

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METİL-SÜBSTİTÜE METOKSİ KONDURİTOLLERİN
SENTEZİ

DİLEK KAPLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2015

TEZ ONAY

Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Dilek KAPLAN tarafından hazırlanan ve Doç. Dr. Latif KELEBEKLİ danışmanlığında yürütülen "Metil-Sübstitüe Metoksi Konduritollerin Sentezi" adlı bu tez, jürimiz tarafından 01/ 10/ 2015 tarihinde oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Latif KELEBEKLİ

Başkan : Prof. Dr. Halil KÜTÜK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi

İmza: 

Üye : Doç. Dr. Latif KELEBEKLİ
Ordu Üniversitesi

İmza: 

Üye : Doç. Dr. Emine BAĞDATLI
Ordu Üniversitesi

İmza: 

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 02.12./2015 tarih ve 2015/418 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

12/12/2015
Enstitü Müdürü
Doç. Dr. Kürşat KÖRKMAZ



TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

İmza

Dilek KAPLAN



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

ÖZET

METİL-SÜBSTİTÜE METOKSİ KONDURİTOLLERİN SENTEZİ

Dilek KAPLAN

Ordu Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, 2015

Yüksek Lisans Tezi, 65s.

Danışman: Doç. Dr. Latif KELEBEKLİ

Bu çalışma, 2-metilbenzo-1,4-kinondan çıkarak biyolojik aktiflik gösterebilecek metil-dimetoksi konduritol ve metil-monometoksi konduritol bileşiklerinin sentezlerini kapsamaktadır.

2-Metilbenzo-1,4-kinonun brominasyon reaksiyonu ve akabinde karbonil gruplarının NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu dioldibrom elde edildi. Dioldibromun CH_3ONa reaksiyonu sonucu metil-dimetoksi konduritol sentezlendi ve bu bileşiğin asetilasyonu sonucu metil-dimetoksi diasetat elde edildi. Ayrıca, metil-diol dibromun asetilasyonu, ardından LiOH ile reaksiyonundan monoepoksi bileşiği elde edildi. Epoksit bileşiğinin CBr_4 ile sulu ortamda reaksiyonu sonucu oluşan ürünün piridin varlığında Ac_2O ile asetatlanması monobrom triasetatı verdi. Monobrom triasetatın CH_3ONa ile reaksiyonu sonucu metil-monometoksi konduritol bileşiği sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Konduritol, Metil-metoksi konduritol, Metil-konduritol B

ABSTRACT

SYNTHESIS of METHYL-SUBSTITUTED METHOXY-CONDURITOLS

Dilek KAPLAN

University of Ordu

Institute for Graduate Studies in Science and Technology

Department of Chemistry, 2015

MSc. Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ

This study comprises syntheses of potentially biological active methyl-dimethoxy conduritol and methyl-monomethoxy conduritol starting from 2-methylbenzo-1,4-quinone.

Bromination of 2-methylbenzo-1,4-quinone, followed by the reduction of the carbonyl groups with NaBH₄ to give dioldibromo. Methyl-dimethoxy conduritol was synthesized from reaction of dioldibromo with CH₃ONa and followed by acetylation with Ac₂O-Pyridine obtained methyl-dimethoxy diacetate. On the other hand, acetylation of methyl-dioldibromo and followed by the reaction with LiOH gave monoepoxide compound. On the other hand, the reaction of compound epoxide with CBr₄, followed by acetylation with Ac₂O-Pyridine to give monobromo triacetate. Methyl-monomethoxy conduritol was synthesized by hydrolysis of monobromo-triacetate with CH₃ONa in MeOH. The structures of all synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods.

Key Words: Conduritol, Methyl-methoxy conduritol, Methyl-conduritol B

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP 2014/406) tarafından desteklenmiş olup Ordu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen bu kurumlara teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimlerinden faydalandığım, tezimin yazımında büyük bir emekle ve titizlikle yol gösteren saygı değer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Latif KELEBEKLİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren, bu bölümü daha da çok sevdiren ve üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkür ederim. Kıymetli fikirlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Emine BAĞDATLI, Sayın Yrd. Doç. Dr. Aliye GEDİZ ERTÜRK ve Sayın Dr. Kadir AKSU'ya, depo sorumlusu Sayın İlhan Talha İRENDE'ye laboratuvar çalışmalarımında her türlü yardımı sağlayan değerli arkadaşlarım Kübra ÖZTÜRK, Meryem GENÇ, Belde ÖMÜR ve Gizem AŞCI'ya teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dilek KAPLAN
2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
EK LİSTESİ	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Konduritol.....	1
1.2. Gabosinler.....	2
1.3. Pericosin.....	4
1.4. İnositol.....	5
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	6
3. MATERYAL ve YÖNTEM	16
3.1. (5RS, 6RS) -5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-dion (61)'in Sentezi.....	16
3.2. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol (62)'nin Sentezi.....	16
3.3. (1R,2R,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diol (63)'ün Sentezi...	17
3.4. (1S,2S,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat (64)'ün Sentezi	19
3.5. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat (65)'in Sentezi.....	20
3.6. (1R,2S,3R,6R)-2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hep-4-en-3-ol (66)'nın Sentezi.....	22
3.7. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol (67)'nin Sentezi.....	23
3.8. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat (68)'in Sentezi.....	24
3.8.1. 1.Yöntem.....	25

3.8.2.	2.Yöntem.....	26
3.8.3.	3.Yöntem.....	26
3.9.	6-Metoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2,3-triol (70)'in Sentezi.....	27
4.	ARAŞTIRMA BULGULARI	29
4.1.	Saflaştırma.....	29
4.2.	Kromotografik Ayırmalar.....	29
4.2.1.	Kolon Kromatografisi.....	29
4.2.2.	İnce Tabaka Kromatografisi.....	29
4.3.	Spektrumlar.....	29
4.3.1.	¹ H-NMR Spektrumları.....	29
4.3.2.	¹³ C-NMR Spektrumları.....	29
4.3.3.	IR Spektrumu.....	29
4.4.	Deneyleler.....	29
4.4.1.	5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-dion (61)'in Sentezi.....	30
4.4.2.	5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol (62)'nin Sentezi.....	30
4.4.3.	3,6-Dimetoksi-2-metilsiklohek-4-en-1,2-diol (63)'ün Sentezi.....	31
4.4.4.	3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat (64)'ün Sentezi.....	32
4.4.5.	5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat (65)'in Sentezi.....	33
4.4.6.	2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hep-4-en-3-ol (66)'nin Sentezi.....	34
4.4.7.	3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol (67)'nin Sentezi.....	35
4.4.8.	3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat (68)'in Sentezi.....	35
4.4.8.1.	66 Bileşinden 68 bileşinin Sentezi.....	36
4.4.9.	6-Metoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2,3-triol (70)'in Sentezi.....	37
4.4.10.	2-Brom-5-metil-1,4-fenil diasetat (69)'un Sentezi.....	37
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	39
6.	KAYNAKLAR.....	42
	EKLER.....	44
	ÖZGEÇMİŞ.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.	Konduritol izomerleri.....	1
Şekil 1.2.	Gabosin izomerleri.....	3
Şekil 1.3.	Pericosin izomerleri.....	4
Şekil 1.4.	Bazı inositol ve türleri.....	5
Şekil 2.1.	Gabosin A sentezi.....	6
Şekil 2.2.	10 ve 11 Numaralı bileşiklerin sentezi.....	7
Şekil 2.3.	10. Bileşikten Gabosin N 14'ün sentezi.....	7
Şekil 2.4.	4-Epi Gabosin B'nin sentezi.....	8
Şekil 2.5.	Gabosin K sentezi.....	9
Şekil 2.6.	Karboşeker türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.7.	(+)-Pericosine B sentezi.....	11
Şekil 2.8.	Liriodendritol sentezi.....	12
Şekil 2.9.	Pericosine A (46) ve Pericosin D (47)'nin sentezi.....	13
Şekil 2.10.	Brom-enon sentezi.....	14
Şekil 2.11.	Brom-konduritol-C sentezi.....	14
Şekil 3.1.	60 Bileşiğinin brominasyon reaksiyonu.....	16
Şekil 3.2.	Karbonil gruplarının indirgenme reaksiyonu.....	16
Şekil 3.3.	Dibrom diol 62'nin metoksilasyonu.....	18
Şekil 3.4.	Bileşik 63'ün asetilasyon reaksiyonu.....	19
Şekil 3.5.	Bileşik 62'nin asetilasyon reaksiyonu.....	21
Şekil 3.6.	Epoksit 66'nın sentezi.....	22
Şekil 3.7.	Epoksit 66'nın açılma reaksiyonu.....	23
Şekil 3.8.	Triasetat brom 68'in sentezi.....	24
Şekil 3.9.	2-Brom-5-metil-1,4-fenil diasetat 69'un sentezi.....	26
Şekil 3.10.	68 Bileşiğinin hidrolizi.....	28
Şekil 5.1.	63 ve 64 Bileşiklerinin sentezi.....	39
Şekil 5.2.	Metil-monometoksi triol 70 bileşiğinin sentezi.....	40
Şekil 5.3.	Bileşik 65'in aromatikleşme reaksiyonu.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ac ₂ O	: Asetik anhidrit
AcOH	: Asetik asit
AcOK	: Potasyum asetat
CB ₄	: Karbontetra bromür
CH ₃ ONa	: Sodyum metoksit
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dt	: Dubletin tripleti
Eter	: Dietileter
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared
LiOH	: Lityum hidroksit
m	: Multiplet
<i>m</i> CPBA	: <i>meta</i> -klorperbenzoik asid
MeOH	: Metanol
mL	: mililitre
Na ₂ SO ₄	: Sodyum sülfat
NaBH ₄	: Sodyumborhidrür
NaHCO ₃	: Sodyumbikarbonat
NH ₄ Cl	: Amonyum klorür
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
ppm	: Milyonda bir kısım
s	: Singlet
t	: Triplet

TBDPS : *tert*-Bütildifenilsilil

TFA : Trifloraasetik asit

EK LİSTESİ

<u>EK No</u>		<u>Sayfa</u>
EK 1.	(1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol 62 'nin 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	44
EK 2.	(1R,2R,3R,6R)- 3,6- Dimetoksi-2-metilsiklohek-4-en-1,2-diol 63 'ün 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	45
EK 3.	(1S,2S,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2diasetat 64 'ün 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	46
EK 4.	(1R, 4R, 5S, 6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat 65 'in 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	47
EK 5.	(1R,2S,3R,6R)-2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hep-4-en-3-ol 66 'nın 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	48
EK 6.	(1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol 67 'nin 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	49
EK 7.	(1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat 68 'in 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	50
EK 8.	2-Brom-5-metil-1,4-fenil diasetat 69 'un 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	51
EK 9.	(1S,2R,3S,6S)-6-Metoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2,3-triol 70 'in 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C-NMR spektrumları.....	52

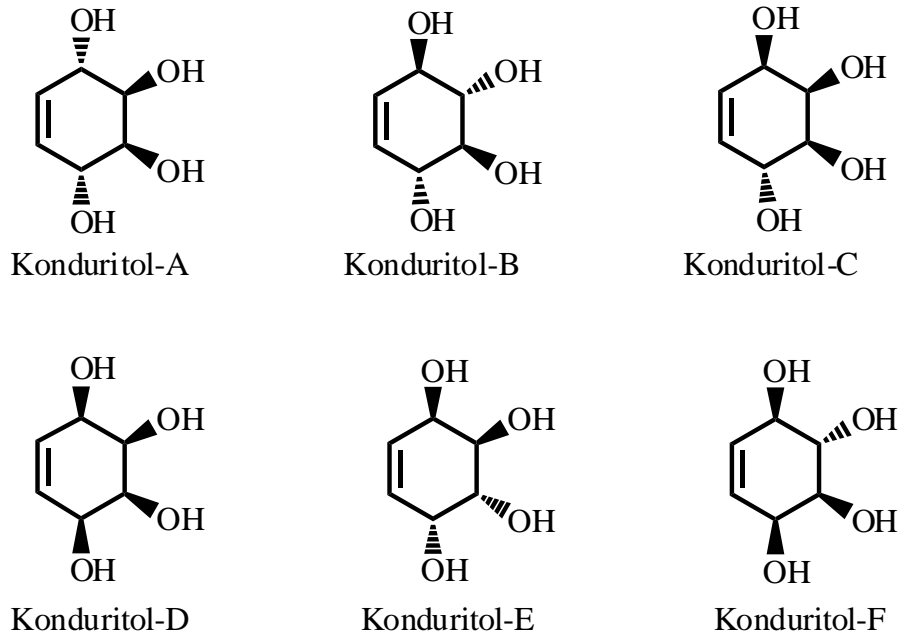
1. GİRİŞ

1.1. Konduritol

Konduritoller gerek sentetik açıdan gerekse göstermiş olduğu biyolojik aktivitelerinden dolayı biyologların ve kimyagerlerin ilgisini çekmektedir.

Konduritol epoksitler ve amino konduritoller, HIV virüsünü ve glikozidaz enzimlerini inhibe etmektedir. Bazı konduritol türevleri insan vücudunda insulin salınımını kontrol etmektedir. Ayrıca, bazı konduritol türevlerinin de pancratistatine, licoridine ve aminoglikosit antibiyotiklerinin sentezinde ara kademe olarak kullanıldığı bilinmektedir. Oligosakkarit oluşumunda görev yapan enzim aktivitelerini engellediklerinden dolayı bazı konduritol türevlerinin kemoterapide de kullanım alanı bulmaktadır. Glikosiz enzimlerini inhibe eden konduritoller ise diabet, kanser ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Kılbaş ve Balcı, 2011).

Siklohekzen halkası üzerinde dört hidroksil grubu bulunduran siklitol türevlerine konduritol denilmektedir (Worawalai ve ark., 2012). İlk olarak 1908 yılında, Kübler tarafından *Marsdenia Condurango* adlı asma türü bir bitkinin kabuklarından izole edilmiştir.



Şekil 1.1. Konduritol İzomerleri

Konduritolde dört tane stereojenik karbon atomu olması nedeniyle konduritollerin altı farklı stereoizomerinin olduğu bilinmektedir. Bunların ikisi mezo-bileşikler olan konduritol A ve konduritol D iken diğerleri ise dört çift enantiomer olan konduritol B, C, E ve F dir. Bu bileşiklerden konduritol A ve konduritol F doğada bol miktarda bulunmaktadır.

Konduritol bileşiklerinin yapısında çift bağ bulunması, onların kolaylıkla katılma reaksiyonu vererek başka fonksiyonel gruplara dönüşmesini sağlar. Örneğin, inositol ve inositol türevleri kolaylıkla sentezlenebilir.

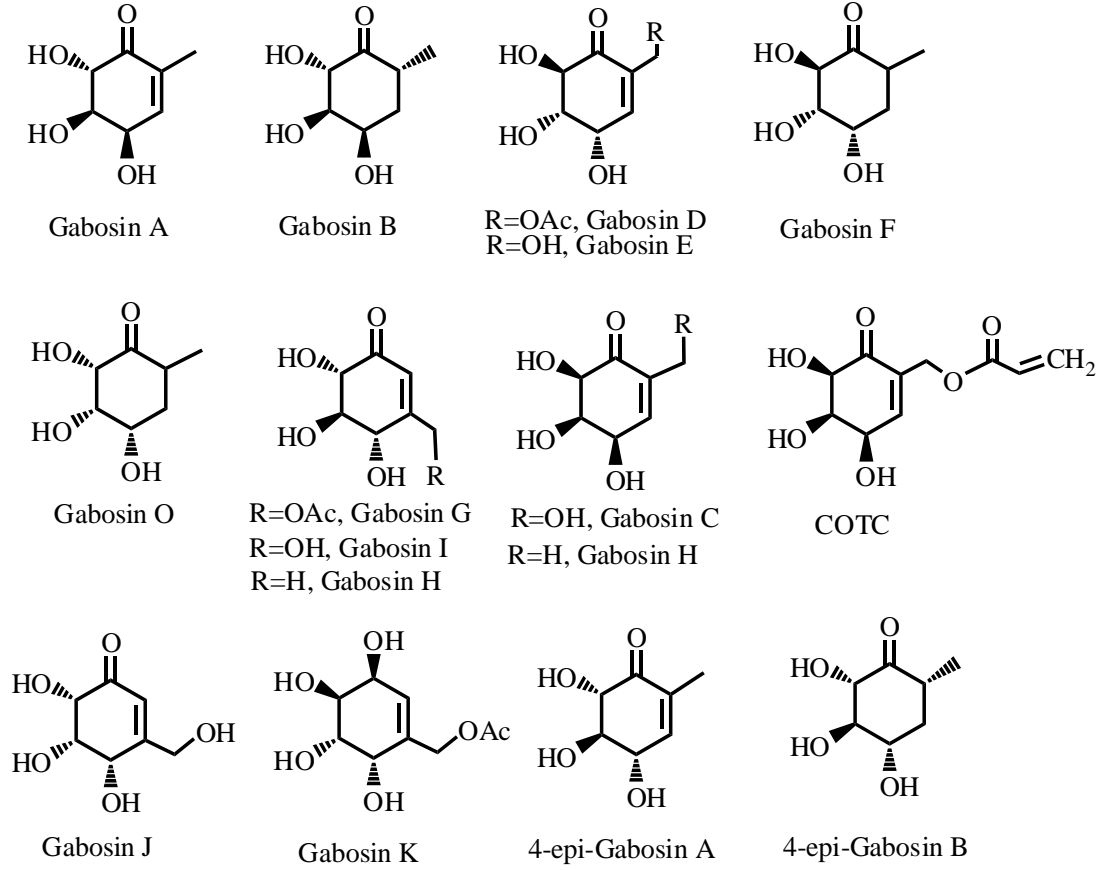
Konduritol A- F organik sentezlerde yararlı ara maddelerdir, epoksit ve bazı türevleri geri dönüşümsüz bir inhibitör olarak görev yaparlar. Konduritollerin yanı sıra halokonduritoller de son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Bunlar α -glukosidaz inhibitörlerinin aktif bölgesine yöneliktir, örneğin brom-konduritoller AIDS araştırmalarında kullanılan bir moleküldür. Bazı araştırma grupları, aromatik bileşiklerin mikrobiyal oksidasyonunda kullanılabilen *cis*-sikloheksa-3,5-dien-1,2-diol'ü başlangıç maddesi olarak kullanarak halo-süstitüe konduritol sentezini gerçekleştirmişlerdir (Balcı ve ark., 2009).

1.2. Gabosinler

Gabosinler karboşekerlerin bir sınıfı olup 1974 yılında *Streptomyces* suşlarından izole edilmişlerdir. Bu bileşikler, siklik monosakkaritte karbon atomu yerine halkaya oksijen atomu bağlandığından dolayı, keto karbomoil şekerler olarak da adlandırılır (Kumar ve Prasad, 2011).

Gabosinlerin antibiyotik, antikanser ve DNA bağlama gibi biyolojik aktivite göstermeleri bu doğal ürünlere yoğun ilgi uyandırmaktadır (Shaw ve ark., 2011). 1974 yılında *Streptomrces Filipenses* kültür sıvısından izole edilen gabosin C, KD16-U1 antibiyotiği ile aynı olduğu belirlenmiştir (Tatsuta ve ark., 1974). Ardından kronik ester olarak bilinen, *Streptomyces griseosporeus* kültür sıvısından izole edilen -COTC'nin, inhibitör etkisinin olduğu tespit edilmiştir (Babu ve ark., 2014).

Gabosinler basit yapısı, güçlü biyolojik etkisi nedeniyle sentetik açıdan son yıllarda büyük ilgi uyandırmaktadır. Bazı araştırma grupları, gabosinler ve epimerlerinin toplam sentezi üzerine yoğun çalışmalar yapmaktadırlar (Kumar, 2010).

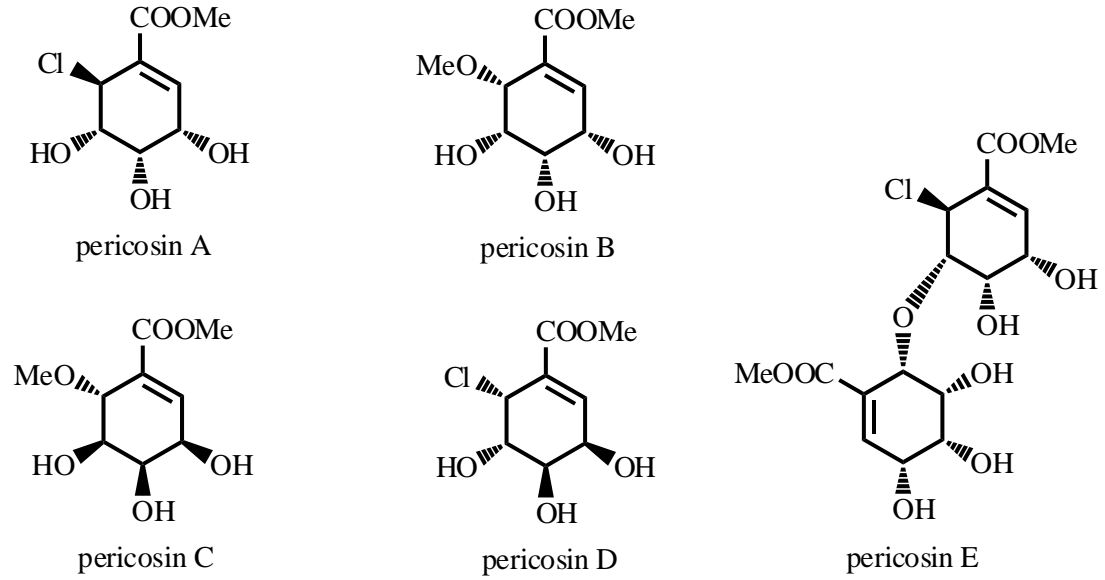


Şekil 1.2. Gabosin İzomerleri

Şu ana kadar, Thiericke ve Zeeck tarafından toplam 14 farklı gabosin bileşiği belirlenmiş ve bunların mutlak konfigürasyonu gabosin **A-F**, **I**, **L**, **N** ve **O** olarak belirlenmiştir. Gabosin ailesi içinde, gabosin **B**, **F** ve **O**, doymuş sikloheksanon yapısına sahipken diğerleri doymamış sikloheksanon yapısına sahiptir. Gabosin **C**'nin mutlak konfigürasyonunu Tatsuta ve ark., (1974), Gabosin **B**'nin mutlak konfigürasyonu ise Müller ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir (Shaw ve ark., 2011).

1.3. Pericosin

Karboşekerler, halkadaki oksijenin metilen grubu ile yer değiştirmesiyle monosakkaritlerin taklidi olup, glikosidaz inhibitör etkisi göstermesi sebebiyle biyologların ve kimyagerlerin oldukça ilgisini çekmektedir. Glikosidaz enzimler biyolojik proseslerde yer almaktadır ve bunların inhibisyonu, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı karboşeker türevleri doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Bir karboşeker türevi olan pericosinler, ilk olarak *Periconia byssoides-N133* mantarından, pericosin **A-E** (1-5) ise deniz tavşanından izole edilmiştir (MuniRaju ve ark., 2012). Pericosinler yüksek oksijenli siklohekzenoid sınıfı doğal ürünlerdir (Reddy ve ark., 2012).



Şekil 1.3. Pericosin İzomerleri

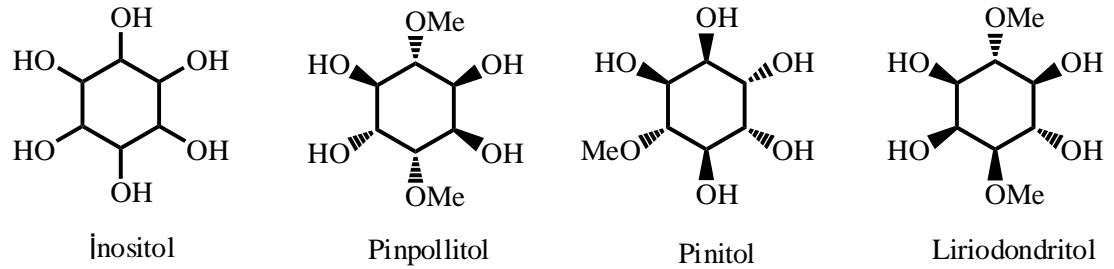
Bu bileşikler, P388 lenfosit lösemi hücreleri, farelerde P388 hücreleri ve insan kanser hücre çizgilerinin büyümesini inhibe etmesi, antitümör etkinliğine karşı sitotoksidite göstermesi gibi ilginç biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle pericosin **A-D** sentezi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarında başlangıç maddesi olarak şikimik veya kinik asit kullanılmıştır. Şikimik asit ve kinik asit, pahalı ve zor bulunan maddelerdir. Bu nedenle bu doğal ürünlerin sentezinde, kinik asit ve şikimik asite bağımlı olmayan yollar tercih edilmektedir (MuniRaju ve ark., 2012).

1.4. İnositol

İnositol ilk kez 1850 yılında Scherer tarafından bulunmuştur ve kas adele şekeri olarak tanımlanmıştır. İnositolün kapalı formülü glikozun kapalı formülüyle aynı olmasına rağmen ($C_6H_{12}O_6$), kimyasal yapısı farklıdır (San, 1978).

İnositoller ve türevleri kimyasal ve biyolojik açıdan oldukça önemli yapıya sahiptir. İnositollerin, *myo*-, *neo*-, *D-chiro*-, *L-chiro*-, *scyllo*-, *cis*-, *allo*-, *epi*- ve *muco*- olmak üzere toplam dokuz izomeri bulunmaktadır. Sikloheksan heksol yapısında olan inositollerin, fosforillenmiş veya metillenmiş formlarında bulunmaktadır (Kelebekli, 2007). İnositol izomerleri arasında *myo*-inositol doğada en yaygın bulunandır. *Scyllo*-, *neo*-, *D-chiro*- ve *muko*-inositol doğada bulunan izomerlerdir.

Diğer dört inositol izomerleri ise, sentetik inositollerdir (Miranda-Molina ve ark., 2012). Doğal ürün olan ve biyolojik aktiviteye sahip olan inositollerin, hayvanlarda fosforillenmiş yapıda olduğu bulunmuştur (Kelebekli, 2007).



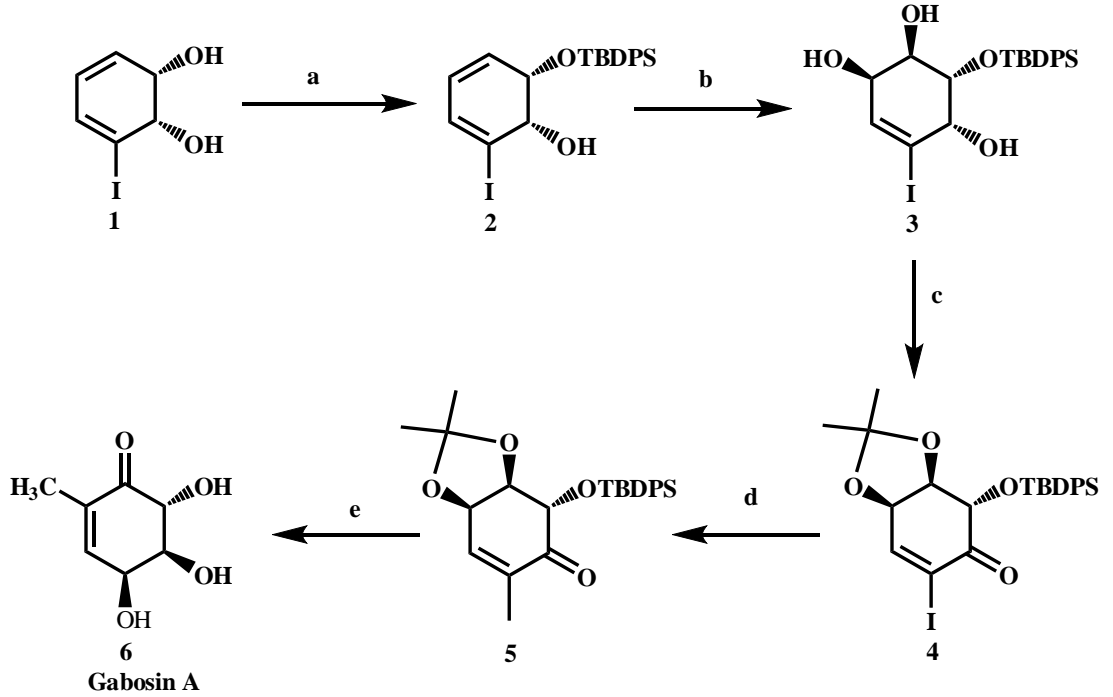
Şekil 1.4. Bazı inositol ve türleri

İnositollerin, glikosidaz inhibisyonu, hücreler arası iletişim ve fosfat depolama gibi biyolojik aktivitelerinin olması, onları oldukça önemli moleküller haline getirmiştir. *Scyllo*-inositol'ün Alzheimer hastalığının tedavisinde, *bis*-homo inositollerin HIV enfeksiyonu ve diyabet hastalığının tedavisinde kullanıldığı rapor edilmektedir (Bekarlar, 2011). Ayrıca, doğal inositoller, bazı bitkilerin yapılarında, mikroorganizmalarda, insan ve hayvan dokularında, memelilerin kalp kasında ve iskelet kaslarında bulunduğu bilinmektedir (San, 1978).

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

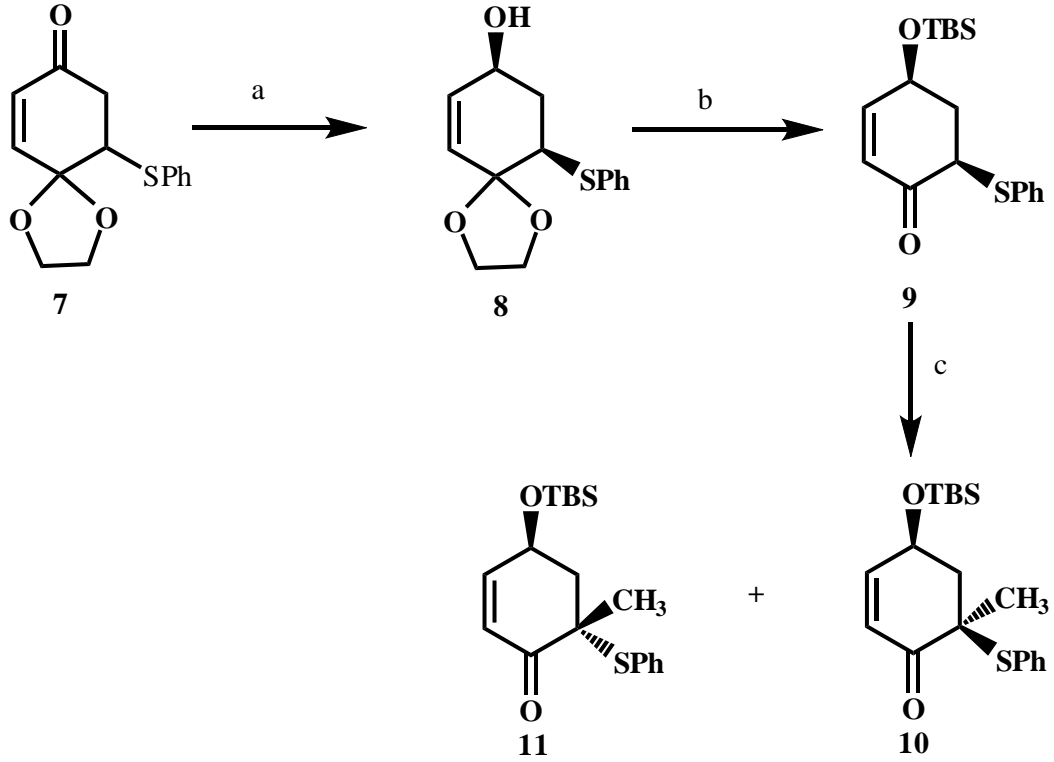
Konduritol, gabosin, pericosin ve inositoller birer karboşeker türevleridir. Bu kısımda yeni bir konduritol türevi olan metil-süstitüe metoksi konduritollerin ilk sentezini çalıştık.

Banwel ve ark., (2001), gabosin A'nın sentezi için başlangıç maddesi olarak *cis*-1,2-dihidrokatkol kullandı. TBDPS ile yapıdaki dihidroksil gruplarının seçici olarak korunması sonucu **2** bileşiğini elde etmişlerdir. Ardından çift bağların, OsO₄ ile seçici olarak hidrosilasyonu ile triol bileşiğini elde etmişlerdir. Alkolün oksitlenmesinin ardından 1,2-diollerin korunması ile iodoenon bileşiğini sentezlemişlerdir. İdoenon bileşiğinin demir varlığında metil magnezyum klorür (III) ile reaksiyonu ve ardından ketalin hidrolizi ile Gabosin A'yı sentezlemişlerdir.



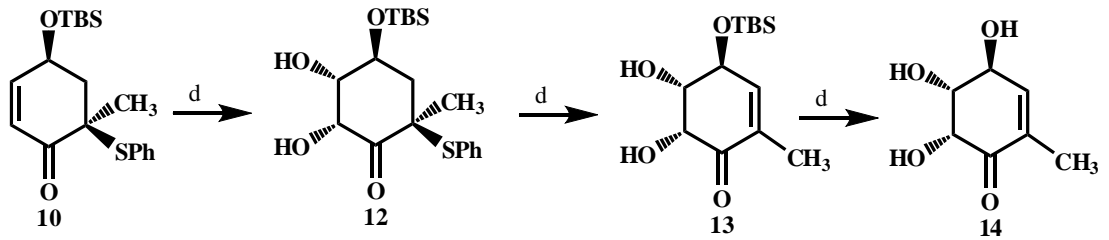
Şekil 2.1. Gabosin A sentezi. (a) TBDPSCl, imidazole, DCM; (b) OsO₄, NMO, aseton-su; (c) 1, 2,2-dimetoksiopropan, p-TsOH sonra Et₃N; 2.okzalil klorür, DMSO, -78°C, sonra Et₃N; (d) MeMgCl, FeCl₃; (10 mol %),NMP, THF, 0°C; (e) HCl (2 M sulu LiOH çözeltisi), metanol, 18°C, sonra (Me₂N)₃S⁺F₂SiMe₃⁻, THF.

Alibes ve ark., (2006), epi-gabosin N sentezi için, ilk olarak NaBH₄ ile karbonil grubunu indirgeyerek alil alkol elde etmiştir.



Şekil 2.2. 10 ve 11 Numaralı bileşiklerin sentezi. a) NaBH_4 , DCM/MeOH; (b) 1. TBSCl, İmidazol, DCM; 2. Montmorillonite K 10, DCM; (c) *t*-BuOK, THF, Metil iyodür.

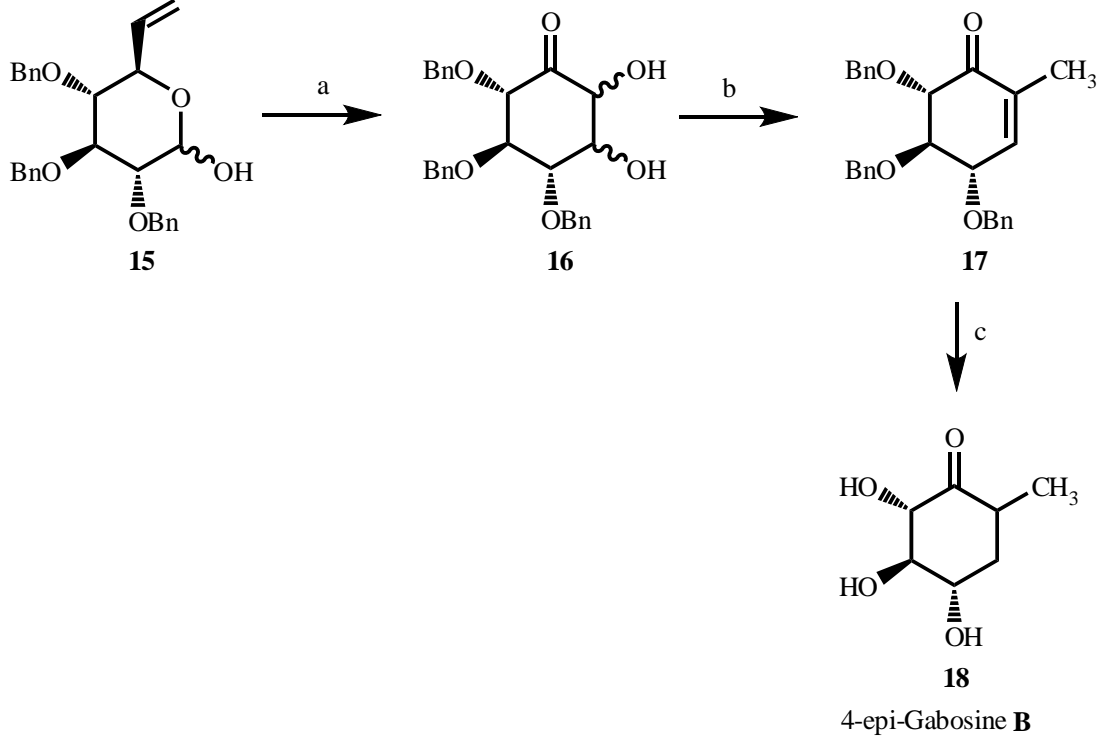
Ardından hidroksil grubu *tert*-bütilsilyl klorür (TBSCl) ile korunması ve metil iyodür varlığında potasyum *tert*-bütoksit ile reaksiyonu sonucu yapıya metil grupları *cis* ve *trans* olarak bağlanmıştır.



Şekil 2.3. 10 Bileşiğinden epi-Gabosin N 14'ün sentezi. (d) OsO_4 , NMO, aseton- H_2O ; (e) 1. *m*-CPBA, CHCl_3 , 0°C ; 2. CHCl_3 , reflüks; 3. TFA, CHCl_3 ; (f) TBAF, THF.

Elde edilen enon bileşiğinin, OsO_4 ile muamelesi sonucu diol elde edilmiştir. Ardından sülfürün oksidasyonu ve sililden arındırma işleminden sonra epi-gabosin N sentezi gerçekleştirilmiştir.

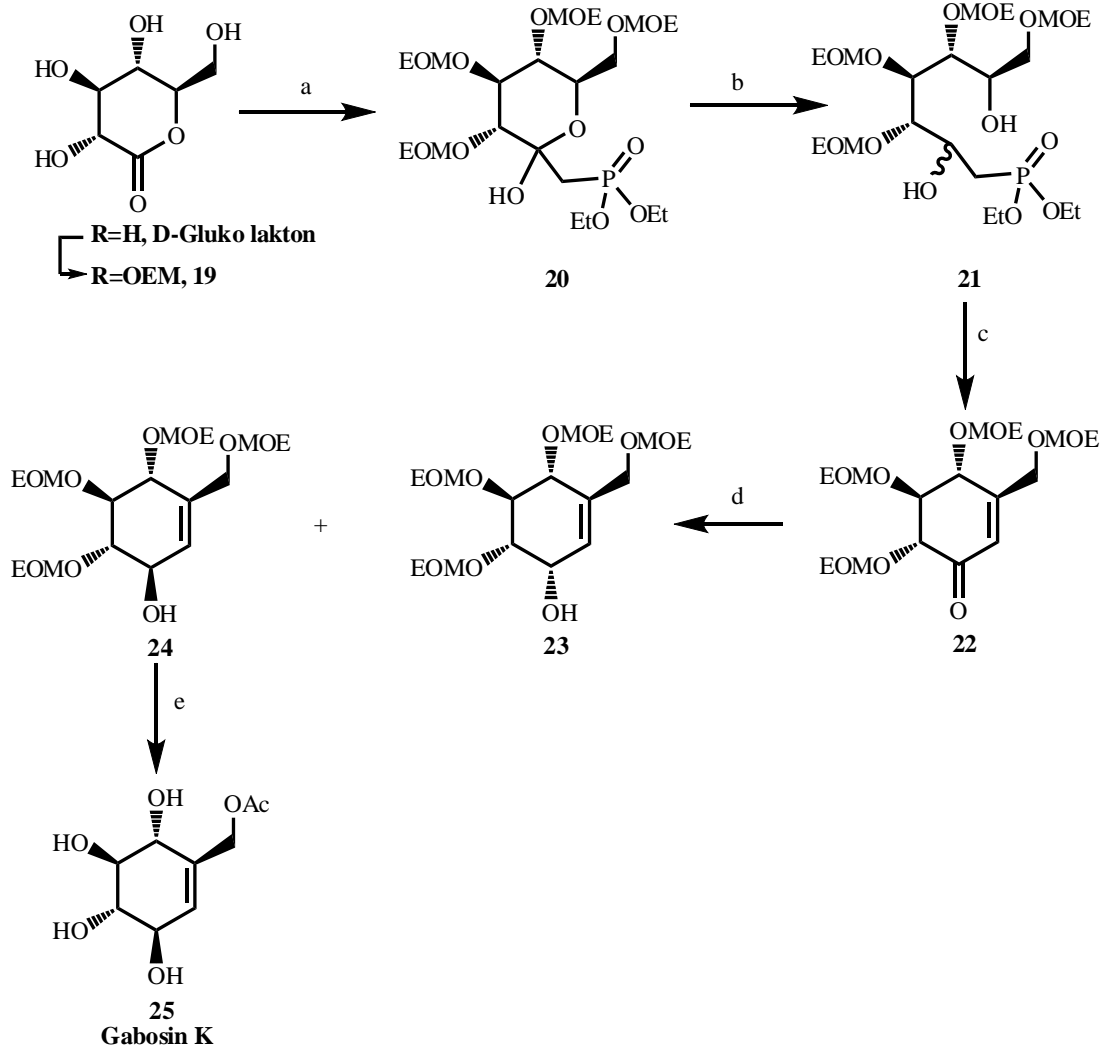
Gree ve ark., (2012), yapmış olduğu bir çalışmada, 4-epi-gabosin B sentezi için D-glikozdan çıkarak demir katalizli molekül içi aldolizasyon reaksiyonu ile vinil piranoz **15** başlangıç maddesini elde etmişlerdir.



Şekil 2.4. 4-epi Gabosin **B**'nin sentezi. (a) $\text{Fe}(\text{CO})_5$, hv: THF; (b) MsCl, Et_3N , DCM; (c) H_2 , Pd/C, Etanol.

D-glikozdan türetilen vinil piranoz, %10 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ varlığında ışınlama yapılarak sikloheksanon **16** bileşiğini sentezlemişlerdir. Ardından metilasyon yapılarak hidroksil grubu yapıdan uzaklaştırılarak, alken **17** bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Elde edile alkene hidrojenasyon uygulanarak 4-epi gabosin B **18** bileşiğini sentezlenmişlerdir.

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yapısında asetoksi grubu olan Gabosin K'nın sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5). D-gluko-laktonun EOMCl ile reaksiyonu sonucu **19** bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra **19** bileşiğini lityum dimetil metilfosfonoat ile reaksiyona tabi tutarak laktol **20** bileşiğini elde etmişlerdir. **20** bileşiğinin NaBH_4 ile reaksiyonu ardından **21** bileşiğinin oksidasyonu ile enon **22** bileşiğini sentezlemişlerdir.

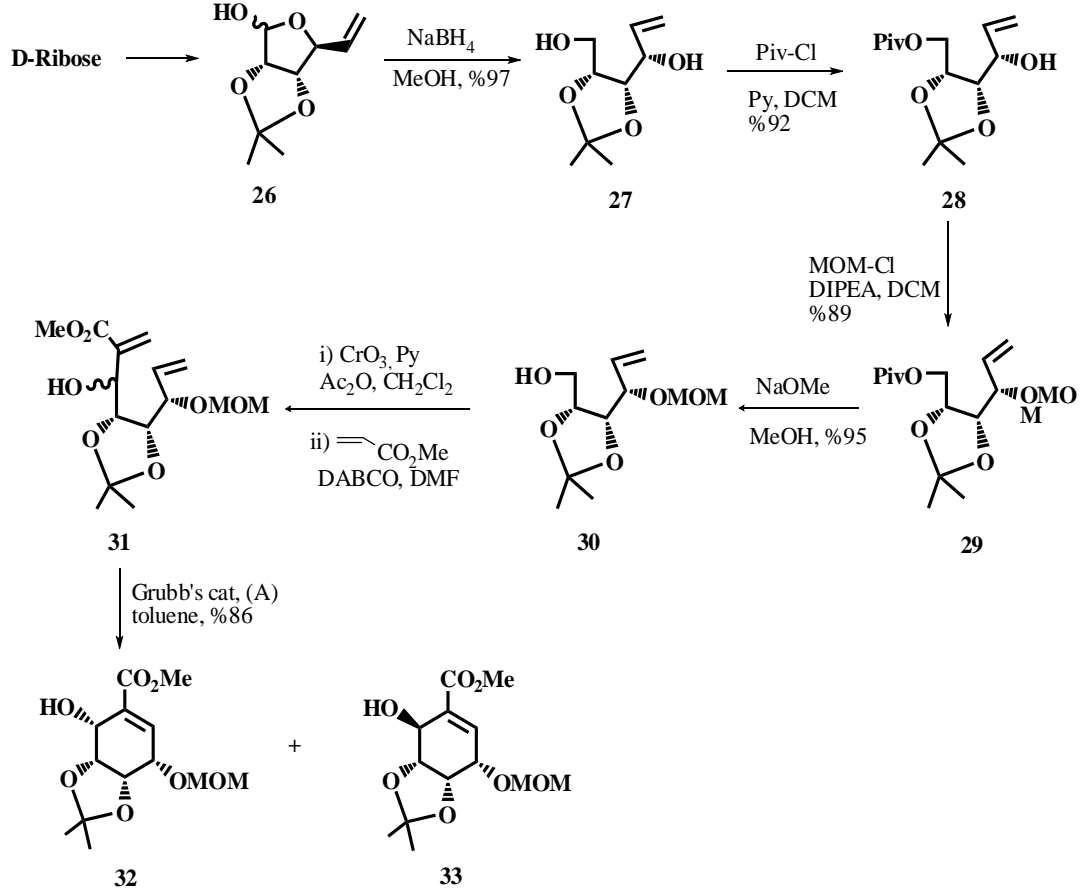


Şekil 2.5. Gabosin K Sentezi. (a) $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{Li}$, THF, -78°C , 15 dk. ,% 95; (b) NaBH_4 , MeOH, % 96; (c) (1) TFAA, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C , (2) Et_3N , -78°C to r.t. , % 80; (d) (1) K-Selectride, -78°C , (2) NaBH_4 , MeOH, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, % 82; (e) (1) TFA, H_2O , % 89, (2) AcCl , 2,4,6-collidine, CH_2Cl_2 , -30°C , % 80.

Elde edilen enon **22**'nin indirgenmesiyle alkol karşımı **23** ve **24** bileşiklerini elde etmişlerdir. **24**'ün hidrolizi ardından asetilasyonu ile Gabosin K'nın sentezini gerçekleştirmişlerdir (Cheng ve Shing, 2011).

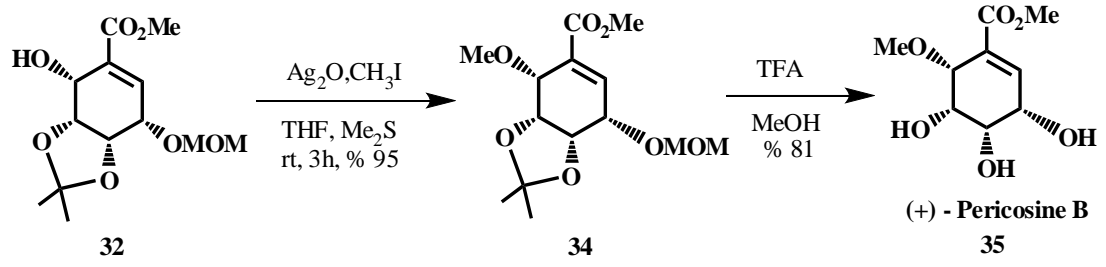
Reddy ve ark., (2012), pericosin **B**'nin sentezi için *D*-ribozu başlangıç maddesi olarak seçmişlerdir. Bu bileşikten çıkararak sentezlenen hemiasetatın, NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu diol bileşiği **27**'yi sentezlemişlerdir. Elde edilen diol, piridin varlığında pivolil klorürle reaksiyonu sonucu seçici olarak birincil alkolün korunması ile **28** elde etmişlerdir. *N,N*-diizopropiletilamin (DIPEA) varlığında klorometil metil eter (MOM-Cl) ve MOM eter ile ikincil hidroksil grubunu da korumayı

başarmışlardır. Ardından CH_3ONa ile pivolil grubunun seçici olarak hidrolizi ile primer alkol sentezlenmiş ve asetik anhidrit içinde CrO_3/py ile oksidasyonunu çalışarak aldehit **31**'i elde etmişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Karboşeker Türevlerinin Sentezi

Elde edilen bileşiğe, grup katalizörü uygulanarak halka kapanması sonucu oluşan ürünlerin birbirlerinin diastereomeri olduğunu spektroskopik yöntemlerle belirlemişlerdir.

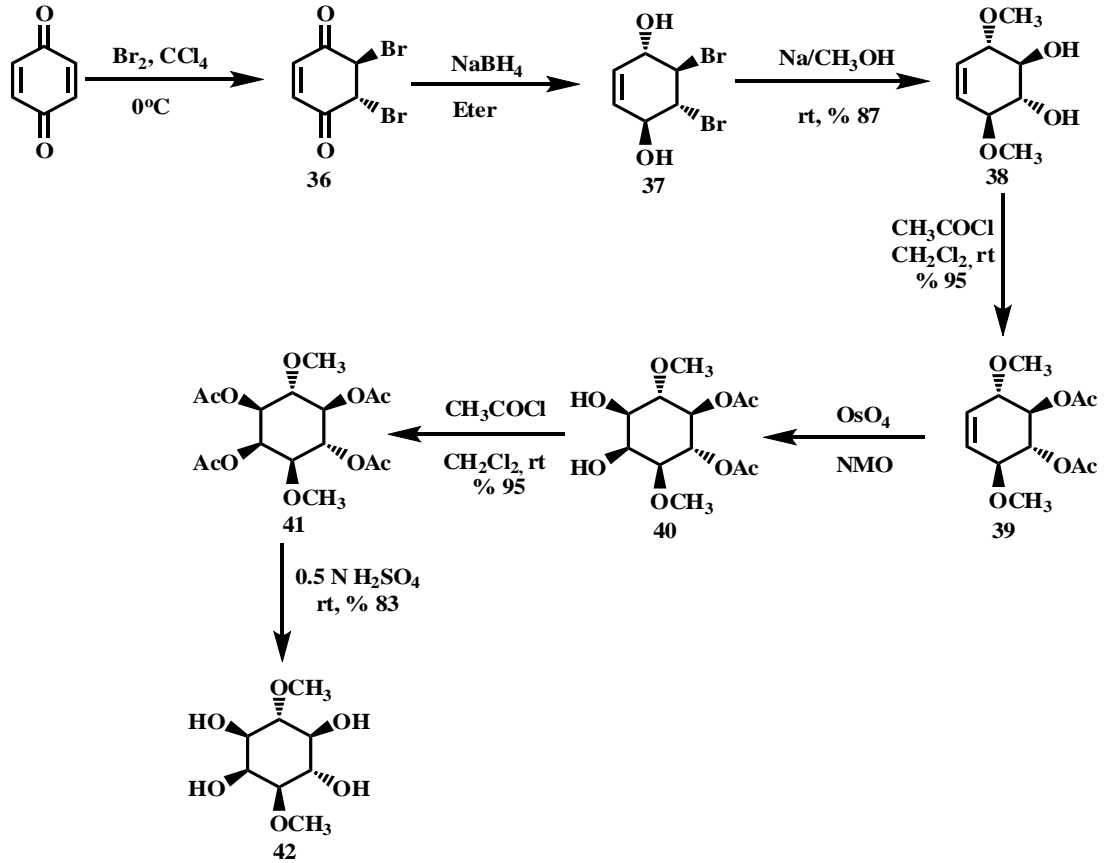


Şekil 2.7. (+)-Pericosin B sentezi

Diastereoizomerlerden **32**'yi kullanarak Ag₂O varlığında CH₃I ile reaksiyonu sonucu metilasyon ürünü **33**'ü elde etmişlerdir. Ardından MeOH içerisinde TFA verilerek *cis*-hidroksi ester yapısındaki (+)-pericosine B'yi % 81 verimle sentezlemişlerdir (Şekil 2.7).

Son yıllarda Kelebekli (2007), *p*-benzokinondan çıkarak, 1,4-di-O-metil-*myo*-inositol (liriodendritol)'ün stereospesifik sentezini gerçekleştirmiştir. Bunun için, *p*-benzokinonun brominasyon reaksiyonuna takiben NaBH₄ ile ketonların indirgenmesi sonucu alilik diolü elde edilmiştir. Diol **37** bileşiği, metanol içerisinde CH₃ONa ile reaksiyonu sonucu konduritol B türevi olan, dimetoksi diol bileşiği **38**'i sentezlenmiştir (Şekil 2.8).

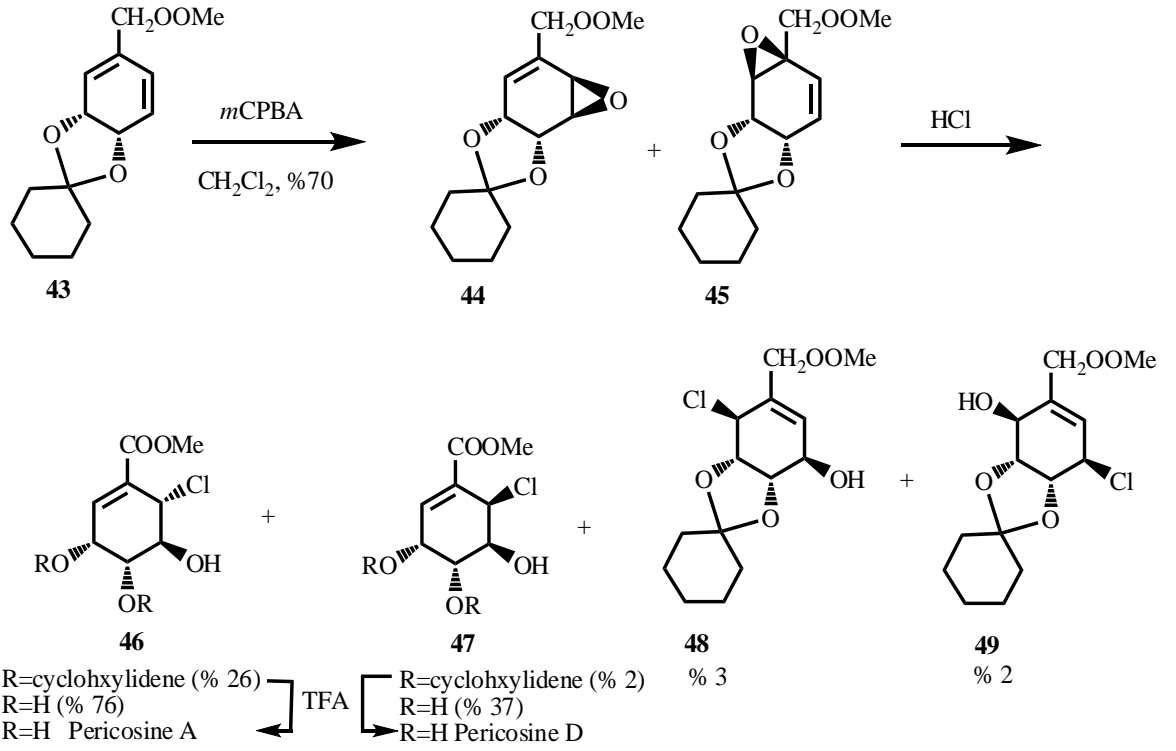
Ardından AcCl ile asetilasyonu sonucu dimetoksi diasetat **39** bileşiği sentezlemiştir. Elde edilen dimetoksi diasetat bileşiğindeki çift bağların OsO₄ ile yükseltgenmesine takiben yine AcCl ile reaksiyonu sonucu *myo*-inositol yapısındaki tetraasetat **41** bileşiğini elde etmiştir. **41** Bileşiğindeki asetatların hidrolizi sonucu 1,4-di-O-metil-*myo*-inositol (liriodendritol)'u sentezlemiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Liriodendritolun sentezi

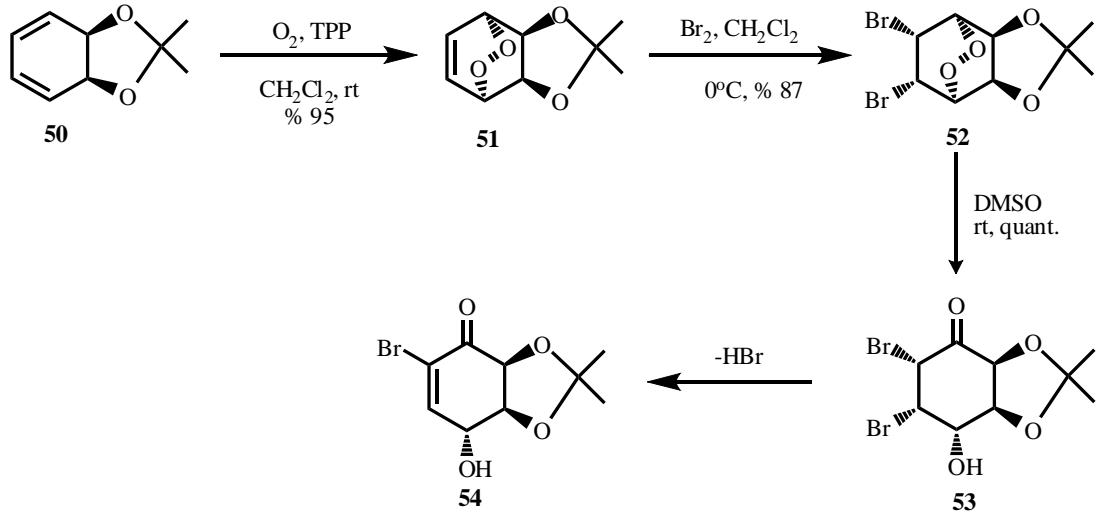
Usami ve ark., (2008), pericosin **D**'nin sentezi için kuinik asitten çıkararak önce çift bağlardan birini seçici olarak *m*CPBA ile yükseltgeyerek epoksit karışımı **44** ve **45**'i sentezlemişler ve bu izomerlerin stereokimyalarını NMR ile belirlemişlerdir. Eldeki epoksit karışımının Et₂O içinde HCl reaksiyonundan %37 pericosin **D**, %76 pericosin **A**'yı ve çok düşük miktarlarda da **48** ve **49** bileşiklerini sentezlemişlerdir.

Böylece, Usami ve ark., (2008), yapmış olduğu bu çalışmada pericosin **A** ve pericosin **D** sentezlemiş ve bu bileşiklerin konfigürasyonlarını NMR ile belirlemişlerdir (Şekil 2.9).



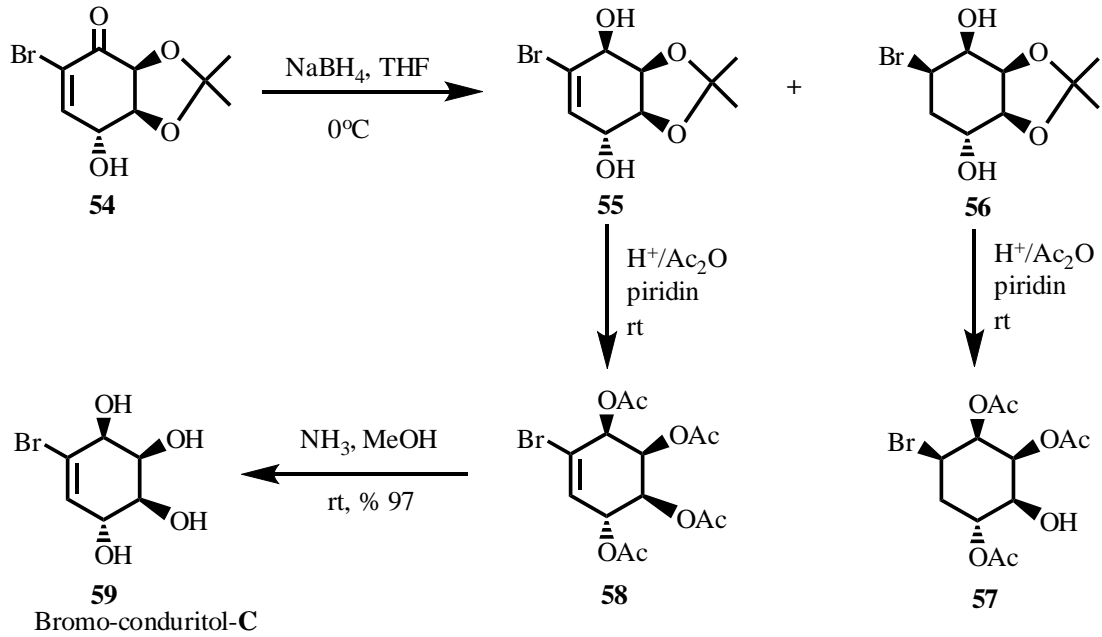
Şekil 2.9. Pericosin A (46) ve Pericosin D (47) sentezi

Konduritoller ve halo-konduritoller son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Örneğin bromo-konduritoller AIDS araştırmaları için kullanılan α -glukozidas inhibitör etkisi olan moleküllerdir. Balcı ve arkadaşları bromo-konduritol C'nin sentezi için, başlangıç maddesi olarak 2,2-dimetil-3a,7a-dihidro-1,3-benzodiyoksol'u kullandılar ve metilen klorür içinde tetrafenil porfirin kullanarak fotooksidasyon yöntemi ile yüksek verimle bisiklik endoperoksit 51'i elde etmişlerdir. Daha sonra endoperoksit bileşiğindeki çift bağın brominasyonu sonucu dibrom-endoperoksit 52 bileşiğini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.10. Brom-enon sentezi

Endoperoksit **52**'nin DMSO ile oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu keton **53** bileşimini takiben HBr ile eliminasyonu sonucu brom-enon bileşiği **54**'ü sentezlemiştir.



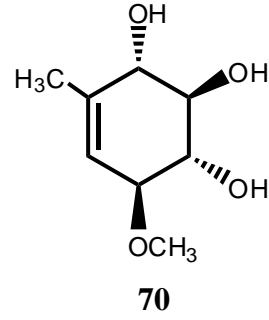
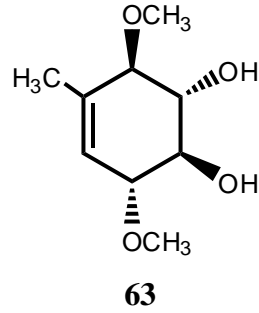
Şekil 2.11. Brom-Konduritol-C'nin sentezi

Brom-enon **54** bileşiğindeki karbonil grubu $NaBH_4$ ile indirgenerek alilik *trans*-diol **55** ve *trans*-diol **56** bileşiklerini elde etmişlerdir. Eldeki bileşikler **55** ve **56**'yı kromatografik yöntemle ayırarak asidik ortamda ketal hidrolizine, ve takiben

Ac₂O/Piridin ile asetilasyonu sonucu tetraasetat **58** ve triasetat **57** bileşiklerini sentezlemişlerdir. Elde edilen tetraasetat **58**'in hidrolizi sonucu Brom-Konduritol **C** bileşimini sentezlemişlerdir (Balcı ve ark., 2009).

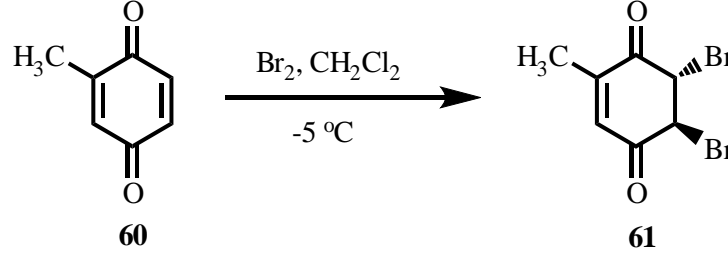
Çalışmanın Amacı

Giriş kısmında belirtildiği gibi, konduritoller göstermiş olduğu biyolojik aktivitelerinden dolayı önemli bileşiklerdir. Bu çalışma, 2-metilbenzo-1,4-kinon'dan çıkarak biyolojik aktiflik gösterebilecek konduritol **B** yapılarına sahip metil-dimetoksi konduritol **63** ve metil-monometoksi konduritol **70** bileşiklerinin ilk sentezlerini amaçladık.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

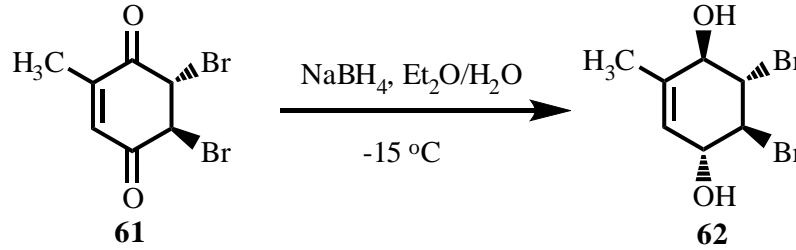
3.1. (5RS,6RS)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-dion (61)'in Sentezi



Şekil 3.1. 60 Bileşiğinin brominasyon reaksiyonu

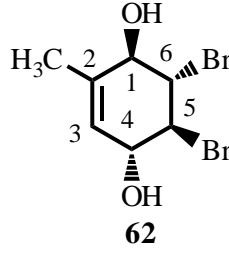
Ticari olarak satın alınan 2-metilbenzo-1,4-kinon, düşük sıcaklıkta brominasyon reaksiyonuna tabi tutularak, çift bağlardan biri bölge seçici olarak bromlanarak (5RS, 6RS)-5,6-dibrom-2-metisiklohek-2-en-1,4-dion **61** elde edildi.

3.2. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol (62)'nin Sentezi



Şekil 3.2. Karbonil gruplarının indirgenme reaksiyonu

Elde edilen dibrom **61** ürünü dietileter içerisinde çözüldü. Manyetik karıştırıcıda -15°C ye soğutuldu ve sulu NaBH₄ kısım kısım ilave edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Dietileter ile ekstraksiyon yapıldı ve elde edilen madde etil asetat-hekzan karışımında kristallendirilerek % 85 verimle **62** bileşiği elde edildi. (1RS,4RS,5SR,6SR)-5,6-dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol **62**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içindedir. Elde edilen **62**'nin stereokimyası bilinmemektedir (Leermann ve ark., 2010).



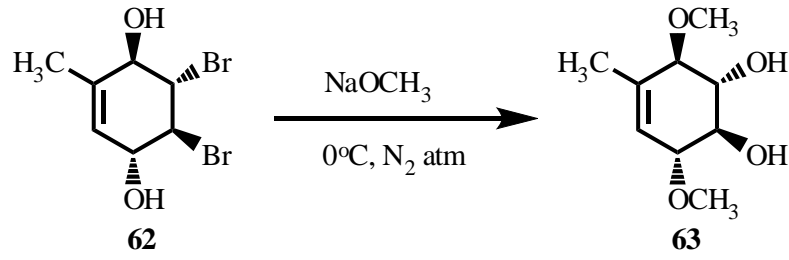
62 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, H_3 protonu $\delta=5.48$ ppm'de dubletin dubletini ($J=1.7, 3.3$ Hz) verirken, halkaya bağlı hidroksi gruplarının protonu $\delta=4.20-4.39$ ppm aralığında multipler olarak rezonans olmaktadır. H_5 ve H_6 protonları $\delta=4.06-4.18$ ppm aralığında multipler olarak rezonans olurken, çift bağa bağlı metil protonu $\delta=1.79-1.81$ ppm'de multipler görünümünde kalın singlet vermektedir (EK 1.1).

62 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında, C_2 ve C_3 çift bağ karbonları sırasıyla $\delta=137.4$ ve 125.9 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Halkadaki hidroksi gruplarının bağlı olduğu C_1 ve C_4 karbonları sırasıyla $\delta=75.4, 72.7$ ppm'de rezonans olurken, bromların bağlı olduğu C_5 ve C_6 karbonları ise sırasıyla $\delta=60.3$ ve 60.2 ppm'de iki pik vermektedir. Halkaya bağlı metil karbonu $\delta=17.9$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.1).

3.3. (1R,2R,3R,6R)- 3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diol (**63**)'ün Sentezi

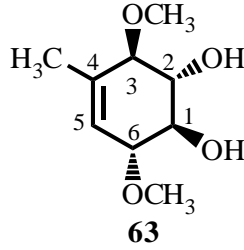
Ticari olarak satın alınan metalik sodyum hekzan içinde tartılarak ince ince parçalara kesildi. Ardından sodyum, 0°C 'ye soğutulmuş metanol içine parça parça ilave edilip çözülene kadar karıştırılarak sodyum metoksit (CH_3ONa) hazırlandı. Daha sonra hazırlanan CH_3ONa üzerine kısım kısım (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol **62** bileşiği ilave edildi. Reaksiyon bir gece azot atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek kapatıldı. Madde etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı ve çözücü vakum altında 45°C de uzaklaştırıldı.

Elde edilen maddeyi saflaştırmak için etil asetat-hekzan (3:7) karışımında yürütücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı ve ardından etil asetat-hekzan karışımında kristallenmeye bırakıldı, % 75 verimle 3,6- Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diol **63** bileşiği elde edildi.



Şekil 3.3. Dibromdiol **62**'nin metoksilasyonu

Elde edilen 3,6-dimetoksi-4-metilsikloheksan-4-en-1,2-diol **63** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelenerek spektrumların, bileşiğin yapısı ile uyum içinde olduğu görüldü ve bu şekilde **63** bileşiği ilk kez sentezlendi.



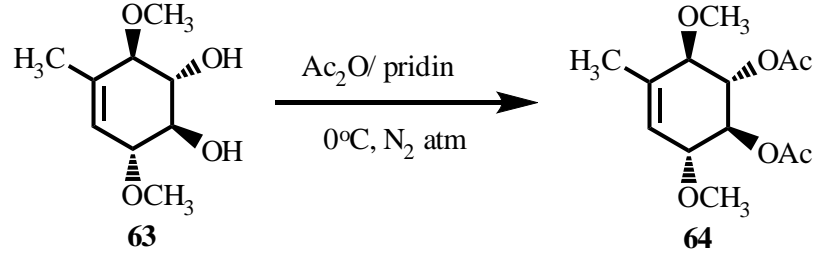
63 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, çift bağa bağlı H_5 protonu $\delta=5.37$ ppm'de multiyet vermektedir. Hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbondaki H_1 ve H_2 protonları sırasıyla $\delta=5.01$ ppm'de (d, $J=4.8$ Hz) $\delta=4.96$ ppm'de (d, $J=4.8$ Hz) rezonans olmaktadır. H_3 $\delta=3.55$ ppm'de multiyet verirken H_6 protonu ise $\delta=3.23$ ppm'de multiyet vermektedir. Halkaya bağlı metoksi protonları sırasıyla $\delta=3.37$ ppm'de ve $\delta=3.32$ ppm'de her biri ayrı ayrı singlet olarak rezonans olmaktadır. Hidroksil protonlarının biri $\delta=3.36$ ppm'de yayvan singlet olarak rezonans olurken, diğer hidroksil protonu $\delta=2.50$ ppm'de yine multiyet görünümünde yayvan singlet olarak rezonans olmaktadır. Çift bağa bağlı metil protonları $\delta=1.65$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır (EK 1.2).

63 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında çift bağın olduğu C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla $\delta=135.8$ ve 124.1 ppm'de rezonans olurken, metoksi grubunun bağlı olduğu C_3 ve C_6 karbonları sırasıyla $\delta=83.8$ ve 81.2 ppm'de rezonans olmaktadır. Hidroksil gruplarının bağlı olduğu C_1 ve C_2 karbonları sırasıyla $\delta=74.8$, 74.5 ppm'de iki pik vermektedir. Halkaya bağlı metoksi karbonları sırasıyla $\delta=58.3$

ve 57.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Olefinik karbona bağlı metil karbonu $\delta=19.1$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.2).

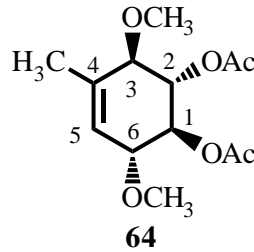
3.4. (1S,2S,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat (64)'ün Sentezi

3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diol **63** bileşiğinin daha iyi karakterizasyonu için hidroksil gruplarının asetilasyonu çalışıldı. Bunun için Ac_2O /piridin sistemi kullanılarak 0°C de azot atmosferinde 16 saat karıştırıldı. Ardından buz içerisinde HCl ilave edilerek karıştırıldı ve dietileter ile ekstraksiyon yapıldı. Döner buharlaştırıcıda çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen madde etil asetat-hekzan (2:3) karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 75 verimle 3,6-dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat **64** bileşiği elde edildi.



Şekil 3.4. Bileşik **63**'ün asetilasyon reaksiyonu

Kolon kromatografisi sonucunda elde edilen maddenin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile 3,6-dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat **64** bileşiğinin spektrumu uyum içindir. 3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat **64** bileşiği ilk kez sentezlendi.



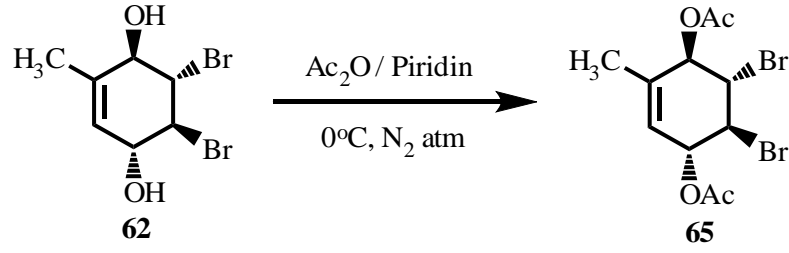
64 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, olefinik karbona bağlı H_5 protonu $\delta=5.49$ ppm'de multipl olarak rezonans olmaktadır. Asetat gruplarının bağlı olduğu karbondaki H_1 ve H_2 protonları $\delta=5.24-5.09$ ppm aralığında bir AB sistemi

vermektedir. AB sisteminin A kısmı H₁ protonu $\delta=5.22$ ppm'de dubletin dubletini ($J=7.8, 11.0$ Hz) verirken, B kısmı H₂ protonu $\delta=5.11$ ppm'de yine dubletin dubletini ($J=7.8, 11.0$ Hz) vermektedir. Metoksi gruplarının bağılı olduğu karbondaki H₃ ve H₆ protonları $\delta=3.98$ ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. Metoksi protonları sırasıyla $\delta=3.31$ ve $\delta=3.30$ ppm'de iki ayrı singlet vermektedir. Asetat protonları $\delta=2.03$ ve $\delta=2.02$ ppm'de iki singlet olarak rezonans olurken, çift bağa bağılı metil protonları ise $\delta=1.74$ ppm'de yayvan singlet olarak rezonans olmaktadır (EK 1.3).

64 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumuna bakıldığında asetat karbonil karbonları $\delta=170.2$ ve 170.1 ppm'de rezonans olurken, çift bağın olduğu C₄ ve C₅ karbonları sırasıyla $\delta=136.2$ ve 123.8 ppm 'de rezonans olmaktadır. Metoksi grubunun bağılı olduğu C₃ ve C₆ karbonları sırasıyla $\delta=80.9$ ve 78.2 ppm'de iki pik vermektedir. Halkaya bağılı asetat gruplarının bağılı olduğu C₁ ve C₂ karbonları sırasıyla $\delta=72.4$, ve 71.9 ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi karbonları sırasıyla $\delta=56.9$ ve 56.4 ppm'de rezonans olurken halkaya bağılı metil karbonu $\delta=29.7$ ppm'de rezonans olmaktadır. Asetat grubundaki metil karbonları ise sırasıyla $\delta=20.9$ ve 18.6 ppm'de iki pik vermektedir (EK 1.3).

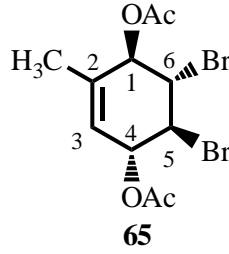
3.5. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat (65)'in Sentezi

(1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol **62** bileşiğinin azot atmosferinde, üzerine piridin ve asetik anhidrit ilave edilerek 0°C de 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra içine, buzlu-su HCl karışım ilave edilerek yarım saat karıştırıldı. Reaksiyon sonucu NaHCO₃ ile nötralizasyonu yapıldı ve CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etanolde kristallendirme işlemi yapıldı ve % 89 verimle (1R,4R,5S,6S)-5,6-dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat **65** bileşiği elde edildi.



Şekil 3.5. Bileşik 62'nin asetilasyon reaksiyonu

Elde edilen (1R,4R,5S,6S)-5,6-dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat 65 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içindedir (Leermann ve ark., 2010).

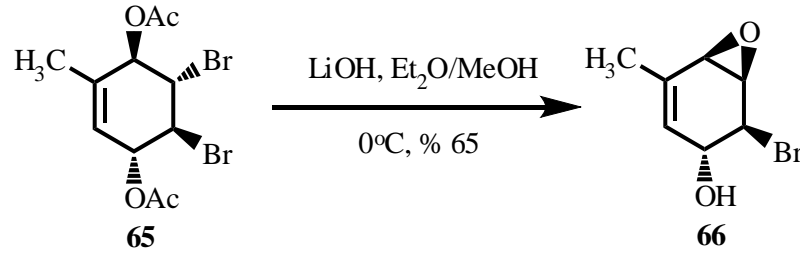


65 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, asetatin bağlı olduğu karbondaki H_4 protonu $\delta=5.81$ ppm'de multipler verirken, H_1 protonu ise $\delta=5.66$ ppm'de yine multipler vermektedir. Olifenik proton H_3 $\delta=5.51$ ppm'de kalın singlet vermektedir. Bromların bağlı olduğu H_5 ve H_6 protonları $\delta=4.28-4.30$ ppm arasında multipler olarak rezonans olmaktadır. Halkaya bağlı asetat gruplarındaki metil protonları $\delta=2.19$ ve $\delta=2.14$ ppm'de birer singlet olarak rezonans olurken, çift bağa bağlı metil protonu ise $\delta=1.67$ ppm'de kalın singlet olarak rezonans olmaktadır (EK 1.4).

65 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında asetat karbonil karbonları $\delta=170$ ve 169.9 ppm'de rezonans olurken, çift bağın olduğu C_2 ve C_3 karbonları sırasıyla $\delta=136.2$ ve 123.8 ppm'de iki pik vermektedir. Asetat grubunun bağlı olduğu C_1 ve C_4 karbonları sırasıyla $\delta=74.8$ ve 73.6 ppm'de rezonans olmaktadır. Brom atomlarının bağlı olduğu C_5 ve C_6 karbonlarının sinyali ise sırasıyla $\delta=53.4$ ve 52.6 ppm'de görülmektedir. Asetat grubundaki metil karbonları ise sırasıyla $\delta=20.9$ ve 20.7 ppm'de rezonans olurken halkaya bağlı metil karbonu $\delta=18.8$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.4).

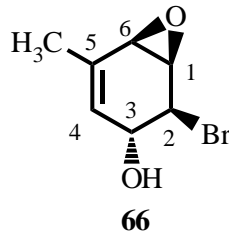
3.6. (1R,2S,3R,6R)-2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hept-4-en-3-ol (**66**)'nın Sentezi

Epoksit elde etmek için, (1R,4R,5S,6S)-5,6-dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat **65** bileşiği, Et₂O/CH₃OH karışımında çözülerek 0°C ye soğutuldu. Ardından bölge seçici epoksitleme için, lityum hidroksit (LiOH) bazı kullanılarak 1.5 saat reaksiyon 0°C de manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyonda başlangıç maddesinden kalıp-kalmadığı TLC ile kontrol edildikten sonra üzerine su ilave edildi ve dietil eter ile ekstraksiyon yapıldı. Evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı ve etil asetat-hekzan karışımında kristallendirildi, % 65 verimle beyaz katı olarak elde edildi.



Şekil 3.6. Epoksit **66**'nın sentezi

Elde edilen 2-brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hept-4-en-3-ol **66** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içindedir (Leermann ve ark., 2010).



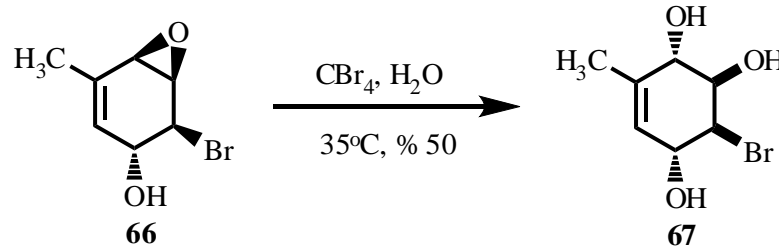
66 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, olifenik H₄ protonu δ=5.62 ppm'de dubletin dubleti (J=1.8, 3.8 Hz) rezonans olurken, H₃ protonu δ=4.44-4.47 ppm aralığında multipler olarak rezonans olmaktadır. Bromun bağlı olduğu karbondaki H₂ protonu δ=4.02 ppm'de dubletin dubletini (J=1.2, 8.4 Hz) vermektedir. Epoksit protonlarından H₆ protonu δ=3.74 ppm'de dubletin dubletini (J=0.8, 4.0 Hz) verirken, diğer epoksit H₁ protonu ise δ=3.36 ppm'de yine dubletin dubletini (J=2.4, 4.0 Hz) vermektedir. Hidroksil protonu δ=2.47 ppm'de dublet

($J=4.3$ Hz) olarak rezonans olurken, çift bağına bağlı olduğu karbona bağlı metil protonları ise $\delta=1.96$ ppm'de dubletin dubletini ($J=1.7, 2.6$ Hz) vermektedir (EK 1.5).

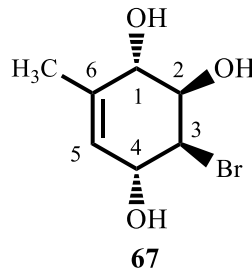
66 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında çift bağına olduğu C_4 ve C_5 karbonları sırasıyla $\delta=132.2$ ve 127.5 ppm'de rezonans olurken, hidroksil grubunun bağlı olduğu C_3 karbonu $\delta=70.9$ ppm'de rezonans olmaktadır. Bromun bağlı olduğu C_2 karbonu $\delta=56.0$ ppm'de rezonans olurken, epoksitin bağlı olduğu C_1 ve C_6 karbonları sırasıyla $\delta=55.6$ ve 55.5 ppm'de iki pik vermektedir. Çift bağa bağlı metil karbonu $\delta=21.1$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.5).

3.7. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol (**67**)'nin Sentezi

Elde edilen epoksit **66** bileşiğinden yuvarlak dipli balona konuldu ve üzerine H_2O ve tetrabromometan (CBr_4) ilave edilerek 35°C de 14 saat azot atmosferinde karıştırıldı. TLC ile kontrol edilerek reaksiyon kapatıldıktan sonra etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı ve % 50 verimle 3-brom-6-metilsiklohekz-5-en-1,2,4-triol **67** bileşiği sentezlendi.



Şekil 3.7. Epoksit **66**'nın açılma reaksiyonu

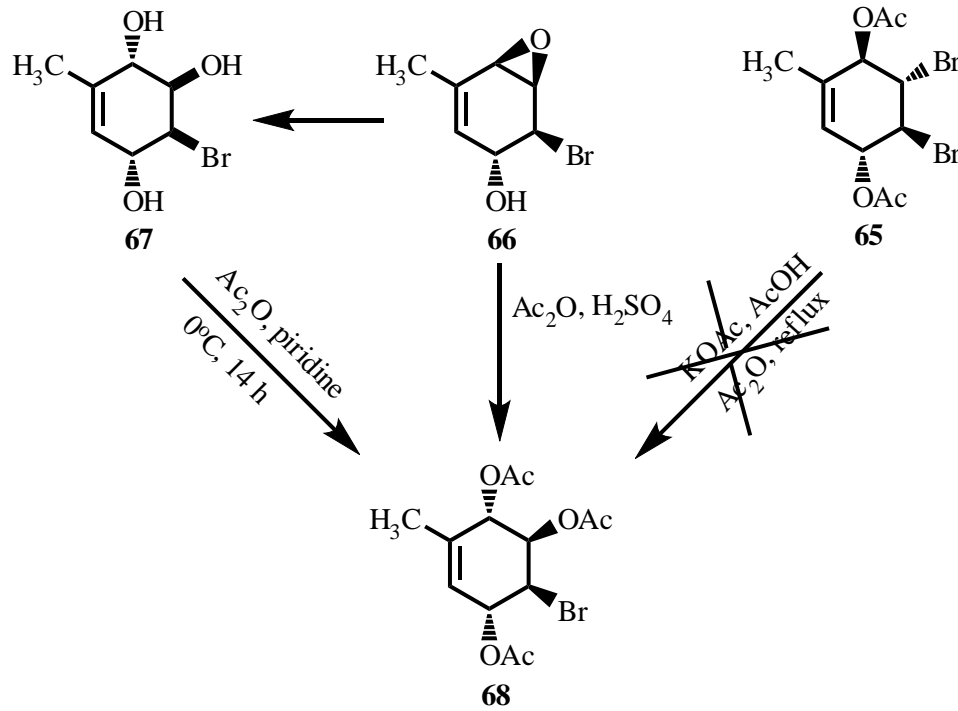


67 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, olifenik H_5 protonu $\delta=5.55$ ppm'de dubletin dubletini ($J=1.6, 4.0$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. H_4 protonu $\delta=4.26$ ppm'de dubletin tripletini ($J=2.2, 8.4$ Hz) vermektedir. H_1 protonu $\delta=4.01$ ppm'de dubletin dubletini ($J=1.2, 8.4$ Hz) verirken, H_2 protonu $\delta=3.72$ ppm'de

dubletin dubletini ($J=0.8, 4.0$ Hz) vermektedir. Bromun bağlı olduğu karbondaki H_3 protonu $\delta=3.39$ ppm'de dubletin dubletini ($J=2.4, 4.0$ Hz) vermektedir. Çift bağın bağlı olduğu karbona bağlı metil protonu $\delta=1.94$ ppm'de dubletin dubleti ($J=1.6, 2.6$ Hz) olarak rezonans olmaktadır (EK 1.6).

67 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında, olefinik C_6 ve C_5 karbonları sırasıyla $\delta=132.1$ ve 128.6 ppm'de rezonans olmaktadır. Hidroksil grubunun bağlı olduğu C_4 , C_1 ve C_2 karbonları sırasıyla $\delta=70.3$, $\delta=55.7$ ve 55.2 ppm'de üç pik olarak görülmektedir. Bromun bağlı olduğu C_3 karbonunun sinyali $\delta=54.6$ ppm'de görülmektedir. Çift bağa bağlı metil karbonu $\delta=19.6$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.6).

3.8. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat (**68**)'in Sentezi

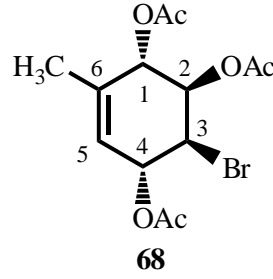


Şekil 3.8. Triasetat brom **68**'in sentezi

3.8.1. 1. Yöntem

Asetilasyon yapmak için 3-brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol **67** bileşiğine Ac₂O/Piridin sistemi kullanıldı. Ardından reaksiyon N₂ atmosferinde, 0°C de 14 saat karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyona buzlu-su ve CH₂Cl₂ ilave edilerek ekstrakte edildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde, % 15 etil asetat-hekzanda kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **68** bileşiği % 60 verimle elde edildi.

Elde edilen **68** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içindedir (Leermann ve ark., 2010).



68 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, olefinik H₅ protonu δ=5.63 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. Asetatın bağlı olduğu H₄ ve H₁ protonlar δ=5.54 ppm'de multipler olarak çakışık gelmektedir. Asetatın bağlı olduğu H₂ protonu δ=5.30 ppm'de dubletin dubletini (J=2.8, 6.0 Hz) verirken, bromun bağlı olduğu karbondaki H₃ protonu ise δ=4.36 ppm'de yine dubletin dubletini (J=2.8, 5.6 Hz) vermektedir. Asetat grubundaki metil protonları δ=2.14 ppm'de ve δ=2.13 ppm'de iki singlet vermektedir, bunlardan 2.13 ppm'deki çakışık olarak görünmektedir. Çift bağın bağlı olduğu karbona bağlı metil protonu δ=1.74 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır (EK 1.7).

68 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumuna bakıldığında asetat karbonil karbonları δ=170, δ=169.9 ve 169.8 ppm'de üç pik verirken, olefinik C₅ ve C₆ karbonları sırasıyla δ=136.3 ve 123.6 ppm'de rezonans olmaktadır. Asetat grubunun bağlı olduğu C₁, C₂ ve C₄ karbonları sırasıyla δ=71.4 ppm δ=74.1 ve 70.8 ppm'de üç pik olarak görülmektedir. Bromun bağlı olduğu C₃ karbonunun sinyali δ=47.7 ppm'de görülmektedir. Asetat grubundaki metil karbonları sırasıyla δ=20.9, δ=20.8 ve 20.7

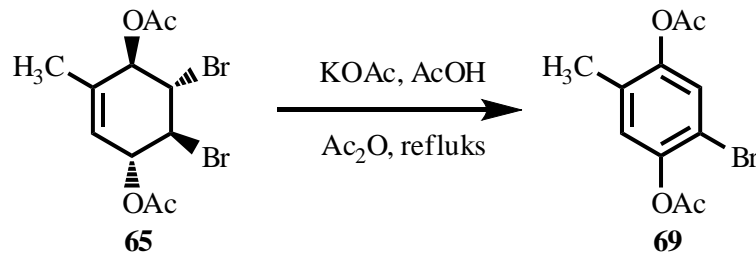
ppm'de rezonans olurken çift bağına bağlı metil karbonu $\delta=19.4$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.7).

3.8.2. 2. Yöntem

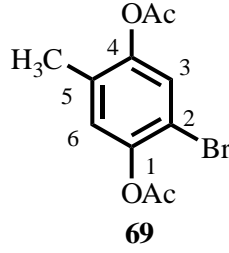
2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hept-4-en-3-ol **66** bileşiği alındı ve üzerine Ac_2O ilave edildi. Katalitik miktarda 4 damla H_2SO_4 ilave edilerek 0°C de 13 saat karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde (60°C) çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat-hekzan (3:7) karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon sonucunda ayrılan maddenin, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları literatürde verilen değerlerle uyum içinde olduğu anlaşıldı.

3.8.3. 3.Yöntem

Literatürde benzer bir çalışmayı dikkate alarak (Balcı ve ark., 2007), triasetat **68** bileşiğini tek kademede **65** bileşiğinden elde etmeyi amaçladık. Bunun için $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ sistemi ile AcOK ilave edilerek N_2 atmosferinde 36 saat reflüks sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyona su ilave edildi ve dietil eter ile ekstraksiyon yapıldı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde (60°C) uzaklaştırıldı. Oluşan madde %30 etil asetat-hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen bileşiğin istenilen bileşik olan triasetat **68** olmadığı, bunun yerine maddenin aromatlardığı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile belirlendi. **69** Bileşiği literatürde bilinmektedir (Inoue ve ark., 1974). Literatür verilerinden sadece erime noktası ($125-125.4^\circ\text{C}$) bulunan maddenin erime noktası uyum içindedir. Böylece maddenin yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile de kanıtlanmış oldu.



Şekil 3.9. 2-Brom-5-metil-1,4-fenil diasetat **69**'un sentezi

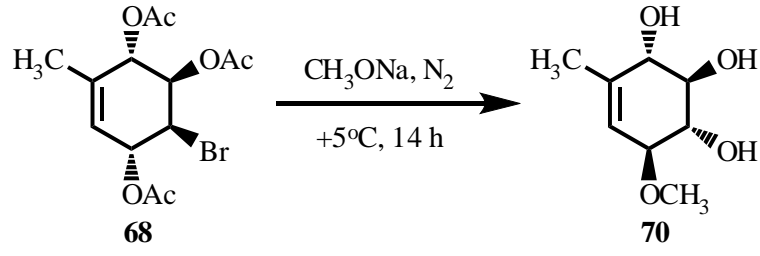


Aromatik bileşik **69**'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde aromatik halkadaki iki protonun her biri $\delta=7.31$ ve 7.03 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. Asetat metilleri ise sırasıyla $\delta=2.36$ ve 2.33 ppm'de singlet olarak rezonans olurken aromatik halkaya bağlı metil protonları $\delta=2.16$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır (EK 1.8).

69 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında asetattaki karbonil karbonlarının sırasıyla $\delta=168.7$ ve $\delta=168.6$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik halkadaki karbonlardan kuaterner olanları sırasıyla $\delta=147.2$, 145.8 , 131.1 ve 112.9 (-C-Br) ppm'de rezonans olurken, aromatik halkadaki diğer karbonlar $\delta=126.5$ ve 125.4 ppm'de rezonans olmaktadır. Asetat gruplarındaki metil karbonları $\delta=20.8$ ve 20.7 ppm'de rezonans olurken, aromatik halkaya bağlı metil karbonu $\delta=16.1$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.8).

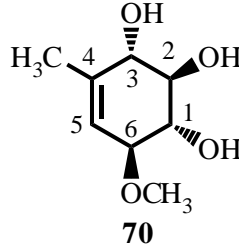
3.9. (1S,2R,3S,6S)-6-Metoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2,3-triol (**70**)'in Sentezi

Ticari olarak satın alınan metalik sodyum hekzan içinde tartılarak ince ince parçalara kesildi. Ardından sodyum, 0°C 'ye soğutulmuş metanol içine parça parça ilave edilip çözülene kadar karıştırılarak sodyum metoksit (CH_3ONa) hazırlandı. Daha sonra hazırlanan CH_3ONa , N_2 atmosferinde üzerine kısım kısım (1S,2R,3S,4R)-3-brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat **68** bileşiği ilave edildi ve reaksiyon $+5^\circ\text{C}$ de 14 saat karıştırıldı. Madde etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı ve çözücü evaporatörde (50°C) uzaklaştırıldı. Elde edilen karışımı ayırmak için, 1/0.1 etil asetat/metanol yürütücü fazı kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Kolonda ayrılan madde etil asetat- hekzan çözücü sisteminde bir gece kristallenmeye bırakıldı. Metil süstitüe metoksi konduritil türevi olan **70** bileşiği % 95 verimle sentezlendi.



Şekil 3.10. 68 Bileşiğinin hidrolizi

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelenerek, **70** bileşiğinin yapısı spektrum ile uyum içinde olduğu görüldü.



Metoksi triol **70**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, çift bağa bağlı H_5 protonu $\delta=5.44$ ppm'de multipler olarak rezonans olmuştur. Halkaya bağlı hidroksil gruplarının bağlı oldukları protonlar H_1 , H_2 , H_3 sırayla $\delta=4.44$, $\delta=4.64$ ve $\delta=5.12$ ppm'de her biri multipler olarak rezonans olmaktadır. H_6 protonu $\delta=3.61$ ppm'de multipler vermektedir. Hidroksil protonları $\delta=4.05$, $\delta=3.82$ ve $\delta=2.71$ ppm'de kalın singlet görünümündedir. Metoksi protonu $\delta=3.46$ ppm'de singlet olarak rezonans olurken, çift bağın bağlı olduğu karbona bağlı metil protonu $\delta=1.79$ ppm'de kalın singlet olarak rezonans olmaktadır (EK 1.9).

70 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna bakıldığında çift bağın olduğu C_5 ve C_4 karbonları sırasıyla $\delta=137.2$ ve 121.2 ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi grubunun bağlı olduğu C_6 karbonu $\delta=81.2$ ppm'de rezonans olurken, hidroksil gruplarının bağlı olduğu C_1 , C_2 ve C_3 karbonları sırasıyla $\delta=75.9$ ppm, $\delta=74.2$ ve 73.9 ppm'de üç pik vermektedir. Halkaya bağlı metoksi karbonu $\delta=56.8$ ppm'de rezonans olurken, çift bağa bağlı olan metil karbonu $\delta=18.7$ ppm'de rezonans olmaktadır (EK 1.9).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Merck 2007).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon Kromatografisi

Silika jel 60 (0.063-0.100 mm) (Merck)

4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi

Silika Jel (Preparatif) (60 GF₂₅₄) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Bruker AVANCE III 400 MHz spektrometre

4.3.2. ¹³C-NMR Spektrumları

¹³C-NMR Bruker AVANCE III 100 MHz Spektrometre

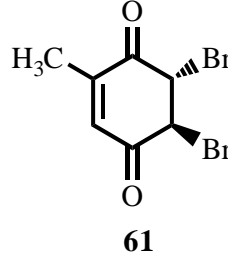
4.3.3. IR Spektrumu

Shimadzu 1000 FTIR Spektrometre

4.4. Deneyler

Bu deneyde başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-metilbenzo-1,4-kinon satın alındı ve saflaştırma işlemi yapılmadan kullanıldı.

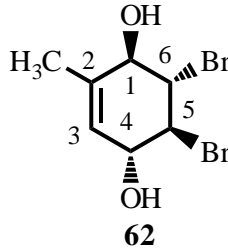
4.4.1. (5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-dion (61)'in Sentezi



13.4 g (83.75 mmol) brom, 20 mL diklormetan içinde tartıldı. Ardından 150 mL diklormetan içinde çözünen 10 g (81.89 mmol) 2-metilbenzo-1,4-kinonun (**60**) içine, damla damla brom bir saatte ilave edildi. Reaksiyon iki saat soğukta (0°C) karıştırıldı ve TLC ile kontrol edildikten sonra evaporatörde (35°C) çözücü uzaklaştırıldı. 22 g (78 mmol), % 95 verimle kahverengi katı olarak **61** bileşiği elde edildi.

4.4.2. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol (62)'nin Sentezi

İndirgeme reaksiyonu için **61** bileşiğinden 22 gram (78 mmol) alınarak 250 mL dietil eterde çözülerek -15°C ye soğutuldu ve içine 100 mL buzlu suda çözülerek hazırlanan 6.31 gram NaBH₄ (166.88 mmol), kısım kısım ilave edildi. Bu işlem bir saat sürdü. Reaksiyon 3 saat 0°C de karıştırılarak H₂ gaz çıkışı bitince reaksiyon kapatıldı. Ardından dietil eter ile (3x100 mL) ekstrakte edildi. Daha sonra organik fazlar toplanarak, Na₂SO₄ ilave edildi ve 15 dakika bekletildikten sonra süzme işlemi yapıldı. Evaporatörde (35°C) çözücü uzaklaştırıldıktan sonra madde etil asetat-hekzan karışımında kristallendirildi. 19 gram (66.4 mmol) % 85 verimle **62** bileşiği elde edildi.



Erime Noktası: 111-112°C

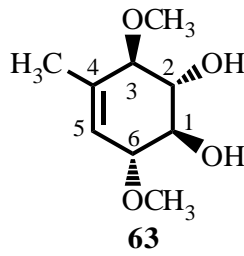
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=5.48 (dd, 1H, J=1.7, 3.3 Hz, -CH=C), 4.20-4.39 (m, 2H,-OH), 4.06-4.18 (m, 2H, -CHBr), 1.79-1.81 (m, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ= 137.4 (C=C), 125.9 (C=C), 75.4 (C-O), 72.7 (C-O), 60.3 (C-Br), 60.2 (C-Br), 17.9 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 3352, 2974, 2908, 1678, 1400, 1284, 1161, 1060, 1041, 991, 956, 840, 694, 547.

4.4.3. (1R,2R,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diol (**63**)'ün Sentezi

Ticari olarak satın alınan metalik sodyumdan 2.66 gram alınarak hekzan içinde tartıldı ve küçük parçalara bölündü. Ardından 250 mL lik yuvarlak dipli bir balona 100 mL metanol koyuldu ve içine parça parça sodyum eklenerek (0°C) çözüldü. Ardından 19 gram(66.4 mmol) **62** bileşiği alınarak kısım kısım balona ilave edildi ve reaksiyon, azot atmosferinde, 1 gece 0°C'de karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde metanolün bir kısmı uzaklaştırıldı. Ardından üzerine 50 mL sulu NH₄Cl çözeltisi ilave edildi ve karıştırıldı. Madde etil asetat (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ ilave edilerek 15 dakika bekletildi. Evaporatörde (45°C) çözücü uzaklaştırıldıktan sonra etil asetat-hekzan (2:3) yürütücü sisteminde maddeye kolon kromatografisi uygulandı ve 5.6 gram (29.79 mmol) % 45 verimle **63** bileşiği sentezlendi.



Erime Noktası: 159-161.2°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.37 (d, 1H, J=1.3 Hz, -CH=C), 5.01 (d, 1H, J=4.8 Hz,-COH-), 4.96 (d, 1H, J=4.8 Hz,-COH-), 3.55 (m, 1H, -CHOC-), 3.23 (m, 1H, CHOC-), 3.37 (s, 3H, -OCH₃-), 3.32 (s, 1H, -OCH₃-), 3.36 (s, 1H, -OH), 2.50 (m, 3H, -OH), 1.65 (s, 3H, -CH₃).

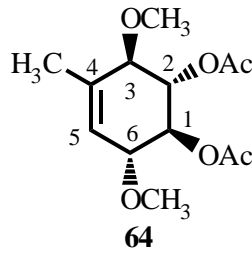
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 135.8 (C=C), 124.1 (C=C), 83.8 (C-OCH₃), 81.2 (C-OCH₃), 74.8 (C-O), 74.5 (C-O), 58.3 (-OCH₃), 57.1 (-OCH₃), 19.1 (CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 3352, 2974, 2908, 1678, 1400, 1284, 1161, 1060, 1041, 991, 956, 840, 694, 547.

4.4.4. (1S,2S,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2-diasetat (64)'ün Sentezi

63 bileşiğinden 5.6 gram (29.79 mmol) alınarak yuvarlak dipli balona koyuldu ve balonun ağzı septum ile kapatılarak buz banyosunda koyuldu ve azot gazı takıldı. Ardından şırınga ile balona 12.6 mL piridin ve 12.6 mL asetik anhidrit ilave edildi ve reaksiyon azot atmosferinde bir gece karıştırıldı. Reaksiyon kapatıldıktan sonra 30 mL buzlu suya 20 mL HCl ilave edilerek hazırlanan, HCl çözeltisi reaksiyona eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışım dietil eter (3x100 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar toplanarak içine 100 mL NaHCO₃ ilave edildi. Tekrar dietil eter ile ekstrakte edildikten sonra organik fazlar toplandı ve Na₂SO₄ ilave edilerek 15 dakika bekletildi. Maddeye süzme işlemi yapıldıktan sonra evaporatörde (45°C) çözücü uzaklaştırıldı.

Maddeyi saflaştırmak için etil asetat-hekzan (2:3) yürütücü fazı kullanılarak, maddeye kolon kromatografisi yapıldı ve **64** bileşiği 6.1 gram (22.43 mmol) % 75 verimle elde edildi.



Erime Noktası: 66-68°C.

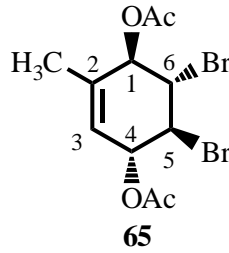
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =5.49 (m, 1H, J=1.5 Hz, -CH-), 5.22 (dd, 1H, J=7.8, 11.0 Hz, -CHOAc), 5.11 (dd, 1H, J=7.8, 11.0 Hz, -CHOAc), 3.98 (m, 2H, -CH-O), 3.31 (s, 3H, -OCH₃), 3.30 (s, 3H, -OCH₃), 2.03 (s, 3H, -OAc), 2.02 (s, 3H, -OAc), 1.74 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =170.2 (C=O), 170.1 (C=O), 136.2 (C=C), 123.8 (C=C), 80.9 (C-O), 78.2 (C-O), 72.3 (C-O), 71.9 (C-O), 56.9 (-O-CH₃), 56.4 (-O-CH₃), 29.7 (-CH₃), 20.9 (-CH₃), 18.6 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2951.09, 1747.5, 1435, 1365.6, 1238.3, 1215.1, 1095.6, 1033, 956.7, 880, 736, 698, 651, 601, 570.9.

4.4.5. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat (65)'in Sentezi

10 gram (27.03 mmol) **62** bileşiginden 100 mL'lik yuvarlak dipli bir balona alındı septum takılarak azot gazından geçirildi. Buz banyosuna alınan kaba şırınga yardımı ile içine 13 mL piridin ve 13 mL asetik anhidrit ilave edilerek azot atmosferinde, 0°C de bir gece karıştırıldı. Reaksiyon kapatıldıktan sonra 30 mL buzlu suya 20 mL HCl ilave edilerek hazırlanan, HCl çözeltisi reaksiyona eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışım diklorometan (3x100 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar toplanarak içine 100 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Tekrar CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildikten sonra organik fazlar toplandı ve Na₂SO₄ ilave edilerek 15 dakika bekletildi. Ham ürün süzöldükten sonra evaporatörde (35°C) çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen maddeye, % 20 etil asetat-hekzan yürütücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı. Kolondan alınan madde etanol içerisinde kristallendirildi ve 11.5 gram (31.1 mmol), % 89 verimle **65** bileşiği elde edildi.



Erime Noktası: 94-96°C.

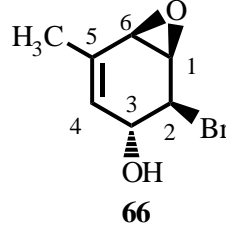
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =5.81 (m, 1H, H₄), 5.66 (m, 1H, H₁), 5.51 (m, 1H, H₃), 4.28-4.30 (m, 2H, -CHBr), 2.19 (s, 3H, -COCH₃), 2.14 (s, 3H, -COCH₃), 1.67 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170 (C=O), 169.9 (C=O), 136.2 (C=C), 123.8 (C=C), 74.8 (C-O), 73.6 (C-O), 53.4 (C-Br), 52.6 (C-Br), 20.9 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 18.8 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2978.0, 1724.4, 1435.0, 1369.5, 122.87, 1168.86, 1122.57, 1087.85, 1053.13, 1022.27, 995.27, 910.4, 883.4, 771.53, 702.09.

4.4.6. (1R,2S,3R,6R)-2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hep-4-en-3-ol (66)'nın Sentezi

65 bileşiğinden 11.5 gram (31.1 mmol) bir balona alındı ve içine 200 mL dietil eter ve 100 mL metanol eklenerek 0°C'ye soğutuldu. Ardından 1.67 gram (69.75 mmol) susuz LiOH ilave edilerek azot atmosferinde 1.5 saat, 0°C de karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve üzerine 250 mL su ilave edilerek karıştırıldı. Ardından madde dietil eter (3x100 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar toplanarak Na₂SO₄ ilave edildi. Süzme işleminden sonra çözücü evaporatörde (35°C) uzaklaştırıldı. Madde etil asetat-hekzan karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı ve 4.14 gram (20.2 mmol, % 65) beyaz kristal elde edildi.



Erime Noktası: 128-130°C.

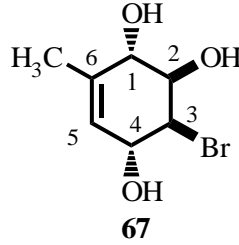
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.62 (dd, 1H, J=1.8, 3.8 Hz, C=C), 4.44-4.47 (m, 1H, -CHO-), 4.02 (dd, 1H, J=1.2, 8.4 Hz, -CHBr), 3.74 (dd, 1H, J=0.8, 4.0 Hz, -CHO-), 3.36 (dd, 1H, J=2.4, 4.0 Hz, -CHO-), 2.47 (d, 1H, J=4.3 Hz, -OH), 1.96 (dd, 1H, J=1.7, 2.6 Hz, -CH₃),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 132.2 (C=C), 127.5 (C=C), 70.9 (C-O), 56.0 (C-Br), 55.6 (C-O), 55.5 (C-O), 21.1 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3317.56, 3251.98, 3024.38, 2978.1, 2916.4, 1662.64, 1450.47, 1381.03, 1338.6, 1273, 1234.4, 1180.4, 1185, 1033.85, 1010.70, 943.98, 898.83, 800.25, 821.68, 756.10, 655.80, 610.79.

4.4.7. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol (**67**)'nin Sentezi

4.14 gram (20.2 mmol) **66** bileşiginden yuvarlak dipli bir balona konularak, üzerine 40 mL su ve 0.72 gram (1.08 mmol) karbon tetra bromür (CBr₄) ilave edilerek 35°C de, azot atmosferinde reaksiyon 14 saat karıştırıldı. Ardından reaksiyon TLC ile kontrol edildikten sonra kapatılarak, etil asetat (3x100mL) ile ekstrakte edildi. Ardından organik fazlar toplanarak Na₂SO₄ ilave edildi. Süzme işleminden sonra **67** bileşiginden 2.3 gram (10.31 mmol, %50) elde edildi.



Erime Noktası: 132°C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=5.55 (dd, 1H, J=1.6, 4.0 Hz, C=C), 4.26 (dt, 1H, J=2.2, 8.4 Hz, H₄), 4.01 (dd, 1H, J=1.2, 8.4 Hz, H₁), 3.72 (dd, 1H, J=0.8, 4.0 Hz, H₂), 3.39 (dd, 1H, J=2.4, 4.0 Hz, H₃), 1.96 (dd, 3H, J=1.6, 2.6 Hz, -CH₃).

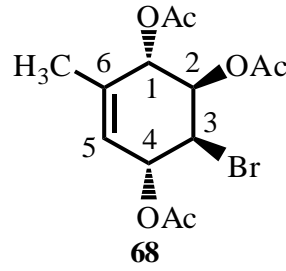
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ=132.1 (C=C), 128.6 (C=C), 70.3 (C-O), 55.7 (C-O), 55.2 (C-O), 54.6 (C-Br), 19.6 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3317, 3240, 1450, 1338, 1273, 1234, 1180, 1010, 948, 898, 860, 821, 756, 655, 601, 547.

4.4.8. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat (**68**)'in Sentezi

Triol **67** bileşiginden 2.3 gram (10.31 mmol) yuvarlak dipli bir balona alındı ve içine 45 mL asetik anhidrit ile 45 mL piridin ilave edildi. Ardından reaksiyon azot atmosferinde, 0°C de 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildikten sonra

içine 50 mL buzlu su ve 100 mL diklormetan ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon kapatılarak diklormetan (3x100 mL) ile ekstrakte edildi ve organik fazlar toplanarak doygun NaHCO₃ çözeltisi (3x100 mL) ile ekstrakte edildi. Ardından organik fazlar toplandı ve içine Na₂SO₄ ilave edilerek 15 dakika bekletildi. Çözücü evaporatörde (35°C) uzaklaştırıldı. Elde edilen maddenin % 15 etil asetat-hekzan yürütücü fazı kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat **68** bileşiğinden % 60 verimle 1.3 gram (3.73 mmol) elde edildi.



Erime Noktası: 86-88°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.63 (m, 1H, C=C), 5.54 (m, 2H, J=2.8, 6.0 Hz, -CHOAc), 5.30 (dd, 1H, J=2.8, 6.0 Hz, -CHOAc), 4.36 (dd, 1H, J=2.8, 5.6 Hz, -CHBr-), 2.14 (s, 3H, -COCH₃), 2.13 (s, 6H, -COCH₃), 1.74 (s, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=170 (C=O), 169.9 (C=O), 169.8 (C=O), 136.3 (C=C), 122.6 (C=C), 71.4 (C-O), 71.1 (C-O), 70.8 (C-O), 47.7 (C-Br), 20.9 (-CH₃), 20.8 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 19.4 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2322.29, 1735.93, 1519.91, 1435.04, 1369.46, 1219.01, 1157.29, 1095.57, 1022.27, 975.98, 910.40, 860.25, 775.38, 663.51, 509.21, 451.34.

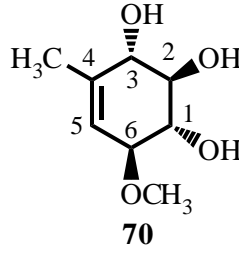
4.4.8.1. 66 Bileşiğinden 68 bileşiğinin Sentezi

(1R,2S,3R,6R)-2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hep-4-en-3-ol **66** bileşiğinden 1.0 gram (4.88 mmol) alınarak asetik anhidritte çözüldü. Ardından 4 damla H₂SO₄ ilave edilerek 0°C de reaksiyon 13 saat karıştırıldı. Daha sonra evaporatörde (60°C) çözücü uzaklaştırıldı. Ardından madde etil asetat hekzan (3:7) karışımında kolon

kromatografisi ile saflaştırıldı ve **68** bileşiğinden, 681 mg (1.95 mmol) % 40 verimle elde edildi.

4.4.9. (1S,2R,3S,6S)-6-Metoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2,3-triol (**70**)'in Sentezi

0.74 gram (32.2 mmol) metalik sodyum, hekzan içinde tartılarak ince ince parçalara bölündü. Ardından 0°C'ye soğutulmuş metanol içine parça parça ilave edilerek azot atmosferinde çözüldü. İçine 2.5 gram (7.2 mmol) **68** bileşiğinden ilave edildi ve reaksiyon +5°C de 14 saat karıştırıldı. Ardından etil asetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik fazlar toplanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzme işleminden sonra evaporatörde (50°C) çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen karışımı ayırmak için, etil asetat:metanol (1:0.1) yürütücü fazı kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı. Triol **70** bileşiği (1.18 gram, 6.8 mmol) % 95 verimle sentezlendi.



Erime Noktası: 63-65°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=5.44 (m, 1H, C=C), 5.12 (m, 1H, -CHO-), 4.64 (m, 1H, -CHO-), 4.44 (m, 1H, -CHO-), 4.05 (s, 1H, -OH), 3.82 (s, 1H, -OH), 3.61 (m, 1H, -CHOMe), 3.46 (s, 3H, -OCH₃), 2.71 (s, 1H, -OH), 1.79 (s, 3H, -CH₃).

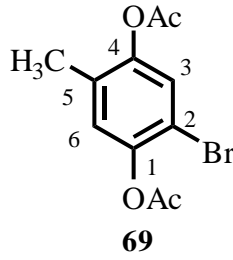
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=137.2 (C=C), 121.2 (C=C), 81.2 (C-O), 75.9 (C-O), 74.2 (C-O), 73.9 (C-O), 56.8 (-O-CH₃), 18.7 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 3315.6, 2974.2, 2902.8, 2877, 1454.3, 1371.4, 1321.2, 1282.7, 1193.9, 1087.8, 1051.2, 995.3, 966.3, 891.1, 825.5, 611.4, 520.7.

4.4.10. 2-Brom-5-metil-1,4-fenil diasetat (**69**)'un Sentezi

Dibrom diasetattan **65** yuvarlak dipli bir balona 1 gram (2.7 mmol) tartıldı, ardından içine 3 mL asetik anhidrit, 15 mL asetik asit ve 1.55 gram (15.8 mmol) potasyum

asetat ilave edilerek kuvvetli bir şekilde karıştırıldı. Reaksiyon azot atmosferinde, 36 saat reflüks yapılarak karıştırıldı. Daha sonra 10 mL metanol ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. Ardından 35 mL su ilave edildi ve 50 mL dietil eter (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplanarak 50 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi ve tekrardan dietil eter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplanarak Na₂SO₄ ilave edildi ve 15 dakika beklendikten sonra süzülerek, evaporatörde (60°C) çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde etanolde kristallendirildi. 0.62 gram (2.16 mmol, % 80) **69** bileşiği elde edildi.



Erime Noktası: 123-125°C.

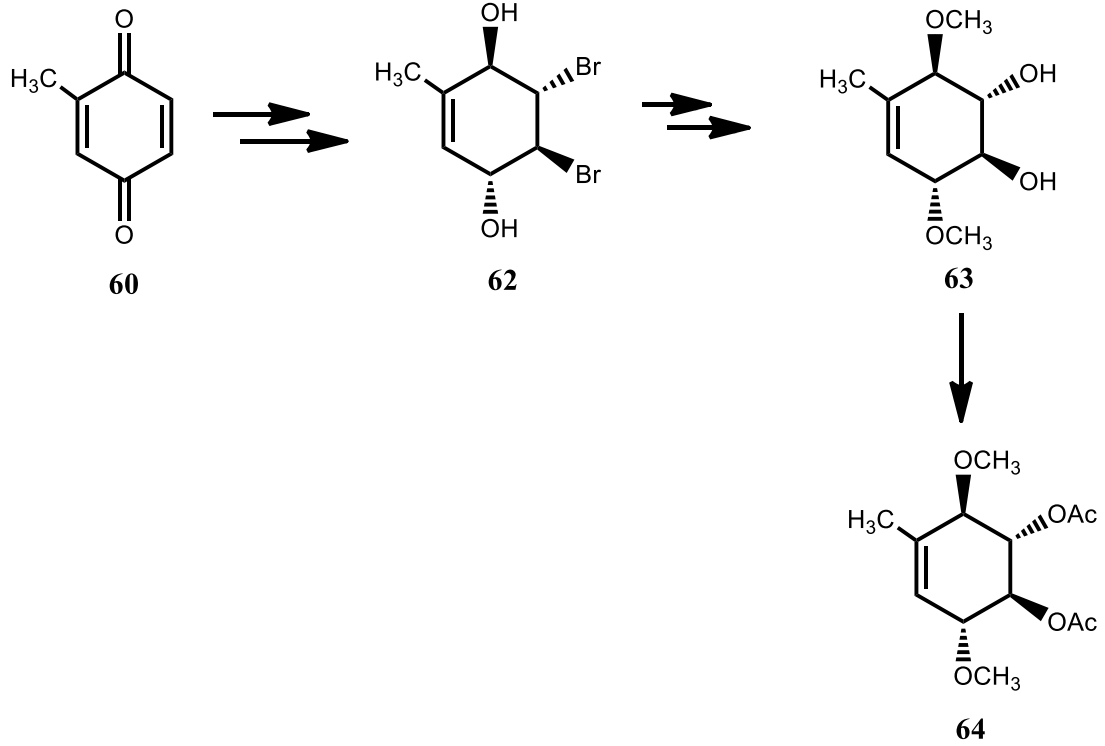
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=7.31 (m), 7.03 (m), 2.36 (s), 2.33 (s), 2.16 (s).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=168.7 (C=O), 168.6 (C=O), 136.3 (aromat), 147.2 (aromat), 145.8 (aromat), 131.1 (aromat), 126.5 (aromat), 125.4 (aromat), 112.9 (aromat), 20.8 (-CH₃), 20.7 (-CH₃), 16.1 (-CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 2939.5, 1743.6, 1485.2, 2369.5, 1203.6, 1141.9, 1006.8, 918.1, 867, 810, 651.9, 586.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

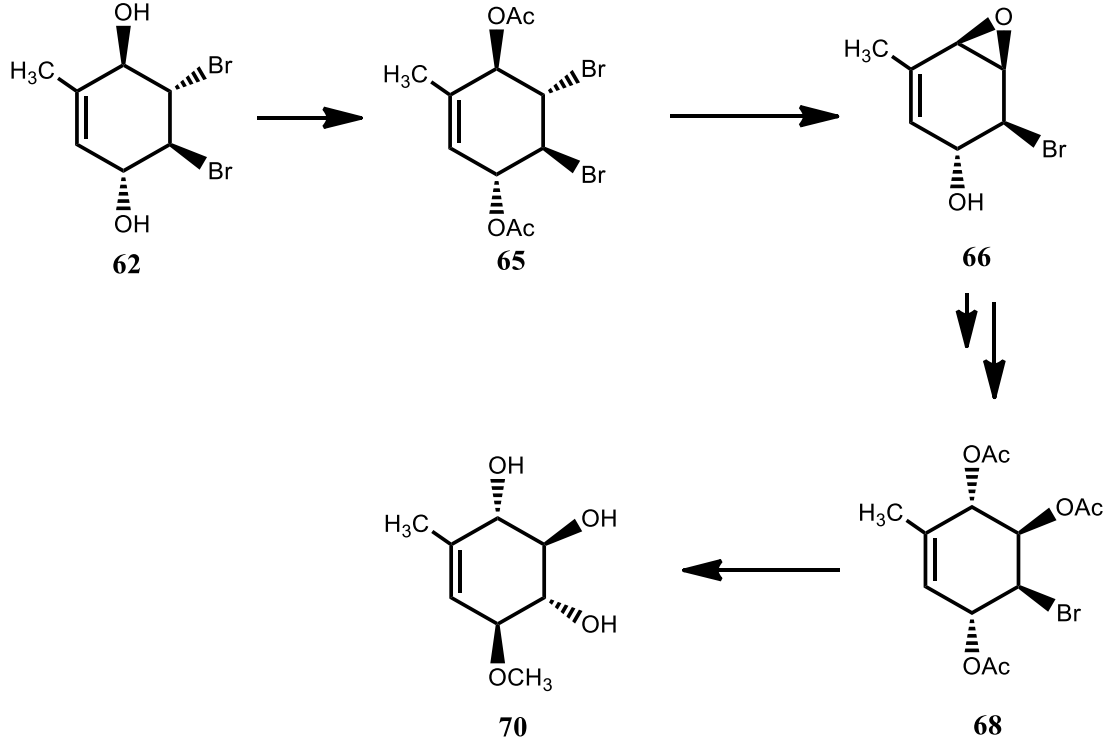
Bu tez kapsamında 2-metilbenzo-1,4-kinon **60** dan çıkarak metil-dimetoksi konduritol **63** ve metil-monometoksi konduritol **70** bileşiklerinin ilk sentezleri gerçekleştirildi.



Şekil 5.1. **63** ve **64** Bileşiklerinin sentezi

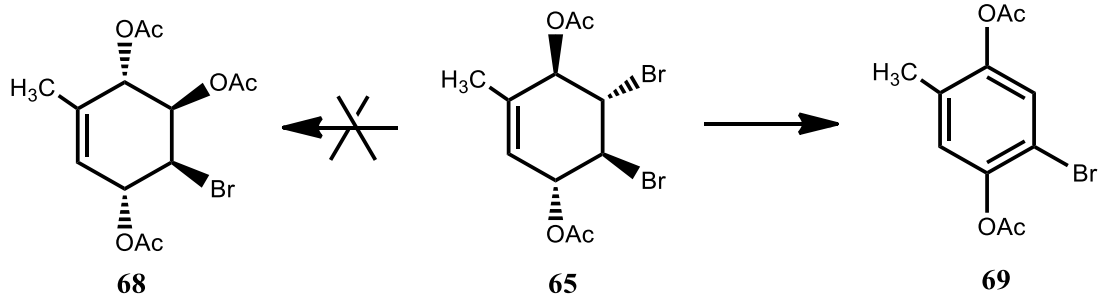
2-Metilbenzo-1,4-kinon **60** bileşiği düşük sıcaklıkta brominasyon reaksiyonuna tabi tutuldu ve ardından karbonil grupları NaBH_4 ile düşük sıcaklıkta indirgenme reaksiyonu sonucu **62** bileşiği literatürdeki verilere göre elde edildi. **62** Bileşiğinin stereokimyası bilinmektedir. **62** Bileşiği metanol içerisinde CH_3ONa (metalik Na'un metanol içerisinde reaksiyonundan elde edilen) ile reaksiyonu sonucu metil-dimetoksi konduritol B yapısındaki **63** bileşiği sentezlendi. **63** Bileşiğini daha iyi karakterize etmek için diol fonksiyonel grupları asetatlarına dönüştürüldü. Bunun için, Ac_2O ile piridin varlığında düşük sıcaklıklarda azot atmosferinde çalışılarak asetatlanması sonucunda metil-dimetoksi diasetat **64** elde edildi. Elde edilen bileşik kromatografik yöntemlerle ve kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Sentezlenen yeni bileşikler **63** ve **64**'ün yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı (Şekil 5.1).

Diğer hedef bileşigimiz olan metil-monometoksi konduritol **70**'in sentezi dibrom diol **62**'den çıkılarak elde edildi. Bunun için, diol dibrom **62** bileşigi Ac₂O ile piridin varlığında düşük sıcaklıklarda azot atmosferinde çalışılarak asetatlanması sonucunda metil-dibrom diasetat **65** elde edildi (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Metil-monometoksi triol **70** bileşiginin sentezi

Önce monobrom triasetat **68** bileşigini, **65** bileşiginden çıkarak kısa yoldan literatürdeki benzer bir yöntem kullanılarak elde etmeyi planladık. Bunun için, **65** bileşigi asetik asit varlığında AcOK ve Ac₂O ile reflüks sıcaklığında çalışıldığında **68** bileşigi elde edilemedi. Reaksiyon sonucu saflaştırıldığında **65** bileşigi aromatikleşerek **69** bileşigine dönüştüğü gözlemlendi. **69** Bileşigi literatürde bilinmektedir. Literatürdeki erime noktası ile uyum içerisinde olduğu belirlendi (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Bileşik **65**'in aromatikleşme reaksiyonu

Hedef bileşiğimize erişmek için diğer yöntem kullanıldı. Bunun için literatürde bilinen yöntem uygulandı. **65** Bileşiği önce LiOH ile düşük sıcaklıkta reaksiyonu sonucu monoepoksit **66** bileşiği elde edildi. Yine monoepoksit literatürde bilinen yöntemle, su içerisinde CBr_4 ile reaksiyonu ve akabinde Ac_2O ile asetilasyonu sonucu mono-bromtriasetat **68** elde edildi. **68** Bileşiği metanol içerisinde CH_3ONa (metalik Na'un metanol içesinde reaksiyonundan elde edilen) ile reaksiyonu sonucu metil-monometoksi konduritol **70** bileşiği sentezlendi. **70** Bileşiği yine konduritol B yapısına sahiptir. Sentezlenen yeni bileşik **70**'in yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı (Şekil 5.2).

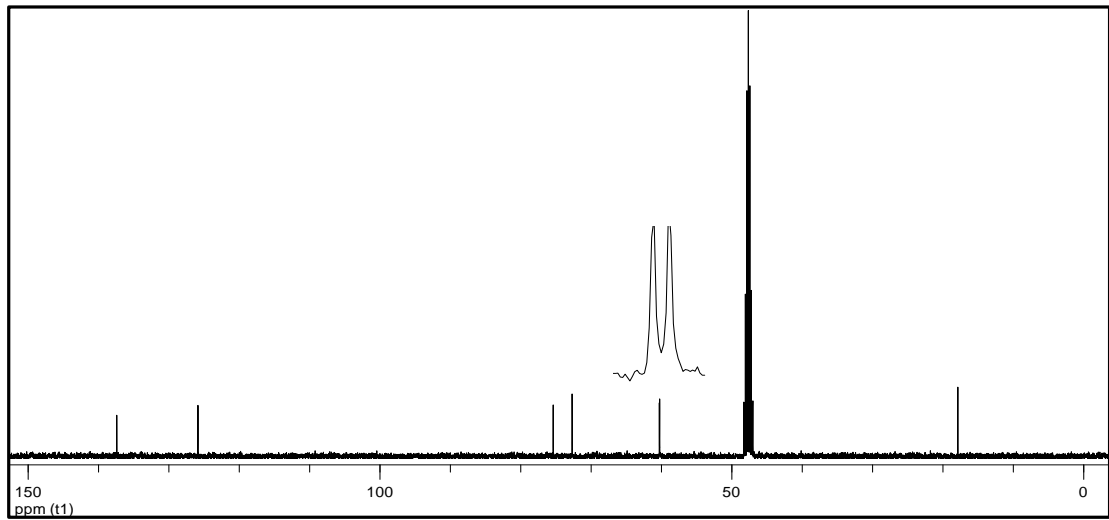
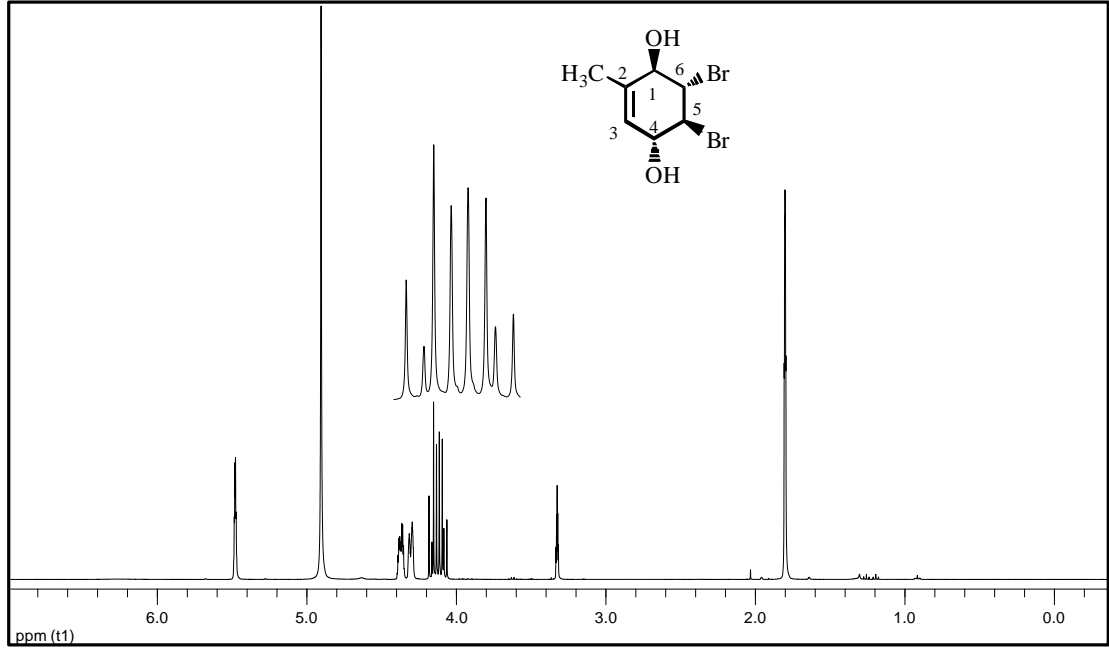
KAYNAKLAR

- Alibes, R. Bayon, P. March, P.d. Figueredo, M. Font, J. Marjanet, G. 2006. Enantioselective synthesis and absolute configuration assignment of gabosine O. Synthesis of (+)-and (-)-gabosine N and (+)-and (-)-epigabosines N and O. *Organic Letters*, 8: 1617-1620
- Babu, D.C. Rao, C.B. Venkatesham, K. Selvam, J.J.P. Venkateswarlu, Y. 2014. *Carbohydrate Research*, 388: 130-137.
- Balcı, M. Cantekin, S. Baran, A. Çalışkan, R. 2009. Synthesis of bromo-conduritol-B bromo- conduritol-C as glycosidase inhibitors. *Carbonhydrate Research*, 344: 426-431.
- Balcı, M. Cantekin, S. Çalışkan, R. Şahin, E. 2007. Synthesis of Phenyl-Substituted B and Its Mechanism of Formation. *Helvetica Chimica Acta*, 90: 2227-2235.
- Banwell, M.G. Bray, A.M. Wong, D.J. 2001. A concise and chemoenymatic synthesis of –(-)-gabosine A, a carba-sugar enone from Streptomycetes. *New Journal of Chemistry*, 25: 1351-1354.
- Bekarlar, M.G. 2011. Synthesis of bishomo-inositol derivatives. Master, Middle East Tecnical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, Chemistry, Ankara.
- Chen, Y. Shing, T.K.M. 2011. Short and Efficient Syntheses og Gabosine I, Streptol, 7-O-Acetylstreptol, 1-epi-Streptol, Gabosine K, and Carba- α -D-glucose from δ -D-Gluconolactone. *Synlett*, 9: 1318-1320.
- Gree, R. Mac, D.H. Chandrasekhar, S. 2012. Total Synthesis of Gabosines. *European Journal of Organic Chemistry*, 5881-5895.
- Inonue, S. Saito, K. Kato, K. Nozaki, S. Sato, K. 1974. Selective Synthesis of Monomethyltocols via η -Allylnickel Complexes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, 18: 2097-2101.
- Kelebekli, L. 2007. Stereospecific synthesis of 1,4-di-methyl-myo-inositol (liriodendritol). *Journal of Chemical Research*, 626-628.
- Kılbaş, B. Balcı, M. 2011. Recent advances in inositol chemistry: synthesis and applications. *Tethrahedron*, 67(934): 2355-2389.
- Kumar, S.M. Prasad, K.R. 2011. Total Synthesis of Gabosine H. *Synlett*, 11: 1602-1604.
- Kumar, V. 2010. A Brief Review on Synthesis of Gabosines: Synthesis of Derivatives of Monosaccharides for Drug Discovery. Doctoral thesis, Jawaharlal Nevru University, Central Drug Research Institute, India.
- Leermann, T. Block, O. Podeschwa, M.A.L. Pfüller, U. Altenbach, H.J. 2010. De novo synthesis and lectin binding studies of unsaturated carba-pyranoses. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8: 3965-3974.

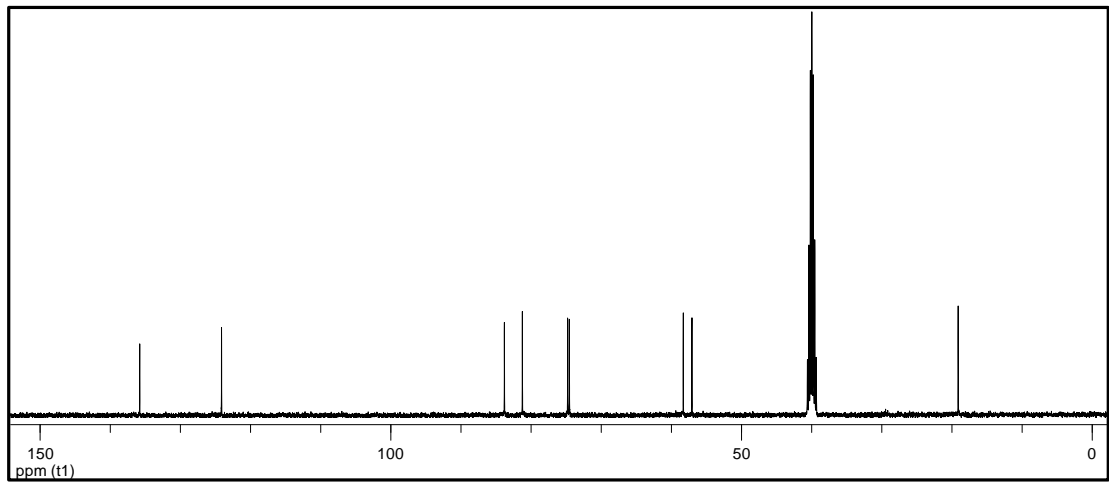
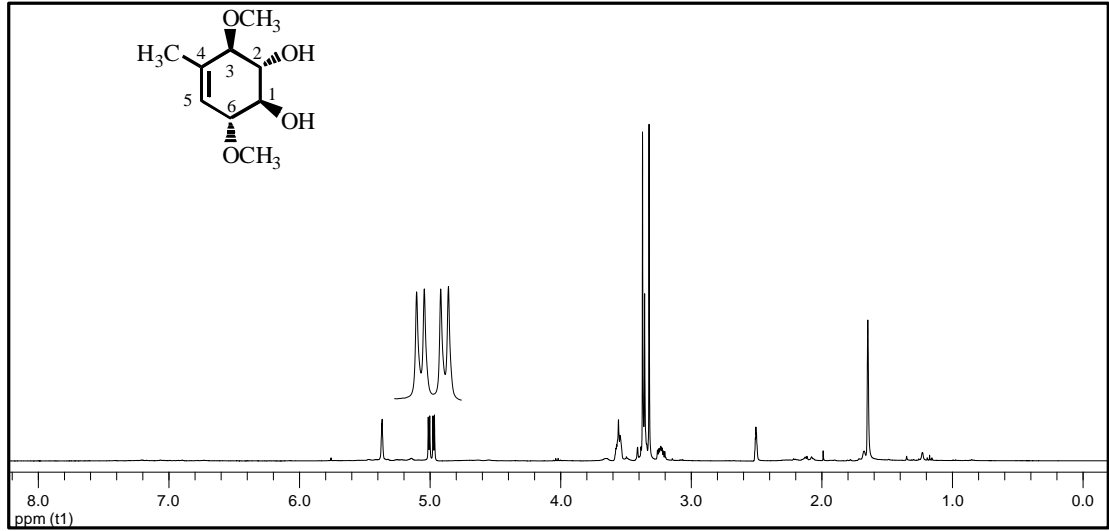
- Miranda-Molina, A. Maquina-Bahena, S. Lopez-Munguia, A. Alvarez, L. Castillo, E. 2012. Regioselective glucosylation of inositols catalyzed by *Thermoanaerobacter*. *Carbohydrate Research*, 360: 93-101.
- MuniRaju, Ch. Rao, J.P. Rao, V. 2012. Stereoselective synthesis of (+)-pericosine B and (+)-pericosine C using ring closing metathesis approach. *Tetrahedron: Asymmetry*, 23: 86-93.
- Reddy, Y.S. Kadigachalam, P. Basak, R.K. Pal, A.P.J. Vankar Y.D. 2012. Total synthesis of (+) –pericosine C and their enantiomers by using the Baylis-Hillman reaction and ring-closing metathesis as key steps. *Tetrahedron Letters*, 53: 132-136.
- San, A. 1978. İnositol. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, 3: 283-289.
- Shaw, A.K. Kumar, V. Das, P. Ghosal, P. 2011. Syntheses of (-) -gabosine A, (+) -4-epi-gabosine A, (-) gabosine E and (+) -4-epi gabosine E. *Tetrahedron*, 67: 4539-4546.
- Tatsuta, K. Tsuchiya, T. Mikami, N. Umezawa, S. Umezawa, H. Naganawa, H. 1974. KD16-U1, a new metabolite of *Streptomyces*: isolation and structural studies. *Journal of Antibiotics*, 27(8): 579-586.
- Usami, Y. Mizuki, K. Ichikawa, H. Aritomo, M. 2008. Determination of the absolute configuration of the cytotoxic natural product pericosine D. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19: 1461-1464.
- Worawalai, W. Rattanangkool E. Vanitcha, A. Phuwapraisirisan, Preecha. Wacharasindhu, Sumrit. 2012. Concise synthesis of (+)-conduritol F and inositol analogues from naturally available (+)-proto-quercitol and their glucosidase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22: 1538-1540.

EKLER

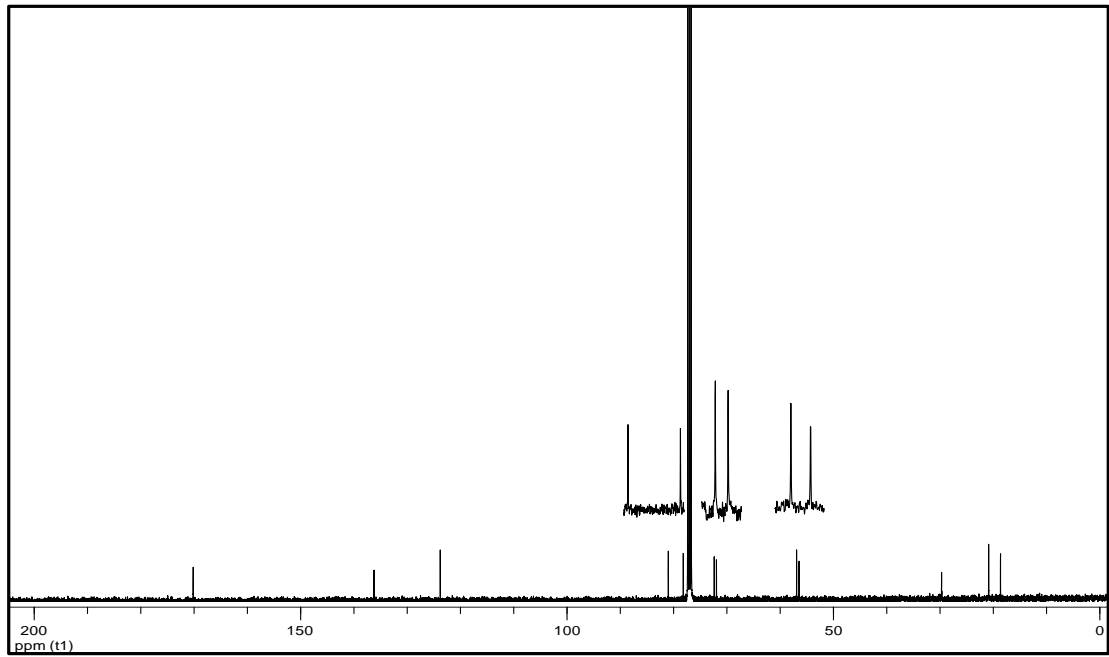
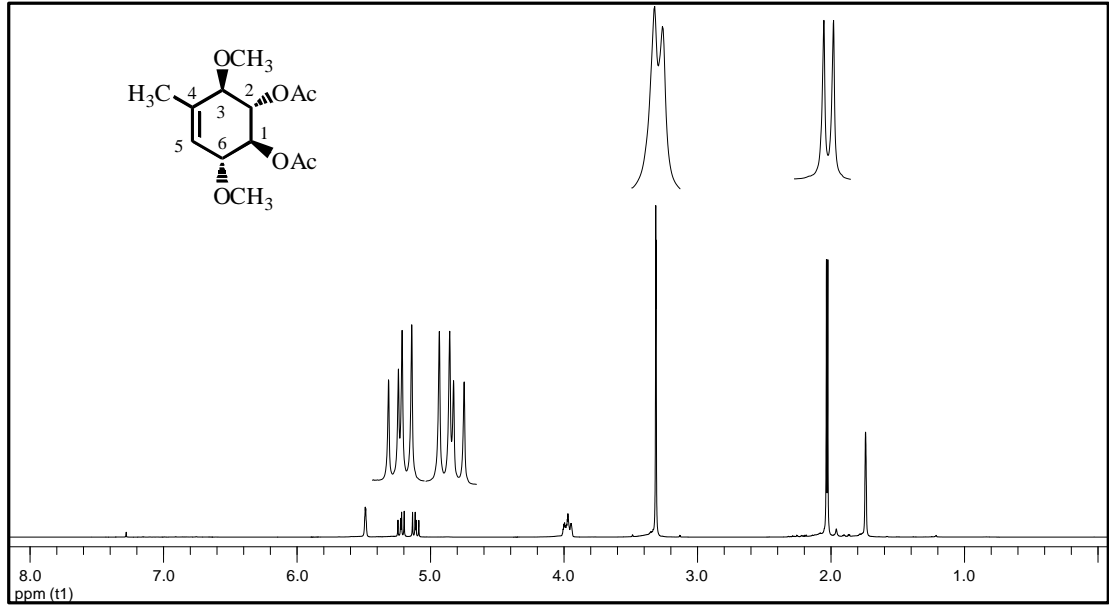
EK 1.



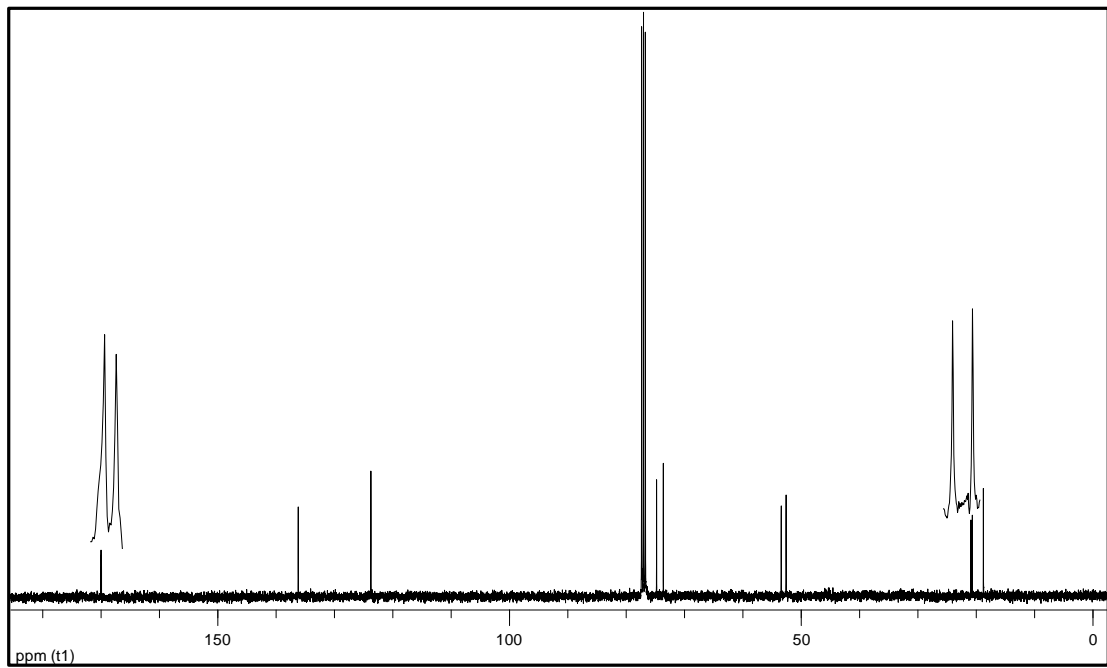
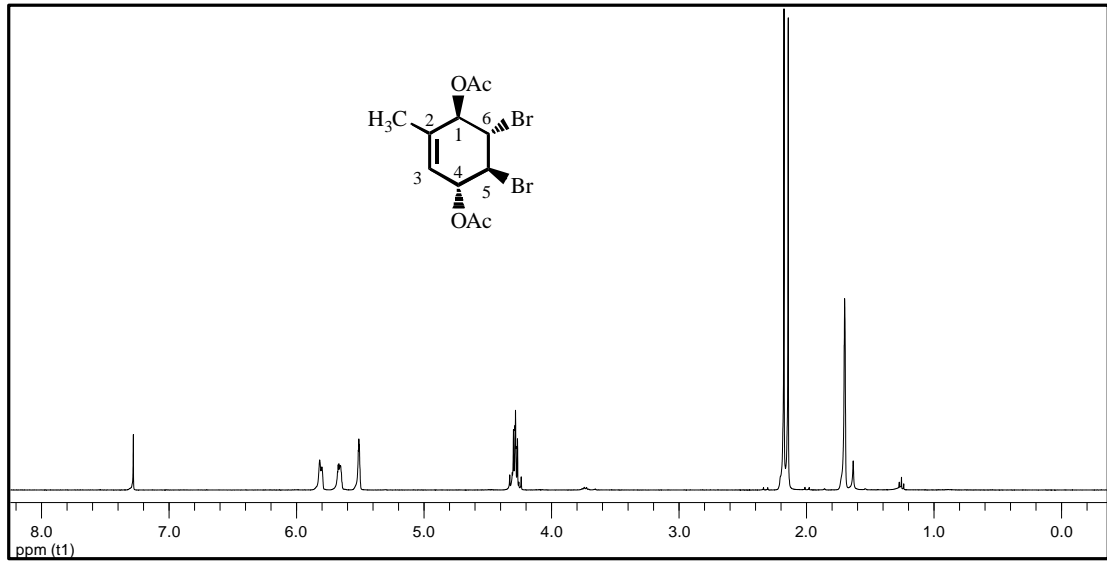
EK 1. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diol **62**'nin 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumları (CD_3OD).



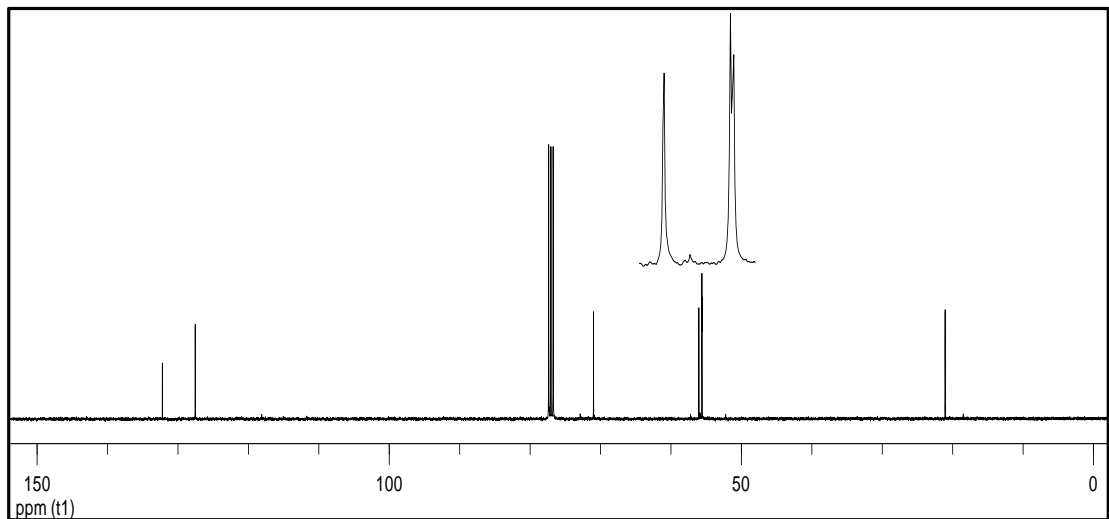
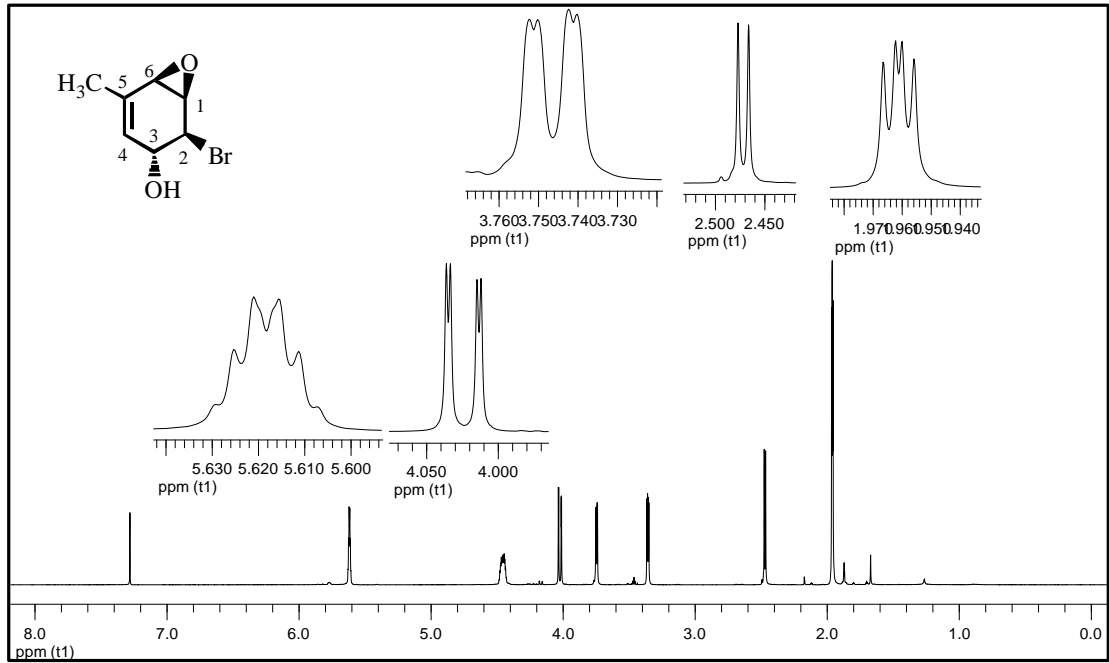
EK 2. (1R,2R,3R,6R)- 3,6- Dimetoksi-2-metilsiklohek-4-en-1,2-diol **63**'ün 400 MHz ¹H (CDCl₃) ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CD₃OD).



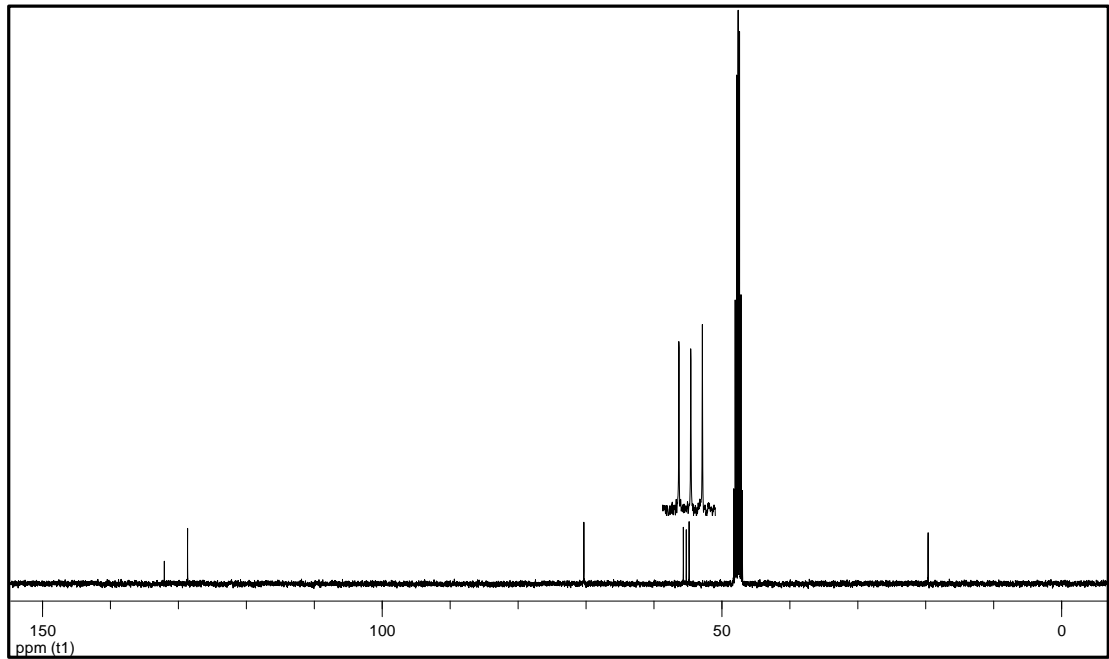
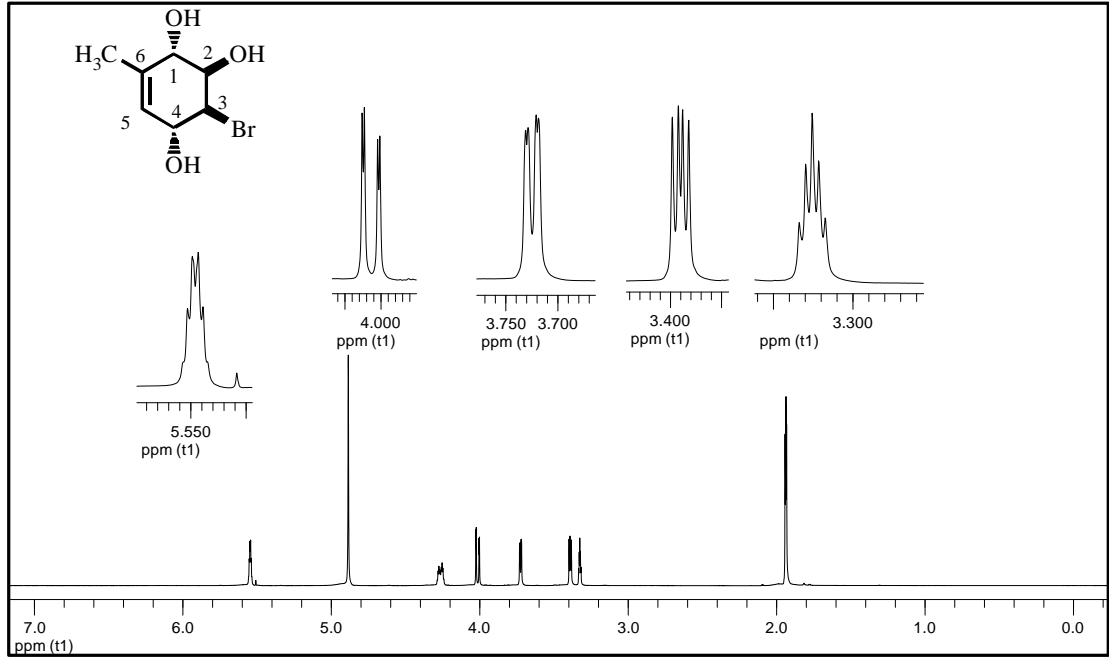
EK 3. (1S,2S,3R,6R)-3,6-Dimetoksi-4-metilsikloheks-4-en-1,2-diasetat 64 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumları (CDCl_3).



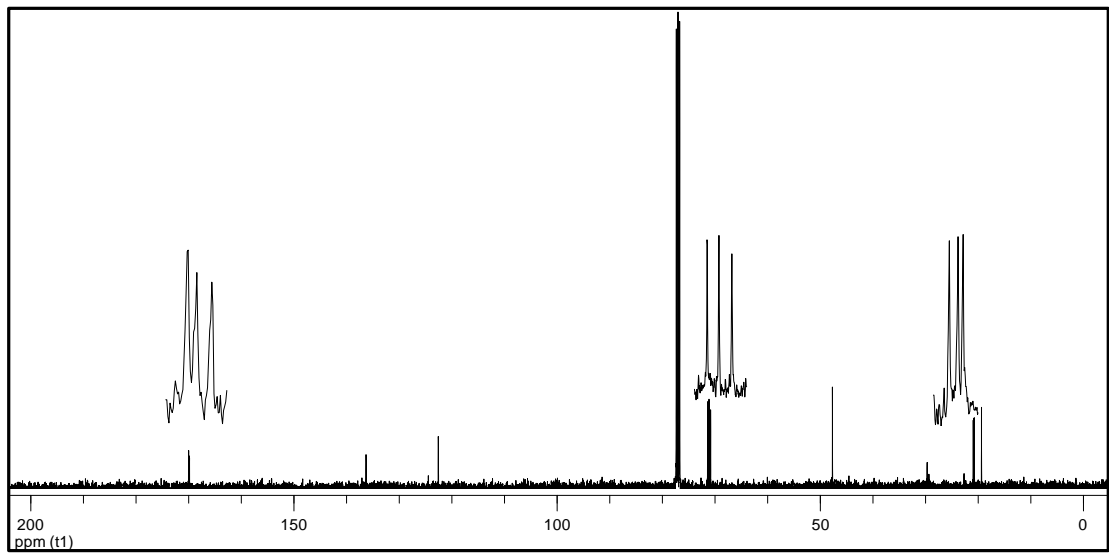
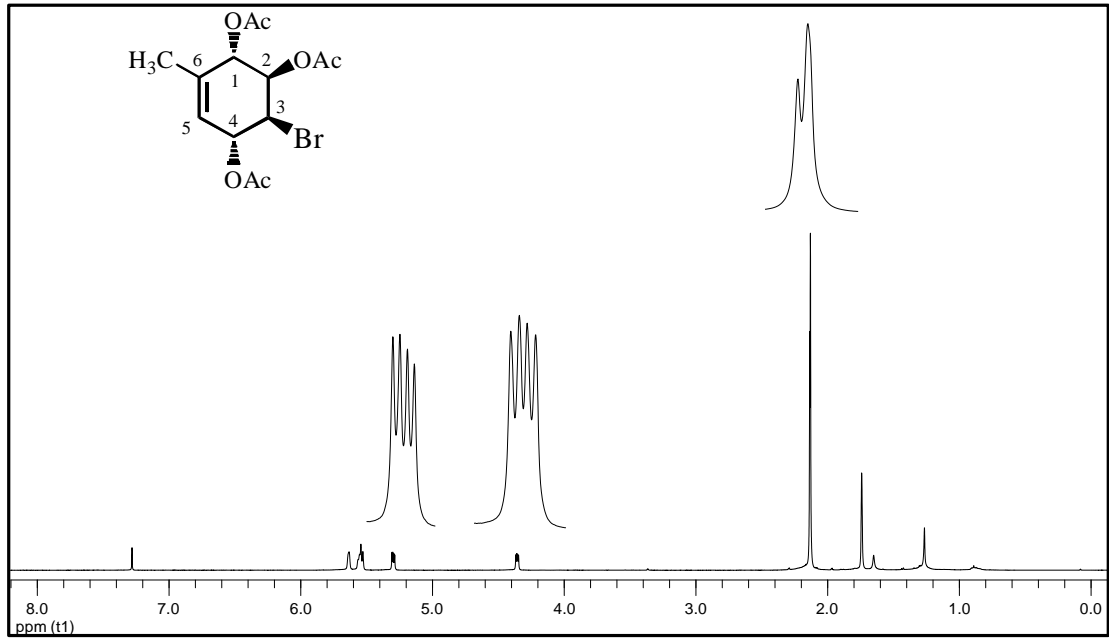
EK 4. (1R,4R,5S,6S)-5,6-Dibrom-2-metilsiklohek-2-en-1,4-diasetat **65** 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CDCl₃).



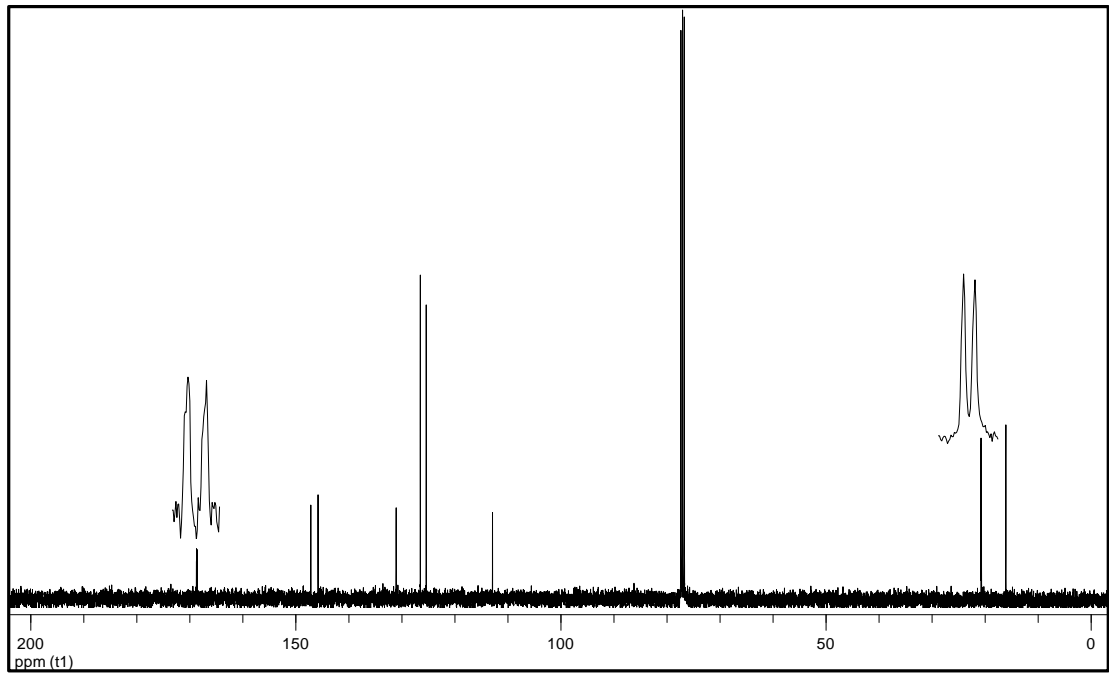
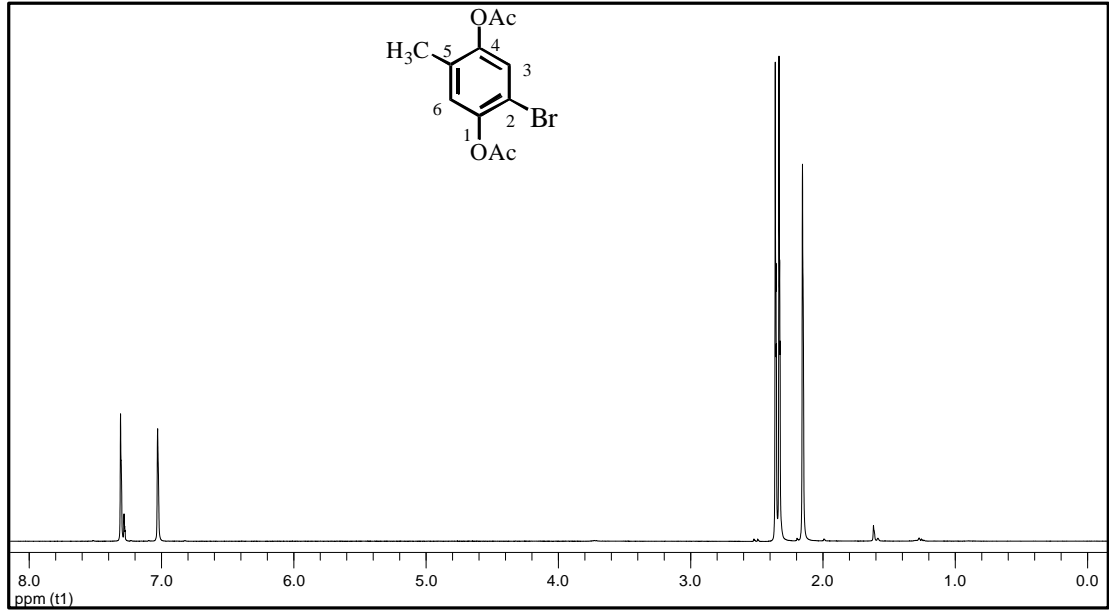
EK 5. (1R, 2S, 3R, 6R)-2-Brom-5-metil-7-okzobisiklo-[4.1.0]hept-4-en-3-ol **66**'nin 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CDCl₃).



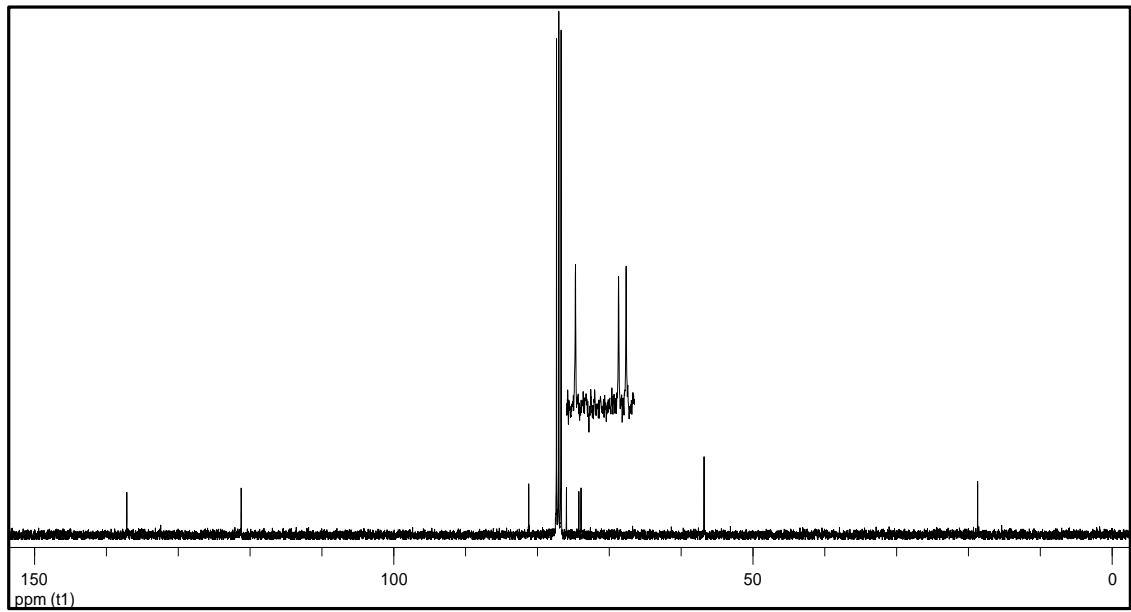
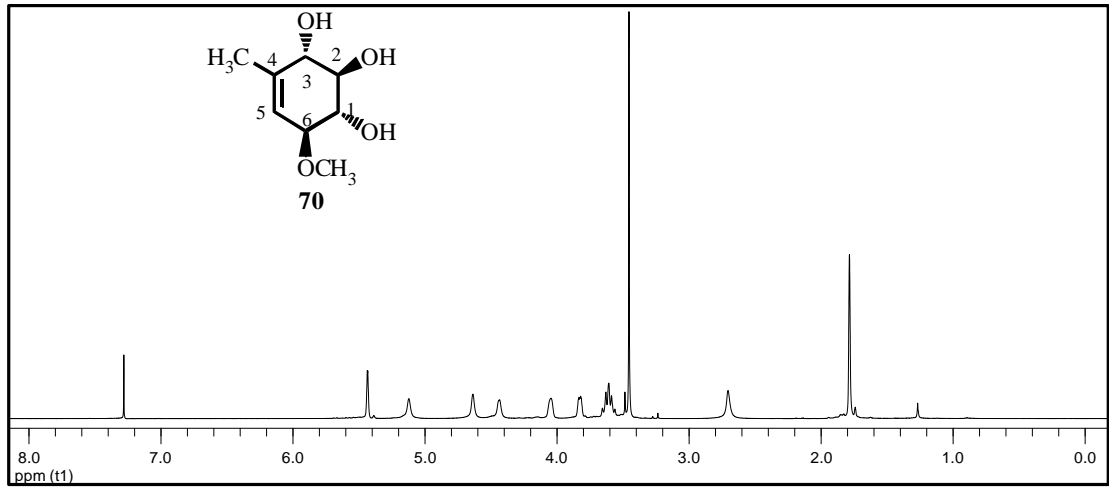
EK 6. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triol **67**'nin 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CD₃OD).



EK 7. (1S,2R,3S,4R)-3-Brom-6-metilsiklohek-5-en-1,2,4-triasetat **68**'in 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CDCl₃).



EK 8. 2-Brom-5-metil-1,4-fenil diasetat **69**'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları (CDCl₃).



EK 9. (1S,2R,3S,6S)-6-Metoksi-4-metilsiklohek-4-en-1,2,3-triol **70**'in 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumları (CDCl_3).

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Dilek KAPLAN
Doğum Yeri : Samsun
Doğum Tarihi : 25.10.1990
Yabancı Dili : İngilizce
E-mail : dilekkaplan-55@hotmail.com
İletişim Bilgileri : Ordu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	Ordu Üniversitesi	2013