den çıkılarak literatürde henüz bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren siklitollerden (1R(S),2R(S),3S(R),4S(R))-siklooktan-1,2,3,4-tetraol (**32**), (1R(S),2S(R),3R(S),4S(R))-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**131**), (1R(S),2R(S),3S(R),6R(S))-2-aminosiklooktan-1,3,6-triol (**163**), (1S(R),2R(S),3S(R),8R(S))-2-amino-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-3-ol (**168**), (1R(S),6S(R),7S(R),8S(R))-8-amino-9-oksabisiklo[4.2.1] nonan-7-ol (**172**), (1S(R),2R(S),3S(R),4S(R))-2-amino-4-klorosiklooktan-1,3-diol (**164**) ve (1R(S),2R(S),3R(S),4S(R))-3-bromosiklooktan-1,2,4-triol (**132**)’ nin sentezleri gerçekleştirildi. Ayrıca *cis,cis*-1,5-siklooktadien (**137**)’den çıkılarak da hedef moleküllerden ve literatürde henüz bilinmeyen (1R(S),2S(R),5S(R),6R(S))-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (**139**) ve (1S(R),2S(R),5R(S),6S(R))-5,6-diamino siklooktan-1,2-diol (**140**) sentezlendi.



Çalışmanın ilk kısmında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)’in fotooksjenasyonu sonucu endoperoksit **107** elde edildi. Endoperoksit **107**’nin *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucu epoksiperoksit **141** tek ürün olarak elde edildi. Epoksiperoksit **141**’in hidrojenasyonu ile

elde edilen epoksidol **143**'ün NaN_3 ile reaksiyonu sonucu hedeflenen azidotriol **145** ve azidotriol **146**'nın hidrojenasyonu sonucunda hedeflenen (1,2,4/3)-3-aminosiklooktantriol (**131**) sentezlendi.

Epoksidol **143**'ün %40'lık HBr(g)/MeOH çözeltisiyle metanolizi sonucu literatürde bilinmeyen bromtriol **132** ve bunun da $\text{Ac}_2\text{O/Piridin}$ içerisinde asetilasyonu sonucu bromtriasetat **146** elde edildi. Bromtriol **132**'den aminotriol **133**'e ulaşabilmek amacıyla kuru NH_3 ve NaN_3 ile reaksiyona sokuldu. Ancak her ikisinde de epoksidol **143** ve **147** karışımı elde edildi. Bu nedenle bromtriol önce ketaline daha sonra asetatına dönüştürülerek NaN_3 ile reaksiyona sokuldu, fakat reaksiyon gerçekleşmedi. Hedeflenen (1,2,3,4)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triol (**133**) sentezlenemedi. Bromtriasetat **146**'dan hedeflenen (1,2,3,4)-siklooktan-1,2,3,4-tetrol (**32**)'yi sentezleyebilmek amacıyla AgClO_4 ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün AcCl ile asetillenerek tetraasetat **151** elde edildi. Tetraasetat **151**'in asetat grupları uzaklaştırılarak (1,2,3,4)-siklooktan-1,2,3,4-tetrol (**32**) sentezlendi.

Çalışmanın ikinci kısmında *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**105**)'in *m*-CPBA ile kontrollü epoksidasyonu sonucu monoepoksit **134** elde edildi. Monoepoksit **134**'ün NaN_3 ile reaksiyonu sonucunda azidoalkol **153** elde edildi. Azidoalkol **153**'ün *m*-CPBA ile epoksidasyonu sonucu azidoalkolepoksit **154** bileşiği tek ürün olarak elde edildi. Azidoalkolepoksit **154**'ün DMF içerisinde BnBr/NaH ile yapılan benzilasyonundan elde edilen azidobenzilepoksit **155**, dioksan/su karışımı içerisinde derişik H_2SO_4 katalizörlüğünde hidroliz edildi. Hidroliz sonucunda beklenen izomer karışımının yanı sıra düzenleme ürünü **157**'nin de oluştuğu belirlendi. Bu nedenle asetoliz reaksiyonu yapıldı. Azidobenzilepoksit **155**'in derişik H_2SO_4 katalizörlüğünde Ac_2O içerisinde yapılan asetoliz reaksiyonu sonucunda da azidobenzildiasetat izomer karışımı elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı. Azidobenzildiasetat izomer karışımını saflaştırmak amacıyla önce %20'lik HCl(g)/MeOH çözeltisi ile metanoliz edildi, ancak azidobenzildioli izomer karışımı kromatografik yöntemlerle yine saflaştırılamadı. Daha sonra azidobenzildioli izomer karışımı *p*-nitrobenzoilklorür/piridin ile benzoatına çevrilerek azidobenzildibenzoat izomer

karışımı **159** elde edildi, ancak bu karışım da kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı. Bu nedenle azidobenzildiöl izomer karışımı BCl_3 ile reaksiyona sokularak benzil grubu uzaklaştırıldı ve elde edilen azidotriöl karışımı silikajel kolondan saflaştırıldı. Azidotriöl **160**'ın yapısı hem azidotriöl hem de azidotriasetat formunda alınan NMR spekturumları ile aydınlatılamadı. Yapı azidotriasetatın single kristal X-Ray analizi sonucunda belirlendi. Azidotriöl **145** ve **160**'ın hidrojenasyonu (1,2,4/3)-3-aminosiklooktan-1,2,4-triöl (**131**) ve (1,3,6/2)-2-aminosiklooktan-1,3,6-triöl (**163**) elde edildi.

Azidoalkolepoksit **154**'den ilgili aminoklordiöl elde etmek amacıyla **154** %40'luk $\text{HCl(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi ile metanoliz edildi. Ancak beklenen azidoklordiöl **165**'in yanı sıra düzenlenme ürünü **157**'nin de oluştuğu gözlemlendi. Düzenlenme ürününün oluşumunu engellemek amacıyla azidoalkolepoksit **154** %60'luk $\text{HCl(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi ile tekrar metanoliz edildiğinde azidoklordiöl **165** tek ürün olarak elde edildi. Azidoklordiöl **165**'deki azido grubunun hidrojenasyonla indirgenmesi sonucunda hedeflenen (1,3/2,4)-2-amino-4-klorosiklooktan-1,3-diöl (**164**) sentezlendi.

Azidoalkolepoksit **154**'ün hidrojenasyonu ile yine yeni bir siklitöl olan aminoalkolepoksit **168** elde edildi. Azidoalkolepoksit **154**'ün %40'luk $\text{HBr(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisiyle metanolizinden elde edilen azidoalkoleter **157**'nin hidrojenasyonu ile da ilgili aminoalkol eter bileşiği **172** elde edildi.

Çalışmanın üçüncü kısmında, *cis,cis*-1,5-siklooktadien **137**'nin *m*-CPBA ile kontrollü epoksidasyonu sonucu elde edilen monoepoksit **100**'ün NaN_3 ile reaksiyonu sonucunda öncü bileşik azidoalkol **173** sentezlendi. Azidoalkol **173**'ün $\text{MsCl}/\text{Piridin}$ ile mezilasyonundan elde edilen azidomesil **174**'ün DMF içerisinde NaN_3 ile yapılan yer değiştirme reaksiyonu sonucu ilgili diazid **138** sentezlendi. Diazid **138**'deki çift bağın OsO_4/NMO ile oksidasyonundan diaziddiöl **175** tek ürün olarak elde edildi. Diaziddiöl **175**'in hidrojenasyonu ile indirgenmesi sonucunda literatürde henüz bilinmeyen (1,2/5,6)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diöl (**139**) sentezlendi. Diazid **138**'deki çift bağın *m*-CPBA ile epoksidasyonundan da epoksidiazid **178** ve **179** izomer karışımı elde

edildi, ancak yan ürün **179** izole edilemedi. Epoksidadiazid **178**'in asit katalize hidrolizinin ardından hidrojenasyonu sonucunda (2,5,6/1)-5,6-diaminosiklooktan-1,2-diol (**140**) elde edildi.

KAYNAKLAR

- Adam, W., Balcı, M., **1979**. Cyclic Peroxides .90. Photo-Oxygenation Of 1,3,5-Cycloheptatriene - Transformations Of Endoperoxides. *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 7542.
- Adam, W., Balcı, M., **1980**. Total synthesis of (+/-)-fortamine and (+/-)-2-deoxyfortamine. *Tetrahedron*, 36, 833.
- Anderson, L., **1972**, The Cyclitols in The Carbonhydrates:Chemistry and Biochemistry, *Academic Press.*, London, 519.
- 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.*, 19-20, 1567-1570.
- Angyal, S.J., McHungh, D. J., **1955**, cis-Inositol, 1,3,5-Triaxially Substituted Cyclohexane Derivative *Chem. Ind. (London)*, 947.
- Angyal, S.J., McHungh, D. J., **1957**, Cyclitols. VI. Hydrogenation of hexahydroxybenzene *J. Chem. Soc.*, 3682.
- 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.
- Aubury, M. J., Cazin, B., Duprat, F., **1989**, Chemical Sources of Singlet Oxygen .3. Peroxidation of Water-Soluble Singlet Oxygen Carriers With The Hydrogen-Peroxide Molybdate System *J. Org. Chem.*, 54, 726.
- Balcı, M., **1981**, Bicyclic Endoperoxides and Synthetic Applications. *Chem. Rev.*, 81, 91-97.
- Balcı, M., **1982**, Doğa Bilim Dergisi, A6(3), 247.
- Balcı, M., **1982**, Doğa Tr. *J. Chem.*, 6(3), 147.
- Balcı, M., **1997**, Synthesis of conduritols and related compounds. *Pure Appl. Chem.*, 69, 97.
- Balcı, M., **2008**, Singlet Oksijen. Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları, Türkiye Bilimler Akademisi. Ankara, 386-402.
- Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **1989**, Conduritols and Related, Compounds. *Tetrahedron*, 46, 3715.
- Balcı, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **1990**, Conduritol and Related Compounds, *Tetrahedron*, 46, 3715-3742.
- Baran A., Balci M., Aydın G., Savran T., Aktaş F., **2013**, Stereoselective syntheses of racemic quercitols and bromoquercitols starting from cyclohexa-1,4-diene: *gala-*, *epi-*, *muco-*, and *neo-quercitol*, *Org. Biomol. Chem.*, 11, 1511.

- Berridge, M. J., Irvine, R. F., **1989**, Inositol Phosphates And Cell Signaling *Nature* (London), 341, 197.
- Ble'Riot, Y., Giroult, A., Mallet, J.M., Rodriguez, E., Vogelb, P., **2002**. Synthesis of seven- and eight-membered carbasugar analogs via ring-closing metathesis and their inhibitory activities toward glycosidases. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 2553–2565.
- Brown, S.,M., Hudlicky, T., **1993**, The use of arene-cis-diols in synthesis, *Organic Synthesis: Theory and Applications*, 2, 113-76.
- Budavari, S., Ed., **1989**, Retrospective And Prospectives - A Brief Look At The Evolution Of The Merck Index Over 100 Years And A Preview of Future-Plans *The Merck Index*, 788(4883).
- Cavanagh, K. T., Fischer, R. A., Legler, G., Herchen, M., Jones, M. Z., Julich, E., Sevell-Alger, R. P., Sinnoth, M. L., Wilkinson, F. E., **1985**, Goat Liver- β -Mannosidase, Molecular Properties, Inhibition and Inactivation of the Lysosomal and Nonlysosomal Forms, *Enzymc.*, 34, 75.
- Cavdar H., Saracoglu N., **2008**, Synthesis of New β -Hydroxy Nitrate Esters as Potential Glycomimetics or Vasodilators, *Eur. J. Org. Chem.*, 4615–4621.
- Cehretien, F., Chapluer, Y., **1984**, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1268.
- Chini, M., Crotti, P., Macchio, F., **1990**, Efficient Metal Salt Catalyzed Azidolysis of Epoxides With Sodium Azide in Acetonitrile, *Tetrahedron Lett.*, 31, 5641.
- Corey, E. J., Mehotra, N. M., Khan, A. U., **1986**, Generation of 1-Delta-G O-2 From Triethylsilane and Ozone *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2472.
- Crandall, J. K.; Appar, M., **1968**. Base-Promoted Isomerizations of Epoxides. *Organic Reactions* (Hoboken, NJ, United States), 29.
- Datema, R., Romero, P. A., Legler, G., Schwarz, 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., Schwarz, 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., Siklootantetrol ve Türevlerinin Sentezi İçin Alternatif Yöntemler Geliştirme, (Yüksek Lisans Tezi), Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi, Erzurum, **2010**.
- Ferrel, J. E., Loew, G. H., **1979**, Mechanistic studies of Arene Oxide and Diol Epoxide Rearrangement and Hydrolysis Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1385.
- Ganem, B., Schulte, G. R., **1982**, The Structure of Ferrudiol a highly oxidized constituent of uvaria Ferruginca, *Tetrahedron Lett.*, 23, 283.
- Gartiser, T., Selve, C., Delpvech, J.J., **1989**, Reduction, O'Azides En Amines Par Le Formiate D2Amonium Par (Transfert D'Hydrogene Catalyse), *Tetrahedron Lett.*, 24, 1609.
- Godber, L. M., Walker, R. D, Stein, G. E., Hauptman, J. G., Derksen, F. J., **1995**, *Am. J. Vet. Res.*, 56(5), 613.
- Goksu, S., Secen, H., Sutbeyaz, Y., **2002**, One-pot and stereospecific synthesis of *cis*-1,2-diazides via Mitsunobu reaction of epoxides, 16, 2373-2378.
- Göksu, S., Ozalp, C., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Saripinar, E., **2004**. Double Mitsunobu Reactions of *cis*-Cycloalk-2-ene-1,4-diols and 3,4-Epoxy cycloalkenes: 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, 5485-5488.
- Gravier-Pelletier, C., Andriuzzi, O., Le Merrer, Y., **2002**, Efficient route to optically pure polyfunctionalized cyclooctanes. *Tetrahedron Lett.*, 43, 245-248.
- Gültekin, M.S., Çelik, M., Balci, M. **2004**, Cyclitols: Conduritols and related compounds. *Current Org. Chem.*, 8, 1159.
- 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(17), 2651-2654.
- Hudlicky, T., Gonzalez, D., Gibson, D. T., **1999**, Enzymatic dihydroxylation of aromatics in enantioselective synthesis: Expanding asymmetric methodology, *Aldrichim Acta*, 32, 35-62.
- Hudlicky, T., Luna, H., Price, J. D., Rulin, F. **1990**, Microbial oxidation of chloroaromatic in the enantiodivergent synthesis of pyrrolizidine alkaloids trihydroxyheliotridanes. *J. Org. Chem.*, 55, 4683.
- Inhorn, R. C., Bansal, V. S., Marjerus, P. W., **1987**, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 84, 2170.
- Kawazoe, K., Furusho, Y., Nakanishi, S., Takata, T., **2001**, On the Stereoselectivity in bisdihydroxylation of 1,5-Cyclooctadiene with osmium tetroxide. *Synth. Commun.*, 31(14), 2107-2112.
- Kelebekli L., Kara Y., Balci M., **2005**, Stereospecific synthesis of a new class of compounds: bis-homoconduritol-A, -D, and -F, *Carbohydr. Res.*, 340, 1940-1948.
- Kindl, H., Hoffman-Ostenhof, O., **1966**, Untersuchungen Über Die Biosynthese der Cyclite- XIII Vorkommen und Biosynthese Von Cycliten in Asclepiadaceae, *Pytochem.*, 1091.
- Knapp, S., Sebastian, S. M., Ramonathan, H., **1983**, Total synthesis (+/-)-fortamine and (+/-)-2-deoxyfortamine. *J. Org. Chem.*, 48, 4786.
- Kübler, K., **1908**, *Arch. Pharm.*, 346, 620.
- McCasland, G. E., **1965**, Chemical and physical studies of cyclitols containing four or five hydroxyl groups, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 20, 11.
- McCasland, G. E., Futura, S., Bartuska, V., **1963**, Cyclitol stereochemistry. XV. Synthesis of eight new halodeoxyinositols. Configurations of chloro, bromo, and iodo derivatives of cyclohexanepentol, *J. Org. Chem.*, 28, 2096.
- McCasland, G. E., Futura, 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.
- McCasland, G.E., Furst, A., Futura, S., **1964**, *J. Org. Chem.*, 29, 724.
- McCasland, G.E., Horswill, E. C., **1953**, Debromination of inositol Bromohydrins synthesis of scylloguercital and D,L-Vibo quercitol, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4020.

- Mehta, G., Pallavi, K., **2002**, From hydrocarbons to polyols. Cyclooctatetraene to novel cyclooctitols. *Chem. Commun.*, 2828-2829.
- Mehta, G., Sen, S., Pallavi, K., **2007**, *Acta Crystallogr.*, Sect. C63, o726-o728.
- 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(3), 137-46.
- Nahorski, S. R., Potter, B. V. L., **1989**, Molecular recognition of inositol polyphosphates by intracellular receptors and metabolic enzymes, *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 139.
- Nakajima, M., Hasegawa, A., Kurukowa, T., **1965**, Synthese von Desoxinosadiaminen, *Ann. Chem.*, 689, 229.
- Nakajima, M., Kurihara, N., **1961**, Synthese der Desoxinosite und Bromdesoxinosite, *Chem. Ber.*, 94, 515.
- Narciso M. Garrido, Magda Blanco, Imanol F. Cascón, David Díez, Victor M. Vicente, Francisca Sanz, Julio G. Urones, **2008**, Asymmetric synthesis of (1S,2R)-2-aminocyclooctanecarboxylic acid, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 2895-2900.
- Posternak, T., **1932**, The configuration of *d*-quercitol, *Helv. Chim. Acta*, 15, 948.
- Posternak, T., **1941**, Cyclitol series. V. An inosose prepared by biochemical means, *Helv. Chim. Acta*, 24, 1045.
- Posternak, T., **1950**, Cyclitol series. XII. The configuration of viburnitol, *Helv. Chim. Acta*, 33, 350.
- Posternak, T., **1950**, Cyclitol series. XIV. Nitrous deamination of aminocyclitols. Synthesis of *d*-viburnitol and new total synthesis of *meso*-inositol, *Helv. Chim. Acta*, 33, 1597.
- Posternak, T., **1965**, Research on the Biochemistry of Cyclitols. IX. Contribution to the Study of the Metabolism of *Ms*-Inositol in the Rat., *Helv. Chim. Acta*, 48, 280.
- 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.
- Power, F. B., Tutin, F., **1904**, A counterclockwise modification of the Quercite [machine translation], *J. Chem. Soc.*, 85, 624.
- Prinzbach, H., Wesswly, V., Fritz, H., **1976**, *Tetrahedron Lett.*, 2765.
- Putney, J. W., Takemura, H., Hugles, A. R., Horstman, P. A., Thastrup, O., **1989**, *Monogr.*, FASEB, 3, 1899.
- Rolla, F., **1982**, Sodium Borohydride Reactions Under phase transfer Conditions : Reduction of Azides to Amines, *J. Org. Chem.*, 47, 4327.
- 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-*protoQ* and DL-*gala*-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. Commun.*, 27(13), 2223-2234.

- Seçen, H., Balci, M., Gultekin, S., Sütbeyaz, Y., **1994**, Stereospecific synthesis of conduramine-F4 and conduritol-F (Leucanthevitol), *Synth. Commun.*, 24, 2103.
- Seçen, H., Gultekin, M.S., Sütbeyaz, Y., Balci, M., **1993**, A short and convenient synthesis of Toxocarol via 1,3-cyclohexadiene (A naturally occurring compound). *Turk. J. Chem.*, 17, 108-113.
- Seçen, H., Salamcı, E., Sütbeyaz, Y., Balci, M., **1993**, An Efficient and Stereospecific Synthesis of Proto-Quercitol, *Synlett.*, 8, 609-610.
- Seewald, J. M., Aksoy, İ. A., Powis, G., Fuaq, H. A., **1990**, Synthesis of D-3-deoxy-myoinositol 1,4,5-trisphosphate and its effect on Ca_2^+ release in NIH 3T3 cells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1638.
- Seitz, B., Kühlmeyer, B., Weller, T., Meier, W., Ludin, C., Prinzbach, H., **1989**. Aminoglycoside antibiotics-enantiomerically pure sannamine building. *Chem. Ber.*, 122, 1749.
- Sengul M.E., Menzek A., Sahin E., Arik M., Saracoglu N., **2008**, Synthesis of cyclopropane-annulated conduritol derivatives: norcaran-2,3,4,5-tetraols, *Tetrahedron*, 64 , 7289–7294.
- Sheradsky, T., Patai, S., **1971**, The Chemistry of Azido group, *Interscience*, New York.
- Shoolery, J. N, Johnson, L. F, Futura, S, McCasland, G. E., **1961**, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4243.
- Silber, A. M., Candura, N. A., Damonte, E. B., **1993**, The effects of oligosaccharide trimming inhibitors on glycoprotein expression and infectivity of Junin virus, *FEMS Microbiol. Lett.*, 109(1), 39-43.
- Suami, T., Ogawa, S., Uchino, H., Funaki, Y., **1975**, *J. Org. Chem.*, 40(4), 456.
- Torro, N. J., **1978**, "Modern Molecular Photochemistry", *Benjamin-Cummings Publishings Company, Inc.*, 579, New York.
- Trudel, G. C., Herscovics, A., Holland, P. C., **1988**, Inhibition of myoblast fusion by bromoconduritol, *BioChem. Cell Biol.*, 66(10), 1119-1125.
- Umezawa, S., **1974**, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 30, 111.
- Wang, H., **1998**. RNA $\pm$ Aminoglycoside Interactions: Design, Synthesis, and Binding of Amino-aminoglycosides to RNA. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37.
- Wang, W., Zhang, Y., Zhou, H., Blerot, Y., Sinay, P., **2001**, Synthesis of Several Members of a New Family of Carbasugars: The Cyclooctane Mimetics. *Eur. J. Org. Chem.*, 1053-1059.
- Wasserman, H. H., Ives, L. J., **1980**, *Tetrahedron*, 37, 1825.
- Wöber, G., Hoffmann-Ostenhof, O., **1966**, Untersuchungen Über die Biosynthese der Cyclite in *Chlorella fusca*, *Monatsh. Chem.*, 100, 369.
- Yang, C. Y., Chen, M. C., Peter, C., **1984**. Chemistry of Benzene Anthracene Cyclodimers. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 7310.
- Zeying, Z., Mingzhe, Z., **1987**, Crystal and Molecular structure of Natural Product Toxocarol, *J. Struct. Chem.*, 6, 2, 128.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında İstanbul'un Üsküdar ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2005 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünde 5 yıl öğrenim gördükten sonra 2010 yılında mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında öğrenimine devam etmektedir.