



**6-AMİNOSİKLOOKTANTRİOL,
2-AMİNO-6-HALOSİKLOOKTANDİOL,
3,4-DİHİDROKSİSİKLOOKTAN
KARBOKSİLİK ASİT VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

İlknur POLAT

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Emine SALAMCI
2017**

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**6-AMİNOSİKLOOKTANTRİOL, 2-AMİNO-6-
HALOSİKLOOKTANDİOL, 3,4-DİHİDROKSİSİKLOOKTAN
KARBOKSİLİK ASİT VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

İlknur POLAT

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2017**




Her hakkı saklıdır



TEZ ONAY FORMU

**6-Aminosiklooktantriol, 2-Amino-6-Halosiklooktandiol, 3,4-Dihidroksisiklooktan
Karboksilik Asit Ve Türevlerinin Sentezi**

Prof. Dr. Emine Salamcı danışmanlığında, **İlknur POLAT** tarafından hazırlanan bu çalışma, **15/05/2017** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Bilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak **oybirliği /oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: **Prof. Dr. Arif DASTAN** İmza : 
Üye : **Prof. Dr. Emine SALAMCI** İmza : 
Üye : **Doc. Dr. Murat GÜNEY** İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **01.06/2017** tarih ve **...22.../...14.....** nolu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışmanın bir bölümü BAP projesi kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 2014 / 54

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

6-AMİNOSİKLOOKTANTRİOL, 2-AMİNO-6-HALOSİKLOOKTANDİOL, 3,4-DİHİDROKSİSİKLOOKTAN KARBOKSİLİK ASİT VE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

İlknur POLAT

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Emine SALAMCI

cis,cis-1,5- ve 1,3-Siklooktadienden çıkılarak sekiz üyeli halka içeren halo-, aminosiklitol ve β -amino asit siklitol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bu sentezde, *cis,cis*-1,5-siklooktadienin kontrollü epoksidasyonu ile çıkış bileşiği siklookten monepoksit elde edildi. Siklookten monoepoksitin çeşitli kimyasal reaksiyonları sonucunda literatürde henüz bilinmeyen 6-asetoksi-2-azido-5-klorosiklooktil 4-nitrobenzoat, 2-azido-6-klorosiklooktan-1,5-diil bis(4-nitrobenzoat) bileşikleri sentezlendi. Çalışmanın ikinci kısmında, *cis,cis*-1,3-siklooktadiene klor sülfonil izosiyanat (CSI) katılması sonucu hazırlanan bisiklik-laktamın, metanolde HCl(g) ile tepkimesinden amino asit ester tuzuna dönüştürüldü. Bu ester tuzunun di-tert-bütül dikarbonat (Boc₂O) ile muamelesinden N-Boc ester elde edildi. N-Boc ester OsO₄/NMO ile oksidasyonunun ardından oluşan N-Boc ester diol bileşiği, hidroliz edilerek henüz bilinmeyen 3,4-dihidroksisiklooktankarboksilik asit molekülü tek ürün olarak sentezlendi. N-Boc ester m-CPBA ile epoksidasyonu sonucu elde edilen N-Boc ester epoksit bileşiğindeki epoksit halkasının açılması, çeşitli reaktiflerle gerçekleştirildi. Bu reaksiyonların sonucunda elde edilen moleküllerden biri olan metil (1S*,6S*,7S*,10S*)-6-hidroksi-9-okso-8-oksabisiklo[5.2.1]dekan-10-il)karbamatin yapısı X-Ray analizi ile belirlendi.

2017, 151 sayfa

Anahtar Kelimeler: Siklitol, β -Amino asit, Düzenlenme, Konfigürasyon belirleme, Epoksit açılması

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF 6-AMINOCYCLOOCTANETRIOL, 2-AMINO-6-HALOCYCLOOCTANEDIOL, 3,4-DIHYDROXYCYCLOOCTANE CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES

İlknur POLAT

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

Supervisor: Prof. Dr. Emine SALAMCI

Synthesis of halo- and aminocyclitols, and β -amino acid cyclitol derivatives containing eight-membered carbocycles are described starting from *cis,cis*-1,5- and 1,3-cyclooctadiene. Initially, cyclooctene epoxide obtained by *m*-CPBA of *cis,cis*-1,5-cyclooctadiene was the key compound in the synthesis. As a result of various chemical transformation of the cyclooctene epoxide resulted in formation of 6-acetoxy-2-azido-5-chlorocyclooctyl 4-nitrobenzoate, 2-azido-6-chlorocyclooctane-1,5-diyl bis(4-nitrobenzoate) which are not yet known in the literature. In the second part of this work, bicyclic-lactam, prepared by the cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate (CSI) to *cis,cis*-1,3-cyclooctadiene, was converted into an amino acid ester salt by hydrolysis of the ring lactam with HCl(g) in methanol. The reaction of ester salt with di-tert-butyl dicarbonate (Boc₂O) gave an N-Boc ester. Oxidation of the N-Boc ester with OsO₄/NMO followed by hydrolysis of N-Boc-ester diol afforded the new 3,4-dihydroxycyclooctanecarboxylic acid as a single product. Oxirane ring-opening of the N-Boc ester epoxide compound resulting from the epoxidation of the N-Boc ester with *m*-CPBA was carried out with various reagents. Structure of methyl (1S*,6S*,7S*,10S*)-6-hydroxy-9-oxo-8-oxabicyclo[5.2.1]decan-10-yl)carbamate has been also determined by an X-Ray diffraction analysis.

2017, 151 pages

Keywords: Cyclitol, β -Amino acid, Rearrangement, Configuration determination, Oxirane ring opening

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın bir bölümü Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü BAP birimi (Proje No: 2014 / 54) tarafından desteklenmiştir.

Çalışmalarına yön veren, anlayış ve sevgisi ile destek olan ve araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek yetişmemi sağlayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Emine SALAMCI'ya,

NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları titiz ve özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, tez çalışmamın her türlü desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Yunus KARA'ya, X-Ray analizlerinin alınmasında titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e, tez çalışması ve yazım aşamasında her türlü bilgi ve deneyiminden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜNDOĞDU'ya, HRMS analizlerinin alınmasında titiz çalışmasından dolayı Yrd. Doç. Dr. Bilal NİŞANCI'ya, IR spektrumlarının alınmasında göstermiş olduğu titiz çalışmalarından dolayı Züleyha GUDAŞ'a ve laboratuvarında bilgi ve deneyiminden faydalandığım doktora öğrencisi Ufuk Nusret KARAVAIZOĞLU'na üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim üyelerine ve laboratuvarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Organik Araştırma Laboratuvarı 1'deki hocalarım ve arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında her zaman desteğini gördüğüm dostum İnci ARMAĞAN'a ve Erzurum'da yaşamımı paylaştığım ev arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi yüksek lisans çalışmamda da bana maddi ve manevi destek olan Dedem Ali YILDIRIM'a, anneannem Elmas YILDIRIM'a, babam Metin POLAT'a, annem Zeynep İnci POLAT'a ve kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

İlknur POLAT
Mayıs, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Siklitoller	1
1.1.1. İnositoller.....	2
1.1.2. Quercitoller.....	2
1.1.3. Konduritoller	4
1.1.4. Aminokonduritoller (Konduraminler).....	5
1.1.5. Diaminokonduritoller	5
1.1.6. Halokonduritoller	6
1.2. Laktam ve Amino Asitler	6
1.2.1. β -Laktamlar ve β -Amino asitler	7
2. KAYNAK ÖZETLERİ	10
2.1. Sekiz Üyeli Halka İçeren Bazı Siklitol Türevleri İçin Yapılan Çalışmalar	10
2.1.1. Siklooktantetrol Sentezleri	10
2.1.2. Bazı Aminosiklooktan ve Türevlerinin Sentezi	12
2.1.3. Sekiz Üyeli Halka İçeren Epoksisiklitol Türevlerinin Sentezi.....	14
2.1.4. Siklooktandiaminodiollerin Sentezi	17
2.2. β -Laktam ve β -Aminoasit Türevlerinin Sentezleri.....	18
2.2.1. β -Laktamların Sentezi	18
2.3. Çalışmanın Amacı	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	30
3.1. 6-Amino-1,2,5-Siklooktantriolün (185/186) Sentezi	30
3.1.1. Siklooktenmonoepoksit 194'ün Sentezi	30
3.1.2. Azidoalkol 180'in Sentezi ve Asetilizasyonu	30

3.1.3. Azidoasetat 196'nın Epoksidasyonu ve Hidrolizi	31
3.1.4. Azidoalkol 180'in BnBr/NaH ile Reaksiyonu ve Epoksidasyonu	32
3.1.5. Azidobenzilepoksit İzomer Karışımının Asetolizi	33
3.1.6. Azidobenzoat 204'ün Sentezi ve <i>m</i> -CPBA ile Epoksidasyonu.....	34
3.1.7. Azidobenzoat Epoksit 205 İzomer Karışımının Hidrolizi.....	35
3.1.8. Siklookten Monoepoksit 194'ün Hidrolizi.....	38
3.2. Azido Alkol 180'nin OsO ₄ /NMO ile Oksidasyonu ve Aminotriol Sentezi	41
3.2.1. Azidobenzoat 204'ün Oksidasyonu ve Asetillenmesi.....	41
3.2.2. Azidoasetat 196'nın OsO ₄ /NMO ile Oksidasyonu ve Asetilizasyonu	42
3.2.3. Azidotriasetat 221 İzomer Karışımının Hidrojenasyonu ve 222'nin Boc ₂ O ile Reaksiyonu.....	43
3.3. 5-Amino-8-Klorosiklooktan-1,4-Diol'ün (183/184) Sentezi	44
3.3.1. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) İzomer Karışımının HCl _(g) /MeOH Çözeltisi ile Metanolizi	44
3.3.2. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) İzomer Karışımının HBr _(g) /MeOH Çözeltisi ile Metanolizi	45
3.3.3. Azidobenzoatepoksit 205 İzomer Karışımının HCl _(g) /MeOH Çözeltisi ile Metanolizi ve Asetilasyon.....	45
3.3.4. Azidoklorasetatbenzoat 227 ve 228'in Hidrolizi.....	48
3.3.5. Azidoeterik Ürün Karışımının <i>p</i> -Nitrobenzoil Klorür/Piridin ile Reaksiyonu.....	50
3.3.6. Azidoeterik Ürün Karışımının Hidrojenasyonu	53
3.4. Siklooktandiol β -Amino Asit 188'in Sentezi	54
3.4.1. <i>cis,cis</i> -1,3-Siklooktadiene (73) Klorosülfonil İzosiyanatın (CSI) Katılması ...	54
3.4.2. β -Laktam 187'nin %10 HCl Çözeltisiyle Reaksiyonu	55
3.4.3. Aminoester 237'nin Boc ₂ O ile Reaksiyonu	56
3.4.4. Aminobocester 238'in OsO ₄ /NMO ile Reaksiyonu	57
3.4.5. Aminobocester Diol 239'un Hidrolizi.....	58
3.5. Epoksi- β -Amino Asit'in Sentezi	59
3.5.1. Bocaminoester 238'in <i>m</i> -CPBA ile Epoksidasyonu	59
3.6. Hidroksiklor ve Brom β -Amino Asit Sentezi.....	60
3.6.1. Bocaminoesterepoksit 240'ın HCl _(g) /MeOH ile Reaksiyonu	60

3.6.2. Bocaminoesterepoksit 240'ın HBr _(g) /MeOH ile Reaksiyonu	61
3.7. 2-Amino-3,4-Dihidroksisiklooktan-1-Karboksilik Asitin (189) Sentezi	62
3.7.1. Bocaminoesterepoksit 240'ın NaHSO ₄ ile Açılma Reaksiyonu	62
3.8. 2,4-Diamino-3- Hidroksisiklooktan-1- Karboksilik Asitin (191) Sentezi ve Siyano-3-Hidroksisiklooktan-1-Karboksilik Asitin (190) Sentezi	66
3.8.1. Bocaminoesterepoksit 240'ın NaN ₃ ile Reaksiyonu	66
3.8.2. Bocaminoesterepoksit 240 Et ₂ AlCN ile Reaksiyonu	67
3.8.3. Lakton 246'nın Hidrolizi.....	68
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	70
4.1. Genel Yöntemler	70
4.1.1. Çözücülerin kurutulması	70
4.1.2. % 20'lik HCl _(g) /MeOH Çözeltilsinin Hazırlanması	70
4.1.3 %35'lik HBr(g)/MeOH çözeltisinin hazırlanması	71
4.1.4. İnce tabaka kromatografisi analizleri	71
4.1.5. Ayırma ve saflaştırma yöntemleri	71
4.1.6. Fiziksel sabitlerin ölçülmesi.....	72
4.1.7. Bileşiklerin yapı analizi.....	72
4.2. Deneysel Kısım	73
4.2.1. Siklooktenmonoepoksit 194'ün Sentezi.....	73
4.2.2. Azidoalkol 180'nin Sentezi ve Asetilizasyonu	73
4.2.3. Azidoasetat 196'nın Epoksidasyonu ve Hidrolizi.....	74
4.2.4. Azidoalkol 180'nin BnBr/NaH ile Reaksiyonu ve Epoksidasyonu	74
4.2.5. Azidobenzilepoksit'in (201 ve 202) Asetolizi.....	75
4.2.6. Azidobenzoat 204'ün Sentezi ve <i>m</i> -CPBA ile Epoksidasyonu.....	75
4.2.7. Azidobenzoat Epoksit İzomer Karışımının (205) Hidrolizi	76
4.2.8. Siklooktenmonoepoksit 194'ün Hidrolizi	77
4.2.9. Azidobenzoat 204'ün OsO ₄ /NMO ile Oksidasyonu ve Asetillenmesi.....	79
4.2.10. Azidoasetat 196'nın OsO ₄ /NMO ile Oksidasyonu ve Asetilizasyonu	79
4.2.11. Azidotriasetat 221 İzomer Karışımının Hidrojenasyonu ve 222'nin Boc ₂ O ile Reaksiyonu	80
4.2.12. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) İzomer Karışımının HCl _(g) /MeOH Çözeltilsi ile Metanolizi.....	81

4.2.13. Azidobenzilepoksit Ürün Karışımının (201 ve 202) HBr _(g) /MeOH ile Metanolizi.....	81
4.2.14. Azidobenzoatepoksit İzomer Karışımının (205) HCl _(g) /MeOH Çözeltisi ile Metanolizi ve Asetilizasyonu	82
4.2.15. Azidoklorasetatbenzoat 227 ve 228'in Hidrolizi.....	83
4.2.16. Azidoeterik Ürün Karışımının <i>p</i> -Nitrobenzoil Klorür/Piridin ile Reaksiyonu	84
4.2.17. Azidoeterik Ürün Karışımının Hidrojenasyonu	84
4.2.18. <i>cis,cis</i> -1,3-Siklooktadiene (73) Klorosülfonil İzosiyanatın (CSI) Katılması .	85
4.2.19. β -Laktam 187'nin %10 HCl Çözeltisiyle Reaksiyonu	85
4.2.20. Aminoester 237'nin Boc ₂ O ile Reaksiyonu	86
4.2.21. Aminobocester 238'in OsO ₄ /NMO ile Reaksiyonu	86
4.2.22. Aminobocester Diol 239'un Hidrolizi.....	87
4.2.23. Bocaminoester 238'in <i>m</i> -CPBA ile Epoksidasyonu	88
4.2.24. Bocaminoesterepoksit 240'ın HCl _(g) /MeOH ile Reaksiyonu	89
4.2.25. Bocaminoesterepoksit 240'ın HBr _(g) /MeOH ile Reaksiyonu	89
4.2.26. Bocaminoesterepoksit 240'ın NaHSO ₄ ile Açılma Reaksiyonu	90
4.2.27. Bocaminoesterepoksitin 240'ın NaN ₃ ile Reaksiyonu	90
4.2.28. Bocaminoesterepoksit 240'ın Et ₂ AlCN ile Açılma Reaksiyonu.....	91
4.2.29. Lakton 246'nın Hidrolizi.....	92
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	93
KAYNAKLAR	99
EKLER.....	102
EK 1.....	102
EK 2.....	138
EK 3.....	149
ÖZGEÇMİŞ	152

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

α	Alfa
Ac ₂ O	Asetik Anhidrit
AcCl	Asetil klorür
β	Beta
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
brs	Broad singlet (Geniş singlet)
COSY	Correlation Spectroscopy
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridin
DMF	N,N-Dimetilformamid
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
dt	Dubletin tripleti
ekv.	Ekivalent
γ	Gama
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrared (Kızılötesi)
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -klorperbenzoik asit
mw	Mikrodalga
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NMO	N-Metilmorfolin oksit
q	Kuartet
s	Singlet
t	Triplet
İTK (TLC)	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Siklitol türevleri	1
Şekil 1.2. İnositol izomerleri	2
Şekil 1.3. Quercitol izomerleri	3
Şekil 1.4. Konduritol izomerleri	4
Şekil 1.5. Konduramin bileşikleri	5
Şekil 1.6. Bilinen bazı diaminokonduritol izomerleri	6
Şekil 1.7. Bilinen bazı halokonduritol izomerleri	6
Şekil 1.8. Laktam yapıları	6
Şekil 1.9. Amino asit yapıları	7
Şekil 2.1. Siklooktantetrol 70 , 71 ve 72 moleküllerinin sentezi	10
Şekil 2.2. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol 77 'nin sentezi	11
Şekil 2.3. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol 80 'in sentezi	12
Şekil 2.4. Aminosiklooktanpentol 86 'nın sentezi	13
Şekil 2.5. Aminosiklooktantriol 92 'nin sentezi	14
Şekil 2.6. Siklookten 93 'ün brominasyonu ve DBU ile eliminasyon reaksiyonları	15
Şekil 2.7. Siklooktan epoksitetrol 112 'nin sentezi	16
Şekil 2.8. Düzenlenme ürünü biseter 113 'ün sentezi	17
Şekil 2.9. 3,8-Diaminosiklooktandiol 118 'in sentezi	17
Şekil 2.10. Halkalı β -laktam oluşumu	19
Şekil 2.11. Halkalı β -laktamların sentezi	19
Şekil 2.12. β -Laktamların enantioselektif açılması	20
Şekil 2.13. 3- ve 4-Hidroksi-2-aminosikloheksankarboksilik asitlerin iyodosiklizasyon yöntemiyle sentezi	21
Şekil 2.14. Hidroksiamino asit 146 'nın sentezi	21
Şekil 2.15. Hidroksi amino asit 142 , 151 ve 153 sentezi	22
Şekil 2.16. β -Laktam (\pm)- 136 'nın enantioseçici halka açılması	23
Şekil 2.17. Aminoesterepoksit'in 159 sentezi	24
Şekil 2.18. Azidoaminoester 160 ve 161 'in sentezi	24
Şekil 2.19. 4-Siyano amino ester 162 'nin sentezi	25

Şekil 2.20. Azido-aminosikloheksan karboksilat 166 ve 167 'nin sentezi.....	25
Şekil 2.21. Nitril β -aminosikloheksan karboksilatların 168 ve 169 'un sentezi.....	26
Şekil 2.22. Aminosikloheksan karboksilik ester 172 ve 173 'ün sentezi	26
Şekil 2.23. Rasemik β -laktam 174 'den β -amino asit türevi 177 ve 179 'un sentezi.....	27
Şekil 2.24. <i>cis,cis</i> -1,5-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller	28
Şekil 2.25. <i>cis,cis</i> -1,3-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller	29
Şekil 3.1. Monoepoksit 194 'ün sentezi.....	30
Şekil 3.2. Azidoasetat 196 'nın sentezi.....	31
Şekil 3.3. Azidoasetatepoksitin eldesi ve hidrolizi	32
Şekil 3.4. Azidobenzil 191 'in eldesi ve epoksidasyonu	33
Şekil 3.5. Azidobenzilepoksit izomer karışımının asetolizi.....	33
Şekil 3.6. Azidobenzoat 204 'ün sentezi ve epoksidasyonu	34
Şekil 3.7. Azidobenzoat epoksit 205 izomer karışımının hidrolizi.....	36
Şekil 3.8. Azidobenzoat ketal 207 'nin hidrolizi	38
Şekil 3.9. Azidobenzoat diol 206 'nın sentezi	38
Şekil 3.10. <i>trans</i> -Diasetat 211 'in sentezi	39
Şekil 3.11. Diasetat 211 'in epoksidasyonu ve NaN_3 ile reaksiyonu	40
Şekil 3.12. Azidobenzoat 204 'ün oksidasyonu ve asetillenmesi	41
Şekil 3.13. Azidoasetat diol 220 'nin sentezi ve asetilasyonu	42
Şekil 3.14. Aminotriasetat 222 'in sentezi ve Boc_2O ile reaksiyonu	44
Şekil 3.15. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) izomer karışımının $\text{HCl}_{(g)}$ /MeOH ile metanolizi.....	45
Şekil 3.16. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) izomer karışımının $\text{HBr}_{(g)}$ /MeOH ile metanolizi.....	45
Şekil 3.18. Azidoklorobenzoat 227 X-Ray analizi sonucu elde edilen ortep çizimi	46
Şekil 3.19. Azidokloroasetatbenzoat 227 'nin hidrolizi	49
Şekil 3.20. Azidokloroasetatbenzoat 227 ve 228 benzoatın hidrolizi.....	49
Şekil 3.21. Azidokloroasetatbenzoat 227 ve 228 benzoatın amonolizi	50
Şekil 3.22. Azidoeterik ürün karışımının 229 ve 230 <i>p</i> -NBC/piridin ile reaksiyonu	50
Şekil 3.23. Azidoklorodibenzoat 234 'ün oluşum mekanizması	52
Şekil 3.25. Azidoeterik 229 ve 230 ürün karışımının hidrojenasyonu	54
Şekil 3.26. β -Laktam 187 'nin sentezi	54

Şekil 3.27. β -Laktam 187 'nin HCl ile reaksiyonu	55
Şekil 3.28. Ester 237 'nin Boc ₂ O ile reaksiyonu	56
Şekil 3.29. Aminobocesteri 238 'in oksidasyonu	57
Şekil 3.30. Aminobocester diol 239 'un hidrolizi.....	58
Şekil 3.31. Ester 238 'in epoksidasyonu.....	59
Şekil 3.32. Bocaminoesterepoksit 240 'ın HCl _(g) /MeOH ile reaksiyonu.....	60
Şekil 3.33. Bocaminoesterepoksit 240 'ın HBr _(g) /MeOH ile reaksiyonu.....	61
Şekil 3.34. Bocaminoesterepoksit 240 'ın NaHSO ₄ ile hidroliz reaksiyonu	62
Şekil 3.35. Lakton 243 molekülünün X-ışını yapı analizi. Termal elipsoidler %30 olasılıkta verilmiştir.....	63
Şekil 3.36. Lakton 243 molekülüne ait N1-H...O3 ve O3-H...O4 Hidrojen bağlarının oluşturduğu dimerik-polimerik yapı.....	63
Şekil 3.37. Lakton 243 molekülünün <i>a</i> -ekseni boyunca birim hücre örgüsünün görüntüsü.....	63
Şekil 3.38. Lakton 243 molekülünün <i>b</i> -ekseni boyunca birim hücre örgüsünün görüntüsü dimerlerden oluşan polimerik örgü <i>a</i> - <i>b</i> eksenini boyunca uzanmaktadır.	64
Şekil 3.39. Bocaminoesterepoksit 240 'ın NaN ₃ ile reaksiyonu	66
Şekil 3.41. Bocaminoesterepoksitin 240 Et ₂ AlCN ile reaksiyonu.....	68
Şekil 3.42. Lakton 246 'nın hidrolizi.....	69

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Azidobenzoatketal **207**'nin hidroliz tepkimesi koşulları37

Çizelge 2. Bocaminoesterepoksit **240**'ın NaHSO₄ ile hidroliz reaksiyonu koşulları65

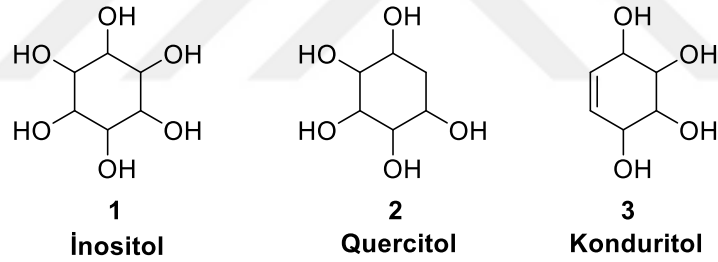


1. GİRİŞ

1.1. Siklitoller

Siklitoller, halkalı yapıda üç veya daha fazla hidroksil grubu içeren sikloalkanlar olarak adlandırılmaktadır. Biyolojik açıdan önemli birçok molekül ve doğal ürün siklitol yapısındadır (Wang *et al.* 2001; Bleriot *et al.* 2002; Kummeter and Kazmaier 2003; Sengul *et al.* 2005).

Yaygın olarak üç siklitol sınıfı bilinmektedir. Bunlar: inositol, quercitol ve konduritol'dür. Bu bileşiklerde hidroksil grubu yerine amino, halojen, kükürt, fosfat gibi sübstitüentlerin bağlı olduğu siklitol türevleri de mevcuttur (Şekil 1.1).

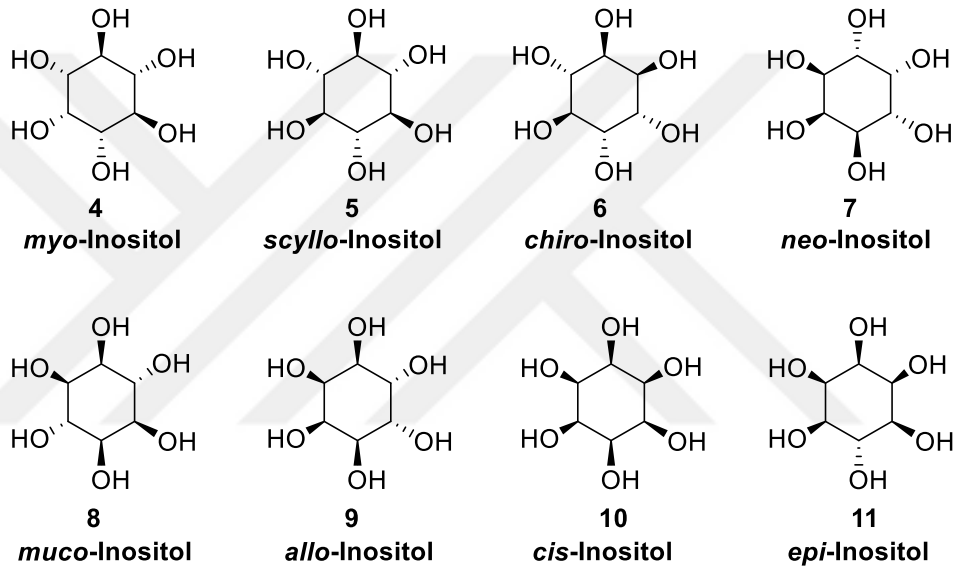


Şekil 1.1. Siklitol türevleri

Siklitollerin birçoğu tatlandırıcı, glikosidaz inhibitörü, antidiyabetik, antifungal, antikanser, antibiyotik ve antiviral reaktifleri olarak kullanıldığından organik kimyacılar, bu bileşiklerin sentezleri üzerine odaklanmışlardır (Suami 1990; Suami and Ogawa 1990; Jacob 1995; Hudlicky *et al.* 1996; Heightman and Vasella 1999; Griffen *et al.* 2013).

1.1.1. İnositoller

İnositoller, sikloheksanhekzol yapısında olup, sekiz stereoizomere sahiptirler. Bunlardan doğada en çok bulunanı *myo*-inositol, diğer doğal izomerler ise *neo*-, *chiro*-, *muco*- ve *scyllo*-inositol'dür (Şekil 1.2). İnositol ve türevleri, büyüme düzenleyici ve bazı tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkiye sahiptirler. Ayrıca antibiyotik özellik de göstermektedirler.

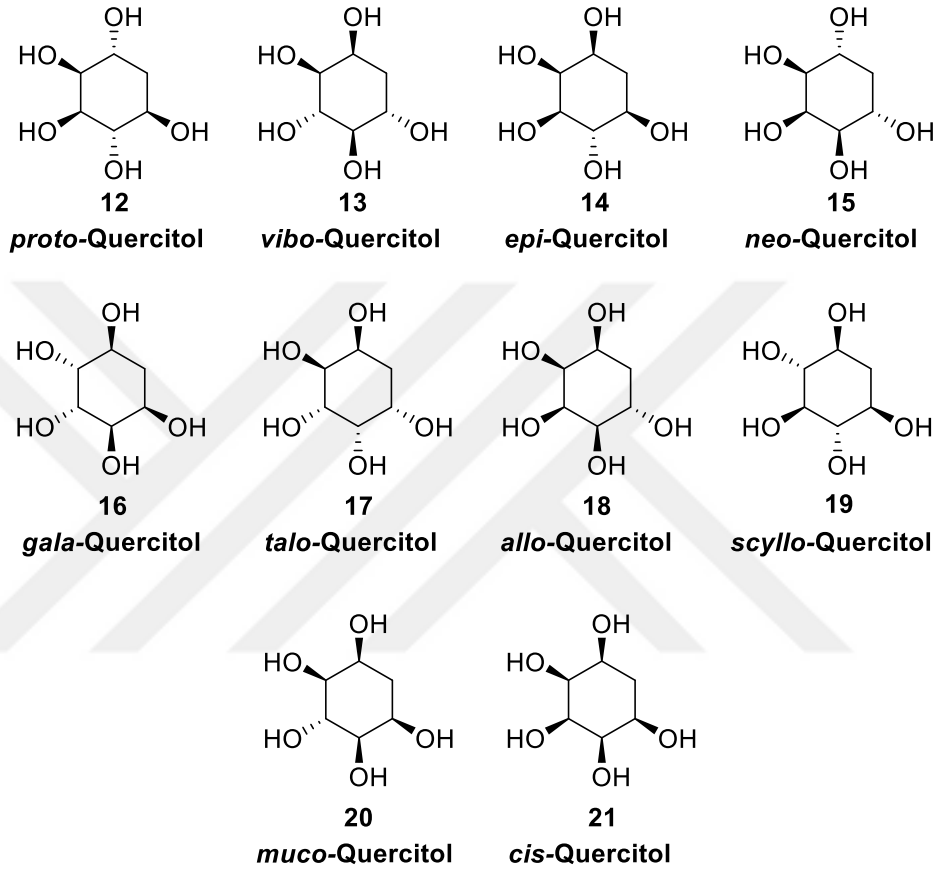


Şekil 1.2. İnositol izomerleri

1.1.2. Quercitoller

Quercitoller, sikloheksan pentol yapısına sahip siklitollerdir ve olası 16 stereoizomerik yapıda bulunurlar (McCasland *et al.* 1961). Bu yapılardan dördü simetrik, diğer onikisi ise altı enantiyomer çifti şeklinde bulunmaktadır (Şekil 1.3). Quercitol izomerlerini birbirinden ayırmak için konfigürasyonları *epi*-, *proto*-, *gala*-, *vibo*-, *talo*-, *allo*-, *neo*-, *muco*- ve *cis*-ön ekleri ile veya hidroksil gruplarının yönlerini ve bağlı oldukları karbonları belirten rakamlar kullanılarak isimlendirilmişlerdir (McCasland *et al.* 1961; Posternak 1965). Örneğin, proto-Quercitol, (1,3,4/2,5)-sikloheksanpentol olarak da adlandırılmaktadır.

Quercitollerin birçoğu biyolojik aktif olup, bitkilerde büyüme düzenleyici ve böcek öldürücü gibi özelliklere sahip olması bu bileşiklerin önemini artırmaktadır (Ledrian and Vogel 1988; Baker *et al.* 1989; Sotheeswaran and Kenchington 1989).

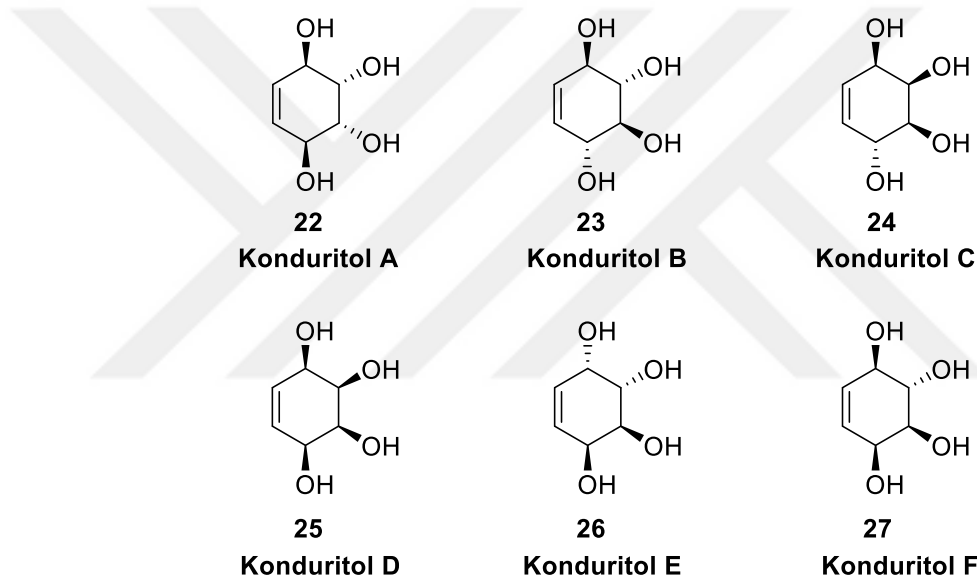


Şekil 1.3. Quercitol izomerleri

Quercitol izomerlerinden *proto-Quercitol* ve *vibo-Quercitol* bitkilerden izole edildikten sonra bunların sentezleri de literatüre kazandırılmıştır. Quercitollerin sentezlerinde çıkış bileşikleri olarak genellikle inosolar, inositoller, halodeoksiinositoller, konduritoller, anhidroinositoller ve aminoinositoller kullanılmıştır. Ancak yakın zamanda 1,4-sikloheksadien gibi bileşikleri kullanılarak quercitol ve türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Secen *et al.* 1993; Salamci *et al.* 1997a; Salamci *et al.* 1997b; Gultekin *et al.* 2003).

1.1.3. Konduritoller

Konduritoller, siklohekzentetrol yapısında bileşikler olup, siklitollerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Altı stereoizomere sahip olan bu siklitol bileşikleri, sentetik açıdan önem taşıyan izomerlerdir. Sentez ve yapı karakterizasyonu sırasına göre A, B, C, D, E ve F olarak adlandırılmaktadırlar (McCasland and Horswill 1953). Bu izomerlerden A ve D mezo, B, C, E ve F ise enantiyomer çiftlerine sahiptir. Konduritol A ve Konduritol F aynı zamanda doğal ürünlerdir (Şekil 1.4).

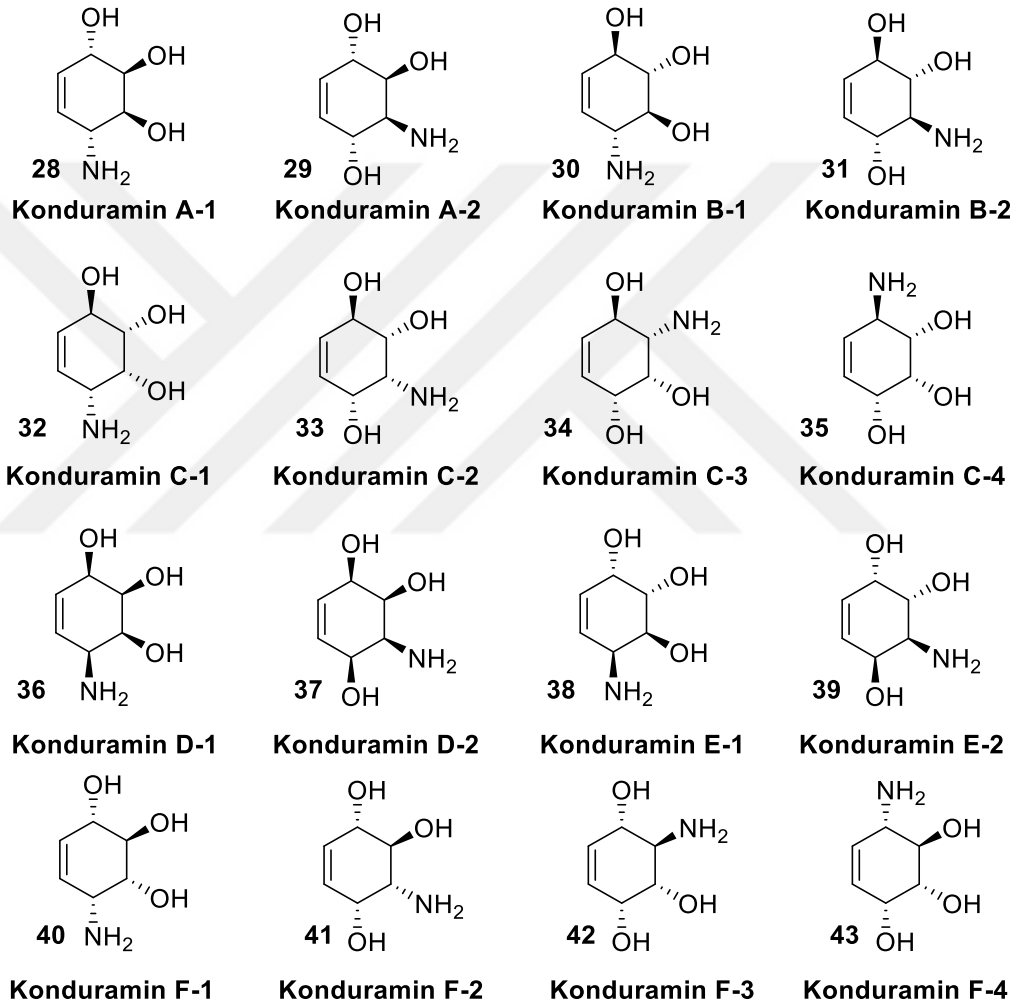


Şekil 1.4. Konduritol izomerleri

Konduritoller, önemli biyolojik aktivitelere sahiptir ve glikosidaz inhibitörü olması en önemli aktivitelerindendir (Carless and Oak 1989). Ayrıca konduritollerin antilösemi, antibiyotik ve büyüme düzenleyici özelliğe sahip oldukları da bilinmektedir (Balci 1997).

1.1.4. Aminokonduritoller (Konduraminler)

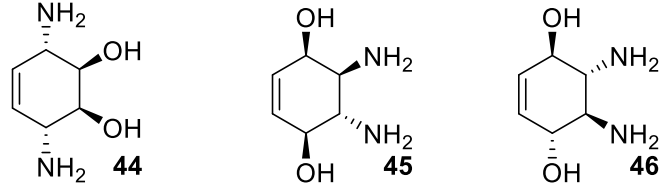
Aminokonduritoller, aminosiklitollerin bir sınıfını oluşturmaktadır. Aminosiklitoller, halka atomuna bağlı en az bir serbest amino grubu veya sübtitüe bir amino grubu ile ilave üç hidroksil grubu içeren siklookkanlardır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Konduramin bileşikleri

1.1.5. Diaminokonduritoller

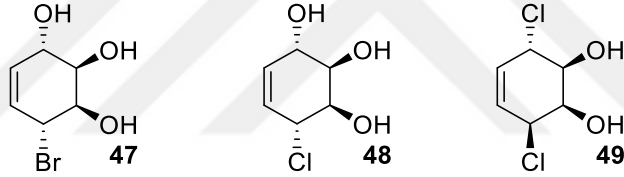
Konduritollerdeki iki hidroksil grubu yerine amino grubunun bağlı olduğu bileşikler, diaminokonduritoller olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Bilinen bazı diaminokonduritol izomerleri

1.1.6. Halokonduritoller

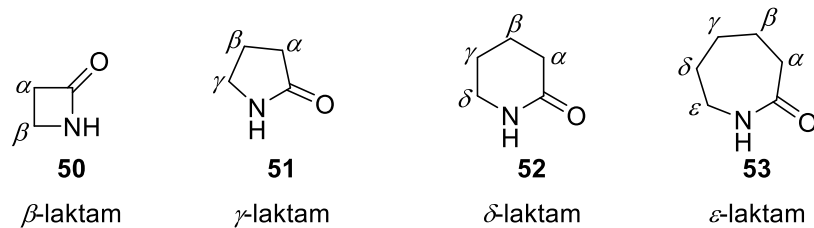
Yapısında hem hidroksil hem de halojen grubu içeren konduritoller halokonduritoller olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1.7). Bazı türevleri α -glikozitlerin kovalent inhibitörü olduğu için bu bileşikler AIDS hastalığının araştırmasını yapanların ilgisini çekmektedir (Gultekin *et al.* 2004).



Şekil 1.7. Bilinen bazı halokonduritol izomerleri

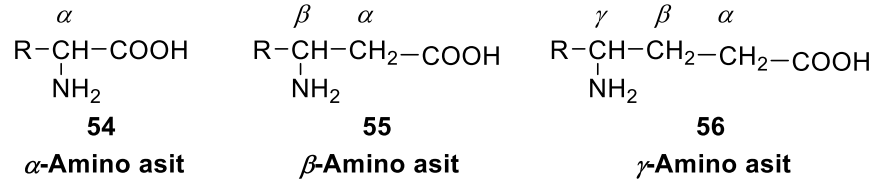
1.2. Laktam ve Amino Asitler

Laktamlar halkalı amitler olarak adlandırılırlar. Laktam halkasının büyüklüğü Yunan harfleri kullanılarak belirtilir ve α -laktam, β -laktam, γ -laktam, δ -laktam, ε -laktamlar olarak adlandırılırlar (Singh and Vince 2012). Laktamlar aynı zamanda laktonların analogudur (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Laktam yapıları

Amino asitler proteinlerin temel yapı taşları olup; yapılarında karboksil ve amino grubu bulunmaktadır. Amino asitler, amino grubunun karboksil grubuna göre bulunduğu pozisyona bağlı olarak α -, β -, γ -amino asit şeklinde adlandırılırlar (Kyte and Doolittle 1982; Imura and Okada 1998) (Şekil 1.9).

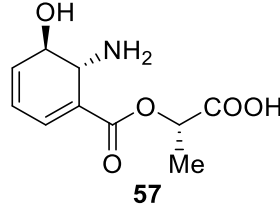


Şekil 1.9. Amino asit yapıları

1.2.1. β -Laktamlar ve β -Amino asitler

β -Laktamlar, küçük hetero halkalı bileşikler ailesinde tıbbi kimyada yüksek biyolojik özelliklerinden dolayı büyük öneme sahiptir. β -Laktam yapısı, amino asitler, alkoloidler, heterohalkalı bileşikler veya aminoalkol gibi bir seri değerli organik bileşiklerin hazırlanmasında kullanışlı ara bileşikler olarak sentetik organik kimyada büyük öneme sahiptir. β -Laktam türevleri, alisiklik (hem alifatik hem de halkalı yapı içeren molekül) β -amino asit türevlerinin veya halkalı β -amino asitlerin stereokontrollü hazırlanması için en uygun öncü bileşiklerdendir (Forro and Fulop 2004; Kardos *et al.* 2015).

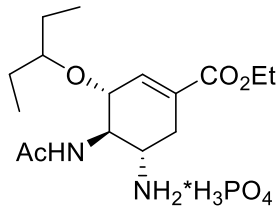
İlk alisiklik hidroksi- β -aminoasit; Hashimoto ve araştırma grubu tarafından *Streptomyces* türlerinden izole edilen *oryzoxymycin*'dir. Bu bileşik, *Xanthomonas oryzae* karşı *invitro* düzeyde inhibisyon etkisi göstermiştir. *Oryzoxymycin* ve bazı türevlerinin antibiyotik, antifungal aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (Hashimoto *et al.* 1972; Szakonyi *et al.* 2005).



57
oryzoxymycin

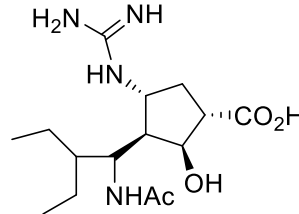
Son on yılda sentetik ve tıbbi kimya alanlarında yüksek oranda işlevselliğe sahip olan alisiklik amino asit türevlerine büyük ilgi gösterilmektedir. Sikloalkan β -aminoasitler α - ve γ - analoglarına göre daha az olmasına rağmen, tıbbi kimya ve peptid araştırmasında biyolojik olarak uygun moleküllerdir. β -Laktamlardan türetilen alisiklik amino asitler, doğal ve sentetik olarak çeşitli biyolojik aktif moleküllerde bulunur (Kiss *et al.* 2016).

Altı üyeli oseltamivir (tamiflu) ve beş üyeli peramivir, iki önemli sikloalkan bileşiklerine antiviral örnek teşkil eder. Bu biyoaktif ürünlerin öneminden dolayı son onbeş yılda bir dizi tamiflu ve peramivir analogları sentezlenmiştir.



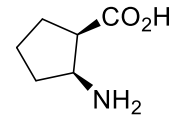
58

Tamiflu



59

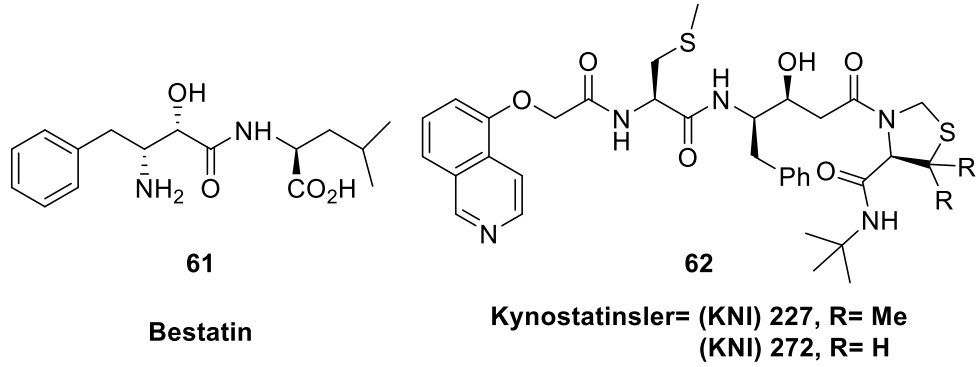
Peramivir



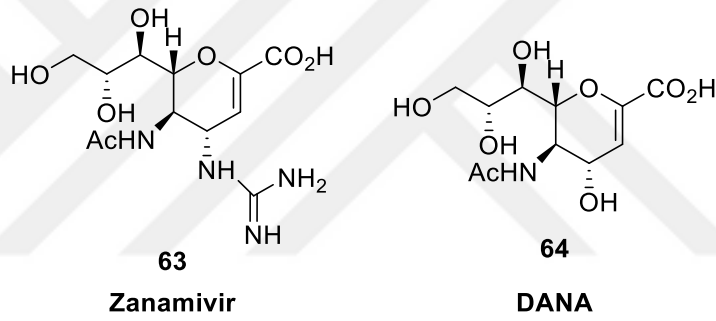
60

Cis-pentacin

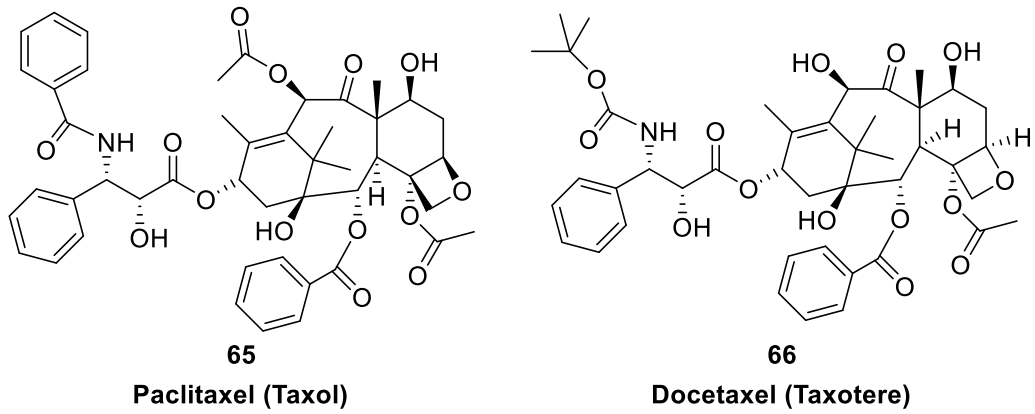
Hidroksi amino asitler; peptid analoglarının ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde yapı taşları olarak görev alabilirler; enzimatik dönüşümlere katılabilirler ve aynı zamanda teorik kimyada iskelet olarak kullanılabilirler. Hidroksisüstitüe amino asitlerin kimyası ve farmokolojisi geniş çapta incelendiğinde, β -analoglarına daha az rastlanmaktadır. Hidroksi β -amino asit birimi, güçlü biyolojik aktiviteye sahip doğal ürünlerin yapısında bulunmaktadır. Örneğin; taxol türevleri, immünolojik etkiye sahip dipeptid bestatin ve HIV-1 proteaz inhibitörü, kynostatinler bir α -hidroksi- β -amino asit birimi ihtiva eder (Cardillo and Tomasini 1996).



Yüksek oranda işlevsel hale getirilmiş halkalı amino asitler (Zanamivir ve DANA) güçlü antiviral, antifungal ve antibakteriyel aktiviteler sergilerler (Kiss *et al.* 2012).



Halkalı amino asitler arasında hidroksil gruplarını içeren bileşikler de tıbbi kimyada önemli rol oynamaktadır. Örneğin; *Paclitaxel* ve sentetik türevi olan *Docetaxel* gibi taxol türevleri, önemli kemoterapötik etkilere sahiptir (Forro and Fulop 2008).



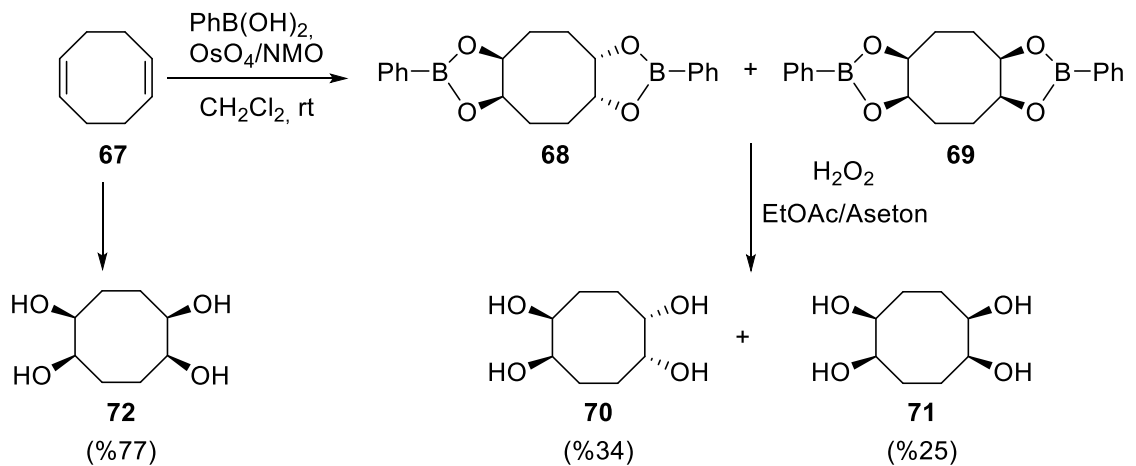
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Sekiz Üyeli Halka İçeren Bazı Siklitol Türevleri İçin Yapılan Çalışmalar

2.1.1. Siklooktantetrol Sentezleri

Literatürde sekiz üyeli halka içeren siklitolollerin sentezleri ile ilgili birkaç çalışma mevcut olup, siklooktantetrol izomerlerinden dördünün sentezi bilinmektedir.

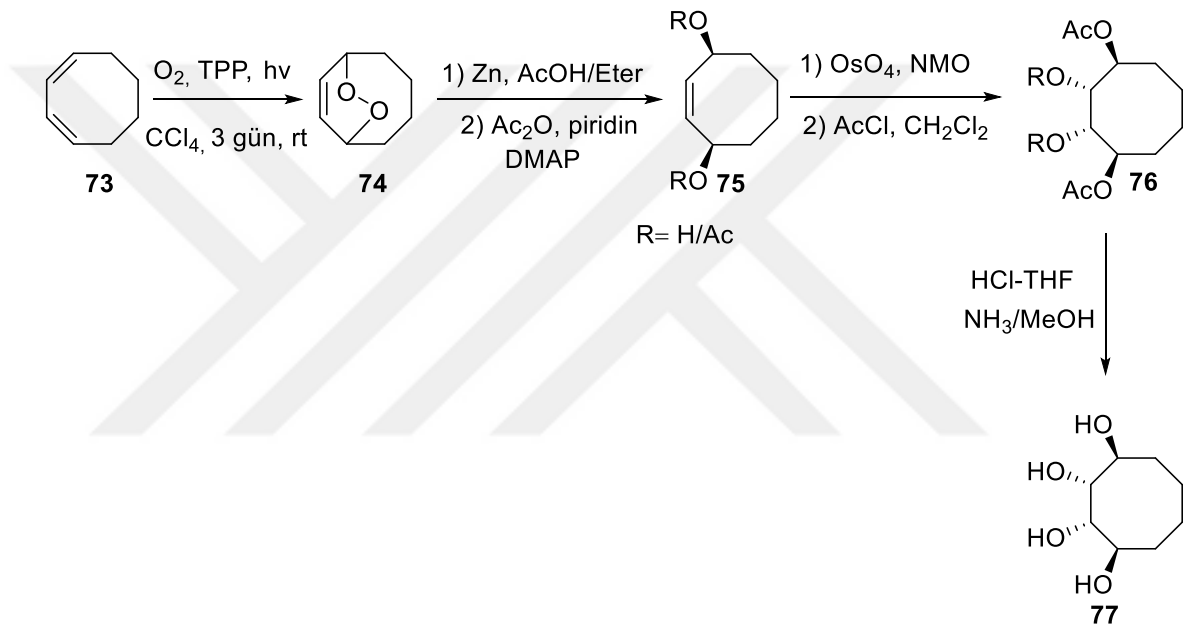
cis,cis-1,5- ve 1,3-Siklooktadien'den (**67** ve **73**) çıkılarak *anti*- ve *syn*- yapıda ilk siklooktantetrolün sentezleri 1998 yılında Gypser ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Gypser *et al.* 1998). *cis,cis*-1,5-Siklooktadien bileşiği susuz ortamda fenilboronik asit, N-metilmorfolin N-oksit (NMO) ve osmiyum tetraoksit (OsO₄) ile reaksiyonu sonucu **68** ve **69** bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra bu karışımın hidrojen peroksit ile fenilboronik asit ester gruplarının oksidatif uzaklaştırılması sonucunda *anti-meso*-tetrol **70** %34 ve *syn-meso*-tetrol **71** %25 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Siklooktantetrol **70**, **71** ve **72** moleküllerinin sentezi

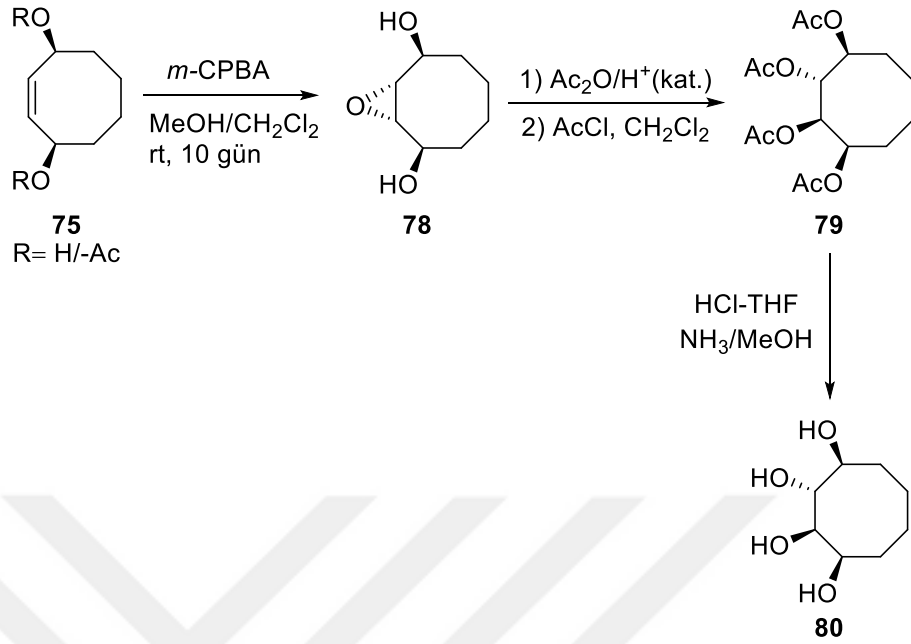
cis,cis-1,3-Siklooktadiene (**73**) yukarıdaki prosedür uygulanarak ilgili tetrol bileşikleri de sentezlenmiştir (Gypser *et al.* 1998).

Siklooktantetrollerin en son sentezi Salamci tarafından gerçekleştirilmiştir (Salamci 2010). Bu amaçla *cis,cis*-1,3-siklooktadien **73**'ün fotooksjenasyonundan elde edilen endoperoksit **74**'ün çinko ile indirgenmesi sonucunda siklooktendiol **75** elde edilmiş ve hidroksil gruplarının asetilenmesi ile siklooktendiasetat **76** elde etmiştir. Bu bileşikteki çift bağı OsO₄/NMO ile oksidasyonundan elde edilen hidroksiasetat bileşiği asetillenmiş ve daha sonra asetat gruplarının hidrolizi sonucu %98 verimle (1,4/2,3)-siklooktantetrol **77** sentezlenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. (1,4/2,3)-Siklooktantetrol **77**'nin sentezi

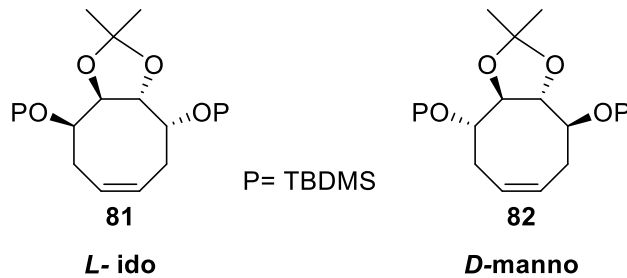
Çalışmanın diğer bir bölümünde ise diol **75**'in *m*-CPBA ile reaksiyonu sonucunda epoksidol **78** sentezlenmiştir. Asidik ortamda epoksit halkasının açılmasının ardından ilgili molekül asetatına dönüştürülmüştür. Tetraasetat bileşiğinin asidik ortamda hidroliz edilmesiyle diol bileşiği **80** elde edilmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. (1,2,4/3)-Siklooktantetrol **80**'in sentezi

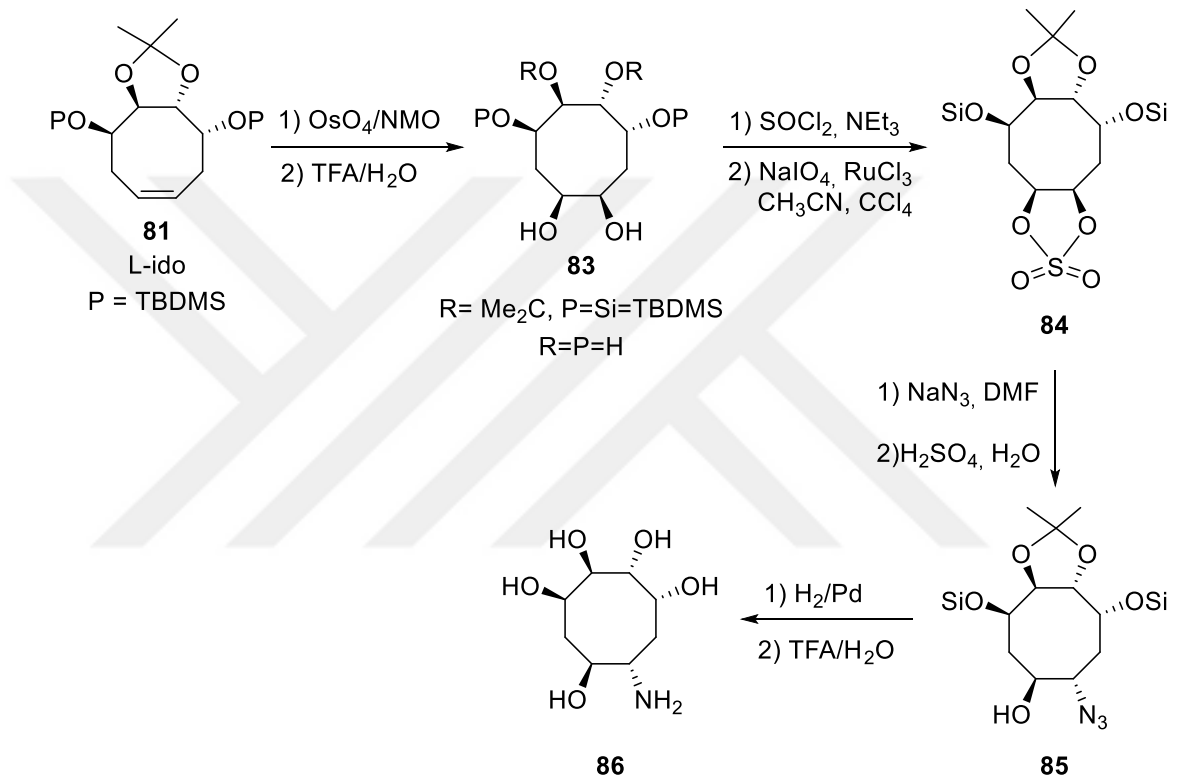
2.1.2. Bazı Aminociklooktan ve Türevlerinin Sentezi

Literatürde ilk sekiz üyeli halka içeren aminociklitol sentezi 2004 yılında Merrer ve grubu tarafından *L*-ido ve *D*-manno bileşiklerinden çıkılarak gerçekleştirilmiştir (Andriuzzi *et al.* 2004).



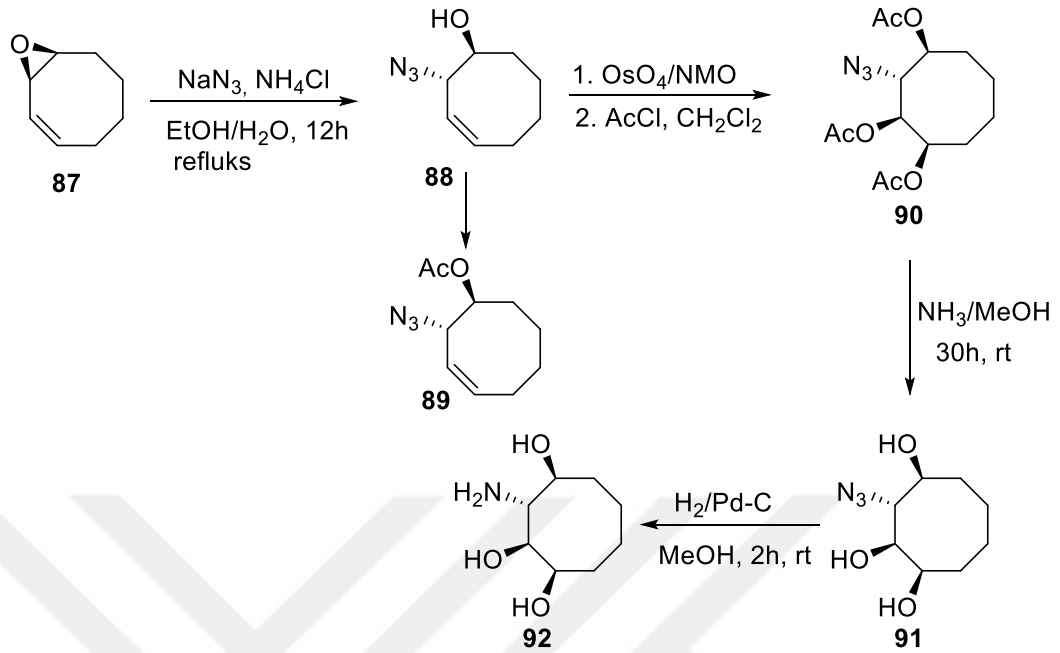
L-ido bileşiğindeki çift bağ NMO ve OsO₄ ile *tert*-bütanol içerisinde oksidasyon işlemi sonucunda *cis*-diol **83** bileşiğini elde etmişlerdir. İlk olarak koruyucu grupların asidik ortamda hidrolizi ile siklooksitik karbaşekerleri elde etmişlerdir. Elde edilen diol **83** önce trietilamin ve tiyonil klorür ile muamele edilmiş ve ardından sodyum

periyodat/rutenyum triklorür ile tepkimesi sonucu siklik sülfat **84** sentezlenmiştir. Bileşik **84**'deki siklik sülfat halkasının sodyum azit ile nükleofilik sübstitüsyonu ve ardından asidik hidrolizi ile ilgili azido-alkol **85** bileşiğini %95 verimle tek bir stereoizomer olarak elde etmişlerdir. *D*-manno bileşiği için de aynı reaksiyonlar yapılmış ve ilgili aminopentol bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Aminsikloktanpentol **86**'nın sentezi

Aminosikloktantriolün ilk sentezi Salamci ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Ecer and Salamci 2014). Bunun için *cis,cis*-1,3-sikloktadien (**73**) *m*-CPBA ile tepkimeye sokularak sikloktanmonoepoksit (**87**) elde edilmiş, epoksitin sodyum azid ile açılması sonucu ilgili azidoalkol **88** sentezlenmiştir (Şekil 2.5).



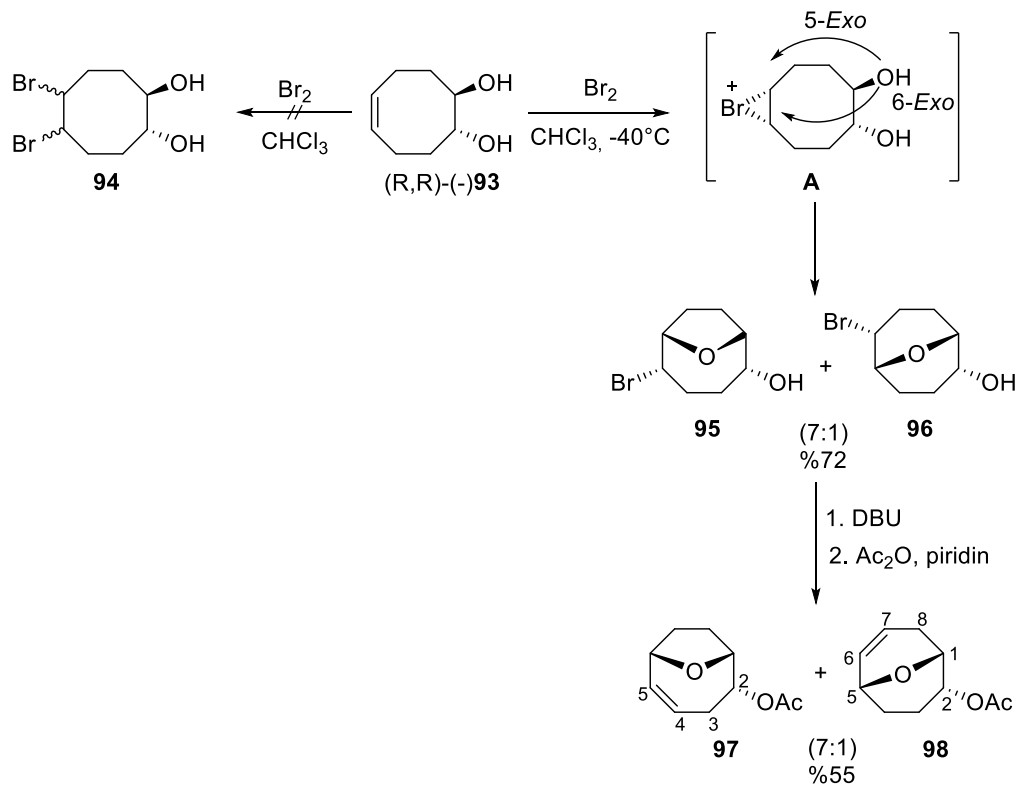
Şekil 2.5. Aminosiklooktantriol 92'nin sentezi

Azidoalkol 88'in metilen klorür içinde asetil klorürle asetilizasyonu ile %96 verimle azidoasetat 89'u elde etmişlerdir. Siklookten azidoasetat, aminosiklooktantriol sentezi için eşsiz bir substrattır. Bu nedenle, azidoasetattaki çift bağ OsO_4/NMO ile bir *cis*-dihidroksilasyon reaksiyonuna tabi tutulduktan sonra asetillenerek %97 verimle azidotriasetat 90 bileşiği elde edilmiştir. Spektroskopik verilerle tek bir izomer oluşumu doğrulanmıştır. Elde ettikleri azidotriasetat 90'daki asetat grupları NH_3/MeOH ile muamele edilerek hidroliz edilmiş ve daha sonra da elde ettikleri bu azidotriol 91 molekülünün hidrojenasyon sonucu aminotriol 92 bileşiği %91 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.5).

2.1.3. Sekiz Üyeli Halka İçeren Epoksisiklitol Türevlerinin Sentezi

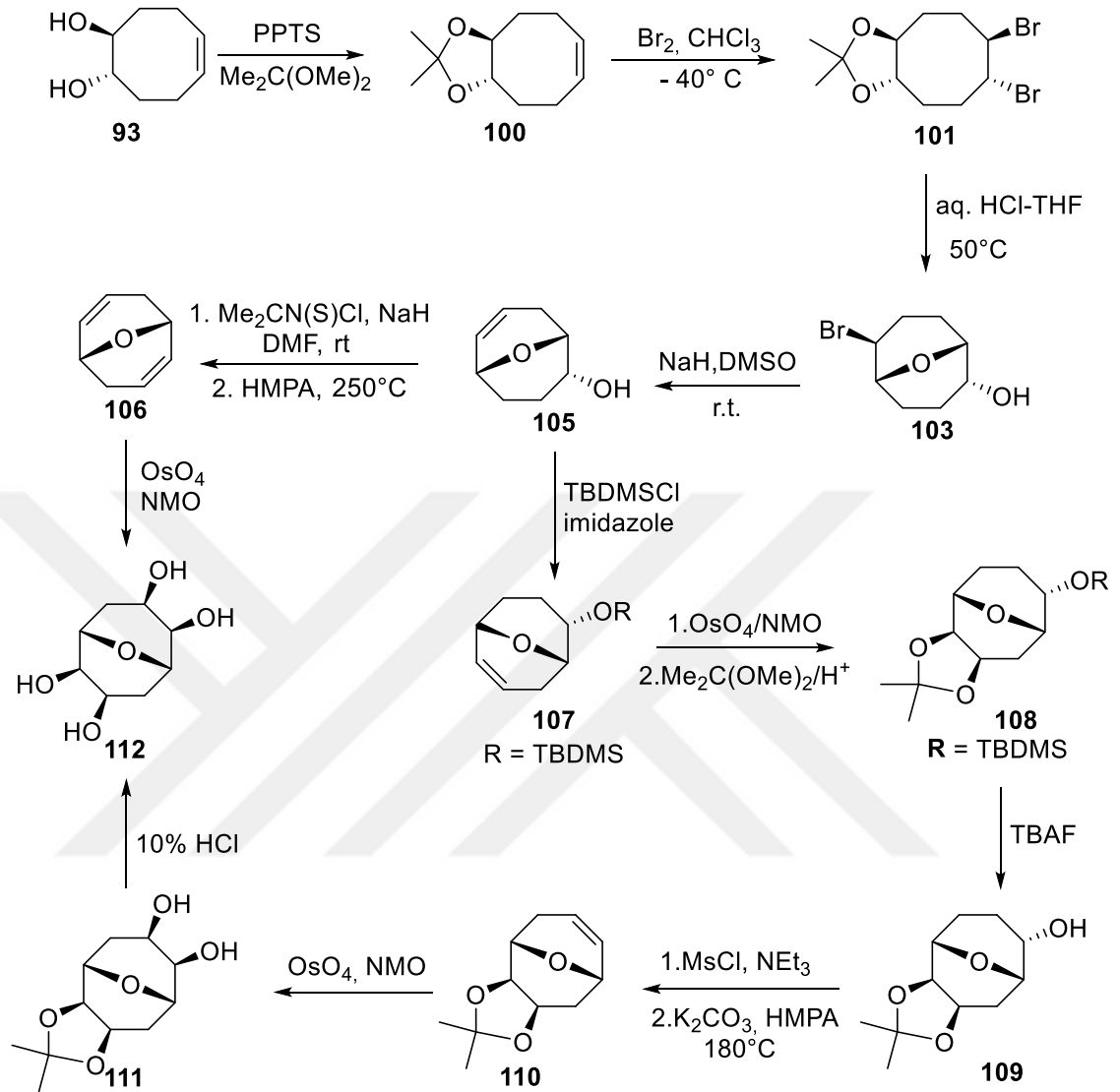
Dioleterlerin sentezine yönelik çalışma Suemune ve grubu tarafından 2000 yılında gerçekleştirilmiştir (Takahashi *et al.* 2000). Başlangıç maddesi olarak 5-siklookten-1,2-diol'ün her iki enantiyomeri bir enzimatik prosedürle daha önceden yine bu grup tarafından hazırlanmış ve literatüre kazandırılmıştır.

Optikçe aktif **93** molekülüne bromun diastereoselektif olarak katılması sonucunda beklenen dibrom ürünü **94** değil, bromun katılmasıyla oluşan düzenlenme ürünleri **95** ve **96** molekülleri elde edilmiştir. Ardından **95** ve **96** karışımı DBU ile bromun eliminasyonu ve asetilizasyonu sonucunda ilgili içeter ürünleri olan **97** ve **98** karışımı %55 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.6).



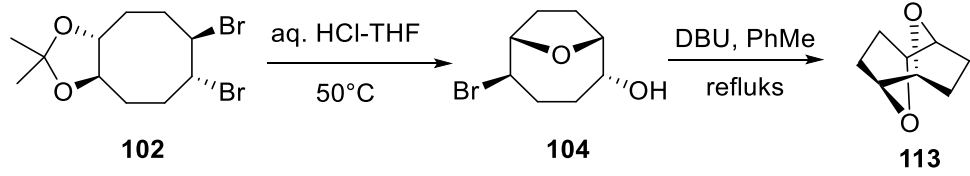
Şekil 2.6. Siklookten **93**'ün brominasyonu ve DBU ile eliminasyon reaksiyonları

Bu karışımı (**97** ve **98**) kromatografik yöntemle ayıramadıkları için, **112** molekülünü başka bir yöntemle tek ürün olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Siklooktan epoksitetrol **112**'nin sentezi

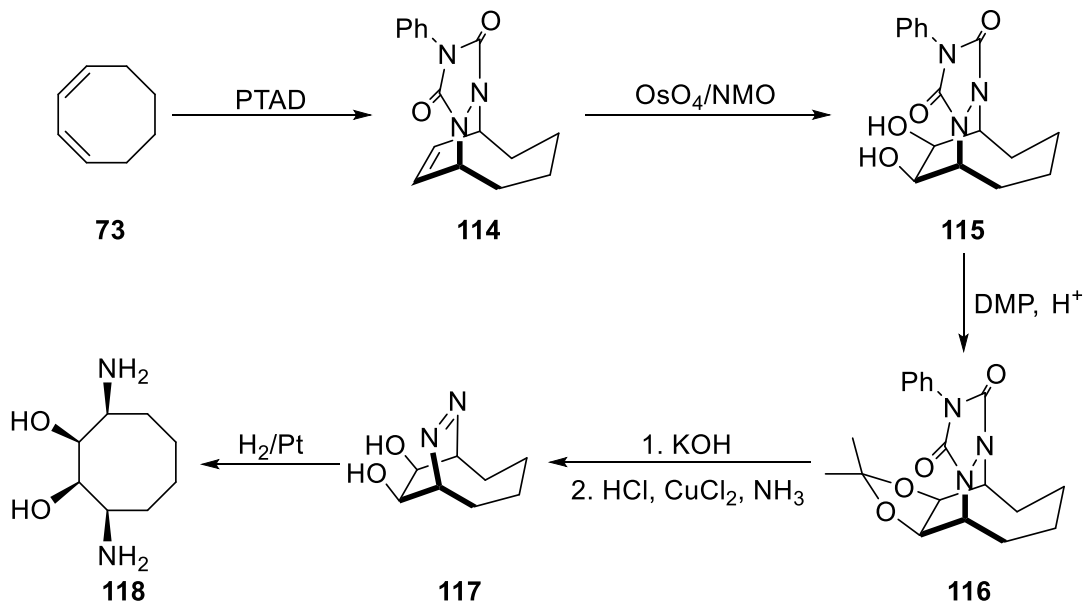
Ayrıca **102**'nin THF içerisinde HCl ile muamele edilmesi sonucunda %99 verimle **104** bileşiği elde edilmiş ve bu molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan **103** bileşiğiyle aynı olmadığını tespit edilmiştir. Elde edilen bileşik **104** DBU muamele edilmesi sonucu hidroksil grubundan proton koparılmasıyla oluşan anyonun bromo atak etmesiyle %57 verimle simetrik bir akiral bis-eter **113**'ü elde etmişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Düzenlenme ürünü biseter **113**'ün sentezi

2.1.4. Siklooktandiaminodiollerin Sentezi

Diaminodiollerin literatürde henüz tek bir sentez çalışması mevcut olup bu sentez Grabowski ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Grabowski *et al.* 1997). Bu sentezde *cis,cis*-1,3-siklooktadien'e (**73**) PTAD katılarak ilgili katılma ürünü **114** elde edilmiş ve **114**'deki çift bağın oksidasyonu sonucunda diol **115** sentezlenmiştir. Diol **115**'in asidik ortamda 2,2-dimetoksiopropan ile reaksiyona sokularak ilgili ketaline **116** dönüştürülmüştür. Ketal **116** bileşiği önce KOH ile reaksiyona sokulmuş ve ardından HCl/CuCl₂ ve NH_{3(aq)} ile muamele edilerek hidroliz reaksiyonu sonucu **117** bileşiğinin sentezi %85 verimle gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünün hidrojenasyonu sonucu *meso*-3,8-diaminosiklooktandiol **118** tek ürün olarak sentezlenmiştir (Şekil 2.9).

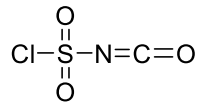


Şekil 2.9. 3,8-Diaminosiklooktandiol **118**'in sentezi

2.2. β -Laktam ve β -Aminoasit Türevlerinin Sentezleri

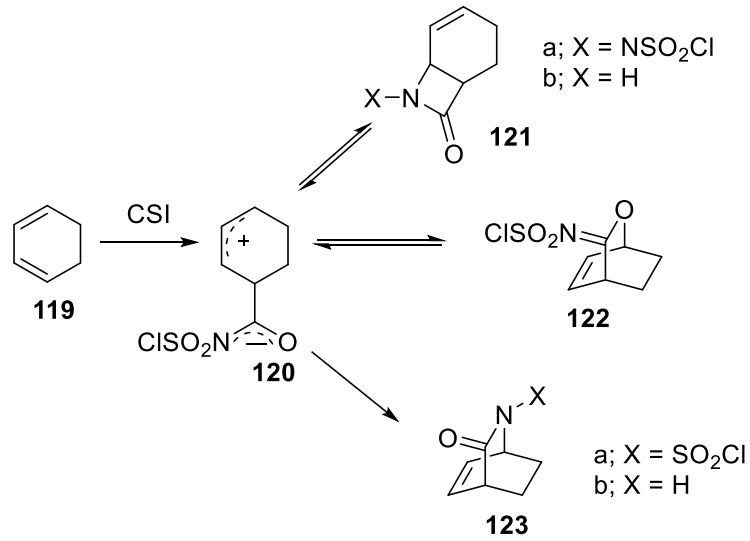
2.2.1. β -Laktamların Sentezi

Literatürde ilk β -laktam sentezi 1970 yılında gerçekleştirilmiştir (Durst and Osulliva Mj 1970). Klorosülfonil izosiyanatın (CSI), çeşitli olefinik maddelerle reaksiyona girdiğini ve N-klorosülfonil β -laktam bileşiğine dönüştüğünü göstermişlerdir. Bu bileşikler çeşitli yöntemlerle β -laktamlara indirgenmişler ve β -laktamların sentezi için önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin sentezi sırasında indirgenme reaksiyonları yapılırken farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler; (a) $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de aseton içerisinde benzeniyol-piridin, (b) sodyum hidroksit çözeltisinde potasyum iyodür, (c) Raney nikel eşliğinde etanol su çözeltisi hidrolizi (d) asetonunda 4 M KOH çözeltisi veya metanolde doymuş KOH çözeltisi. Bu yöntemlerden b, c ve d'nin reaksiyon koşullarında bazı N-klorosülfonil β -laktamların kararlı olmamasından, yöntem a'da yan ürünlerden ayrılamaması nedeniyle düşük verimlerle elde edilmiştir. Genel olarak β -laktamların sentezinde farklı sorunlarla karşılaşıldığı için son yıllarda yapılan farklı çalışmalarla, sodyum sülfite; alifatik ve aromatik sülfonil klorürleri sülfirik asitlere ve indirgenemediği ve sülfirik asidin de SO_2 açığa çıkararak β -laktama dönüştüğü bilinmektedir.



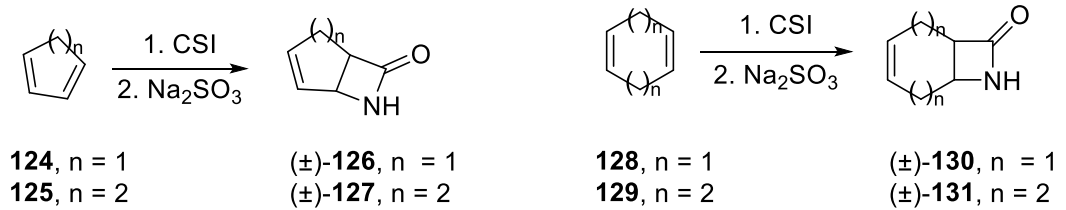
Klorosülfonil izosiyanat
(CSI)

Halkalı dienlere klorosülfonil izosiyanatın katılma mekanizması literatürde, Şekil 2.10'daki gibi verilmektedir (Malpass and Tweddle 1972).



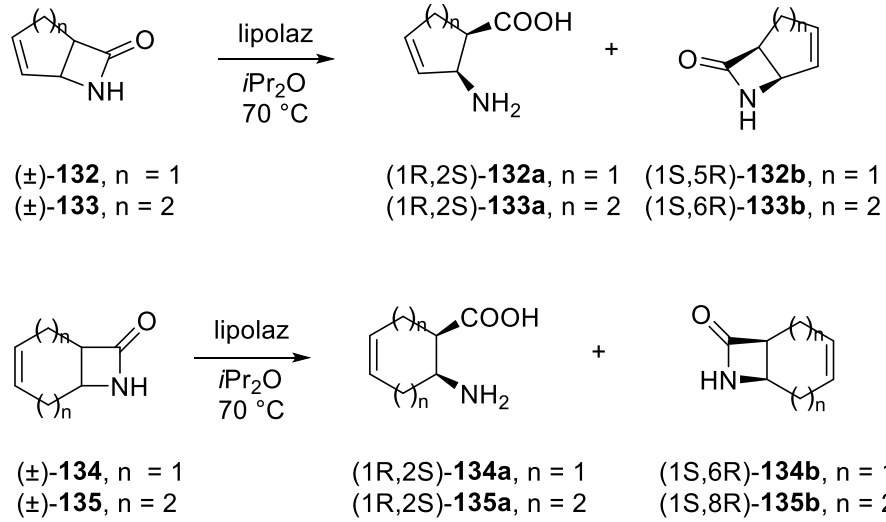
Şekil 2.10. Halkalı β -laktam oluşumu

Son zamanlarda Fülöp ve grubu tarafından beşli, altılı, yedili ve sekizli halka ihtiva eden birçok β -laktam bileşikleri sentezlenmiştir (Forro and Fulop 2004) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Halkalı β -laktamların sentezi

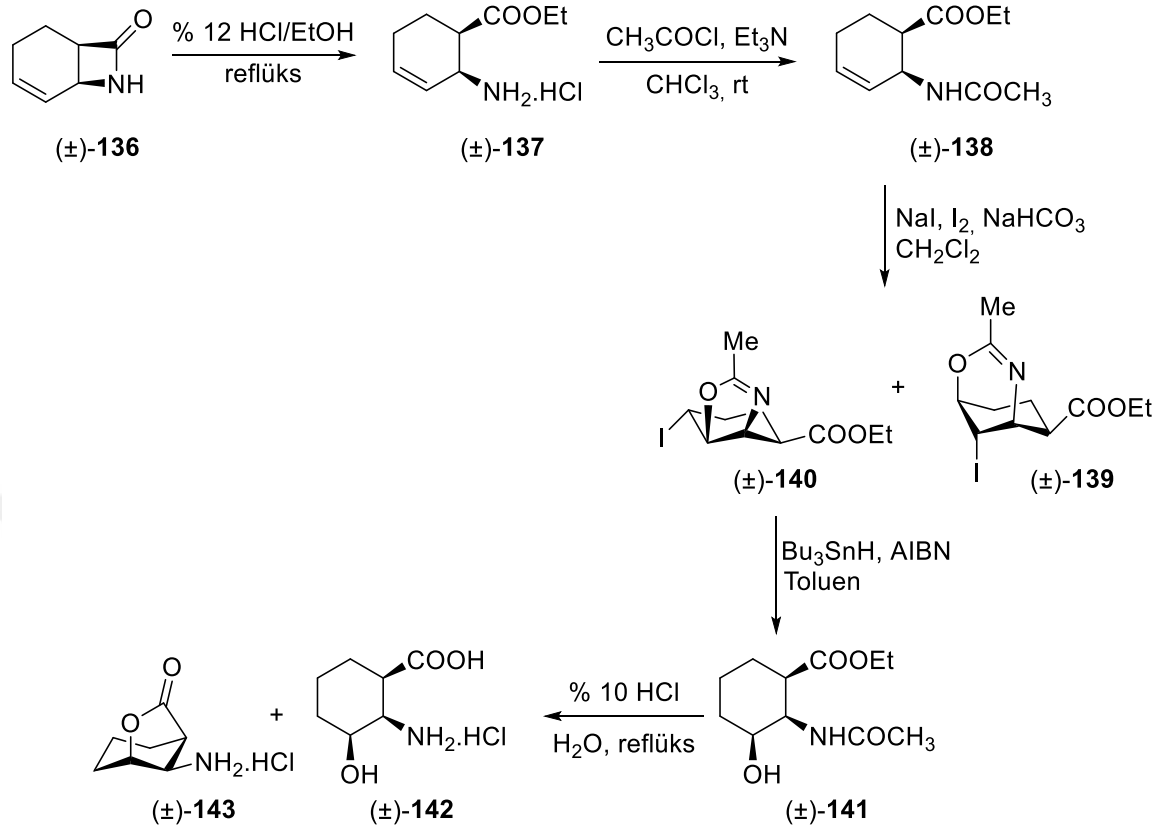
Fülöp ve grubu, β -laktam sentezlerini hem rasemik, hem de enantioselektif olarak gerçekleştirmiştir. β -Laktam bileşiklerinin hidrolizinde lipaz PS (*Pseudomonas cepacia*'lı lipaz) katalizini kullanarak enantioselektif olarak β -amino asitleri sentezlemiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. β -Laktamların enantiyoselektif açılması

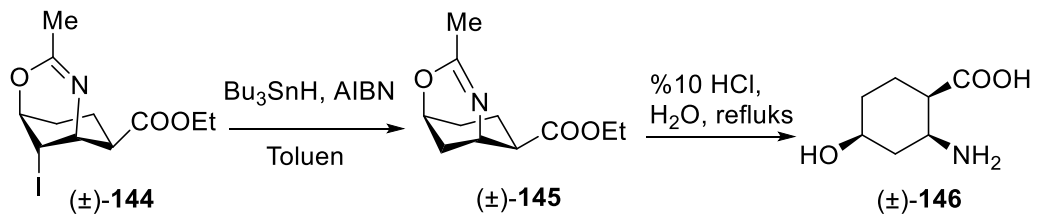
Sikloheksadienden elde edilen β -laktam (\pm)-**136**'nın etanol içerisinde hidrojen klorür ile halka açma reaksiyonundan amino ester hidroklorür tuzu **137** elde edilmiştir. Bu %98 verimle elde edilen bileşiğin asetilizasyon ürünü *N*-açilamino ester **138**'in iyod ve sodyum iyodür ile iyodosiklizasyon reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyonda iki fazlı bir çözücü sistemi kullanılmış ve bu reaksiyonun seçici olmadığı ortaya çıkmıştır. İyodoazazin **139** ve iyodooksazolin **140** ürünlerinin 30:70 oranında oluştuğu belirlenmiştir (Szakonyi *et al.* 2005) (Şekil 2.13).

İyodooksazolin **140**'ın Bu_3SnH reaksiyonundan hem iyot uzaklaştırılmış hem de oksazolin halkasının kararsız olmasından dolayı halka açılmasıyla **141** bileşiği izole edilmiştir. Asidik koşullar altında *N*-asetilamino ester **141**'in hidrolizi ile hidroksiamino asit (\pm)-**142** ve amino lakton **143** elde edilmiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. 3- ve 4-Hidroksi-2-aminosikloheksankarboksilik asitlerin iyodosiklizasyon yöntemiyle sentezi

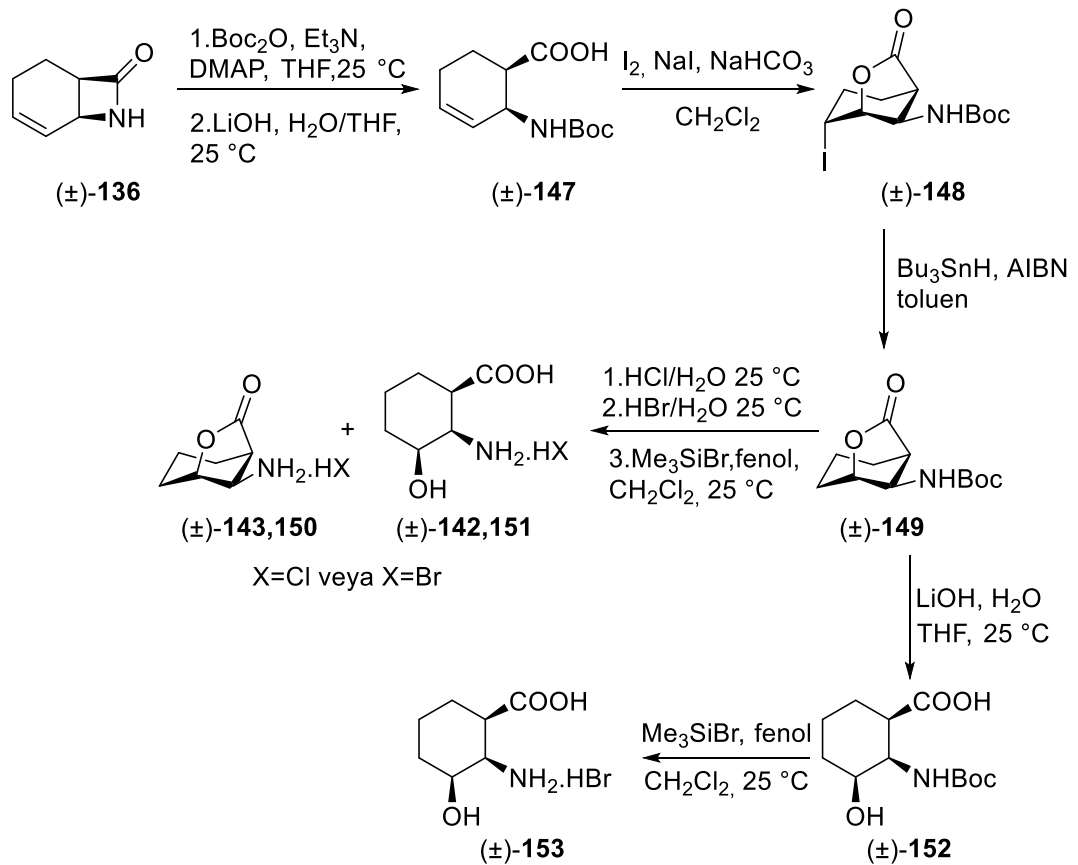
Bileşik **144** azot gazı altında katalitik miktarda azobis(izobütironitril) (AIBN) varlığında tribütilkalay hidrür ile muamele edilerek halkadaki iyot uzaklaştırılmıştır. Oksazin **145**'in asidik ortamda hidrolizi ile düşük verimle 4-hidroksiamino asit **146** bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Hidroksiamino asit **146**'nın sentezi

Yapılan çalışmalarda seçiciliğin olmaması ve çok düşük verimle 4-hidroksi türevi (\pm)-**146** elde edilmesinden dolayı farklı bir yöntemle iyodolaktonizasyon işlemlerine başlanılmıştır (Szakonyi *et al.* 2005) (Şekil 2.15).

Azetidinon (\pm)-**136**'nın amin grubu korunması ve laktam halkası bazik ortamda hidroliz edilmesi ile yüksek verimle N-Boc-amino asit (\pm)-**147**'yi elde etmişlerdir. İyodolaktonizasyon basamağında **147** bileşiği $I_2/NaI/NaHCO_3$ ile muamele edilerek çift bağa katılma reaksiyonları sonucunda %91 verimle iyodolakton (\pm)-**148** elde edilmiştir. Beş veya altı üyeli lakton halkasının oluşma ihtimalinin olduğu bilinmektedir, ancak bu reaksiyonlarda beş üyeli halka içeren iyodolakton (\pm)-**148**'i stereo- ve regioselektif olarak elde etmişlerdir.

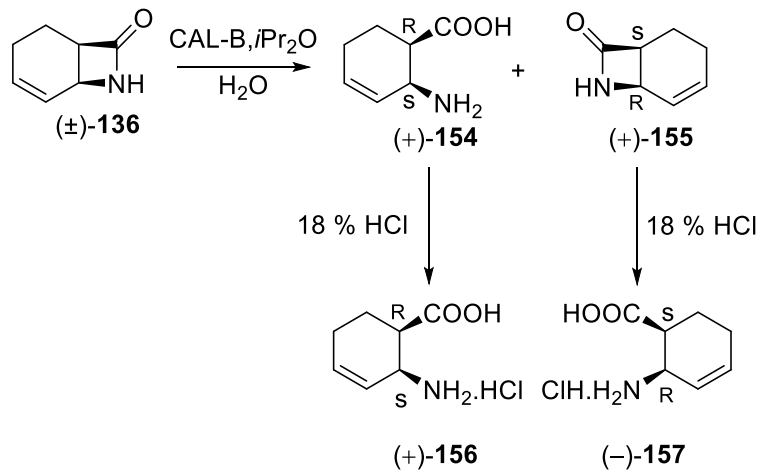


Şekil 2.15. Hidroksi amino asit **142**, **151** ve **153** sentezi

Daha sonra **148** bileşiğinden iyodun $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ile uzaklaştırılması ve N-Boc-lakton (\pm)-**149**'un farklı asidik ortamlarda açılma reaksiyonları sonucunda hidroksi amino asit (\pm)-**142/151** ve koruma grubu içermeyen kararlı amino lakton (\pm)-**143/150**'yi izole etmişlerdir. N-Boc-lakton (\pm)-**149**'un argon gazı atmosferinde bromtrimetilsilan ve fenol/metilen klorür içerisinde gerçekleştirilen reaksiyonda sadece amino lakton **150**'nin oluştuğu gözlemlenmiştir.

THF içerisinde (\pm)-**149** bileşiğinin sulu LiOH ile hidrolizi gerçekleştirildiğinde, beklenen N-Boc-hidroksiamino asit (\pm)-**152** %98 verimle sentezlenmiştir. Bromotrimetilsilan ve fenol ile (\pm)-**152**'nin reaksiyonundan 2-amino-3-hidroksisikloheksan karboksilik asit (\pm)-**153** elde edilmiştir (Şekil 2.15).

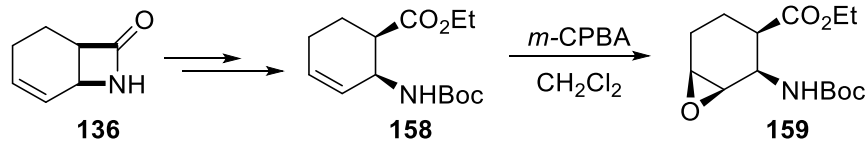
β -Laktam (\pm)-**136**'nın enantioseçici CAL-B katalizör (Antarktika Candida Lipaz B) ile halka açılma reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve elde edilen (+)-**154** ve (+)-**155** %18 HCl ile muamele edilerek β -amino asit hidroklorür (+)-**156** ve (-)-**157** enantiyomerlerine dönüştürülmüştür (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. β -Laktam (\pm)-**136**'nın enantioseçici halka açılması

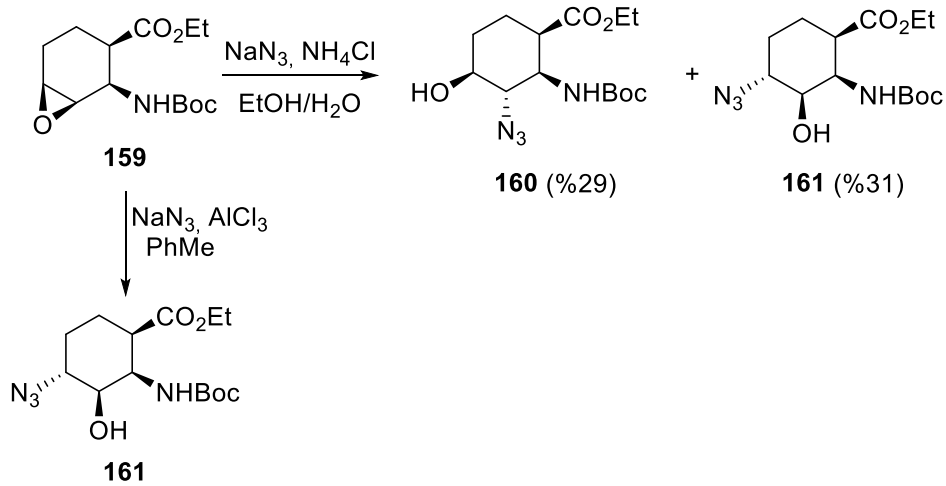
Fülöp ve grubunun 2012 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise yüksek oranda işlevselleştirilmiş β -aminosikloheksan karboksilatlarında, sikloheksen halkasındaki C-C çift bağının stereoselektif epoksidasyonu üzerine odaklanarak, ardından nükleofil olarak

azid veya siyanür ile bölgesel olarak seçici oksiran halkası açılmasını planlamışlardır (Kiss *et al.* 2012). Çalışmalarının ilk bölümünde, bisiklik laktam **136**'dan türetilen β -aminosikloheksankarboksilat **158** çok işlevli sikloheksankarboksilik asitlerin sentezlenmesi için *m*-klorperbenzoik asit ile epoksidasyona tabi tutulmuştur. Amino ester **159** %74 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Aminoester epoksit'in **159** sentezi

β -Amino ester epoksit **159**'un $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ içinde $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NaN}_3$ ilavesiyle reaksiyon gerçekleştirilmiş ve halkaya bir azido fonksiyonu yerleştirilmiştir. Azido ester regio izomerleri **160**'u %29 ve **161**'i ise %31 verimle sentezlendiğini $^1\text{H-NMR}$ spekturumundan tespit etmişlerdir (Şekil 2.18).

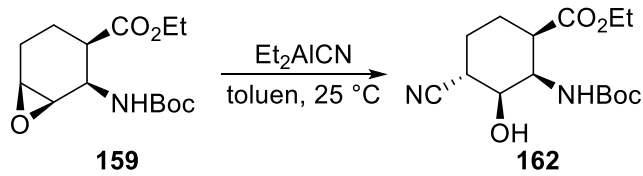


Şekil 2.18. Azidoaminoester **160** ve **161**'in sentezi

β -Amino ester epoksit **159**'un NaN_3 ile oksiran halka açılmasını başka bir yöntemle de gerçekleştirmişlerdir. Tepkimeyi oda sıcaklığında toluen içerisinde 1 ekv. AlCl_3 ve

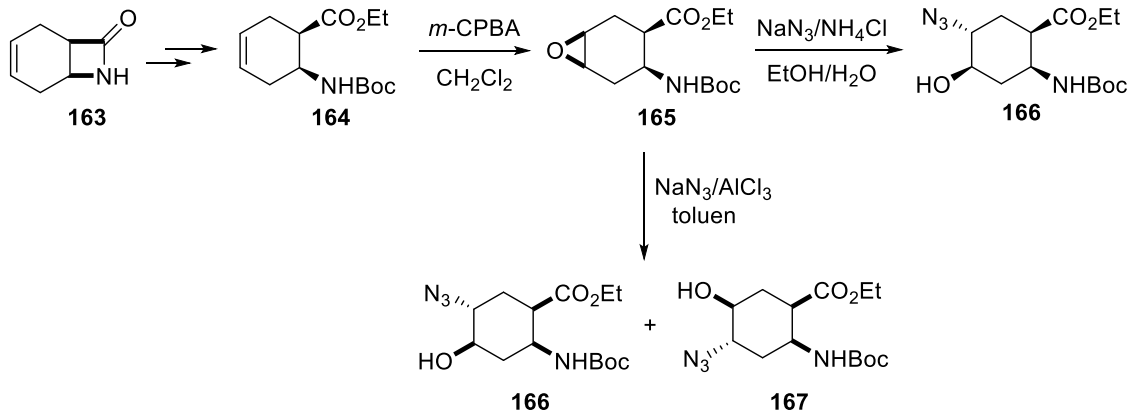
NaN_3 ilavesiyle gerçekleştirildiğinde ise reaksiyon sonucunda **161** bileşiği %100 verimle selektif olarak sentezlenmiştir.

Epoksi amino ester **159** sikloheksan iskeletine nitril fonksiyonunun seçici olarak katılması oda sıcaklığında toluen içerisinde dietilalüminyumsiyanür (Et_2AlCN) ile gerçekleştirilmiştir. 4-siyano amino ester **162** bileşiği %68 verimle %100 olarak bölgesel seçimle elde edilmiştir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. 4-Siyano amino ester **162**'nin sentezi

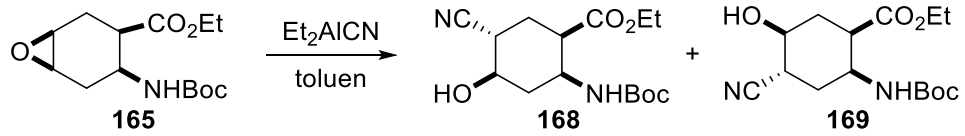
Çalışmalarının ikinci kısmında ise; laktam **163**'den NH-Boc ester **164**'ün sentezi gerçekleştirilmiş ve hemen ardından epoksiamino ester **165** bileşiğini elde etmişlerdir. Epoksiamino ester **165** etanol/su içerisinde çözülerek $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ilavesiyle $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de açılma reaksiyonu incelenmiş ve seçici olarak 5-azido-aminosikloheksankarboksilat **166** %67 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Azido-aminosikloheksan karboksilat **166** ve **167**'nin sentezi

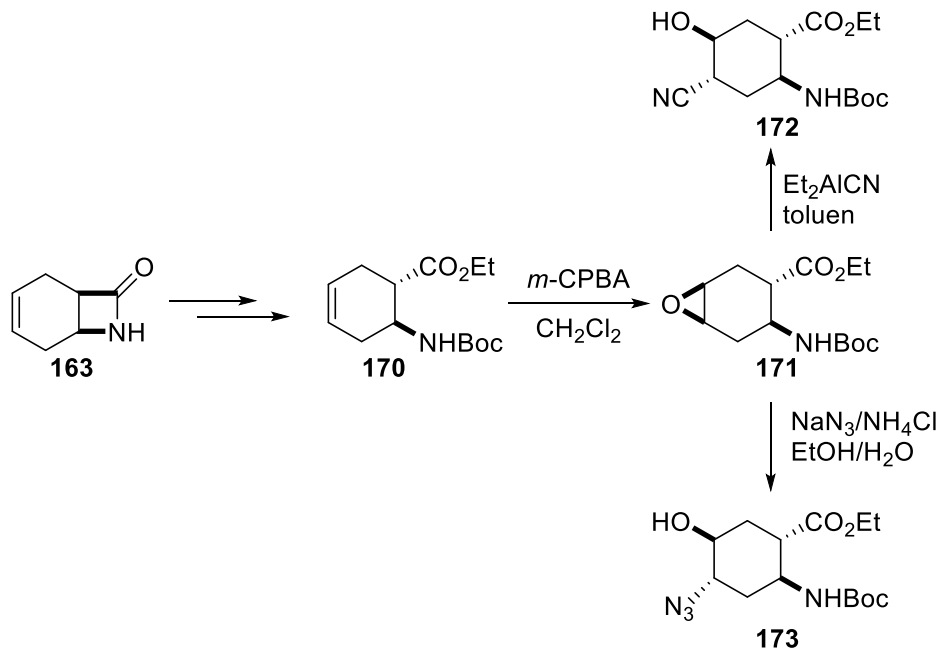
Reaksiyon koşullarının $\text{NaN}_3/\text{AlCl}_3/\text{toluen}$ değiştirilmesiyle azido esterleri **166** ve **167** yaklaşık 1:1 oranında elde etmişlerdir (Şekil 2.20).

Epoksit amino ester **165** Et_2AlCN varlığında gerçekleştirilen reaksiyonda, nitril β -aminosikloheksankarboksilatları **168** ve **169** 1:2.5 oranında elde etmişlerdir (Şekil 2.21).



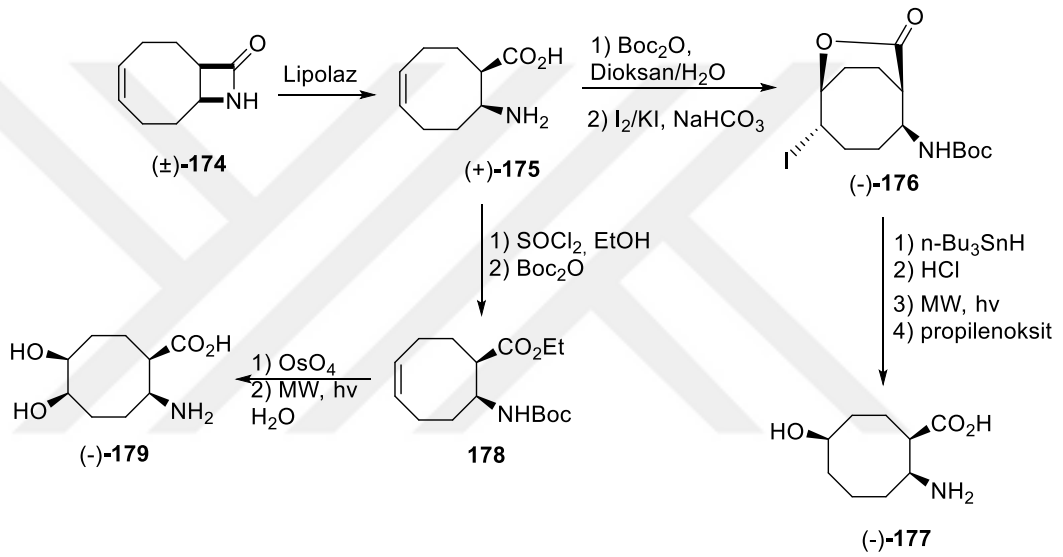
Şekil 2.21. Nitril β -aminosikloheksankarboksilatların **168** ve **169**'ün sentezi

trans-Laktam **163**'den türetilen epoksiamino ester **171**'den yol çıkılarak β -aminosikloheksankarboksilik ester izomerlerinin sentezi için yeni bir yöntem sunulmuştur. Nükleofil olarak $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{EtOH}$ veya Et_2AlCN ile amino ester **171**'de oksiran halkasının açılmasıyla $-\text{N}_3$ veya $-\text{CN}$ grubu ile %100 streoselektif olarak **172** veya **173** aminosikloheksankarboksilik esterini sentezlemişlerdir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Aminocikloheksankarboksilik ester **172** ve **173**'ün sentezi

Son zamanlarda Fülöp ve grubu tarafından rasemik β -laktam **174**'den çıkılarak 2-aminosiklooktandiolkarboksilik asit (**179**) sentezlenmiştir (Palko *et al.* 2010) (Şekil 2.23). Rasemik β -laktam **174**'ün enantiyoselektif olarak lipolaz enzimi ile halka açılması sonucunda 2-aminosiklooktandiolkarboksilik asit (**175**) enantiyomerini elde etmişlerdir. Enantiyomer amino asitin Boc_2O ile reaksiyonundan sonra oluşan korunma ürününün $\text{I}_2/\text{KI}/\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ ile muamelesi sonucunda iyodolaktonu (-)-**176** regio ve diastroselektif olarak izole etmişlerdir (Şekil 2.23).



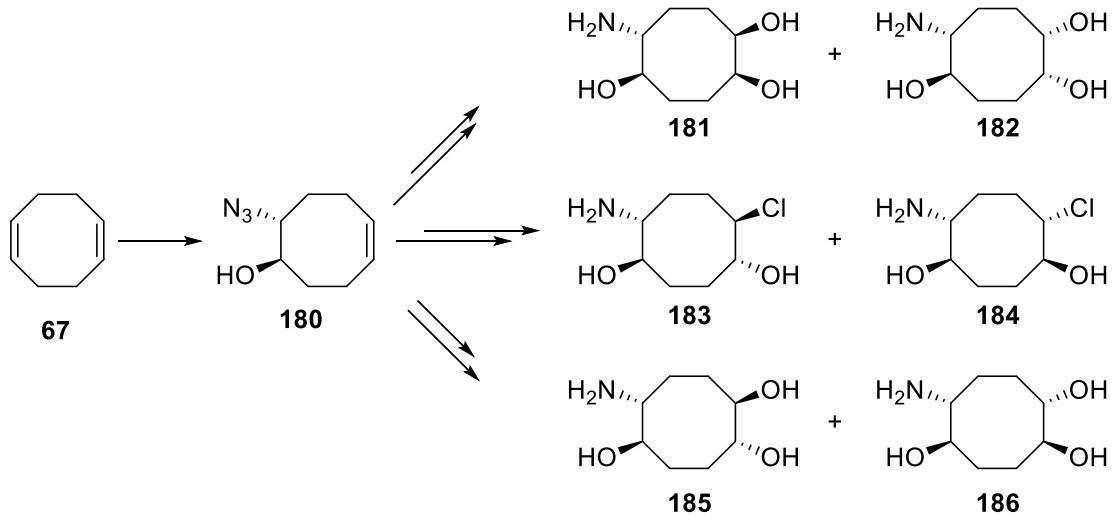
Şekil 2.23. Rasemik β -laktam **174**'den β -amino asit türevi **177** ve **179**'ün sentezi

β -Amino asit (+)-**175**'in önce tanyoniklorür ardından Boc_2O ile muamelesinden elde edilen N-Bocesterinin OsO_4/NMO ile dihidroksilasyonu sonucunda 2-amino-5,6-dihidroksisiklooktan-karboksilik asit (-)-**179**'u sentezlemişlerdir (Şekil 2.23).

2.3. Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın birinci kısmında sekiz üyeli halka ihtiva eden siklitol türevlerini, ikinci kısmında ise sekiz üyeli halka ihtiva eden β -amino asit türevlerini sentezlemeyi hedefledik.

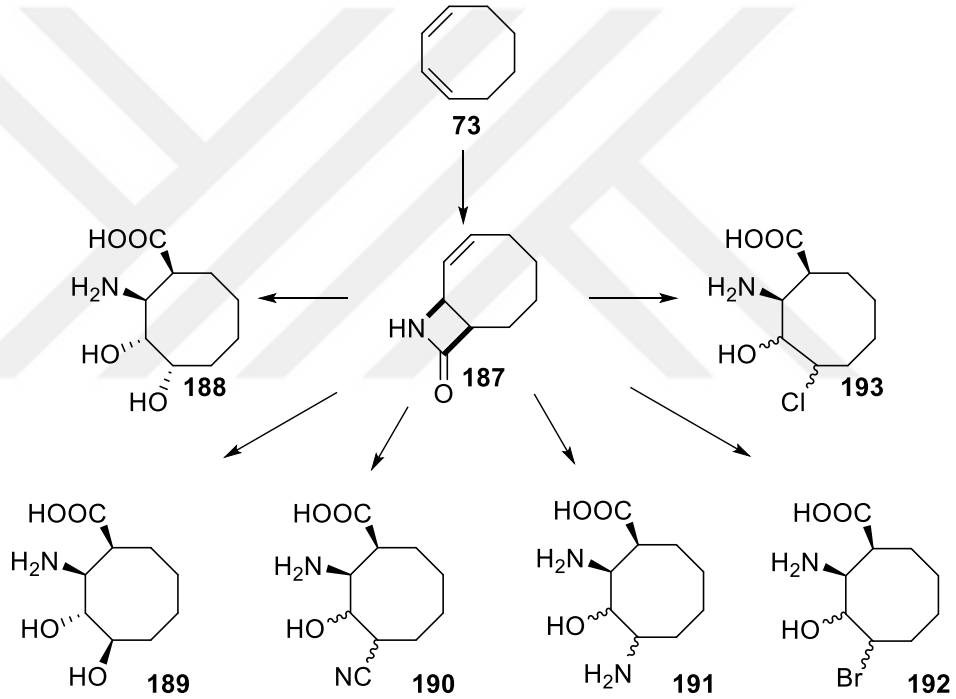
Beşli, altılı siklitolerin sentezleriyle ilgili literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen sekizli halka ihtiva eden siklitol ve türevlerinin sentezleri üzerine çok az çalışma mevcuttur. Grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda siklooktan tetrol, amino-siklooktantriol ve bazı türevleri sentezlenmiş ve son zamanlarda yayınlanmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak çalışmamızda biyolojik açıdan aktif olabilecek, (1,5,6/2)-6-aminosiklooktan-1,2,5-triol (**181**), (1,2,5,6)-6-aminosiklooktan-1,2,5-triol (**182**), (1,8,4,5)-5-amino-8-klorosiklooktan-1,4-diol (**183**), (1,8,4/5)-5-amino-8-klorosiklooktan-1,4-diol (**184**), (1,2,5,6)-6-aminosiklooktan-1,2,5-triol (**185**), (1,2/5,6)-6-aminosiklooktan-1,2,5-triol (**186**) molekülleri *cis,cis*-1,5-siklooktadienden çıkarak sentezlemeyi amaçladık.



Şekil 2.24. *cis,cis*-1,5-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller

Alisiklik ve siklik β -aminoasitler ve β -laktamlar sentetik ve tıbbi kimya açısından önemli bileşikler olduğu için son birkaç yıldır bu bileşiklere yoğun ilgi duyulmaktadır.

Bu nedenle çalışmamızın ikinci kısmında sekiz üyeli halka ihtiva eden β -amino asit türevlerini, (1,2/3,4)-2-amino-3,4-dihidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (**188**), (1,2,4/3)-2-amino-3,4-dihidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (**189**), (1,2)-2-amino-4-siyano-3-hidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (**190**), (1,2)-2,4-diamino-3-hidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (**191**), (1,2)-2-amino-4-bromo-3-hidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (**192**), (1,2)-2-amino-4-kloro-3-hidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (**193**), *cis,cis*-1,3-siklooktadienden yola çıkarak sentezlemeyi planladık.



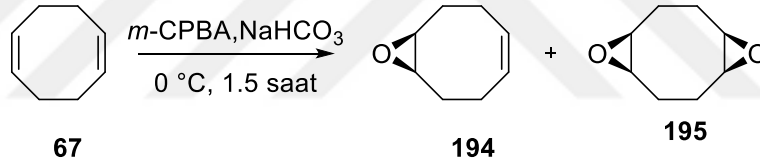
Şekil 2.25. *cis,cis*-1,3-Siklooktadienden çıkarak sentezi hedeflenen moleküller

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. 6-Amino-1,2,5-Siklooktantriolün (185/186) Sentezi

3.1.1. Siklooktenmonoepoksit 194'ün Sentezi

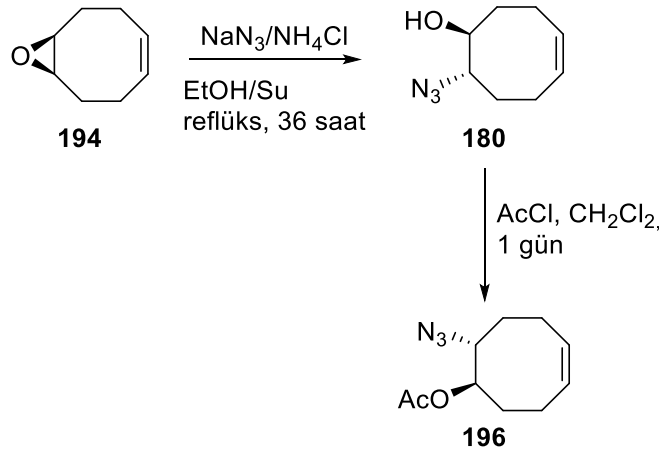
Hedeflenen molekülleri sentezlemek için *cis,cis*-1,5-siklooktadien (**67**) çıkış bileşiği olarak kullanıldı. 1,5-Siklooktadien **67** metilen klorür içerisinde çözüldükten sonra 0 °C'ye soğutuldu ve bu reaksiyon karışımına *m*-CPBA ve NaHCO₃ ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 1.5 saat karıştırıldıktan sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonucunda monoepoksit **194** ve bisepoksit **195** 9:1 oranında elde edildi (Garrido *et al.* 2008) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Monoepoksit **194**'ün sentezi

3.1.2. Azidoalkol 180'in Sentezi ve Asetilizasyonu

Epoksit **194** etanol/su (3:2) karışımında çözülüp üzerine NaN₃ (6 ekv.) ve NH₄Cl (2 ekv.) ilave edilerek reflüks edildi. Reaksiyon karışımı ince tabaka kromatografisi ile takip edildi ve reaksiyonun 36 saat sonun da bittiği tespit edildi. Karışımın ekstraksiyonu sonucun da azidoalkol **180** %92 verimle sıvı olarak elde edildi (Goksu *et al.* 2004; Ecer and Salamci 2014) (Şekil 3.2).

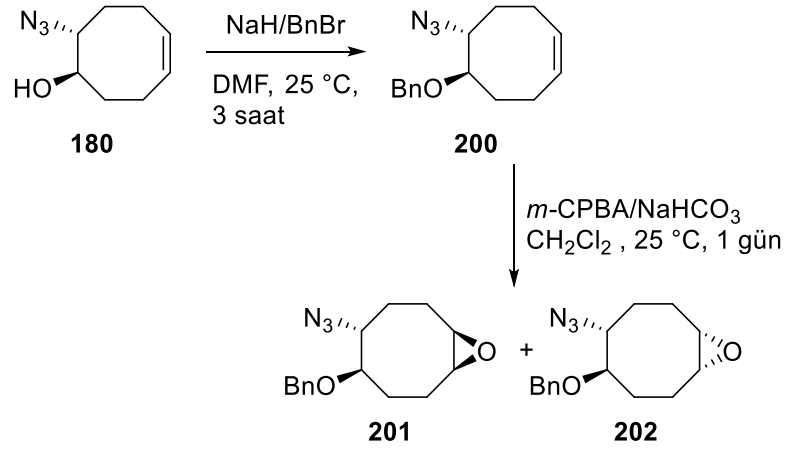


Şekil 3.2. Azidoasetat **196**'nın sentezi

Azidoalkol **180**'in metilen klorür içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine AcCl damla damla ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonunda tamamlandığı gözlemlendi (Şekil 3.2).

3.1.3. Azidoasetat **196**'nın Epoksidasyonu ve Hidrolizi

Azidoasetat **196**'daki çift bağı epoksidasyonu için *m*-CPBA ile reaksiyona sokuldu. Azidoasetat metilen klorür içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu. Soğutulan reaksiyon karışımı üzerine *m*-CPBA ve NaHCO₃ ilave edildi ve reaksiyon karışımı iki saat 0 °C'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında devam edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 16 saatte tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonucunda azidoasetat epoksit **197/198** izomer karışımı olduğu ¹H-NMR spektroskopisiyle belirlendi. Elde edilen izomer karışımı, tüm kromatografik yöntemler denenmesine rağmen saflaştırılmadı (Şekil 3.3).

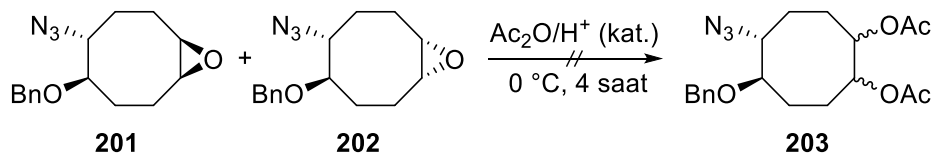


Şekil 3.4. Azidobenzil **191**'in eldesi ve epoksidasyonu

Azidobenzil **200** metilen klorür içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine *m*-CPBA/NaHCO₃ ilave edildi. Epoksidasyon reaksiyonun oda sıcaklığında 24 saat sonra bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda azidobenzilepoksit **201** ve **202** izomer karışımı elde edildi. Elde edilen izomerler kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.4).

3.1.5. Azidobenzilepoksit İzomer Karışımının Asetolizi

Azidobenzilepoksit izomer karışımı (**201** ve **202**) kromatografik yöntemlerle saflaştırılmaması sebebiyle asetoliz reaksiyonuna tabi tutuldu. Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) 0 °C'de Ac₂O içerisinde çözüldü ve üzerine iki damla derişik H₂SO₄ ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımı 4 saat sonra reaksiyon bittiği gözlemlendi. Reaksiyon sonucunda molekülde parçalanmalar meydana geldiği için hedeflenen diasetat **203** elde edilemedi (Şekil 3.5).

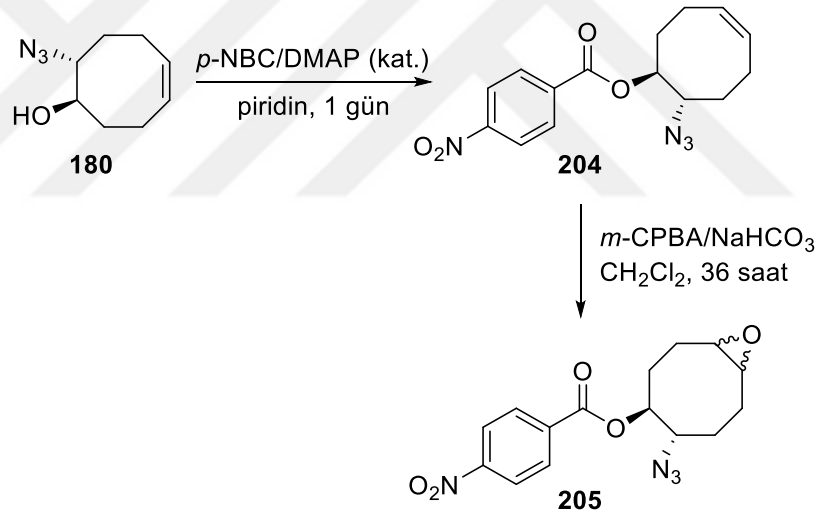


Şekil 3.5. Azidobenzilepoksit izomer karışımının asetolizi

3.1.6. Azidobenzoat 204'ün Sentezi ve *m*-CPBA ile Epoksidasyonu

Azidoalkol **180** bileşiğinin hidroksil grubunun asetat ve benzil ile korunmasından elde edilen epoksit bileşiklerinin hidrolizlerinde düzenlenme ürünlerine dönüştüğü tespit edildi. Bu yüzden hidroksil grubunun farklı bir koruma grubuna çevrilmesi planlandı. Bunun için koruma grubu olarak *p*-nitrobenzoilchlorür (*p*-NBC) kullanıldı.

Bu reaksiyon için azidoalkol **180**, piridin içerisinde 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımı üzerine *p*-NBC ve DMAP ilave edildi. Reaksiyon daha sonra oda sıcaklığına getirildi ve 24 saat sonra reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonucunda azidobenzoat **204** %95 verimle elde edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Azidobenzoat **204**'ün sentezi ve epoksidasyonu

Azido benzoat **204** molekülünün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.1**'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda benzoat grubundaki aromatik protonlar AA'BB' sistemi vererek rezonans olmaktadır. AA'BB' sisteminin AA' kısmı δ= 8.27 ppm'de sinyal vermektedir. δ= 8.22 ppm'deki sinyal ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmaktadır. H-4 ve H-5 çift bağ protonları δ= 5.72-5.59 ppm'de multipler ve benzoat grubunun bağlı olduğu H-1 protonu δ= 5.35-5.29 ppm'de multipler sinyalleri vermektedir. Azid grubunun bağlı olduğu H-8 protonu ise δ= 3.96 ppm'de tripletin

dubletine yarılarak ($J= 9.2, 3.7$ Hz) rezonans olmaktadır. $\delta= 2.60-1.71$ ppm aralığındaki multipler dizisi metilenik protonlara aittir.

^{13}C -NMR spektrumunda, benzoat halkasına bağlı karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$) $\delta= 163.9$ ppm'de, benzoat halkasındaki nitro grubunun bağlı olduğu ipso karbon atomu $\delta= 150.8$ ppm'de, karbonil karbonunun bağlı olduğu ipso karbon atomu ise $\delta= 135.6$ ppm'de, aromatik halkadaki çift bağ karbonları $\delta= 131.0, 123.8$ ppm'de, olefinik C-4 ve C-5 karbon atomları ise $\delta= 129.5, 123.8$ ppm'de, benzoat grubunun bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta= 77.7$ ppm'de, azid grubunun bağlı olduğu C-8 karbon atomu $\delta= 64.1$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta= 30.6, 30.3, 23.8, 23.3$ ppm'de sinyaller vererek rezonans olmaktadır.

Azidobenzoat **204** metilen klorürde *m*-CPBA ve NaHCO_3 ile epoksidasyona tabi tutuldu. Reaksiyon sonucunda azidobenzoat epoksit **205** izomer karışımı %98 verimle elde edildi ve bu karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.6).

Azidobenzoat epoksit **205** izomer karışımının ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.2**'de verilmiştir. ^1H -NMR spektrumunda, $\delta= 5.39-5.22$ ppm'de iki benzoat grubunun bağlı olduğu proton sinyali görülmektedir İki azid grubunun bağlı olduğu protonlar ise $\delta= 4.11-3.87$ ppm'de rezonans olmuştur.

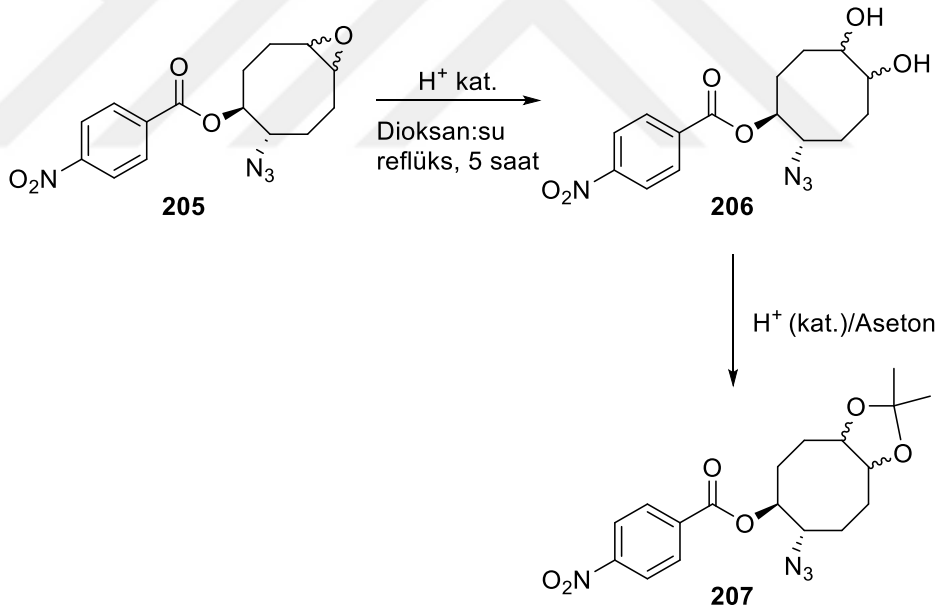
^{13}C -NMR spektrumunda, benzoat grubunun bağlı olduğu iki karbon atomu sinyali $\delta= 75.4$ ve 75.0 ppm'de, azid grubunun bağlı olduğu karbon atomu $\delta= 63.5$ ve 62.3 ppm'de, dört epoksit karbon atomu $\delta= 55.0, 54.8, 54.6$ ppm'de ve bir tanesi çakışık sinyal vermiştir.

3.1.7. Azidobenzoat Epoksit **205** İzomer Karışımının Hidrolizi

Azidobenzoat epoksit izomer karışımından hedeflenen azidotriol molekülünü sentezlemek amacıyla hidroliz işlemine tabi tutuldu. İzomer karışımı **205** dioksan/su

(3:1) içerisinde çözülerek, üzerine 2 damla derişik H_2SO_4 ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks edilerek, ince tabaka kromatografisi ile takip edildi ve reaksiyon karışımının hidrolizinin 5 saat sonra tamamlandığı tespit edildi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı $BaCO_3$ ile nötralizasyona konuldu.

Reaksiyon sonucunda NMR spektroskopisi çekildi ve oluşan ürünün hedeflenen azidobenzoatdiol **206** bileşiğinin olmadığı ve yapının ketal **207** olduğu tespit edildi. Ketal oluşmasının sebebi ise reaksiyon ortamının asidik olması ve ortama aseton bulaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 3.7). Grubumuzdaki daha önceki çalışmalarda siklooktandiol türevlerinin, ortamda katalitik miktarda asit ve diolün molü kadar aseton olduğu zaman çok kolay bir şekilde ilgili ketal bileşiğine dönüştüğü bilinmektedir (Zozik 2014).



Şekil 3.7. Azidobenzoat epoksit **205** izomer karışımının hidrolizi

İzomer karışımı **207** kromatografik yöntemle saflaştırılmaya çalışıldı. Ancak ana ürün izole edilemedi, yan ürün saf olarak izole edilemedi.

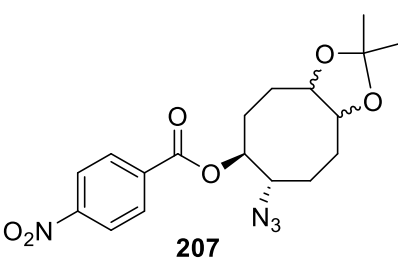
Azidobenzoat ketal **207** ana ürünün 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.3**'de verilmiştir. 1H -NMR spektrumunda benzoat grubundaki aromatik protonlar AA'BB'

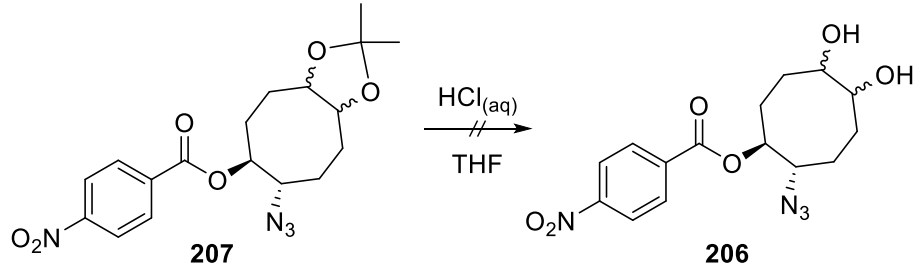
sistemi vererek rezonans olmaktadır. AA'BB' sisteminin AA' kısmı $\delta = 8.33$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta = 8.23$ ppm'deki sinyal ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmaktadır. Benzoatın bağlı olduğu H-6 protonu $\delta = 4.99$ ppm'de triplet ($J = 8.0$ Hz) vermektedir. Azid grubunun bağlı olduğu H-7 protonu, ketal gruplarının bağlı olduğu H-1 ve H-3 protonları $\delta = 4.00-3.85$ ppm'de multiplere yarılarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.45-1.34$ ppm aralığındaki multipler dizisi metilenik protonlara ve $\delta = 1.40$ ppm'deki sinyal ise ketal grubunun metillerine aittir.

^{13}C -NMR spektrumunda, benzoat halkasına bağlı karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$) $\delta = 164.2$ ppm'de, benzoat halkasında nitro grubunun bağlı olduğu ipso karbon atomu $\delta = 150.9$ ppm'de, karbonil karbonun bağlı olduğu ipso karbon atomu ise $\delta = 135.2$ ppm'de, aromatik halkadaki çift bağlar $\delta = 131.0, 123.9$ ppm'de, ketalin ipso karbon atomu $\delta = 108.3$ ppm'de, benzoat grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu $\delta = 80.0$ ppm'de, ketal gruplarının bağlı olduğu C-1 ve C-3 karbon atomları $\delta = 79.0-78.9$ ppm'de, azid grubunun bağlı olduğu C-7 karbon atomu $\delta = 65.1$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 30.8, 28.8, 28.1, 26.8, 25.9$ ppm'de, ketal grubunun metil karbonları ise $27.3, 27.2$ rezonans olmaktadır.

Azidobenzoat ketal **207** bileşimini hidroliz etmek amacıyla THF içerisinde çözüldükten sonra farklı derişimlerdeki HCl çözeltisiyle farklı sürelerde denemeler yapıldı (Çizelge 3.1). Reaksiyon sonucunda ketalin hidroliz olmadığı ve çıkış bileşiminin değişmeden kaldığı gözlemlendi (Şekil 3.8).

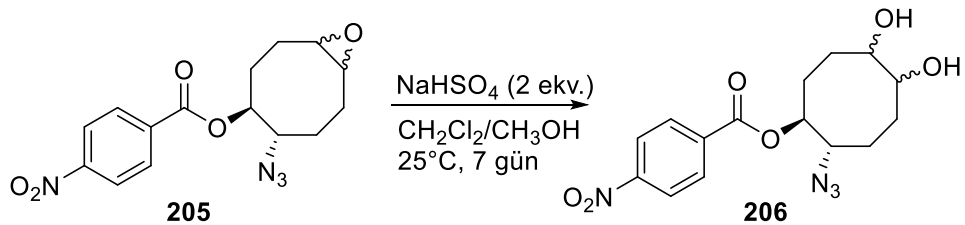
Çizelge 3.1. Azidobenzoatketal **207**'nin hidroliz tepkimesi koşulları

	HCl derişimleri	Sıcaklık	Süre
 <p style="text-align: center;">207</p>	1.0 M	reflüks	12 saat 24 saat
	2.0 M	reflüks	24 saat
	3.0 M	reflüks	24 saat 72 saat



Şekil 3.8. Azidobenzoatketal **207**'nin hidrolizi

trans-Diol **206**'yı elde etmek amacıyla epoksitlerin NaHSO₄ (2 ekv.) ile hidroliz yöntemiyle farklı bir sentez yöntemi planlandı. Azidobenzoat epoksit **205** izomer karışımı metilen klorür/metanol (8:2) içerisinde oda sıcaklığında çözülerek karıştırıldı ve üzerine NaHSO₄ ilave edilerek ince tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 7 gün sonunda tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonucunda azidobenzoat *trans*-diol **206** ürün karışımı elde edildi (total verim: %94). Diol izomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Azidobenzoatdiol **206**'nın sentezi

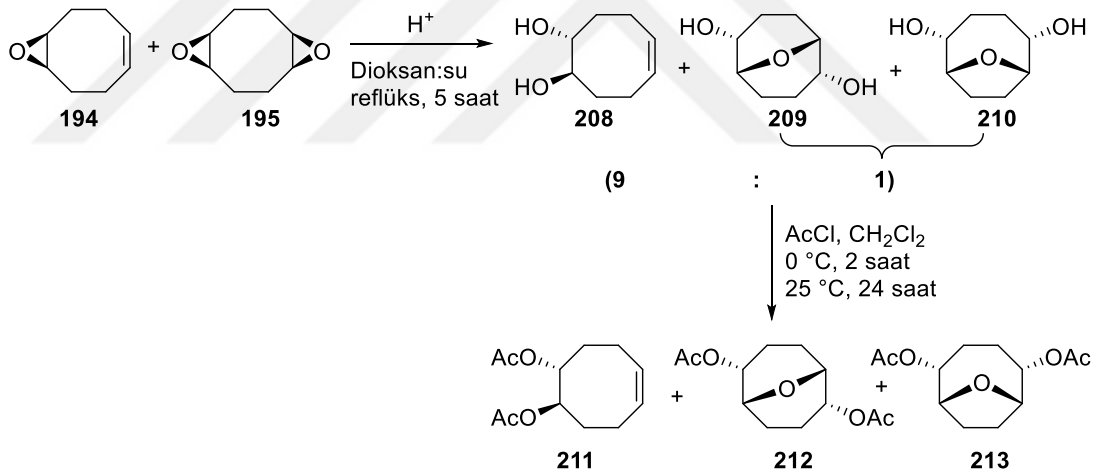
3.1.8. Siklookten Monoepoksit **194**'ün Hidrolizi

Azidobenzoat epoksit **205** izomer karışımı amino *trans*-triol molekülü koruma grubu benzoat kullanılarak elde edilemeyince farklı bir sentez şeması planlandı. Siklooktenmonoepoksit **194** ve bisepoksit **195** karışımı (9:1) dioksan/su (3:1) içerisinde çözüldükten sonra karışıma 2 damla der. H₂SO₄ ilave edildi ve reflüks sıcaklığına kadar ısıtıldı. İnce tabaka ile takip edilen reaksiyon karışımının 5 saat sonunda bittiği

gözlemlendi. Reaksiyon sonunda monoepoksitin açılması sonucu *trans*-diol **208** ve bisepoksitin açılma ürünleri **209** ve **210** yapısında eterik bileşikler elde edildi (Şekil 3.23).

Ürün karışımını ayırmak amacıyla asetilleme işlemine tabi tutuldu. Reaksiyon sonunda *trans*-diasetat **211** ve eterikdiasetat **212** ve **213** bileşikleri elde edildi. AcCl ile asetilasyondan elde edilen karışım kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve ana ürün olarak *trans*-diasetat **211** %70 verimle elde edildi (total verim: %96) (Şekil 3.10).

Kolon kromatografiyle gerçekleştirilen saflaştırmada işlemin uzun sürede gerçekleştirilmesinden dolayı *trans*-diasetat **211** bileşiğinin bir kısmında asetatların birinin hidroliz olduğu alınan ¹H-NMR sonucunda tespit edildi.

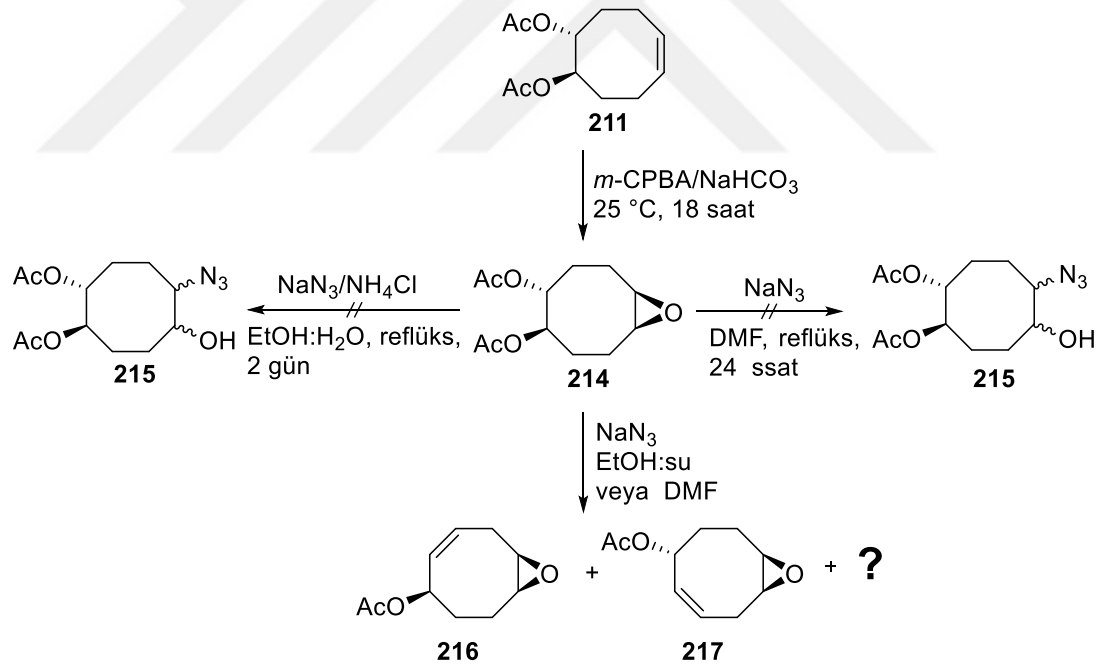


Şekil 3.10. *trans*-Diasetat **211**'in sentezi

Saf olarak elde edilen *trans*-diasetat **211**'deki çift bağ *m*-CPBA ile epoksidasyon işlemine tabi tutuldu. *trans*-Diasetat **211** $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de metilen klorür içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon ortamına *m*-CPBA/ $NaHCO_3$ ilave edildi. Oda sıcaklığında devam eden reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takibi yapıldı ve 18 saat sonra reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonunda *trans*-diasetatepoksit **214** tek ürün olarak %98 verimle elde edildi (Şekil 3.11).

trans-Diasetat epoksit **214**'den hedeflenen ilgili azidoalkol bileşimini elde etmek amacıyla NaN_3 ile tepkimeye sokuldu. Epoksit **214** etanol/su (3:2) içerisinde çözülerek üzerine $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ilave edildi ve karışım reflüks sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 48 saat sonunda tamamlandığı $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan epoksit halkasının açılmadığı ve yapıda bir çift bağ oluşumu tespit edildi (Şekil 3.11).

trans-Diasetat epoksit **214** molekülün etanol/su içinde yapılan çalışmada epoksit halkası açılmayınca daha yüksek sıcaklığa çıkabilmek amacıyla çözücü değiştirilerek DMF kullanıldı. *trans*-Diasetatepoksit DMF içerisinde çözülerek üzerine NaN_3 ilave edildi ve reflüks sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonucunda epoksit bağının yine açılmadığı belirlendi (Şekil 3.11).

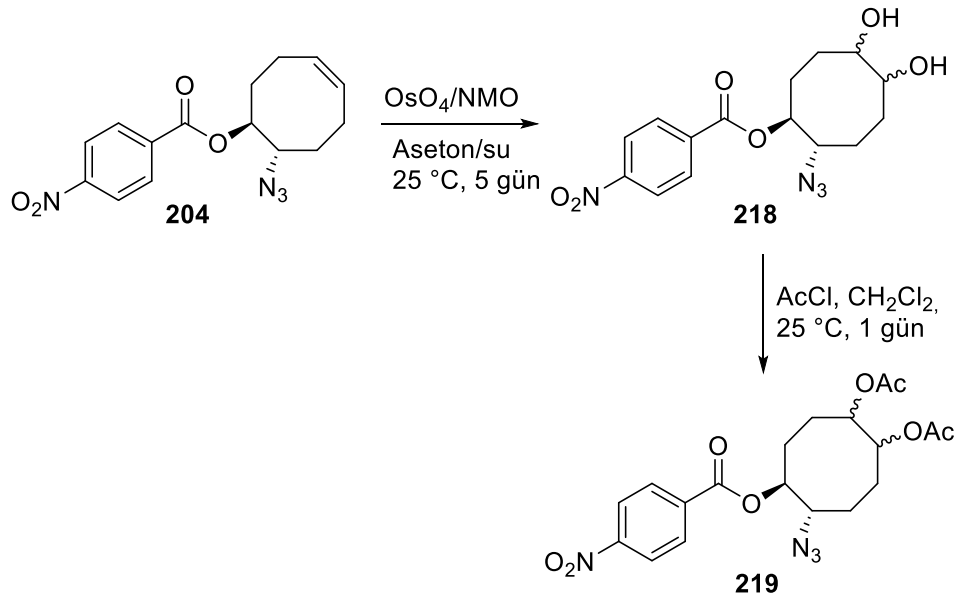


Şekil 3.11. Diasetat **211**'in epoksidasyonu ve NaN_3 ile reaksiyonu

3.2. Azido Alkol 180'nin OsO₄/NMO ile Oksidasyonu ve Aminotriol Sentezi

3.2.1. Azidobenzoat 204'ün Oksidasyonu ve Asetillenmesi

Azidobenzoat **204** molekülündeki çift bağa *cis*-diol gruplarını yerleştirmek amacıyla OsO₄/NMO ile oksidasyon işlemi yapıldı. Bunun için azidobenzoat **204** 0 °C'de aseton/su (3:2,5) içerisinde çözüldü ve azot atmosferi altında OsO₄/NMO ile reaksiyona konuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 5 gün sonra bittiği gözlemlendi. Reaksiyon sonucunda azidobenzoat diol **218** izomer karışımı %98 verimle elde edildi. İzomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.26). Azidobenzoatdiol **218** izomer karışımı kromatografik yöntemlerle ayırlamayınca asetilleme işlemine tabi tutuldu. İzomer karışımı metilen klorür içerisinde çözüldü ve 0 °C'de üzerine damla damla AcCl ilave edildi. Oda sıcaklığında takip edilen reaksiyon karışımının 24 saat sonra bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda azidobenzoatdiasetat **219** izomer karışımı %98 verimle elde edildi. Diasetat izomer karışımı da kromatografik yöntemlerle ayırlamadı (Şekil 3.12). Dolayısıyla hedeflenen aminotriol sentezlenemedi.



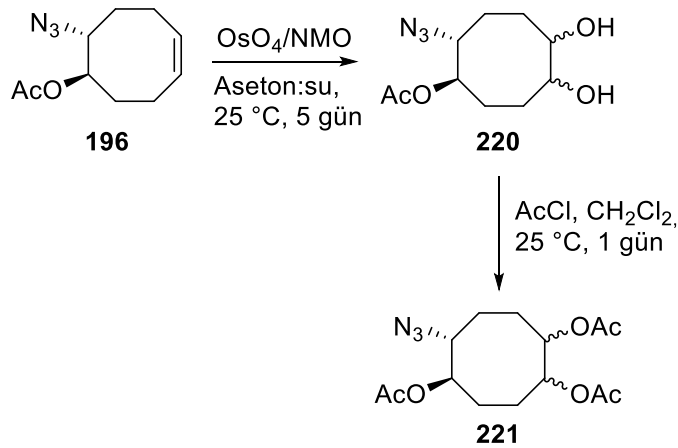
Şekil 3.12. Azidobenzoat **204**'ün oksidasyonu ve asetillenmesi

Azidobenzoatdiol **218** izomer karışımı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.4**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, $\delta= 5.69\text{-}4.92$ ppm'de iki benzoat grubunun bağlı olduğu proton sinyali görülmektedir. Ayrıca $\delta= 4.08\text{-}4.04$ ppm'de iki alkoksi protonu rezonans olmuştur.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, benzoat grubunun bağlı olduğu iki karbon atomu sinyali $\delta= 78.5$ ve 78.0 ppm'de, dört alkoksi karbon atomu $\delta= 72.7, 72.5, 72.4, 70.9$ ppm'de sinyal verirken, iki azid grubunun bağlı olduğu karbon atomu $\delta= 65.2, 64.2$ ppm'de sinyal vererek rezonans olmuşlardır.

3.2.2. Azidoasetat **196**'nın OsO_4/NMO ile Oksidasyonu ve Asetilizasyonu

Azidoasetat **196**'dan ilgili diol molekülünü sentezlemek amacıyla oksidasyon işlemine tabi tutuldu. Azidoasetat **196** aseton/su (3:2,5) içerisinde çözüldü ve NMO/OsO_4 0°C 'de ilave edildi. Oda sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon karışımının 7 gün sonra bittiği gözlemlendi. Reaksiyon sonucunda azidoasetat diol **220** izomer karışımı %97 verimle elde edildi. Elde edilen izomer karışımı kromatografik yöntemlerle ayıramadı (Şekil 3.13). Azidoasetatdiol **220** kromatografik yöntemlerle izomerleri ayırlamayınca dioller asetat grubuna çevrilmeye karar verildi. Azidoasetatdiol **220** izomer karışımı AcCl ile muamelesi sonucunda ilgili azidotriasetat **221** izomer karışımı %98 verimle elde edildi. Diasetat izomer karışımı da kromatografik yöntemlerle ayıramadı (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Azidoasetatdiol **220**'nin sentezi ve asetilizasyonu

Azidotriasetat **221** izomer karışımı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.5**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, $\delta = 5.09-4.80$ ppm'de üç asetoksi proton sinyali görülmektedir. Ayrıca $\delta = 3.73-3.62$ ppm'de iki azid grubunun bağlı olduğu proton rezonans olmuştur.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, altı asetoksi karbonil karbon atomlarına ait sinyaller $\delta = 170.5, 170.3, 170.3, 170.2, 170.2, 170.1$ ppm'de, altı asetoksi karbon atomlarına ait sinyaller $\delta = 76.7, 75.9, 73.4, 73.2, 72.8, 72.5$ ppm'de, iki azid grubunun bağlı olduğu karbon atomlarına ait sinyaller $\delta = 64.4, 63.6$ ppm'de görülmektedir.

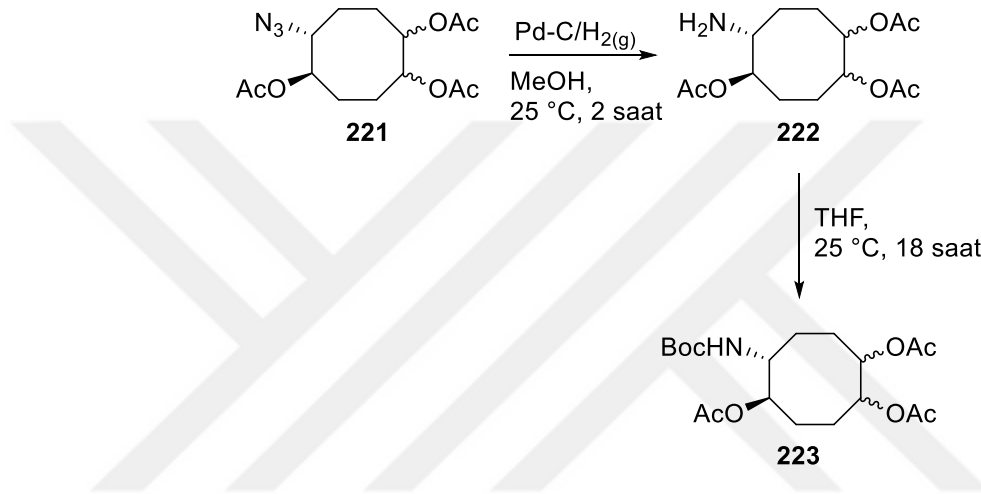
3.2.3. Azidotriasetat 221 İzomer Karışımının Hidrojenasyonu ve 222'nin Boc₂O ile Reaksiyonu

Azidotriasetat **221** izomer karışımı birbirinden saf olarak kromatografik yöntemlerle ayrılamayınca moleküldeki azid- grubu amin- grubuna indirgenerek izomerlerin birbirinden ayrılma işlemi denendi. Bu amaçla izomer karışımı hidrojenasyona tabi tutuldu. Bunun için azidotriasetat **221** 0 °C'de metanol içerisinde çözüldü. Üzerine %10 Pd/C ilave edilerek hidrojenasyon reaksiyonu oda sıcaklığında 2 saat boyunca devam etti. Reaksiyon sonunda aminotriasetat **222** %97 verimle elde edildi. Elde edilen izomer karışımı kromatografik yöntemlerle ayrılamadı (Şekil 3.14).

Aminotriasetat **222** izomer karışımı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.4**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, iki -NH protonu $\delta = 6.73$ ve 6.56 ppm'de sinyal verirken, $\delta = 5.12-4.95$ ppm'de üç asetoksi proton sinyali görülmektedir. Ayrıca iki amin grubunun bağlı olduğu proton $\delta = 3.92-3.56$ ppm'de rezonans olmuştur.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, altı tane asetoksi karbonil karbon atomu sinyali $\delta = 171.7, 171.6, 170.8, 170.6, 170.5, 170.4$ ppm'de, altı asetoksi karbon atomu $\delta = 74.4, 73.9, 73.4, 73.3, 73.2, 73.0$ ppm'de sinyal verirken, iki amin grubunun karbon atomu $\delta = 55.8, 54.9$ ppm'de sinyal vermiştir.

Aminotriasetat **222** bileşiğinin izomer karışımları saf olarak birbirinden ayırlamayınca amin grubu Boc_2O ile korundu. Bunun için aminotriasetat **222** bileşiği THF içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon ortamına $\text{NEt}_3/\text{Boc}_2\text{O}$ ilave edildi ve karışım azot gazı altında 18 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi kontrolü ile takip edilen bu reaksiyondan elde edilen izomer karışımı **223**'de kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.14).

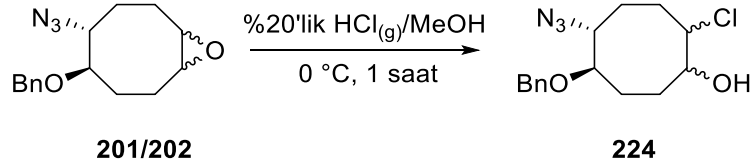


Şekil 3.14. Aminotriasetat **222**'in sentezi ve Boc_2O ile reaksiyonu

3.3. 5-Amino-8-Klorosiklooktan-1,4-Diol'ün (183/184) Sentezi

3.3.1. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) İzomer Karışımının $\text{HCl}_{(\text{g})}/\text{MeOH}$ Çözeltisi ile Metanolizi

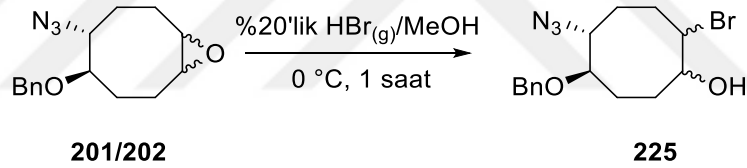
Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de metanol içerisinde çözüldü. Üzerine %20'lik $\text{HCl}_{(\text{g})}/\text{MeOH}$ çözeltisi ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımın 1 saat sonra bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan izomer karışımları **224** kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) izomer karışımının HCl_(g)/MeOH ile metanolizi

3.3.2. Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) İzomer Karışımının HBr_(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi

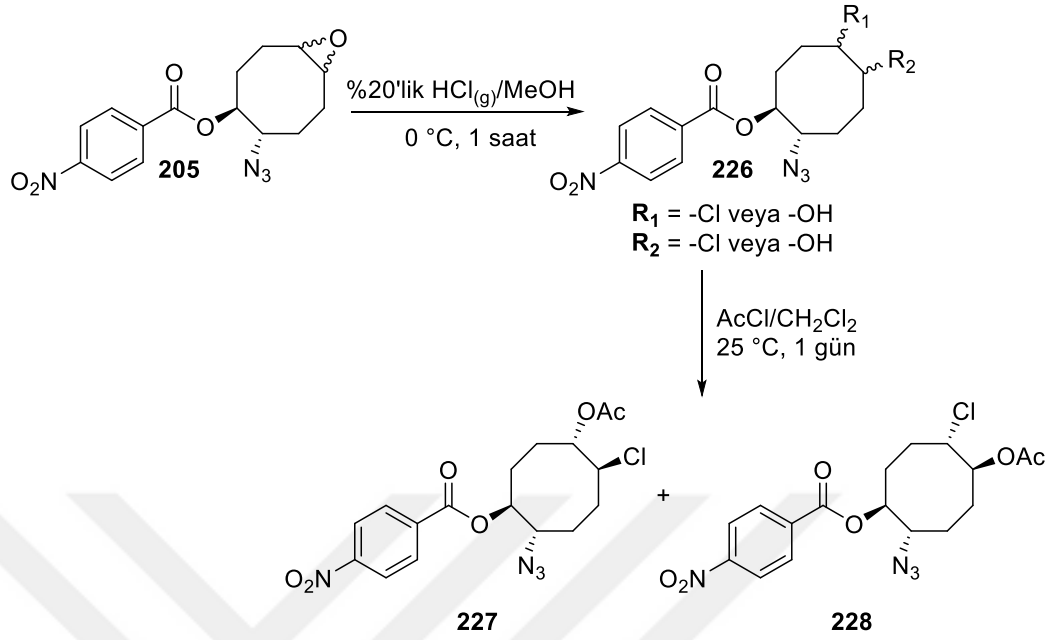
Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) 0 °C'de metanol içerisinde çözüldü. Üzerine %20'lik HBr_(g)/MeOH çözeltisi ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımın 1 saat sonra bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan izomer karışımları **225** kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) izomer karışımının HBr_(g)/MeOH ile metanolizi

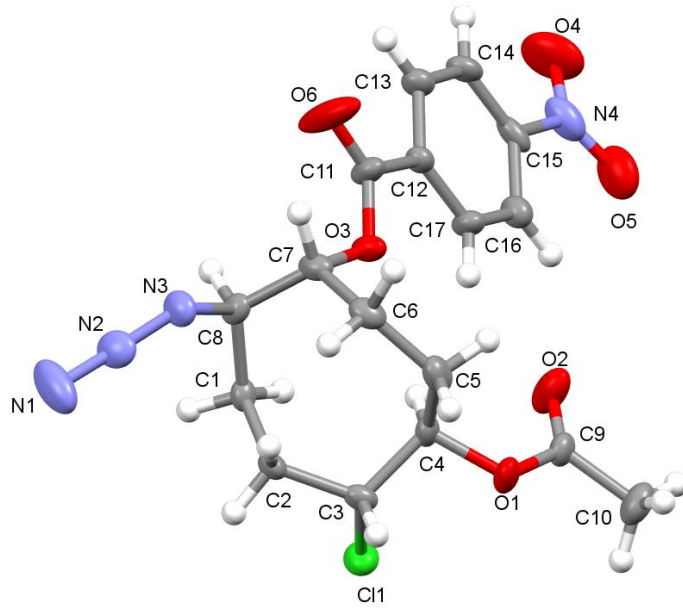
3.3.3. Azidobenzoatepoksit **205** İzomer Karışımının HCl_(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi ve Asetilasyon

Azidobenzoatepoksit **205** izomer karışımı %20'lik HCl_(g)/MeOH çözeltisi ile metanolizi sonucu elde edilen ürün karışımını saflaştırma işlemini kolaylaştırmak için asetilleme işlemi yapıldı. Karışım **226** 0 °C'de metilen klorür içerisinde çözüldü ve üzerine damla damla AcCl ilave edildi. Oda sıcaklığında ince tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımı 24 saat sonra tamamlandı ve oluşan ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı ve izomerik azidoklorobenzoat **227** ve **228** izole edildi (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Azidobenzoatepoksit **205** izomer karışımının metanolizi ve asetilizasyonu

Saflaştırma sonucunda elde edilen ürünlerin yapısı NMR spektroskopisiyle belirlenemediği için X-Ray'i çekildi. X-Ray sonucunda molekül **227**'deki grupların konfigürasyonu tespit edildi. Azid grubunun klor ve benzoat ile *trans*-, asetatla *cis*-konumunda olduğu belirlendi.



Şekil 3.18. Azidoklorobenzoat **227** X-Ray analizi sonucu elde edilen ortep çizimi

Diğer ürünün (**228**) yapısı 2D-NMR ve NOE ile protonların ışınlandırılması ile tespit edildi. Yapılan NOE deneyi ile azid ve klorun *-cis* konumda, klor ve asetat grubunun *-trans* olduğu ve benzoat ve asetat grubunun ise *-cis* olarak belirlendi.

Azidoklorobenzoat **227** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.6**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzoat protonları AA'BB' sistemi vermekte ve $\delta = 8.31$ ppm'deki sinyal AA'BB' sisteminin AA' kısmını, $\delta = 8.25$ ppm'deki sinyal ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmaktadır. Benzoatın bağlı olduğu H-1 protonu $\delta = 5.36$ ppm'de dubletin dubletinin dubletini ($J = 11.4, 8.7, 2.5$ Hz) vermiştir. Asetoksi grubunun bağlı olduğu H-6 protonu $\delta = 5.17$ ppm'de geniş dubletin dubletine ($J = 8.5, 1.6$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. Klorun bağlı olduğu H-5 protonu $\delta = 4.22$ ppm'de komşu protonlar ile etkileşerek dubletin dubletinin dubletine ($J = 7.6, 5.5, 2.6$ Hz) yarılmıştır. Azido protonu H-2 ise $\delta = 3.97$ ppm'de dubletin dubletinin dubletini ($J = 9.1, 6.0, 3.0$ Hz) vermektedir. $\delta = 2.35-1.90$ ppm'de ise metilenik protonları multiplere yarılmıştır. Asetat grubuna ait metil protonu $\delta = 2.16$ ppm'de singlet olara karşımıza çıkmaktadır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta = 170.2$ ppm'de asetat karbonil karbonu (C=O), benzoat halkasındaki karbonil karbonu (C=O) ise $\delta = 164.0$ ppm'de, benzoat halkasında nitro grubunun bağlı olduğu karbon atomu $\delta = 150.9$ ppm'de, karbonil karbonun bağlı olduğu ipso karbon atomu ise $\delta = 135.2$ ppm'de, aromatik halkada ki çift bağlar ise $\delta = 131.1, 123.8$ ppm'de, benzoat grubunun bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta = 76.9$ ppm'de, asetat grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu $\delta = 75.8$ ppm'de rezonans olmuştur. Azidin bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta = 63.9$ ppm'de, klor atomuna bağlı olan C-5 karbon atomu $\delta = 63.9$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 26.8, 26.7, 24.9, 24.4, 21.2$ ppm'de sinyal vermiştir.

Azidoklorobenzoat **228** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.9**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzoat grubuna ait protonlar AA'BB' sistemi vermekte $\delta = 8.33$ ppm'deki sinyal AA'BB' sisteminin AA' kısmını, $\delta = 8.27$ ppm'deki sinyal ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmaktadır. Benzoatın bağlı olduğu H-1

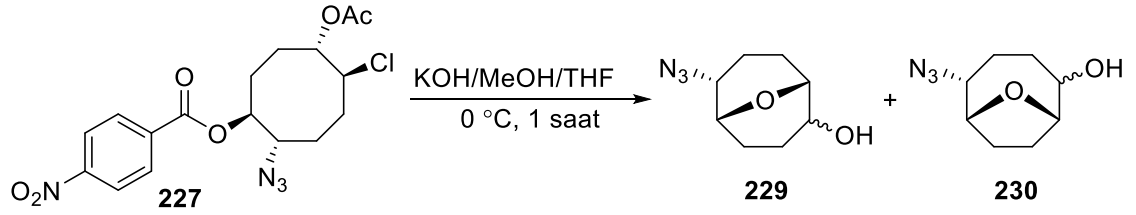
protonu ve asetoksi grubunun bağlı olduğu H-6 protonu $\delta = 5.20-5.05$ ppm'de multiplere yarılmıştır. Klorun bağlı olduğu H-5 protonu $\delta = 4.20$ ppm'de komşu protonlar ile etkileşerek tripletin dubletine ($J = 8.2, 3.4$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. Azid grubunun bağlı olduğu protonu H-2 ise $\delta = 3.91$ ppm'de tripletin dubletini ($J = 9.3, 2.9$ Hz) yarılmıştır. $\delta = 2.48-1.85$ ppm'de ise metilenik protonları multiplere yarılmıştır. Asetat grubuna ait metil protonu $\delta = 2.11$ ppm'de singlet olarak karşımıza çıkmaktadır.

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 170.0$ ppm'de asetat karbonil karbonu (C=O), benzoat halkasındaki karbonil karbonu (C=O) ise $\delta = 163.9$ ppm'de, benzoat halkasında nitro grubunun bağlı olduğu karbon atomu $\delta = 151.0$ ppm'de, karbonil karbonun bağlı olduğu ipso karbon atomu ise $\delta = 135.2$ ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkada ki çift bağlar ise $\delta = 131.1, 123.9$ ppm'de, benzoat grubunun bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta = 77.0$ ppm'de, asetat grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu $\delta = 75.1$ ppm'de rezonans olmuştur. Azidin bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta = 63.9$ ppm'de, klor atomuna bağlı olan H-5 karbon atomu $\delta = 61.4$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 29.1, 27.1, 27.0, 25.7, 21.2$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.3.4. Azidoklorasetatbenzoat 227 ve 228'in Hidrolizi

Azidoklorasetatbenzoat **227** ve **228** bileşiklerinin yapısındaki benzoatı hidroliz etmek ve hedeflenen moleküle ulaşmak amacıyla çeşitli reaksiyonlara tabi tutuldu.

İlk önce bazik ortamda benzoatın hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Azidokloroasetatbenzoat **227** $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu üzerine THF, MeOH ve 1.0 M 'lık KOH özeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 1 saat karıştırdıktan sonra sonlandırıldı. Alınan NMR spektroskopisi sonucunda komşu grup etkisinden dolayı dzenlenme meydana geldiği tespit edildi. Dzenlenme sonucu meydana gelen molekulün iki farklı i eter ürün karışımı olduğu tespit edildi. Bu ürünler kromatografik yöntemlerle ayrılamadı (şekil3.19).

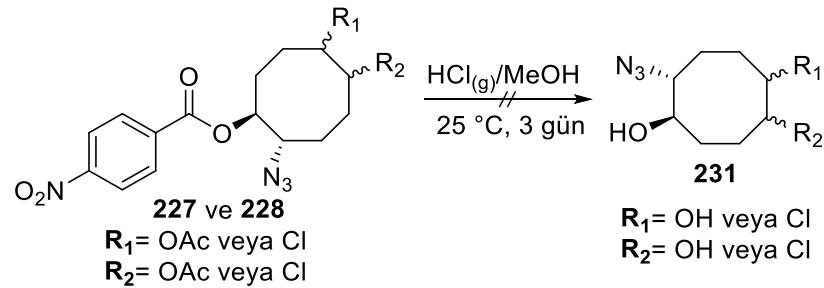


Şekil 3.19. Azidokloroasetatbenzoat **227**'nin hidrolizi

Azidoeterik ürün karışımının (**229** ve **230**) $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.13**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta = 3.83\text{-}3.68$ ppm'de azid grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonları, $\delta = 4.1\text{-}3.94$ ppm'de köprübaşı protonları ve $\delta = 4.5\text{-}4.25$ ppm'de ise alkoksi protonları görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta = 81.4$ ve 79.5 ppm'de köprübaşı karbon sinyalleri ve ondokuz karbon sinyali olduğundan ürün karışımı olduğu tespit edildi.

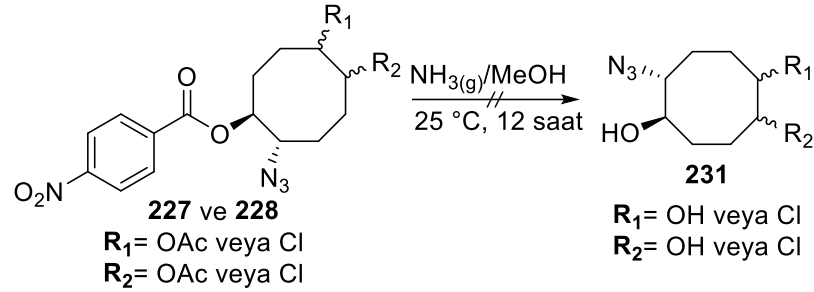
Bazik ortamda hedeflenen molekül **231** elde edilemeyince başka bir alternatif yöntem olarak asidik ortamda benzoat grubunu hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Azidokloroasetatbenzoat izomer karışımı (**227** ve **228**) üzerine $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de farklı derişimlerde $\text{HCl}_{(\text{g})}/\text{MeOH}$ çözeltisi ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon sonucunda benzoat grubunun hidroliz işleminin gerçekleşmediği gözlemlendi (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. Azidokloroasetatbenzoat **227** ve **228** benzoatın hidrolizi

Asidik ve bazik ortamda yapılamayan tepkimenin amonoliz reaksiyonu hedeflendi. Azidokloroasetatbenzoat **227** ve **228** metanol içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamından

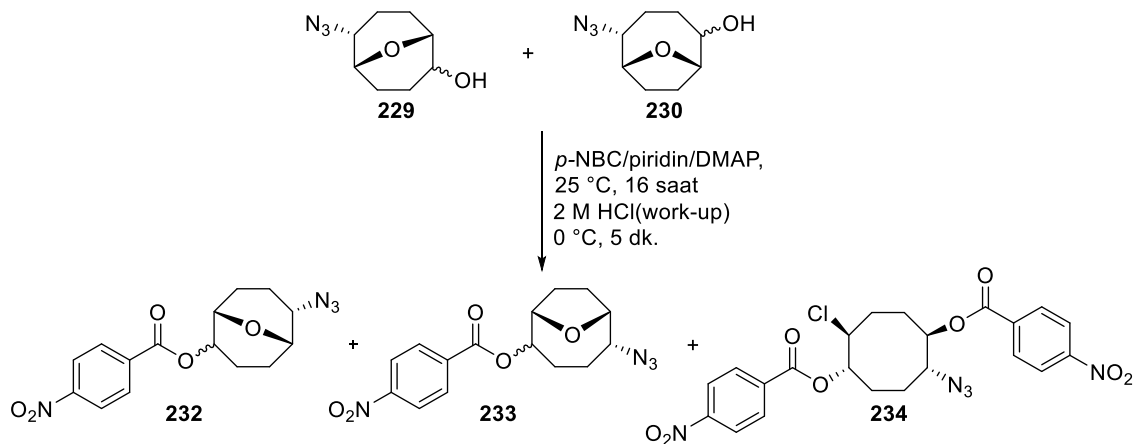
oda sıcaklığında kuru NH₃ gazı geçirildi. Reaksiyon sonucunda hedeflenen tepkimenin gerçekleşmediği gözlemlendi (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. Azidokloroasetatbenzoat **227** ve **228** benzoatın amonolizi

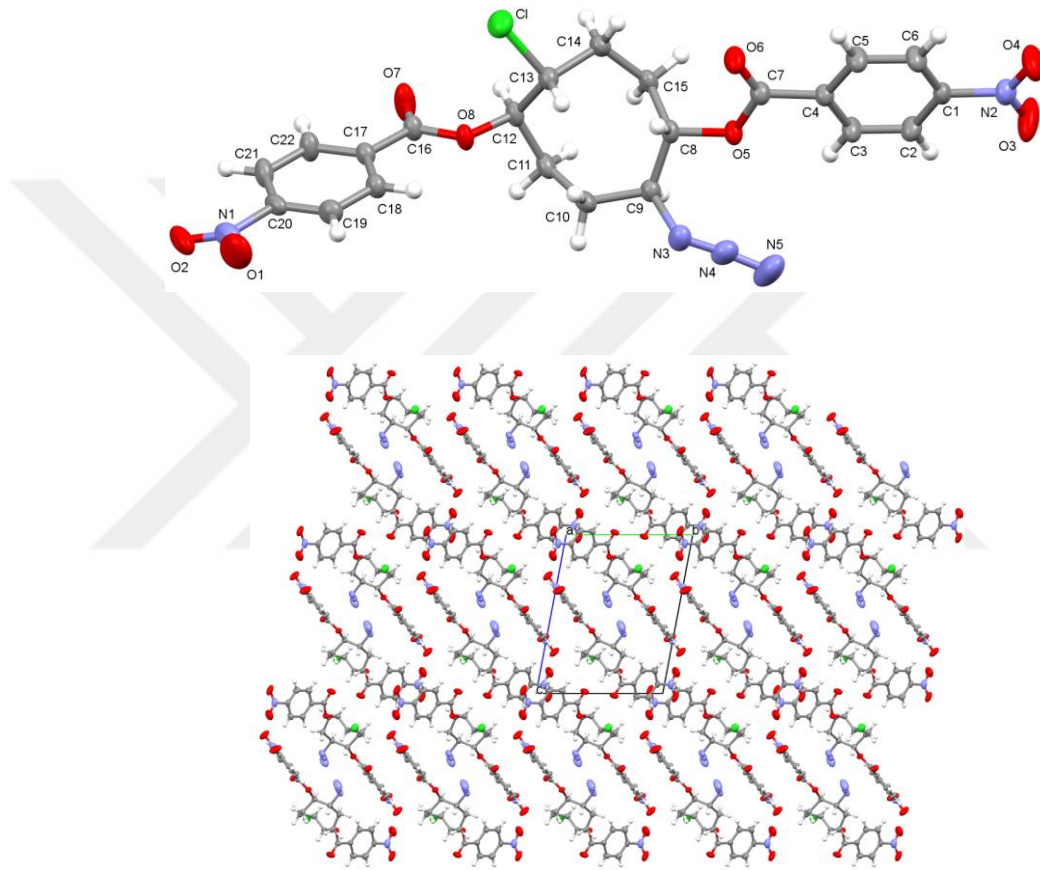
3.3.5. Azidoeterik Ürün Karışımının *p*-Nitrobenzoil Klorür/Piridin ile Reaksiyonu

Azidoeterik ürünler **229** ve **230** karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı. Bu nedenle ürünleri saflaştırmak amacıyla *p*-Nitrobenzoil klorür (*p*-NBC)/piridin/DMAP ile reaksiyona tabi tutuldu. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 16 saat sonunda durduruldu. Reaksiyon sonlandırma işlemi gerçekleştirilirken 0 °C'de ortama 2.0 M HCl ilave edildi ve iç eterik yapıların **232** ve **233** oluştuğu ve bunların yanı sıra farklı bir bileşimde **234** oluştuğu görüldü (Şekil 3.22). Reaksiyon ortamında oluşan ürün kromototon (etilasetat/hekzan) ile saflaştırıldı ve daha sonra metilenklorür/hekzan ile kristallendirildi. Fakat eterik karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.



Şekil 3.22. Azidoeterik ürün karışımının **229** ve **230** *p*-NBC/piridin ile reaksiyonu

Reaksiyondan oluşan ürünün **234** yapısı NMR spektroskopisi yöntemiyle tespit edilemediğinden X-Ray analizi yapıldı. Azidoklorobenzoat **234** bileşiğinin yapısında klor olduğu ve bu klor atomunun da work-up esnasında ortama ilave edilen HCl den geldiği anlaşıldı (Şekil 3.23). X-Ray analizi sonucunda azid ve klorun *–trans*, benzoat gruplarının da birbirine *–trans* konumda olduğu görülmektedir.

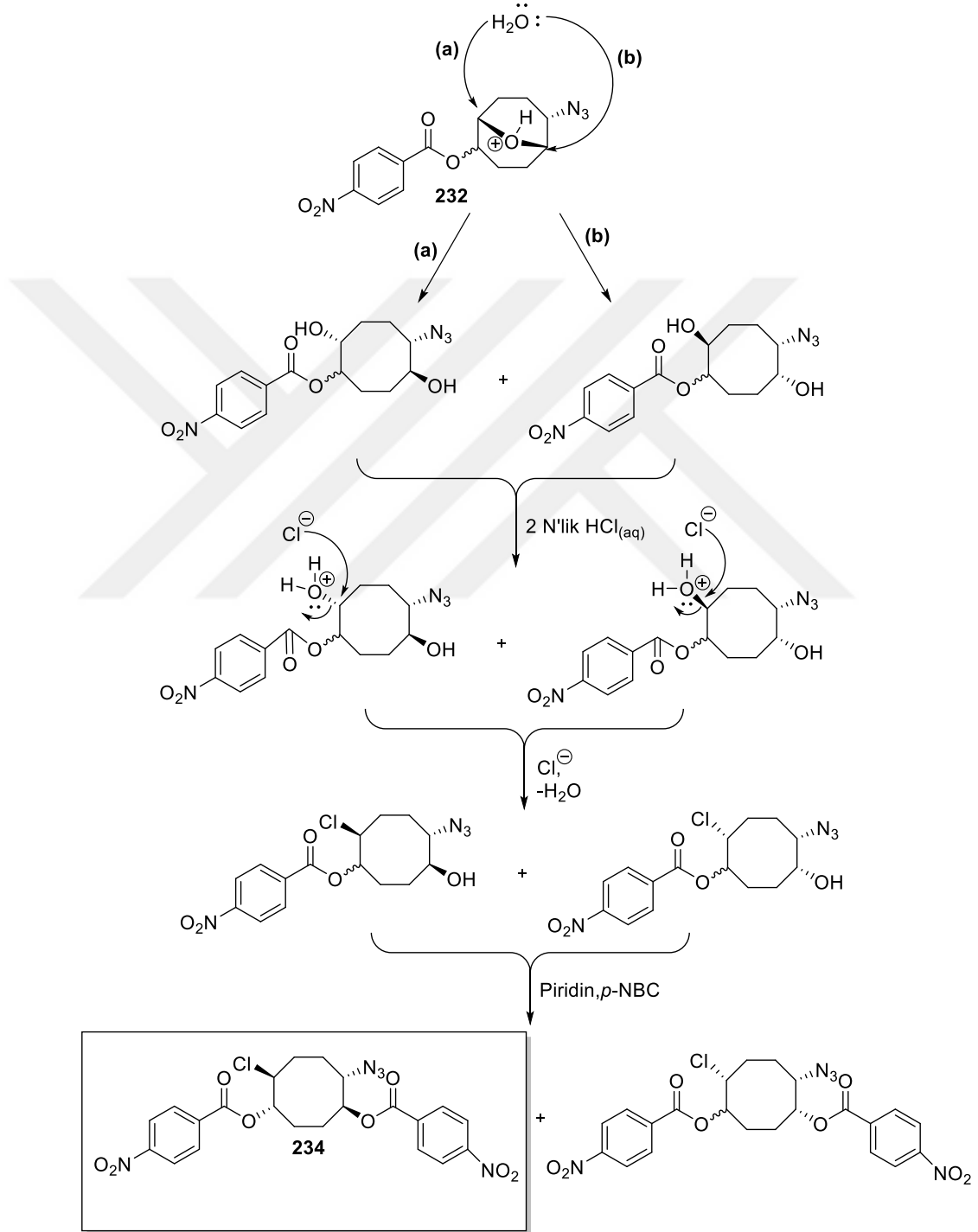


Şekil 3.23. Azidoklorodibenzoat **234** X-Ray yapısı ve a-ekseni boyunca birim hücre ve kristal örgüsünün görüntüsü

Azidoklorodibenzoat **234** molekülünün oluşum mekanizması Şekil 3.23'deki gibi gerçekleştiği düşünülmektedir. Reaksiyon esnasında **229** ve **230** iç eterik yapılarının work-up esnasında ortama verilen HCl çözeltisi ile açıldığı ve bu açılma sonucunda azidoklorodibenzoat **234** molekülünün oluştuğu tespit edilmiştir.

Aynı şartlarında ortama HCl ilave edilmeden yapılan çalışmada ise **234** bileşiğinin oluşmadığı sadece **232** ve **233** bileşiğinin oluştuğu tespit edildi (Şekil 3.22).

Ayrıca bu reaksiyonda hidroksil grubunun asetat ile korunması yapılmış ve istenen ürünler saf olarak elde edilememiştir.



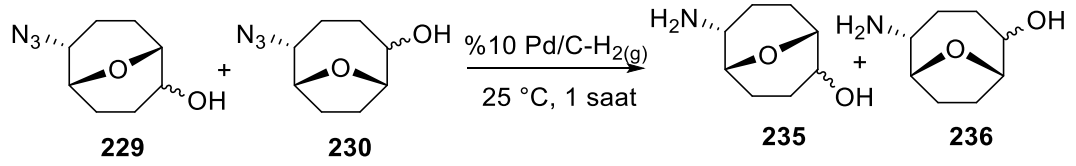
Şekil 3.23. Azidoklorodibenzoat **234**'ün oluşum mekanizması

Azidoklorodibenzoat **234** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.14**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzoat grubuna ait protonlar AA'BB' sistemi vermekte $\delta = 8.34$ ppm'deki sinyal AA'BB' sisteminin AA' kısmını, $\delta = 8.27$ ppm'deki sinyal ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmaktadır. Benzoatın bağlı olduğu H-5 protonu $\delta = 5.42-5.35$ ppm'de ve H-1 protonu ise $\delta = 5.26-5.21$ ppm'de multiplere ayrılmıştır. Klorun bağlı olduğu H-6 protonu $\delta = 4.38$ ppm'de komşu protonlar ile etkileşerek tripletin dubletine ($J = 8.6, 3.4$ Hz) yarılarak rezonans olmaktadır. Azid grubunun bağlı olduğu protonu H-2 protonu ise $\delta = 3.98$ ppm'de tripletin dubletini ($J = 9.3, 2.8$ Hz) yarılarak rezonans olmaktadır. $\delta = 2.60-1.90$ ppm'deki multiplere ise metilenik protonlara aittir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda benzoat halkasındaki karbonil karbon atomları (C=O) $\delta = 163.7$ ve 163.6 ppm'de, benzoat halkasında nitro grubunun bağlı olduğu ipso karbon atomları $\delta = 150.8$ ve 150.8 ppm'de, karbonil karbonun bağlı olduğu ipso karbon atomları ise $\delta = 135.0$ ve 134.8 ppm'de rezonans olmuştur. Aromatik halkada ki çift bağlar ise $\delta = 135.0, 131.0, 123.7$ ve $134.8, 131.0, 123.7$ ppm'de, benzoat grubunun bağlı olduğu C-1 ve C-5 karbon atomları $\delta = 77.2$ ve 76.8 ppm'de, azidin bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta = 63.5$ ppm'de, klor atomuna bağlı olan C-6 karbon atomu $\delta = 61.0$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 29.2, 27.1, 27.0, 25.7$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.3.6. Azidoeterik Ürün Karışımının Hidrojenasyonu

Azidoeterik ürün karışımları kromatografik yöntemlerle saflaştırılamamasından dolayı azid grubunun amin grubuna indirgenerek ürünlerin saflaştırılması hedeflendi. Azidoeterik **229** ve **230** yapılar $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutulularak metanol içerisinde çözüldü. Daha sonra %10 Pd/C katalizörlüğünde oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda aminoeterik ürün **235** ve **236** karışımı elde edildi (Şekil 3.25). Elde edilen ürün karışımları kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı.



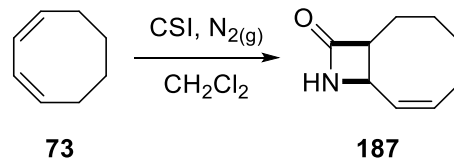
Şekil 3.25. Azidoeterik **229** ve **230** ürün karışımının hidrojenasyonu

3.4. Siklooktandiol β -Amino Asit **188**'in Sentezi

3.4.1. *cis,cis*-1,3-Siklooktadiene (**73**) Klorosülfonil İzosiyanatın (CSI) Katılması

Siklooktan halkasına β -amino asit gruplarını yerleştirmek amacıyla *cis,cis*-1,3-siklooktadiene (**73**) bileşiği CSI ile katılma yapılarak β -laktam **187** bileşiğinin sentezlenmesi planlandı. Bunun içinde *cis,cis*-1,3-siklooktadien (**73**) 0 °C'ye soğutuldu ve balon içerisinden $\text{N}_2(\text{g})$ geçirilerek inert bir ortam sağlandı. Üzerine mutlak CH_2Cl_2 ve CSI ilave edildi. Reaksiyon 24 saat sonra sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda %85 verimle β -laktam **187** elde edildi (Kardos *et al.* 2015) (Şekil 3.26).

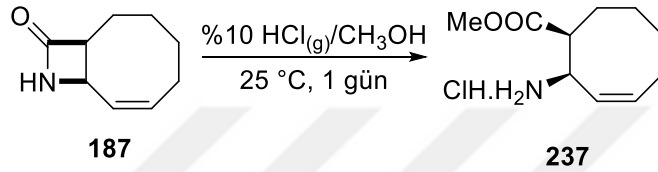
Reaksiyon koşulları değiştirilerek alternatif bir yolla β -laktam sentezi gerçekleştirildi. Dien **73** bileşiği termoliz tüpünde CHCl_3 içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon karışımına CSI eklenerek 70 °C'de ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 4 saat sonunda bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda %83 verimle β -laktam **187** elde edildi. Farklı iki reaksiyon koşulunda gerçekleştirilen β -laktam sentezinde oda sıcaklığında yapılan reaksiyonda daha saf ürün elde edilmesinden dolayı bu yöntem kullanılmıştır.



Şekil 3.26. β -Laktam **187**'nin sentezi

3.4.2. β -Laktam **187**'nin %10 HCl Çözeltisiyle Reaksiyonu

Öncü molekül β -laktam **187**'nin hedeflenen molekülü elde etmek amacıyla asidik ortamda açılma reaksiyonu gerçekleştirildi. β -Laktam **187** 0 °C'ye soğutulmuş üzerine %10 HCl_(g)/MeOH çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 24 saat sonra sonlandırıldı ve aminoester bileşiği **237** %92 verimle elde edildi (Şekil 3.27).



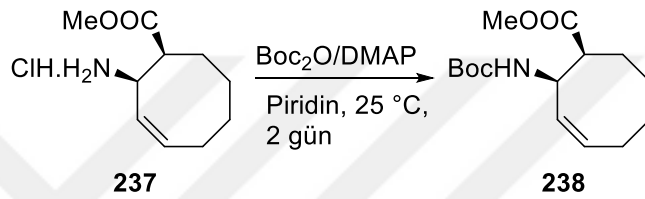
Şekil 3.27. β -Laktam **187**'nin HCl ile reaksiyonu

Aminoester **237** molekülünün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 1.16'da verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda çift bağ protonlarında H-3 ve H-4 protonları $\delta = 5.80$ ppm'de (AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3 veya H-4 protonu) ve $\delta = 5.71$ ppm'de (AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3 veya H-4 protonu) vererek rezonans olmuştur. Amin grubunun bağlı olduğu H-2 protonu $\delta = 4.49-4.41$ ppm'de multipleret vermiştir. -NH protonu $\delta = 3.32-3.24$ ppm'de multiplerete yarılmıştır. Metoksi esterinin metil protonları ise $\delta = 3.72$ ve 3.65 ppm'de beklenildiği gibi singlet olarak görülmektedir. İki farklı metoksi olmasının sebebi amin ve amin tuz karışımı halinde olmasından kaynaklanmaktadır. Ester karbonilinin bağlı olduğu H-1 protonu $\delta = 3.04-2.94$ ppm'de multiplerete yarılarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta = 2.60-1.30$ ppm'de multipleret vererek rezonans olduğu görülmektedir.

¹³C-NMR spektrumunda ester karbonil karbon atomu (C=O) $\delta = 173.9$ ppm'de, çift bağ C-3 ve C-4 karbonları $\delta = 130.7, 128.8$ ppm'de, metoksi esterinin karbon atomu $\delta = 51.5$ ppm'de, ester karbonilinin bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta = 55.5$ ppm'de, amin grubunun bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta = 48.5$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 29.3, 28.2, 26.4, 24.8$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.4.3. Aminoester 237'nin Boc₂O ile Reaksiyonu

Ester molekülü **237**'nin çözünürlüğünü artırmak için, amin grubu Boc₂O bileşiği kullanılarak ilgili Boc türevine dönüştürüldü. Ester **237** bileşiği 0 °C'ye soğutularak N_{2(g)} atmosferi altında ortama piridin ilave edildi. Daha sonra bu reaksiyon karışımına Boc₂O ve DMAP ilave edildi. Oda sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon 48 saat sonra sonlandırıldı ve %95 verimle bocesteri **238** elde edildi (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. Ester **237**'nin Boc₂O ile reaksiyonu

Bocamino ester **238** molekülünün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.17**'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda çift bağ protonlarında H-3 ve H-4 protonları AB sistemi vermekte δ= 5.74 ppm'deki sinyal AB sisteminin A kısmını, δ= 5.59 ppm'deki sinyal ise AB sisteminin B kısmını oluşturmaktadır. -NH protonu δ= 5.45-5.34 ppm'de multiplere yarılmıştır. Amin grubunun bağlı olduğu H-2 protonu δ= 4.77 ppm'de multiplere yarılmıştır. Metoksi esterinin metil protonları ise δ= 3.69 ppm'de singlet olarak karşımıza çıkmaktadır. Ester karbonilinin bağlı olduğu H-1 protonu δ= 3.01-2.93 ppm'de multiplere rezonans olmuştur. Metilenik protonların ise δ= 2.40-1.20 (m, 8H) ppm'de multiplere rezonans olmuştur. *tert*-bütoksi protonları δ= 1.44 ppm'de singlet vermiştir.

¹³C-NMR spektrumunda ester karbonil karbon atomu (C=O) δ= 174.5 ppm'de, *t*-bütoksi karbonili δ= 155.2 ppm'de, çift bağ C-3 ve C-5 karbonları δ= 130.2, 130.2 ppm'de, *tert*-bütoksi grubunun kuarterner karbon sinyali δ= 79.3 ppm'de görülmektedir. Metoksi esterinin karbon atomu δ= 51.5 ppm'de, ester karbonilinin bağlı olduğu C-1 karbon atomu δ= 51.0 ppm'de, amin grubunun bağlı olduğu C-2 karbon atomu δ= 48.3 ppm'de,

metilenik karbonlar ise $\delta = 29.0, 27.8, 26.4, 24.3$ ppm'de, *t*-bütoksi grubunun metil karbonu $\delta = 28.4$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.4.4. Aminobocester **238**'in OsO₄/NMO ile Reaksiyonu

Aminobocester **238** bileşiğindeki çift bağa *cis*-diol grubunu takmak amacıyla OsO₄/NMO ile oksidasyona tabi tutuldu. Bunun için **238** bileşiği aseton/su (3:2.5) içerisinde çözülerek azot gazı altında karıştırılırken reaksiyon ortamına OsO₄ ve NMO ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 6 gün sonra tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonucunda diol **239** bileşiği tek ürün olarak %96 verimle elde edildi (Şekil 3.29).



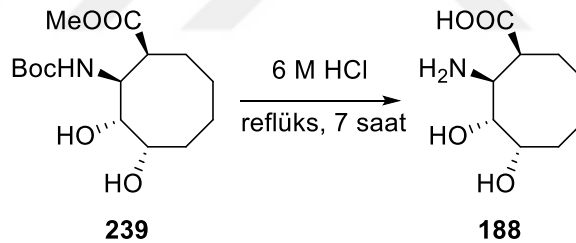
Şekil 3.29. Aminobocesteri **238**'in oksidasyonu

Bocamino esterdiol **239** molekülünün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek **1.20**'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda -NH protonu $\delta = 5.39$ ppm'de ($J = 8.9$ Hz) geniş dublete yarılmıştır. -NHBoc grubunun bağlı olduğu H-2 protonu $\delta = 4.19-4.05$ ppm'de multiplet vermiştir. Alkoksi H-3 ve H-4 protonları $\delta = 3.99-3.90$ ppm'de komşu protonları ile etkileşerek multiplete yarılmıştır. Metoksi esterinin metil protonları ise $\delta = 3.70$ ppm'de singlet olarak karşımıza çıkmaktadır. -OH protonları $\delta = 3.31-3.15$ ppm'de multiplet vermiştir. Ester karbonilinin bağlı olduğu H-1 protonu $\delta = 3.04-2.96$ ppm'de multiplete rezonans olmuştur. Metilenik protonların ise $\delta = 2.11-1.20$ ppm'de multiplet vererek rezonans olduğu görülmektedir. *tert*-bütoksi protonları $\delta = 1.40$ ppm'de singlet vermiştir.

^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonil karbon atomu ($\text{C}=\text{O}$) $\delta= 174.6$ ppm'de, *t*-bütoksi karbonili $\delta= 157.0$ ppm'de, *tert*-bütoksi grubunun kuvarterner karbon sinyali $\delta= 80.1$ ppm'de görülmektedir. Alkoksi C-3 ve C-4 karbon atomuları $\delta= 72.2$ ve 72.0 ppm'de, metoksi esterinin karbon atomu $\delta= 52.0$ ppm'de, -NHBoc grubunun bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta= 50.4$ ppm'de, ester karbonilinin bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta= 46.2$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta= 32.0, 26.6, 25.1, 24.0$ ppm'de, *t*-bütoksi grubunun metil karbonu $\delta= 28.3$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.4.5. Aminobocester Diol **239**'un Hidrolizi

Hedeflenen ürünü **188** elde etmek için aminobocester diol **239**'daki koruma grupları uzaklaştırıldı. Diol **239** bileşiği HCl çözeltisi eklenerek reflüks sıcaklığında 7 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda bir β -amino asit türevi olan amino dihidroksi **188** bileşiği %90 verimle elde edildi (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. Aminobocester diol **239**'un hidrolizi

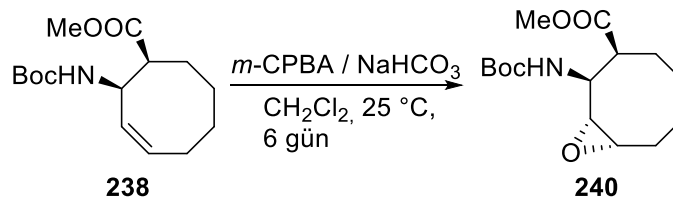
Amino diol **188** molekülünün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.23**'de verilmiştir. ^1H -NMR spektrumunda amin grubunun bağlı olduğu H-2 protonu $\delta= 3.98$ ppm'de dupletin dupletini ($J= 2.19, 9.51$ Hz) vermiştir. Alkoksi H-3 protonu $\delta= 3.93-3.85$ ppm'de ve H-4 protonu ise $\delta= 3.61-3.56$ ppm'de komşu protonları ile etkileşerek multiplere yarılmıştır. Asit karbonilinin bağlı olduğu H-1 protonu $\delta= 3.10-3.05$ ppm'de multiplere rezonans olmuştur. Metilenik protonların ise $\delta= 1.95-1.35$ ppm'de multiplere vererek rezonans olduğu görülmektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonil karbon atomu (C=O) $\delta= 176.3$ ppm'de görülmektedir. Alkoksi C-3 ve C-4 karbon atomları $\delta= 71.8$ ve 70.9 ppm'de, amin grubunun bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta= 52.6$ ppm'de, asit karbonilinin bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta= 42.4$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta= 30.8, 25.7, 24.2, 22.5$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.5. Epoksi- β -Amino Asit'in Sentezi

3.5.1. Bocaminoester 238'in *m*-CPBA ile Epoksidasyonu

Bocaminoester **238** bileşikğinden çıkılarak hedeflenen **240** molekülü sentezlemek amacıyla epoksidasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. Bileşik **238** metilen klorür içerisinde çözülerek üzerine *m*-CPBA ve NaHCO_3 ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 6 gün sonunda tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonucunda bocaminoesterepoksit molekülü **240** tek ürün olarak %94 verimle elde edildi (Şekil 3.31).



Şekil 3.31. Ester **238**'in epoksidasyonu

Bocaminoester epoksit **240** molekülünün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.24**'de verilmiştir. ^1H -NMR spektrumunda -NH protonu $\delta= 5.31$ ppm'de geniş dublete ($J= 8.9$ Hz) yarılmıştır. NHBoc grubunun bağlı olduğu H-2 protonu $\delta= 3.80$ - 3.62 ppm'de multiplet vermiştir. Metoksi esterinin metil protonları ise $\delta= 3.69$ ppm'de singlet olarak ortaya çıkmıştır. Ester karbonilinin bağlı olduğu H-3 protonu $\delta= 3.39$ ppm'de dubletin dubletine ($J= 9.5, 4.4$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. Epoksit H-1 ve H-8 protonları $\delta= 3.04$ - 2.92 ppm'de multilette yarılmıştır. Metilenik protonların ise

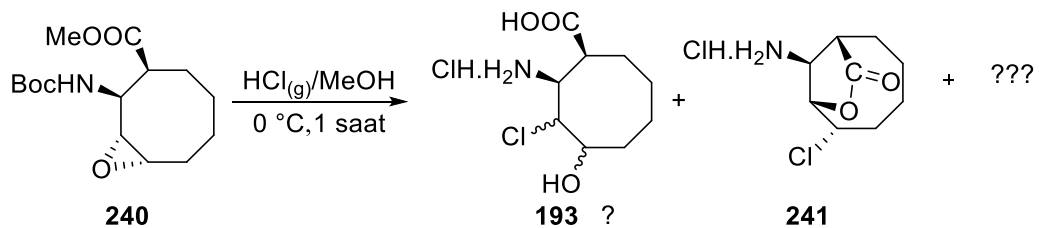
$\delta = 2.35-1.20$ ppm'de multiyet vererek rezonans olduğu görülmektedir. *tert*-bütoksi protonları $\delta = 1.41$ ppm'de singlet vermiştir.

^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonil karbon atomu (C=O) $\delta = 174.7$ ppm'de, *t*-bütoksi karbonili $\delta = 155.5$ ppm'de, *tert*-bütoksi grubunun kuvarterner karbon sinyali $\delta = 79.9$ ppm'de görülmektedir. Epoksit C-1 ve C-8 karbon atomları $\delta = 56.0$ ve 55.6 ppm'de, metoksi esterinin karbon atomu $\delta = 52.0$ ppm'de, -NHBoc grubunun bağlı olduğu C-2 karbon atomu $\delta = 50.8$ ppm'de, ester karbonilinin bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta = 49.2$ ppm'de sinyal vermiştir. Metilenik karbonlar ise $\delta = 28.3, 27.7, 25.1, 24.6$ ppm'de, *t*-bütoksi grubunun metil karbonu $\delta = 28.6$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.6. Hidroksiklor ve Brom β -Amino Asit Sentezi

3.6.1. Bocaminoesterepoksit **240**'ın $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile Reaksiyonu

Hidroksiklor **193** bileşimini elde etmek amacıyla epoksit bileşimi **240** $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi ile metanoliz reaksiyonu gerçekleştirildi. Epoksit molekülü **240** 0°C 'ye soğutularak üzerine %10'luk $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi eklenerek aynı sıcaklıkta reaksiyon karışımı bir saat devam ettirildi. TLC ile kontrol edilen reaksiyonun bir saat sonunda bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda hedeflenen ürün **193**'ün yanı sıra düzenlenme ürünü **241** de elde edildi. Ürün karışımı (9:1) kristallendirilerek (etanol/eter) düzenlenme ürünü saf olarak ayrıldı. Düzenlenme ürününün yapısı 2D-NMR ile aydınlatılarak lakton bileşimi **241** olduğu tespit edildi, ancak yan ürün saf olarak izole edilemediği için yapısı tam olarak aydınlatılamadı (Şekil 3.32).



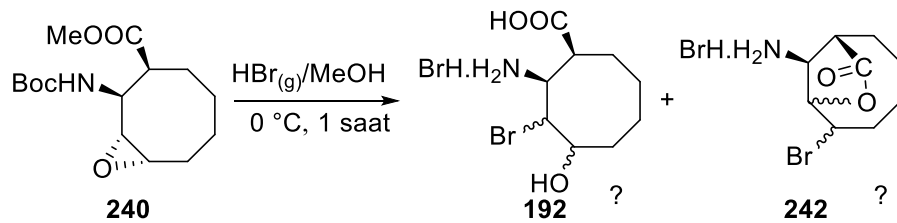
Şekil 3.32. Bocaminoesterepoksit **240**'ın $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile reaksiyonu

Klor lakton **241** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.25**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda -NH protonu $\delta = 4.89$ ppm'de geniş singlet sinyali görülmektedir. Eterik köprü protonu H-7 $\delta = 4.62$ ppm'de dubletin dubletine ($J_{6,7} = 6.5$ Hz, $J_{7,10} = 1.3$ Hz) yarılmıştır. Amino grubunun bağlı olduğu H-10 protonu $\delta = 4.39$ ppm'de komşu protonları ile etkileşerek triplete ($J_{1,10} = J_{7,10} = 1.6$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. Klorun bağlı olduğu H-6 protonu $\delta = 4.26$ ppm'de dubletin dubletinin dubletine ($J_{6,7} = 6.5$ Hz, $J_{5,6} = 1.9$ Hz, $J_{5,6} = 1.3$ Hz) yarılmıştır. Diğer eterik köprü H-1 protonu $\delta = 2.94$ ppm'de dubletin tripletine ($J = 6.2, 2.0$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta = 2.29-1.25$ ppm'de multipler vererek rezonans olduğu görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, eterik köprü (C=O) karbonili $\delta = 176.4$ ppm'de, eterik köprü C-7 karbon atomu sinyali $\delta = 81.4$ ppm'de görülmektedir. Klor grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu $\delta = 66.4$ ppm'de, amino grubunun bağlı olduğu C-10 karbon atomu $\delta = 51.5$ ppm'de, diğer eterik köprü C-1 karbon atomu $\delta = 44.0$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 33.0, 30.5, 27.3, 17.2$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.6.2. Bocaminoesterepoksit **240**'ın $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile Reaksiyonu

Hedeflenen brom molekülü **192**'yi elde etmek amacıyla epoksit molekülü **240** $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile metanoliz reaksiyonu gerçekleştirildi. Epoksit molekülü **240**'a $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ 'deki prosedür %10'luk $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisiyle uygulandı. Elde edilen ürün karışımı (9:1) birbirinden saf olarak ayrılamadı (Şekil 3.33).

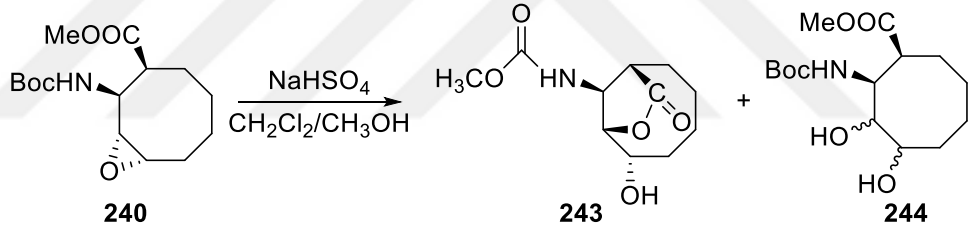


Şekil 3.33. Bocaminoesterepoksit **240**'ın $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile reaksiyonu

3.7. 2-Amino-3,4-Dihidroksisiklooktan-1-Karboksilik Asitin (189) Sentezi

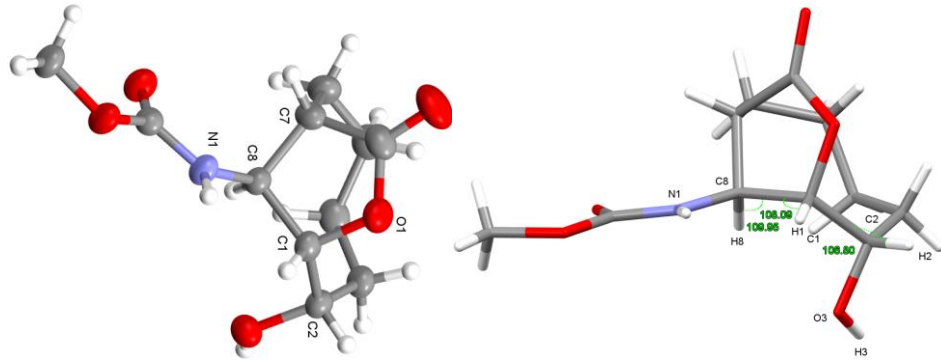
3.7.1. Bocaminoesterepoksit 240'ın NaHSO₄ ile Açılma Reaksiyonu

Epoksit bileşiğinden **240** *trans*-diol bileşiğini elde etmek amacıyla NaHSO₄ ile hidroliz reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için epoksit **240** bileşiği metanol/metilen klorür (1:1) karışımında çözülerek üzerine NaHSO₄ (2 ekv.) ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen tepkimenin 7 gün sonunda tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonucunda ana ürün olarak lakton bileşiği **243** ve yan ürün olarak da hedeflenen *trans*-diol bileşiği **244** (7:3) oranında elde edildi (Şekil 3.34). Elde edilen ürün karışımları kromatotronda (etilasetat:hekzan) çözücü karışımı kullanılarak saf olarak ayrıldı.

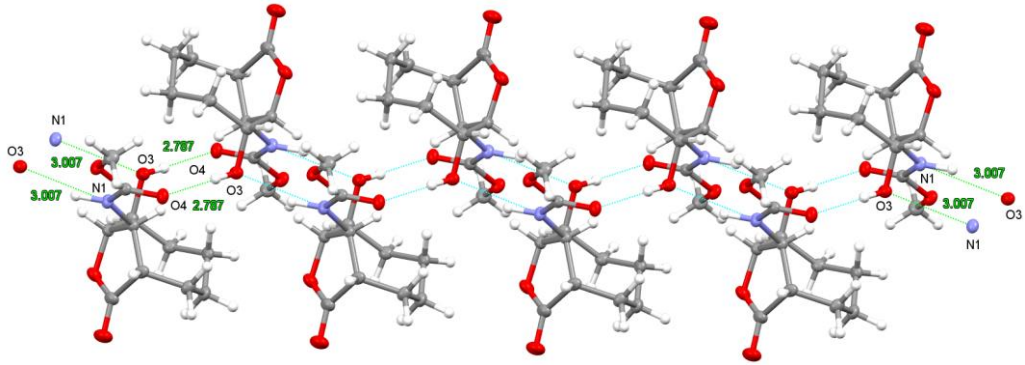


Şekil 3.34. Bocaminoesterepoksit **240**'ın NaHSO₄ ile hidroliz reaksiyonu

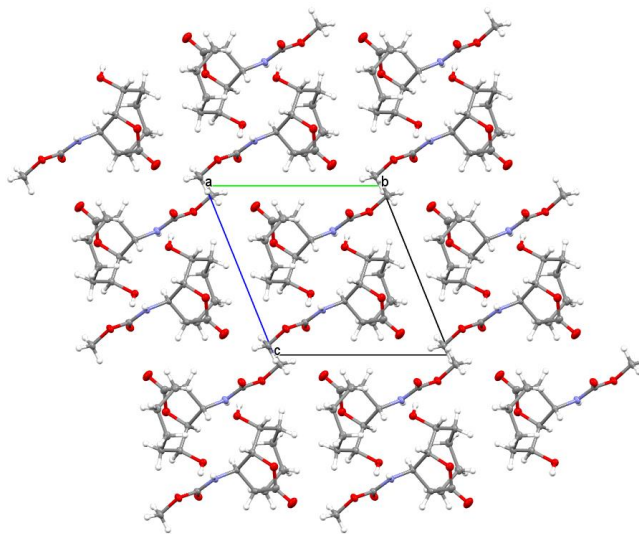
Lakton **243** bileşiğinin yapısı NMR spektroskopisiyle belirlenemediği için X-Ray spektroskopisiyle tayin edildi. Bu tepkimede epoksit **240**'da önce metil esteri asite hidroliz olmakta ardından komşu grup etkisiyle epoksit açılmakta ve sonra ortam asidik olduğu için transesterleşme gerçekleşmektedir.



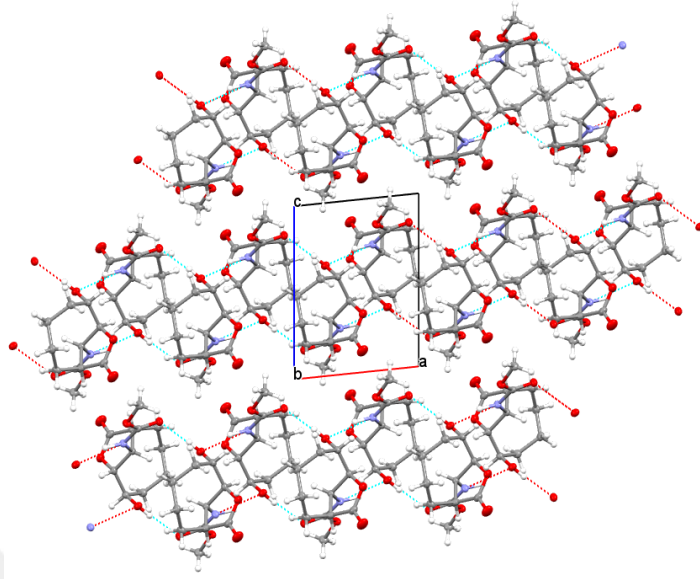
Şekil 3.35. Lakton 243 molekülünün X-ışını yapı analizi. Termal elipsoidler %30 olasılıkta verilmiştir



Şekil 3.36. Lakton 243 molekülüne ait N1-H...O3 ve O3-H...O4 Hidrojen bağlarının oluşturduğu dimerik-polimerik yapı



Şekil 3.37. Lakton 243 molekülünün *a*-ekseni boyunca birim hücre örgüsünün görüntüsü

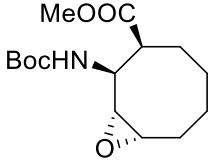


Şekil 3.38. Lakton **243** molekülünün *b*-ekseni boyunca birim hücre örgüsünün görüntüsü dimerlerden oluşan polimerik örgü *a*-*b* eksenini boyunca uzanmaktadır.

Hidroksikarbamat **243** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.29**'da verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{NH}$ protonu $\delta = 7.0$ ppm'de geniş singlet sinyali görülmektedir. $-\text{NHOOCH}_3$ grubunun bağlı olduğu H-10 protonu $\delta = 4.58-4.52$ ppm'de multipler vermiştir. Eterik köprü H-7 protonu $\delta = 4.49$ ppm'de dubletin dubletine ($J = 6.4, 1.7$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. Alkoksijen H-6 protonu $\delta = 4.23-4.15$ ppm'de multipler vermiştir. Metoksi esterinin metil protonları ise $\delta = 3.62$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. Diğer köprü H-1 protonu $\delta = 2.75-2.67$ ppm'de multipler yarılmıştır. Metilenik protonların ise $\delta = 2.20-1.20$ ppm'de multipler vererek rezonans olduğu görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ester karbonil karbon atomu ($\text{C}=\text{O}$) $\delta = 177.1$ ppm'de, eterik köprü karbonili $\delta = 156.6$ ppm'de sinyal vermiştir. Eterik köprü C-7 karbon atomu sinyali $\delta = 84.4$ ppm'de, alkoksijen C-6 karbon atomu $\delta = 67.6$ ppm'de, $-\text{NHOOCH}_3$ grubunun bağlı olduğu C-10 karbon atomu $\delta = 52.4$ ppm'de, metoksi esterinin karbon atomu $\delta = 52.3$ ppm'de sinyal vermiştir. Diğer eterik köprü C-1 karbon atomu $\delta = 46.8$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 33.4, 31.2, 27.9, 17.9$ ppm'de sinyal vermiştir.

Çizelge 3.2. Bocaminoesterepoksit **240**'ın NaHSO₄ ile hidroliz reaksiyonu koşulları

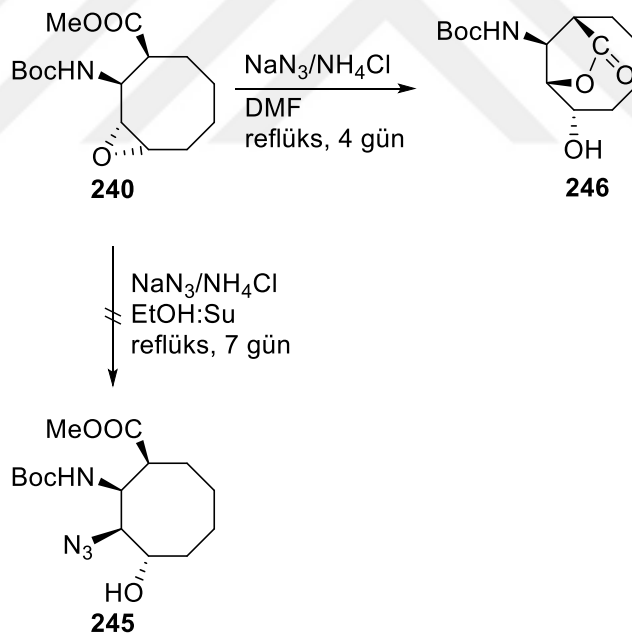
 240	Çözücü oranları	Sıcaklık	Süre	Reaksiyon sonucu ürün dağılımı
	CH ₃ OH: CH ₂ Cl ₂ (1:1)	Oda sıcaklığı	7 gün	243:244 (7:3)
	CH ₃ OH: CH ₂ Cl ₂ (1:1)	reflüks	4 gün	243:244 (7:3)
	CH ₃ OH: CH ₂ Cl ₂ (8:2)	Oda sıcaklığı	7 gün	243:244 (3:7)
	CH ₃ OH	reflüks	3 gün	243:244 (3:7)

Epoksit **240**'ın hidrolizinde ana ürün olarak oluşan düzenlenme ürününün oranını değiştirmek amacıyla, reaksiyon koşulları değiştirilerek reaksiyon denemeler yapıldı (Çizelge 3.2). İlk önce çözücü oranları sabit tutulup sıcaklık değiştirilerek yapılan çalışmalarda reaksiyon sonucunda elde edilen ürün karışımının oranının değişmediği ¹H-NMR ile tespit edildi. Daha sonra metanol/metilen klorür (8:2) çözücü oranı değiştirilerek reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildiğinde, düzenlenme ürününün **243**'ün oranı azalırken *trans*-diol **244**'ün arttığı belirlendi. Bu reaksiyon 7 gün boyunca devam etti. Ayrıca saf metanol kullanılarak reflüks sıcaklığında yapılan çalışmada ise reaksiyon süresi 3 güne düşerken reaksiyon sonucunda da oluşan ürün oranlarının da (3:7) değiştiği tespit edildi.

3.8. 2,4-Diamino-3- Hidroksisiklooktan-1- Karboksilik Asitin (191) Sentezi ve Siyano-3-Hidroksisiklooktan-1-Karboksilik Asitin (190) Sentezi

3.8.1. Bocaminoesterepoksit 240'ın NaN₃ ile Reaksiyonu

Epoksit bileşiği **240**'dan hedeflenen molekülü sentezlemek amacıyla NaN₃ ile nükleofilik reaksiyonu gerçekleştirildi. İlk önce etanol/su (3:2) çözücü karışımına NH₄Cl ve NaN₃ ilave edilerek reflüks sıcaklığında termoliz tüpünde reaksiyon karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun karışımında net bir veri elde edilemeyince reaksiyon karışımı 7 gün sonunda sonlandırıldı. Reaksiyon sonucunda epoksitin **240** açılmadığı alınan ¹H-NMR sonucunda tespit edildi (Şekil 3.39).



Şekil 3.39. Bocaminoesterepoksit **240**'ın NaN₃ ile reaksiyonu

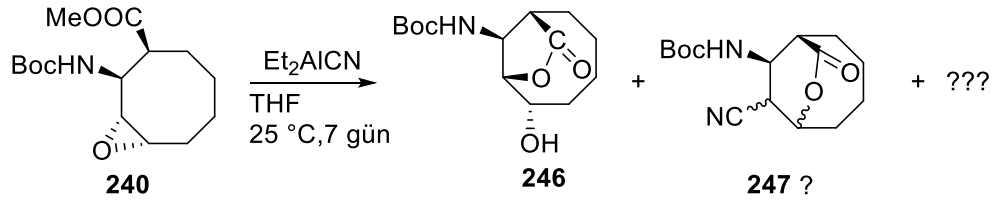
Daha yüksek sıcaklıkta reaksiyonu gerçekleştirmek için çözücü olarak DMF kullanıldı ve reaksiyon tekrar gerçekleştirildi. Reaksiyonun 4 gün sonunda bittiği tespit edildi ve sonuçta hedeflenen ürünün **245** oluşmadığı tespit edildi ve tek ürün olarak lakton bileşiği **246** %80 verimle elde edildi (Şekil 3.39).

Lakton **246** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.33**'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda -NH protonu $\delta = 5.19$ ppm'de geniş dublete ($J = 4.5$ Hz) yarılmıştır. Alkoksi grubunun bağlı olduğu H-10 protonu $\delta = 4.58$ ppm'de geniş dublete ($J = 6.1$ Hz) yarılarak rezonans olmuştur. -NHBoc grubunun bağlı olduğu H-9 protonu $\delta = 4.51-4.45$ ppm'de multipleret vermiştir. Diğer köprübaşı grubunun bağlı olduğu H-6 protonu $\delta = 4.32-4.26$ ppm'de komşu protonları ile etkileşerek multiplerete yarılarak rezonans olmuştur. -OH protonları $\delta = 3.99$ ppm'de geniş singlet vermiştir. Köprübaşı grubunun bağlı olduğu H-1 protonu $\delta = 2.68-2.61$ ppm'de multiplerete yarılarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta = 2.32-1.20$ ppm'de multiplerete yarılmıştır. *tert*-Bütoksi protonları $\delta = 1.46$ ppm'de singlet vermiştir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karboksil karbonil karbon atomu (C=O) $\delta = 177.4$ ppm'de, *t*-bütoksi karbonili $\delta = 156.1$ ppm'de, köprübaşı grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu $\delta = 86.0$ ppm'de, *tert*-bütoksi grubunun kuvarterner karbon sinyali $\delta = 81.2$ ppm'de görülmektedir. Alkoksi C-10 karbon atomu $\delta = 68.2$ ppm'de, -NHBoc grubunun bağlı olduğu C-9 karbon atomu $\delta = 52.1$ ppm'de, diğer köprübaşı grubunun bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta = 45.7$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta = 33.0, 31.6, 29.7, 27.7, 17.9$ ppm'de, *t*-bütoksi grubunun metil karbonu $\delta = 28.3$ ppm'de sinyal vermiştir.

3.8.2. Bocaminoesterepoksit **240** Et_2AlCN ile Reaksiyonu

Bocepoksit **240** molekülüne nitril (-CN) fonksiyonel grubunu takmak amacıyla dietilalüminyum siyan (Et_2AlCN) ile reaksiyona tabi tutuldu. Bocepoksit bileşiği **240** $\text{N}_2(\text{g})$ ortamında kuru THF içerisinde çözülerek üzerine Et_2AlCN eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 7 gün sonunda bittiği tespit edildi. Reaksiyon sonucunda lakton **246** bileşiğinin yanı sıra farklı düzenlenme bileşikleride elde edildi. Ürün karışımı kromatotron ile saflaştırılarak bazı bileşik **246** saf olarak elde edildi. Elde edilen bileşiğin yapısı 2D-NMR ile aydınlatıldı (Şekil 3.41).



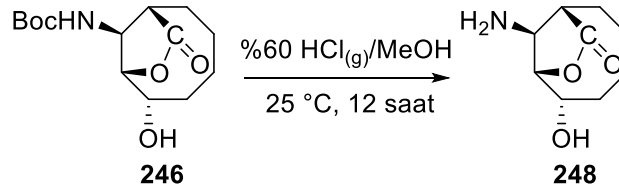
Şekil 3.41. Bocaminoesteropoksinin **240** Et₂AlCN ile reaksiyonu

Lakton **246** molekülünün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.33**'de verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda -NH protonu δ= 5.19 ppm'de geniş dublete (*J*= 4.5 Hz) yarılmıştır. Alkoksi grubunun bağlı olduğu H-10 protonu δ=4.58 ppm'de geniş dublete (*J*= 6.1 Hz) yarılarak rezonans olmuştur. -NHBoc grubunun bağlı olduğu H-9 protonu δ= 4.51-4.45 ppm'de multipleret vermiştir. Diğer köprübaşı grubunun bağlı olduğu H-6 protonu δ= 4.32-4.26 ppm'de komşu protonları ile etkileşerek multiplerete yarılarak rezonans olmuştur. -OH protonları δ= 3.99 ppm'de geniş singlet vermiştir. Köprü başı grubunun bağlı olduğu H-1 protonu δ= 2.68-2.61 ppm'de multiplerete yarılarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise δ= 2.32-1.20 ppm'de multiplerete yarılmıştır. *tert*-Bütoksi protonları δ= 1.46 ppm'de singlet vermiştir.

¹³C-NMR spektrumunda karboksil karbonil karbon atomu (C=O) δ= 177.4 ppm'de, *t*-bütoksi karbonili δ=156.1 ppm'de, köprü başı grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu δ= 86.0 ppm'de, *tert*-bütoksi grubunun kuvarterner karbon sinyali δ= 81.2 ppm'de görülmektedir. Alkoksi C-10 karbon atomu δ= 68.2 ppm'de, -NBoc grubunun bağlı olduğu C-9 karbon atomu δ= 52.1 ppm'de, diğer köprübaşı grubunun bağlı olduğu C-1 karbon atomu δ= 45.7 ppm'de, metilenik karbonlar ise δ= 33.0, 31.6, 29.7, 27.7, 17.9 ppm'de, *t*-bütoksi grubunun metil karbonu δ=28.3 ppm'de sinyal vermiştir.

3.8.3. Lakton **246**'nın Hidrolizi

Bileşik **246** koruma grubunu uzaklaştırmak amacıyla %60'lık HCl_(g)/MeOH ile hidroliz reaksiyona tabi tutularak 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda bileşik **248** %85 verimle elde edildi.



Şekil 3.42. Lakton **246**'nın hidrolizi

Lakton **248** molekülünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.36**'da verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alkoksi grubunun bağlı olduğu H-10 protonu $\delta= 4.56\text{-}4.50$ ppm'de multiplere yarılarak rezonans olmuştur. Amin grubunun bağlı olduğu H-9 protonu $\delta= 4.25\text{-}4.21$ ppm'de multiplere vermiştir. Diğer köprü başı grubunun bağlı olduğu H-6 protonu $\delta= 4.13\text{-}4.09$ ppm'de komşu protonları ile etkileşerek multiplere yarılarak rezonans olmuştur. Köprü başı grubunun bağlı olduğu H-1 protonu $\delta= 2.92\text{-}2.86$ ppm'de multiplere yarılarak rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise $\delta= 2.05\text{-}1.15$ ppm'de multiplere yarılmıştır.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karboksil karbonil karbon atomu (C=O) $\delta= 179.5$ ppm'de, köprü başı grubunun bağlı olduğu C-6 karbon atomu $\delta= 81.9$ ppm'de, görülmektedir. Alkoksi C-10 karbon atomu $\delta= 66.5$ ppm'de, amin grubunun bağlı olduğu C-9 karbon atomu $\delta= 51.6$ ppm'de, diğer köprü başı grubunun bağlı olduğu C-1 karbon atomu $\delta= 44.2$ ppm'de, metilenik karbonlar ise $\delta= 32.3, 30.2, 27.1, 17.0$ ppm'de sinyal vermiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Genel Yöntemler

Organik bileşiklerin havaya karşı duyarlı bütün reaksiyonları azot atmosferi altında gerçekleştirildi.

4.1.1. Çözücülerin kurutulması

Tetrahidrofuran (THF), azot atmosferi altında sodyum/benzofenon ketil çözeltisi üzerinden kurutulmuştur. Çift boyunlu balonuna THF konulur ve üzerine kesilmiş sodyum parçaları, katalitik miktarda benzofenon ilave edilerek geri soğutucu altında ısıtılır. Isıtılma işlemi balondaki çözeltinin rengi menekşe/mor rengine dönüncüye kadar devam ettirilir. Çözeltinin bu rengi THF'nin içerisinde suyun kalmadığını gösterir. Renk, damıtılan THF'nin niteliği ile ilişkilidir; yeşil kuruluğunu, açık mavi çok nemli olmasını ve koyu mor ise çok kuru olduğunu gösterir. Kurutulan tetrahidrofuran (THF) toplama haznesinde toplanarak kullanıldı.

4.1.2. % 20'lik HCl_(g)/MeOH Çözeltisinin Hazırlanması

100 g Metanol 0 °C'ye soğutularak karıştırıldı. Başka bir balonda NaCl_(k) üzerine %98'lik H₂SO₄'ün damla damla ilave edilmesi ile açığa çıkan HCl gazı, manyetik olarak karıştırılan diğer balondaki metanol içerisinde geçirildi. Çözünmüş gazın toplam ağırlığı 125 g oluncaya kadar bu işleme devam edildi. Bu şekilde %20'lik HCl_(g)/MeOH çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan bu çözelti buzdolabının -5 °C'lik bölümünde ağzı kapalı olarak muhafaza edildi.

Farklı derişimlerdeki HCl çözeltileri de aynı şekilde hazırlandı.

4.1.3 %35'lik HBr(g)/MeOH çözeltisinin hazırlanması

100 g Metanol 0 °C'ye soğutulurken manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra başka bir balona NaBr_(k) alındı ve üzerine %98'lik H₂SO₄'ün damla damla ilave edilmesi ile açığa çıkan HBr gazı, manyetik olarak karıştırılan diğer balondaki metanol içerisinden geçirildi. Metanol ve çözülmüş gazın toplam ağırlığı 155 g oluncaya kadar bu işleme devam edildi ve bu şekilde %35'lik HBr_(g)/MeOH çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan çözelti buzdolabının -5 °C'lik bölümünde ağız kapalı olarak muhafaza edildi.

Farklı derişimlerdeki HBr çözeltileri de aynı şekilde hazırlandı.

4.1.4. İnce tabaka kromatografisi analizleri

Yapılan deneylerde, reaksiyonların tamamlanıp tamamlanmadığı ve oluşan ürünlerin ne şekilde yürüdüğünü görmek için çözücü oranı ve R_f değerlerini tespit etmek için ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanıldı. Kalitatif ince tabaka kromatografisi (TLC) Merck silika gel 60 F₂₅₄ ile yapıldı.

İnce tabaka kromatografisi'nin (TLC) görüntülenmesinde UV ışığı (254 nm) veya KMnO₄ reaktifi kullanıldı.

4.1.5. Ayırma ve saflaştırma yöntemleri

Saflaştırma işlemlerinde, kolon kromatografisi (Fluka Silika gel 60 (0.063-0.2 mm)) etil asetat/hekzan, metilen klorür/metanol gibi çeşitli çözücü karışımları kullanıldı.

R_f değerleri birbirine yakın olan maddelerin saflaştırılmasında radyal kromatografi (kromatotron) kullanıldı. Radyal kromatografi tabakaları Merck silika gel 60 PF₂₅₄-gypsum kullanılarak hazırlandı.

4.1.6. Fiziksel sabitlerin ölçülmesi

Erime noktası ölçümleri GallenKamp MPD 350 kapiler erime noktası cihazı ile belirlendi. Gözlenen çevirme değerleri Bellingham Stanley ADP220 589 nm polarimetre (1 dm tüp) ile ölçüldü.

4.1.7. Bileşiklerin yapı analizi

NMR spektrumları, Bruker 400 MHz NMR spektrometre (^1H -NMR 400 MHz, ^{13}C -NMR 100 MHz) veya Varian 400 MHz spektrometre (^1H -NMR 400 MHz, ^{13}C -NMR 100 MHz) ile CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , CD_3COCD_3 çözücüleri kullanılarak çekildi. IR spektrumları Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR ve Thermo Scientific Nicolet IR 200 FT-IR spektrometreler ile alındı ve dalga sayıları cm^{-1} olarak verildi.

4.2. Deneysel Kısım

4.2.1. Siklooktenmonoepoksit 194'ün Sentezi

250 mL'lik balon içerisine 1.00 g 1,5-siklooktadien **67** konuldu ve 25 mL metilen klorür ilave edilerek 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine %77'lik 2.29 g *m*-CPBA, 0.78 g NaHCO₃ ve 50 mL metilen klorür ilave edilerek 1.5 saat dakika karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine 50 mL 1.5 M NaOH ilave edildi ve 15 dakika 0 °C'de karıştırıldıktan sonra 4x30 mL metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü. Organik faz evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda sıvı renksiz madde %96 verim (1.19 g) monoepoksit **194** ve bisepoksit **195** 9:1 oranında elde edildi.

4.2.2. Azidoalkol 180'nin Sentezi ve Asetilizasyonu

Siklooktenmonoepoksit (**194**), (2.00 g, 16.11 mmol) 80 mL etanol/su (3:2) karışımında çözüldü. Üzerine NaN₃ (6.28 g, 96.63 mmol) ve NH₄Cl (1.72 g, 32.21 mmol) ilave edilip yağ banyosunda reflüks sıcaklığına kadar ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 36 saat sonra bittiği tespit edildi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Üzerine 30 mL su ilave edildi. Su fazı 5x30 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılmasıyla sarı viskoz azidoalkol **180** %92 verimle (2.50 g, 14.95 mmol) elde edildi.

Azidoalkol **180** (1.00 g, 5.98 mmol) metilen klorür 20 mL içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine AcCl (0.85 mL, 11.96 mmol) damla damla ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun 24 saat sonunda bittiği tespit edildi. Çözücüsü evaporatörde iyice uzaklaştırılması sonucunda kahverengi viskoz azidoasetat **196** %95 verimle (1.20 g, 5.73 mmol) elde edildi.

4.2.3. Azidoasetat 196'nın Epoksidasyonu ve Hidrolizi

Azidoasetat **196** (1.00 g, 4.78 mmol) metilen klorür 25 mL içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine *m*-CPBA (1.65 g, 9.56 mmol) ve NaHCO₃ (0.62 g, 7.17 mmol) ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 16 saat sonunda bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutulmuş üzerine 3 M 50 mL NaOH çözeltisi ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldıktan sonra 4×40 mL metilen klorür ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidoasetatepoksit (**197** ve **198**) %92 total verimle (1.00 g, 4.44 mmol) izomer karışımı olarak elde edildi. İzomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

Azidoasetatepoksit (**197** ve **198**) (0.25 g, 1.11 mmol) 4 mL dioksan/su (3:1) içerisinde çözülerek üzerine 2 damla derişik H₂SO₄ ilave edildi ve reflüks sıcaklığına kadar ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımı 16 saat sonunda sonlandırıldı. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılan reaksiyon karışımı metanolde çözülerek BaCO₃ ile 12 saat boyunca nötralizasyon işlemi gerçekleştirildi. 12 saat sonunda kalıntı mavi süzgeç bandından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumu sonucunda reaksiyonun gerçekleşmediği tespit edildi.

4.2.4. Azidoalkol 180'nin BnBr/NaH ile Reaksiyonu ve Epoksidasyonu

Azidoalkol **180** (0.50 g, 2.99 mmol) 10 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine NaH (0.14 g, 3.59 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra BnBr (1.53 g, 8.97 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. İnce tabaka kromatografisiyle takip edilen reaksiyon karışımı 3 saat sonunda sonlandırıldı. Reaksiyona oda sıcaklığında 15 mL su ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı önce 4×30 mL eter ile ekstrakte edildi ve ardından organik faz 3×20 mL su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün silika gel kolonda etilasetat/hekzan (10:90) ile saflaştırıldı. Sarı sıvı azidobenzil **200** %92 verimle (0.71 g, 2.76 mmol) elde edildi.

Azidobenzil **200** (0.5 g, 1.94 mmol) metilen klorür 75 mL içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine *m*-CPBA (0.43 g, 2.53 mmol) ve NaHCO₃ (0.17 g, 2.14 mmol) ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 24 saat sonunda bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutularak üzerine 3 M 100 mL NaOH ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra metilen klorür 4×30 mL ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün %96 verimle azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) (0.51 g, 1.87 mmol) izomer karışımı elde edildi. Elde edilen izomerler kromatografik yöntemlerle saftaştırılmadı.

4.2.5. Azidobenzilepoksit'in (**201** ve **202**) Asetolizi

Azidobenzilepoksit (**201** ve **202**) (0.10 g, 0.36 mmol) üzerine Ac₂O (0.40 mL, 0.73 mmol) 0 °C'de ilave edildi. Üzerine iki damla der. H₂SO₄ ilave edildi ve reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 4 saat sonunda reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımı üzerine 5 mL su ilave edilerek 1 saat 0 °C'de karıştırıldı ve eter 4×25 mL ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spekturumu sonucu reaksiyonun gerçekleşmediği ve molekülde parçalanmanın olduğu belirlendi.

4.2.6. Azidobenzoat **204**'ün Sentezi ve *m*-CPBA ile Epoksidasyonu

Azidoalkol **180** (0.50 g, 2.99 mmol) bileşiği 9 mL piridin içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımı üzerine *p*-NBC (1.11 g, 5.98 mmol) ve 2 mg DMAP ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına getirilerek 24 saat sonra TLC kontrolü ile reaksiyonun bittiği belirlendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutularak 2 M 100 mL HCl çözeltisi ilave edildi. Ayırma hunisine alınarak 30×4 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik fazın üzerine doygun sodyumkarbonat çözeltisi ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Ayrılan organik faz tekrar 30×2 mL su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün silika gel kolonunda etilasetat/hekzan (20:80) saflaştırıldı ve %95 verimle azidobenzoat **204** (0.90

g, 2.85 mmol) elde edildi. Etilasetat-hekzan (8:2) çözücü karışımında kristallendirilen sarı kare kristal erime noktası 60-62 °C olarak ölçüldü. (R_f : 0,62, EtOAc/Hekzan, 2:8)

(1S*,8S*,Z)-8-azidosiklookta-4-en-1-il 4-nitrobenzoat (204): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.27(benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.22 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 5.72-5.59 (m, 2H, H-4 ve H-5), 5.35-5.29 (m, 1H, H-1), 3.96 (td, $J= 9.2, 3.7$ Hz, 1H, H-8), 2.60-1.71 (m, 8H, metilenik protonlar).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 163.9, 150.8, 135.6, 131.0, 129.5, 128.2, 123.8, 77.7, 64.1, 30.6, 30.3, 23.8, 23.3.

IR: 3013, 2940, 2621, 2515, 2099, 1725, 1527, 1272, 1117, 1103.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 56.96; H, 5.10; N, 17.71; Deneysel: C, 56.81; H, 5.16; N, 16.51.

Azidobenzoat **204** (1.00 g, 3.16 mmol) metilen klorür içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine *m*-CPBA (0.70 g, 4.11mmol) ve NaHCO_3 (0.29 g, 3.48 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında TLC kontrol edilen reaksiyon 36 saat sonunda durduruldu. Reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu ve 3 M 100 mL NaOH çözeltisi ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 40×3 mL metilen klorür ile ekstrakte edildi ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidobenzoatepoksit **205** %98 verimle (1.04 g, 3.13 mmol) izomer karışımı elde edildi. İzomer karışımları kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.7. Azidobenzoat Epoksit İzomer Karışımının (205) Hidrolizi

Azidobenzoat epoksit izomer karışımı (**205**) (1.00 g, 3.01 mmol) 3:1 oranında 16 mL dioksan/su içerisinde çözüldü. Üzerine 2 damla der. H_2SO_4 ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks sıcaklığına kadar ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 5 saat sonra bittiği tespit edildi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra metanol içerisinde çözülerek BaCO_3 ile nötralize edildi. 12 saat sonra reaksiyon karışımı mavi süzgeç

bandından süzöldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ortama asetona bulaşması sebebiyle azidobenzoat ketal **207** elde edildi.

(6S*,7S*)-7-azido-2,2-dimetil hidroksisiklooktan[1,3]dioksol 4-nitrobenzoat (207):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.33 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.23 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 4.99 (t, *J* = 8.0 Hz 1H, H-6), 4.00-3.85 (m, 3H, H-7, H-1, H-3), 2.45-1.34 (m, 8H, metilenik protonlar), 1.40 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 164.2, 150.9, 135.2, 131.0, 123.9, 108.3, 80.0, 79.0, 78.9, 65.1, 30.8, 28.8, 28.1, 26.8, 25.9, 27.3, 27.2.

Azidobenzoat ketal **207** (0.20 g, 0.528 mmol) 1 mL THF içerisinde çözüldükten sonra 1 mL 2 M'lık HCl ilave edilip 50 °C'ye ısıtıldı. Reaksiyonun 12 saat sonra tamamlandığı gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışıma 10 mL doymuş NaHCO₃ ilave edildi ve karışım 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra 3×30 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. NMR analiz sonuçlarına göre ketalin hidroliz olmadığı belirlendi.

Azidobenzoat epoksit **205** (1.00 g, 3.01 mmol) 10 mL metilen klorür/metanol (8:2) içerisinde oda sıcaklığında çözüldü. Üzerine NaHSO₄ (0.72 g, 6.02 mmol) ilave edilerek ince tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 7 gün sonunda tamamlandığı tespit edildi. Reaksiyon sonucunda azidobenzoat *trans*-diol **206** ürün karışımının sentezi gerçekleştirildi (total verim:%94). Ürün karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.8. Siklooktenmonoepoksit **194**'ün Hidrolizi

Siklooktenmonoepoksit **194** ve bisepoksit **195** karışımı (1.00 g, 8.05 mmol) 12 mL dioksan/su (3:1) içerisinde çözüldükten sonra 2 damla der. H₂SO₄ ilave edildi ve reflüks sıcaklığına kadar ısıtıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon karışımının 5 saat sonunda

bittiği gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra metanol içerisinde çözülerek BaCO₃ ile nötralizasyona konuldu. Reaksiyon karışımı 12 saat sonra mavi süzgeç bandından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. *trans*-Diol **208** ve epoksit esnasında çok az oluşan bisepoksitten eterik **209** ve **210** yapılar %96 verimle elde edildi.

Ürün karışımı **208** ve **209-210** (1.00 g, 7.03 mmol) 0 °C'de metilen klorür içerisinde çözüldü. Üzerine aşırısı alınarak 1 mL AcCl ilave edildi. TLC ile takip edilen reaksiyon karışımı 24 saat sonunda bittiği gözlemlendi. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde iyice çektilirdi. Yapılan NMR analiz sonuçlarına göre *trans*-diasetat **211** ve eterik diasetat **212** ve **213** bileşikleri elde edildi. Elde edilen ürün karışımı silika gel kolon kromatografisi etilasetat/hekzan (10:90) ile saflaştırma işlemi yapıldı. Saflaştırma işlemi sonrasında **211** *trans*-diasetat bileşiği saf olarak elde edilirken ve bu bileşiğin asetatların birinin hidroliz olduğu tespit edildi.

trans-Diasetat **211** bileşiği (1.00 g, 4.42 mmol) 0 °C'de 50 mL metilen klorür içerisinde çözüldü ve *m*-CPBA (0.99 g, 5.75 mmol) ve NaHCO₃ (0.40 g, 4.86 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında devam eden reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edildi ve 18 saat sonunda reaksiyonun sonra tamamlandığı gözlemlendi. Üzerine 3 M 100 mL NaOH çözeltisi ilave edilerek 30 dakika boyunca karıştırıldı. Karışım 3×30 mL metilen klorür ile ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. *trans*-Diasetat epoksit **214** %98 verimle (1.05 g, 4.33 mmol) tek ürün olarak elde edildi.

trans-Diasetat epoksit **214** (0.50 g, 2.06 mmol) 36 mL etanol/su (3:2) içerisinde çözüldü. Üzerine NaN₃ (0.80 g, 12.38 mmol) ve NH₄Cl (0.22 g, 4.13 mmol) ilave edilip reflüks sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımı 48 saat sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 20 mL su ilave edilerek 3×30 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Epoksit halkasının açılmadığı gözlemlendi.

trans-Diasetat epoksit **214** (0.50 g, 2.06 mmol) 5 mL DMF içerisinde çözülerek üzerine NaN_3 (0.22 g, 4.13 mmol) ilave edilerek reflüks sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon karışımı ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. 24 saat sonra bittiği tespit edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığında soğutulmuş 15 mL su ilave edilerek 5 dakika karıştırıldıktan sonra 3×30 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz 3×10 mL su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş çözünücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda epoksit halkasının yine parçalanmadığı gözlemlendi.

4.2.9. Azidobenzoat **204**'ün OsO_4/NMO ile Oksidasyonu ve Asetillenmesi

Azidobenzoat **204** (0.50 g, 1.58 mmol) 0 °C'de 10 mL aseton/su (3:2,5) içerisinde çözüldü. N_2 atmosferi altında NMO (0.37 g, 3.16 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra OsO_4 (0.08 mg, 0.316 mmol) ilave edildi ve reaksiyon oda sıcaklığında 5 gün devam etti. Silika gel (1.00 g), NaHSO_3 (0.50 gr) ve su (5 mL) 15 dakika boyunca karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı üzerine eklenerek 30 dakika karıştırıldı ve homolize edildi. Karışım Gauche krozesinden asetonla süzülür ve aseton evaporatörde çektilirdi. 4×30 mL etilasetatla ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş çözünücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidobenzoatdiol **218** %98 verimle (0.54 g, 1.56 mmol) izomer karışımı elde edildi. İzomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

Azidobenzoatdiol **218** (0.50 g, 1.43 mmol) 30 mL metilen klorür içerisinde 0 °C'de çözüldü. Üzerine AcCl (0.40 mL, 5.71 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında TLC takip edilen reaksiyon karışımının 24 saat sonra bittiği tespit edildi. Çözünücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidobenzoatdiasetat **219** %98 verimle (0.61 g, 1.40 mmol) elde edildi. İzomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.10. Azidoasetat **196**'nın OsO_4/NMO ile Oksidasyonu ve Asetilizasyonu

Azidoasetat **196** (0.50 g, 2.39 mmol) aseton/su (3:2,5) içerisinde N_2 atmosferi altında çözüldü. Reaksiyon karışımının üzerine NMO (0.55 g, 4.78 mmol) ilave edildi. Daha

sonra OsO₄ (0.01 g, 0.047 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında TLC ile takip edilen reaksiyonun 7 gün sonra bittiği gözlemlendi.

1.00 g silika gel, 0.50 gr NaHSO₃ ve 5 mL su ile homojize edildi. 15 dakika sonra madde eklenerek 30 dakika karıştırıldı. Gauche krozesinden asetonla süzülerek aseton çektirildi. Etilasetatla 4×30 mL ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurularak çözücüsü evaporatörde çektirildi. Azidoasetat diol **220** (0.56 g, 2.32 mmol) %97 verimle izomer karışımı elde edildi. Elde edilen izomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

Azidoasetat diol **220** (0.50 g, 2.06 mmol) 30 mL metilen klorür içerisinde 0 °C'de çözüldü ve AcCl (0.58 mL, 8.22 mmol) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmaya bırakıldı. Daha sonra reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidotriasetat **221** %98 verimle (0.66 g, 2.03 mmol) izomer karışımı elde edildi. İzomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.11. Azidotriasetat 221 İzomer Karışımının Hidrojenasyonu ve 222'nin Boc₂O ile Reaksiyonu

Azidotriasetat **221** (0.50 g, 1.53 mmol) bileşiği iki boyunlu balona alınarak 0 °C'de 10 mL metanol içerisinde çözüldü. Üzerine %10 Pd/C ilave edildi. Bir ucuna H_{2(g)} gazı musluğu, diğer uca vakum bağlı musluk takıldı. Vakum yapılarak içerisindeki hava çekilerek vakum musluğu kapatılıp hidrojen gazı musluğu açıldı ve bu işlem 4 defa tekrarlandı. Bu işlem gerçekleştirildikten sonra H_{2(g)} gazı altında ve oda sıcaklığında 2 saat sonunda reaksiyonun bittiği tespit edildi. Reaksiyon karışımı mavi süzgeç bandından süzülerek reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Aminotriasetat **222** %97 verimle (0.45 g, 1.49 mmol) elde edildi. Elde edilen izomer karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

Aminotriasetat **222** (0.30 g, 0.995 mmol) bileşiği 10 mL THF içerisinde N₂ gazı altında çözüldü. Üzerine NEt₃ (0.30 mL, 2.19 mmol) eklenerek 2 dakika sonra 5 mL THF

içerisinde çözülen Boc_2O (0.23 g, 1.10 mmol) eklendi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon karışımının 18 saat sonunda bittiği tespit edildi. Reaksiyonun çözücüsü çektilirdikten sonra 50 mL doyun NH_4Cl ilave edildi ve 3×30 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Ham ürün **223** %90 verimle (0.36 g, 0.89 mmol) izomer karışımı elde edildi, ancak bu izomer karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.12. Azidobenzilepoksit (201 ve 202) İzomer Karışımının $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ Çözeltisi ile Metanolizi

Azidobenzil epoksit (**201** ve **202**) (0.20 g, 0.731 mmol) 25 mL'lik balona alınarak buz banyosunda $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Üzerine 20 mL %20'lik $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi ilave edildi ve balonun ağzı sıkı bir kapak ile kapatıldı ve reaksiyon 1 saat boyunca $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon durduruldu ve karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidobenzil klor **224** (0.21 g, 0.677 mmol) izomer karışımı %92 verimle elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.13. Azidobenzilepoksit Ürün Karışımının (201 ve 202) $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile Metanolizi

Azidobenzil epoksit (**201** ve **202**) (0.20 g, 0.731 mmol) 25 mL'lik balona alınarak buz banyosunda $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Üzerine 20 mL %20'lik $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi ilave edildi ve balonun ağzı sıkı bir kapak ile kapatıldı ve reaksiyon 1 saat boyunca $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon sonlandırılarak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Azidobenzil brom **225** (0.24 g, 0.691 mmol) izomer karışımı %94 verimle elde edildi. Karışım kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.14. Azidobenzoatepoksit İzomer Karışımının (205) HCl_(g)/MeOH Çözeltisi ile Metanolizi ve Asetilizasyonu

Azidobenzoatepoksit **205** (1.00 g, 3.01 mmol) izomer karışımı buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine 20 mL %20'lik HCl_(g)/MeOH çözeltisi ilave edildi ve balonun ağzı sıkı bir kapak ile kapatıldı. Reaksiyon 1 saat boyunca 0 °C'de karıştırıldı ve 1 saat sonra karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün **226** %98 verimle (1.09 g, 2.96 mmol) elde edildi. Bu ürün karışımı 0 °C'de metilen klorür içerisinde çözüldü ve üzerine AcCl (0.46 mL, 6.56 mmol) damla damla ilave edildi. 24 saat TLC ile takip edilen reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde çekirildi. Azidobenzoatlorasetat **227** ve **228** %92 verimle (1.25 g, 3.04 mmol) ürünü elde edildi. Elde edilen ürün karışımı silika gel kolonunda etilasetat/hekzan (15:85) saflaştırıldı. İlk fraksiyonda beyaz katı madde **227** oda sıcaklığında metilen klorür/hekzan (8:2) ile kristallendirildi ve erime noktası 101-102 °C olarak ölçüldü. İkinci fraksiyonda ise beyaz katı madde **228** metilen klorür/hekzan (8:2) 0 °C'de kristallendirildi ve erime noktası 117-119 °C olarak ölçüldü (Ana ürün **227** R_f:0,37, EtOAc/Hekzan 2:8, yan ürün **228** R_f: 0,35 EtOAc/Hekzan, 2:8).

(1S*,2S*,5S*,6S*)-6-asetoksi-2-azido-5-klorosiklooktan 4-nitrobenzoat (227):¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.31(benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.25 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H), 5.36 (ddd, J= 11.4, 8.7, 2.5 Hz 1H, H-1), 5.17 (br.dd, J= 8.5, 1.6 Hz, 1H, H-6), 4.22 (ddd, J= 7.6, 5.5, 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.97 (ddd, J= 9.1, 6.0, 3.0 Hz, 1H, H-2), 2.35-1.90 (m, 8H, metilenik protonlar), 2.16 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 170.2, 164.0, 150.9, 135.2, 131.1, 123.8, 76.9, 75.8, 63.9, 61.5, 26.8, 26.7, 24.9, 24.4, 21.2.

IR Ana ürün 227: 2951, 2621, 2102, 1772, 1727, 1528, 1272, 1237, 1020, 719.

(1S*,2S*,5S*,6S*)-5-asetoksi-2-azido-6-klorosiklooktan 4-nitrobenzoat (yan ürün (228):¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.33(benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 8.27 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin BB' kısmı,

2H), 5.20-5.05 (m, 2H, H-1 ve H-6), 4.20 (td, $J= 8.2, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 3.91 (td, $J= 9.3, 2.9$ Hz, 1H, H-2), 2.48-1.85 (m, 8H, metilenik protonlar), 2.11 (s, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.0, 163.9, 151.0, 135.2, 131.1, 123.9, 77.0, 75.1, 63.9, 61.4, 29.1, 27.1, 27.0, 25.7, 21.2.

IR Yan ürün 228: 2952, 2515, 2103, 1947, 1728, 1529, 1271, 1239, 1015, 720.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 49.70; H, 4.66; N, 13.64; Deneysel: C, 49.77; H, 4.69; N, 13.37.

4.2.15. Azidoklorasetatbenzoat 227 ve 228'in Hidrolizi

Azidokloroasetatbenzoat **227** ve **228** (0.20 g, 0.486 mmol) bileşiğinin üzerine 5 mL THF, 2 mL MeOH ve 0.3 mL 1 M'lık KOH çözeltisi ilave edilip 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 1 saat karıştırıldıktan sonra 15 mL etilasetat ilave edildi. Karışım ayırma hunisine alınarak 3×15 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz 2×10 mL doymun NaCl çözeltisi ve 10 mL su ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurularak, çözücüsü evaporatörde çekirildi. Düzenlenme sonucu meydana gelen molekülün iki farklı iç eter ürün karışımı **229** ve **230** toplam %89 verimle (0.08 g, 0.486 mmol) elde edildi. Bu ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

Bazik ortamda hedeflenen molekül **231** elde edilemeyince asidik ortamda benzoat grubunu hidroliz etme işlemi gerçekleştirildi. Azidokloroasetatbenzoat **227** ve **228** (0.20 g, 0.486 mmol) 25 mL'lik balona alınarak 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine %40'luk $\text{HCl}_{(g)}$ /MeOH ilave edildi ve 3 gün sonunda reaksiyon dururuldu. Reaksiyon sonucunda benzoat grubunun hidroliz işleminin gerçekleşmediği belirlendi.

Asidik ve bazik ortamda yapılan reaksiyonların gerçekleşmemesi sonucunda amonoliz reaksiyonunun yapılmasına karar verildi. Bunun için azidokloroasetatbenzoat **227** ve **228** (0.20 g, 0.486 mmol) 5 mL metanol içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamından oda sıcaklığında kuru NH_3 gazı geçirildi. 12 saat sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. NMR analiz sonuçlarına göre reaksiyonun gerçekleşmediği belirlendi.

4.2.16. Azidoeterik Ürün Karışımının *p*-Nitrobenzoil Klorür/Piridin ile Reaksiyonu

Azidoeterik karışımlar **229** ve **230** (1.00 g, 5.46 mmol) 20 mL piridin içerisinde çözüldükten sonra 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine *p*-Nitrobenzoil klorür (2.03 g, 10.72 mmol) ve 2 mg DMAP ilave edildi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyon 24 saat sonunda tekrar 0 °C'ye kadar soğutuldu. Üzerine 2 M 100 mL HCl ilave edilerek 15 dakika karıştırıldıktan sonra ayırma hunisine alınarak 4×30 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz 100 mL doygun karbonat çözeltisi ile 30 dakika karıştırıldı. Karışım tekrar ayırma hunisine alınarak organik faz 30 mL su ile yıkanarak ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen 3 farklı ürün karışımı bir kısmı 2:8 etilasetat/hekzan ile kromototron yöntemiyle saflaştırıldı. Birinci fraksiyonda sarı katı madde **234** (metilenklorür/hekzan) oda sıcaklığında kristallendirildi ve erime noktası 175-177 °C olarak ölçüldü. (Ana ürün **234** R_f: 0.25, EtOAc/Hekzan, 2:8)

(1S*,2S*,5S*,6S*)-2-azido-6-klorosiklooktan-1,5-diil bis(4-nitrobenzoat) (234):¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.34 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 4H), 8.27 (benzoat protonlarına ait AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 4H), 5.42-5.35 (m, 1H, H-5), 5.26-5.21 (m, 1H, H-1), 4.38 (td, *J*= 8.6, 3.4 Hz, 1H, H-6), 3.98 (td, *J*= 9.3, 2.8 Hz, 1H, H-2), 2.60-1.90 (m, 8H, metilenik protonlar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 163.7, 163.6, 150.8, 150.8, 135.0, 134.8, 131.0, 131.0 123.7, 123.7, 77.2, 76.8, 63.5, 61.0, 29.2, 27.1, 27.0, 25.7.

IR Ana ürün 234: 3111, 2952, 2103, 1772, 1724, 1607, 1527, 1349, 1269, 1101, 718.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 51.02; H, 3.39; N, 13.52; Deneysel: C, 50.76; H, 3.95; N, 13.38.

4.2.17. Azidoeterik Ürün Karışımının Hidrojenasyonu

Azidoeterik karışım **229** ve **230** (0.50 g, 2.73 mmol) 20 mL metanol içerisinde çözüldükten sonra 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine %10' luk Pd/C ilave edilerek balonun bir ucuna musluk diğer ucuna H_{2(g)} atm takıldı. Musluk takılan uca vakum uygulanarak

içerisindeki hava alındı. 5 dakika vakum uygulandıktan sonra musluk kapatılarak hidrojen gazının musluğu açıldı ve bu işlem 4 defa uygulandıktan sonra ortama hidrojen gazı verilerek oda sıcaklığında 1 saat devam ettirildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon karışımı mavi süzgeç bandından süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Toplam %97 verimle amino eterik **235** ve **236** ürünler elde edildi. Elde edilen ürün karışımları kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.

4.2.18. *cis,cis*-1,3-Siklooktadiene (73) Klorosülfonil İzosiyanatın (CSI) Katılması

1,3-Siklooktadien **73** (1.00 g, 9.24 mmol) 20 mL mutlak metilen klorür çözüldükten sonra N_{2(g)} gazı altında 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra CSI (0.80 mL, 9.24 mmol) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat devam etti. Reaksiyon karışımı tekrar 0 °C'ye soğutuldu ve 10 mL metilen klorür ilave edildi. Daha sonra 40 mL su içerisinde çözülmüş olan 0.1 g Na₂SO₃ ve 5.0 g K₂CO₃ 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi ve 15 dakika boyunca karıştırıldı. 4×30 mL metilen klorür ile ekstraksiyon yapıldı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Açık kahve yağimsı madde, %85 verimle β-laktam **187** bileşiği tek ürün olarak elde edildi.

4.2.19. β-Laktam 187'nin %10 HCl Çözeltisiyle Reaksiyonu

β-Laktam **187** (1.00 g, 6.61 mmol) bileşiği 0 °C'ye soğutulmuş üzerine 10 mL %10 HCl_(g)/Metanol çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 24 saat devam ettikten sonra reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra etanol/eter (5:5) ile kritallendirme işlemi yapılarak beyaz katı tuz bileşiği **237** %92 verimle (1.34 g, 6.10 mmol) elde edildi ve erime noktası 95-97 °C olarak ölçüldü.

metil(1S*,2S*,Z)-2-amino siklooktan-3-en-1-karboksilat (237): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 5.80 (AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3 veya H-4), 5.71 (AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3 ve H-4), 4.49-4.41 (m, 1H, H-2), 3.32-3.24 (m, -NH), 3.72-3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.04-2.94 (m, 1H, H-1), 2.60-1.30 (m, 8H, metilenik protonlar).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 173.9, 130.7, 128.8, 55.5, 51.5, 48.5, 29.3, 28.2, 26.4, 24.8.

IR: 3431, 3019, 2933, 2868, 1716, 1614, 1504, 1453, 1293, 1207, 1050.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 54.67; H, 8.26; N, 6.38; Deneysel: C, 47.94; H, 6.81; N, 5.20; S, 11.54.

4.2.20. Aminoester 237'nin Boc₂O ile Reaksiyonu

Ester **237** bileşiği (1.00 g, 4.55 mmol) bileşiği 0 °C'ye soğutulduktan sonra N_{2(g)} gaz altında 10 mL piridin ilave edildi. Daha sonra bu reaksiyon karışımına Boc₂O (1.09 g, 5.01 mmol) ve katalitik miktarda DMAP ilave edildi ve reaksiyon 2 gün boyunca oda sıcaklığında devam ettirildi. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolon kromatografisi (20:80 etilasetat/hekzan) ile saflaştırılarak %95 verimle **238** molekülü beyaz katı madde olarak elde edildi ve erime noktası 67-69 °C olarak ölçüldü. (R_f: 0.37, EtOAc/Hekzan, 4:6).

metil(1S*,2S*,Z)-2-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)siklooktan-3-en-1-karboksilat

(238): **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 5.74 (AB sisteminin A kısmı, 1H, H-4), 5.59 (AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3), 5.45-5.34 (m, -NH), 4.84-4.74 (m, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.01-2.93 (m, 1H, H-1), 2.40-1.20 (m, 8H, metilenik protonlar), 1.45 (s, 9H, *tert*-bütoksi grubunun metilleri).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.5, 155.2, 130.2, 130.2, 79.3, 51.5, 51.0, 48.3, 29.0, 28.4, 27.8, 26.4, 24.3.

IR: 3385, 2976, 2930, 2859, 2347, 1715, 1496, 1458, 1391, 1366, 1274, 1245, 1173.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 63.58; H, 8.89; N, 4.94; Deneysel: C, 59.84; H, 8.16; N, 4.65.

4.2.21. Aminobocester 238'in OsO₄/NMO ile Reaksiyonu

Aminobocester **238** bileşiği (1.00 g, 3.53 mmol) 16.5 mL aseton/su (3:2,5) içerisinde çözülerek N_{2(g)} atmosferinde inert bir ortam sağlandı. Üzerine NMO (0.82 g,

7.06 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldıktan sonra OsO₄ (17.94 mg, 0.70 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında devam ettirilen reaksiyon karışımının 7 gün sonunda bittiği tespit edildi.

1.00 g silikagel ve 0.50 g NaHSO₃ 5 mL su ile homojize edildi. 15 dakika sonra madde eklenerek 30 dakika karıştırıldı. Gauche krozesinden asetonla süzülerek aseton çektirildi. 4×30 mL etilasetatla ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurularak çözücüsü evaporatörde çektirildi. Reaksiyon sonucunda açık kahve renkte **239** nolu *cis*-diol bileşiği %96 verimle tek ürün olarak elde edildi ve erime noktası 101-103 °C olarak ölçüldü. (R_f: 0.25, EtOAc/Hekzan, 4:6).

metil(1S*,2S*,3S*,4S*)-2-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)-3,4-dihidroksisiklooktan-

1-karboksilat (239): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.39 (br.d, *J*= 8.9 Hz, -NH protonu, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H, H-2), 3.99-3.90 (m, 2H, H-3 ve H-4), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.31-3.15 (m, 2H, -OH), 3.04-2.96 (m, 1H, H-1) 2.11-1.20 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar), 1.40 (s, 9H, *tert*-bütoksi grubunun metilleri).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 174.6, 157.0, 80.1, 72.2, 72.0, 52.0, 50.4, 46.2, 32.0, 28.3, 26.6, 25.1, 24.0.

IR: 3397, 2931, 2358, 2341, 1718, 1524, 1366, 1251, 1171, 1012, 737

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 56.77; H, 8.58; N, 4.41; Deneysel: C, 56.89; H, 8.36; N, 4.36.

4.2.22. Aminobocester Diol 239'un Hidrolizi

Diol **239** bileşiği (0.50 g, 1.58 mmol) üzerine 10 mL 6 M'lık HCl çözeltisi eklenerek reflüks sıcaklığında 7 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda bir β-amino asit türevi olan amino dihidroksi **188** bileşiği %90 verimle sarı viskoz madde olarak elde edildi.

metil(1S*,2S*,3S*,4S*)-2-amino-3,4-dihidroksisiklooktan-1-karboksilik asit (188):

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.98 (dd, *J*= 2.19, 9.51 Hz, 1H, H-2), 3.93-3.85

(m, 1H, H-3), 3.61-3.56 (m, 1H, H-4), 3.10-3.05 (m, 1H, H-1) 1.95-1.35 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ (ppm) 174.3, 71.8, 70.9, 52.6, 42.4, 30.8, 25.7, 24.2, 22.5.

4.2.23. Bocaminoester 238'in *m*-CPBA ile Epoksidasyonu

Bocaminoester **238** bileşiği (1.00 g, 3.53 mmol) 50 mL metilen klorür içerisinde çözüldü ve *m*-CPBA (0.79 g, 4.59 mmol) ve NaHCO_3 (0.32 g, 3.88 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 6 gün boyunca karıştırıldı. TLC kontrolü ile durdurulan reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutularak üzerine 30 mL metilen klorür doymuş NaHCO_3 çözeltisi ilave edildi ve 3×30 mL metilen klorür ile ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulmuş çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metilen klorür/hekzan (8:2) ile kristallendirme ile saflaştırma sonucunda %94 verimle epoksit **240** molekülü tek ürün olarak elde edildi. Beyaz iğne kristalin erime noktası 102-103 °C olarak ölçüldü.

metil(1S*,2S*,3S*,8S*)-2-((*tert*-bütoksikarbonil)amino)-9-oksobisiklo[6.1.0]nonane-3-karboksilat (240): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.31 (br.d, $J= 8.5$ Hz, -NH protonu, 1H), 3.80-3.62 (m, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.39 (dd, $J= 9.5, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 3.04-2.92 (m, 2H, H-1 ve H-8), 2.35-1.20 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar), 1.41 (s, 9H, *tert*-bütoksi grubunun metilleri).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 174.7, 155.5, 79.9, 56.0, 55.6, 52.0, 50.8, 49.2, 28.6, 28.3, 27.7, 25.1, 24.6.

IR: 3371, 2974, 2933, 2870, 2347, 1713, 1501, 1460, 1366, 1171.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 60.18; H, 8.42; N, 4.68; Deneysel: C, 61.03; H, 8.48; N, 4.27.

4.2.24. Bocaminoesterepoksit 240'ın HCl_(g)/MeOH ile Reaksiyonu

Bocaminoesterepoksit **240** (1.00 g, 3.34 mmol) molekülü 0 °C'ye soğutularak üzerine 10 mL %10'luk HCl_(g)/MeOH çözeltisi eklendi ve 1 saat boyunca 0 °C'de reaksiyon devam etti. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Etanol/eter (5:5) ile soğukta kristallendirme işlemi yapıldı ve elde edilen ürün karışımında ana ürün saf olarak izole edildi. Ana ürün olarak düzenlenme ürünü olan beyaz katı lakton bileşiği **241** %80 verimle elde edildi. Lakton bileşiğinin erime noktası 229-231 °C olarak ölçüldü. (R_f: 0.4, EtOAc/Hekzan, 4:6).

metil(1S*,6S*,7S*,10S*)-10-amino-6-kloro-8-oksobisiklo[5.2.1]dekan-9-one

hidroklorid (241): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 4.89 (brs -NH protonu, 1H), 4.62 (dd, J_{6,7}= 6.5 Hz, J_{7,10}=1.3 Hz, 1H, H-7), 4.39 (t, J_{1,10}=J_{7,10}=1.6 Hz, 1H, H-10), 4.26 (ddd, J_{6,7}=6.5 Hz, J_{5,6}=1,9 Hz, J_{5',6}=1,3 Hz, 1H, H-6), 2.94 (dt, J=6.2, 2.0 Hz, 1H, H-1), 2.29-1.25 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OCCD₃): δ (ppm) 176.4, 81.4, 66.4, 51.5, 44.0, 33.0, 30.5, 27.3, 17.2.

IR: 3426, 3249, 2998, 2885, 1771, 1485, 1184, 1019.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 45.02; H, 6.30; N, 5.83; Deneysel: C, 48.34; H, 6.99; N, 6.30.

4.2.25. Bocaminoesterepoksit 240'ın HBr_(g)/MeOH ile Reaksiyonu

Epoksit molekülü **240** (1.00 g, 3.34 mmol) 0 °C'ye soğutularak üzerine 10 mL %10'luk HBr_(g)/MeOH çözeltisi ilave edildi. 1 saat sonunda reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Etanol/eter ile soğukta kristallendirme işlemi sonucunda elde edilen ürün karışımı birbirinden ayıramadı.

4.2.26. Bocaminoesterepoksit 240'ın NaHSO₄ ile Açılma Reaksiyonu

Epoksit **240** (0.50 g, 1.67 mmol) bileşiği 10 mL metanol/metilen klorür (1:1) ile çözüldü ve NaHSO₄ (0.40 g, 3.34 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 7 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonucu oluşan kalıntı süzgeç kâğıdından süzülerek çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı 50:50 etilasetat/hekzan ile kromatotronda saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda ana ürün olarak %65 verimle beyaz renkte lakton **243** bileşiği, %25 verimle yan ürün olarak ise *trans*-diol bileşiği **244** (7:3) oranında elde edildi. Lakton bileşiğinin erime noktası 139-140 °C olarak ölçüldü (**243** R_f: 0.27, EtOAc/Hekzan, 4:6).

metil(1S*,6S*,7S*,10S*)-6-hidroksi-9-okso-8-oksobisiklo[5.2.1]dekan-10-il

karbamat (243): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OCCD₃): δ (ppm) 7.0 (brs -NH protonu, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H, H-10), 4.49 (dd, *J*= 6.4, 1.7 Hz, 1H, H-7), 4.23-4.15 (m, 1H, H-6), 3.62 (s, 3H, -OCH₃), 2.75-2.67 (m, 1H, H-1), 2.20-1.20 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OCCD₃): δ (ppm) 177.1, 156.6, 84.4, 67.6, 52.4, 52.3, 51.2, 46.8, 33.4, 31.2, 27.9, 17.9.

IR 243: 3417, 3358, 2932, 2621, 1767, 1697, 1533, 1188, 1041, 1020.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 54.31; H, 7.04; N, 5.76; Deneysel: C, 53.83; H, 6.96; N, 5.67.

HRMS: Hesaplanan: C₁₁H₁₇NO₅ (M⁺ + H): 244.1107; Deneysel: 244.1175.

4.2.27. Bocaminoesterepoksitin 240'ın NaN₃ ile Reaksiyonu

Epoksit **240** (0.50 g, 1.67 mmol) bileşiği 10 mL DMF içerisinde çözüldü ve NaN₃ (0.65 g, 0.10 mmol) ve NH₄Cl (0.17 g, 0.3 mmol) ilave edilerek termoliz tüpünde reflüks sıcaklığında 4 gün karıştırıldı. Daha sonra 4×30 mL etilasetatla ekstraksiyon yapıldı ve organik fazı DMF den kurtarmak için 4×10 mL su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulmuş çözümü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tek ürün olarak %80

verimle lakton bileşiği **246** elde edildi, katı beyaz renkte lakton bileşiğinin erime noktası 184-185 °C olarak ölçüldü (R_f : 0.5, EtOAc/Hekzan, 4:6).

tert-bütil (1S*,6S*,7S*10S*)-6-hidroksi-9-okso-8-oksobisiklo[5.2.1]dekan-10-il) karbamat (246): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.19 (br.d, $J=4.5$ Hz, -NH protonu, 1H), 4.58 (br.d, $J=6.1$ Hz, 1H, H-10), 4.51-4.45 (m, 1H, H-9), 4.32-4.26 (m, 1H, H-6), 3.99 (brs, 1H, -OH), 2.68-2.61 (m, 1H, H-1), 2.32-1.20 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar), 1.46 (s, 9H, *tert*-bütoksi grubunun metilleri).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 177.4, 156.1, 86.0, 81.2, 68.2, 52.1, 45.7, 33.0, 31.6, 29.7, 28.3, 27.7, 17.9.

IR: 3423, 3417, 2978, 2930, 2621, 1771, 1685, 1185, 1020.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 54.18; H, 7.15; N, 18.05; Deneysel: C, 56.98; H, 7.60; N, 4.82.

4.2.28. Bocaminoesterepoksit 240'ın Et_2AlCN ile Açılma Reaksiyonu

Bocepoksit **240** (1.00 g, 3.34 mmol) bileşiği 40 mL kuru THF içerisinde çözüldü ve toluen içerisinde bulunan 1 M'lık Et_2AlCN (13.36 mL, 13.36 mmol) azot gazı altında ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 7 gün boyunca devam ettirildi. Daha sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı doygun NH_4Cl çözeltisi ve 4×30 mL etilasetatla ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulularak reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün karışımları 50:50 etilasetat/hekzan ile kromatotronla saflaştırıldı. Ana ürün olarak lakton **246** %50 verimle saf olarak elde edildi. Beyaz katı madde erime noktası 184-186 °C olarak ölçüldü (**246** R_f : 0.57 EtOAc/Hekzan, 4:6).

tert-bütil (1S*,6S*,7S*10S*)-6-hidroksi-9-okso-8-oksobisiklo[5.2.1]dekan-10-il) karbamat (246): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5.19 (br.d, $J=4.5$ Hz, -NH protonu, 1H), 4.58 (br.d, $J=6.1$ Hz, 1H, H-10), 4.51-4.45 (m, 1H, H-9), 4.32-4.26 (m, 1H, H-6), 3.99 (brs, 1H, -OH), 2.68-2.61 (m, 1H, H-1), 2.32-1.20 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar), 1.46 (s, 9H, *tert*-bütoksi grubunun metilleri).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 177.4, 156.1, 86.0, 81.2, 68.2, 52.1, 45.7, 33.0, 31.6, 29.7, 28.3, 27.7, 17.9.

IR (246): 3423, 3417, 2978, 2930, 2621, 1772, 1690, 1185, 1021.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C, 61.21; H, 7.53; N, 9.52; Deneysel: C, 58.67; H, 7.90; N, 5.03.

4.2.29. Lakton 246'nın Hidrolizi

Bileşik **246** (0.50 g, 1.75 mmol) üzerine 10 mL %60'luk HCl_(g)/MeOH ile hidroliz reaksiyona tabi tutularak 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda yağimsı sarı renkte **248** %85 verimle elde edildi.

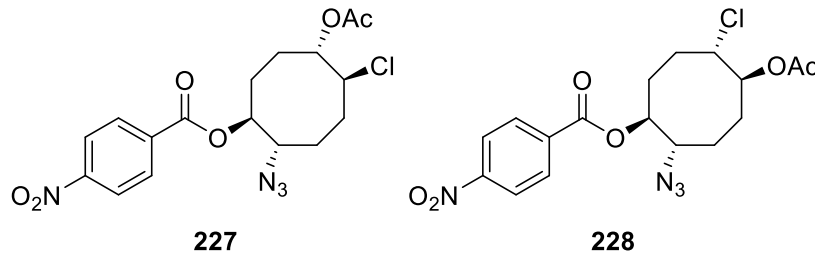
(1S*,6S*,9S*10S*)-10-amino-6-hidroksi-8-oksobisiklo[5.2.1]dekan-9-on (248): **¹H NMR (400 MHz, D₂O):** δ (ppm) 4.56-4.50 (m, 1H, H-10), 4.25-4.21 (m, 1H, H-9), 4.13-4.09 (m, 1H, H-6), 2.92-2.86 (m, 1H, H-1), 2.05-1.15 (multipletler dizisi, 8H, metilenik protonlar).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 179.5, 81.9, 66.5, 51.6, 44.2, 32.3, 30.2, 27.1, 17.0

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

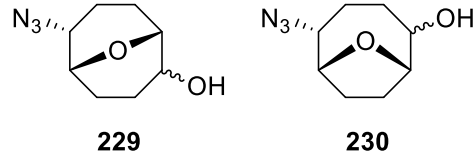
Çalışmanın ilk kısmında *cis,cis*-1,5-siklooktadien'den çıkılarak literatürde bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren siklitol türevlerinin sentezi ilk defa gerçekleştirildi.

Ticari olarak kolayca temin edilen *cis,cis*-1,5-siklooktadien **67** *m*-CPBA ile epoksitlenerek sonucu monoepoksit **194** elde edildi. Elde edilen monoepoksitin NaN₃ ile reaksiyonundan epoksit halkasının açılmasıyla azidoalkol **180** ve ardından hidroksil grubunu korumak amacıyla *p*-NBC ile **180**'nin reaksiyonu gerçekleştirilerek reaksiyon sonucunda ilgili azidobenzoat **204** molekülünün sentezlenmiştir. Anahtar bileşiği elde etmek amacıyla azidobenzoat bileşiği *m*-CPBA ile epoksidasyon reaksiyonuna sokuldu ve izomer karışımı azidobenzoatepoksit **205** elde edildi. Ancak bu izomer karışımları kromatografik yöntemlerle saflaştırılamadı. Bu nedenle izomer karışımı %20'lik HCl_(g)/MeOH çözeltisi ile hidroliz edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen azidoklorbenzoat **226** izomer karışımının saflaştırma işlemini kolaylaştırmak amacıyla molekülde bulunan hidroksil grubu AcCl ile asetatına çevrilmiş ve izomerler silika gel kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Saflaştırma sonucu olarak elde edilen (1,2,5,6)-6-asetoksi-2-azido-5-klorosiklooktan 4-nitrobenzoat **227** ana ürünün yapısı X-Ray ile tespit edildi diğer ürünün **228** yapısı da 2D-NMR ile analiz belirlendi.

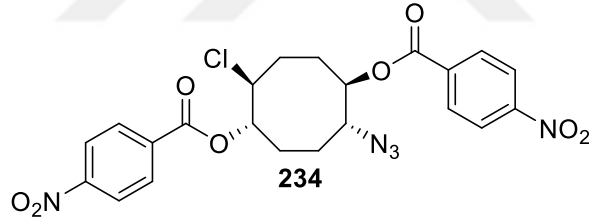


Azidoklorasetatbenzoat **227** ve **228** bileşiğinin yapısındaki benzoatı hidroliz etmek için farklı reaksiyonlar denenmiştir. İlk olarak THF, MeOH ve 1.0 M'lık KOH çözeltisi ile tepkimeler gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucunda düzenlenme meydana gelmiş ve literatürde bilinmeyen iç eter **229** ve **230** ürün karışımı elde edilmiştir. Ürün karışımı

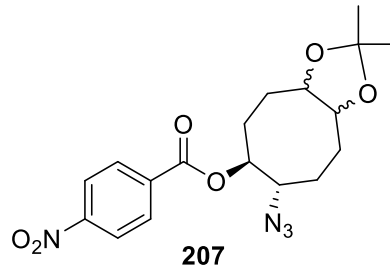
kromatografik yöntemlerle saflaştırılamamıştır. Koruma grubu olan benzoatı uzaklaştırmak için farklı derişimlerde $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ çözeltisi ile hidroliz ve ammonoliz reaksiyonuna tabi tutuldu, fakat benzoat grubunun hidrolizi gerçekleştirilemedi.



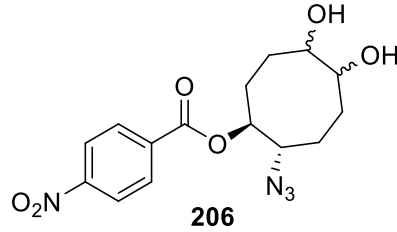
Benzoat grubunun bazik ortamda hidrolizi reaksiyonundan elde edilen azidoeterik **229** ve **230** ürünler karışımının saf olarak izole etmek amacıyla *p*-NBC ile reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonlandırma sırasında ortama HCl çözeltisinin ilave edilmesi işleminde tekrar bir düzenlenme meydana gelmiştir. Bu ürün karışımı kromototron yöntemi ile saflaştırıldı ve X-Ray analizi ile bu ürünün (1,2/5,6)-2-azido-6-klorosiklooktan-1,5-bis(4-nitrobenzoat) **234** olduğu tespit edildi.



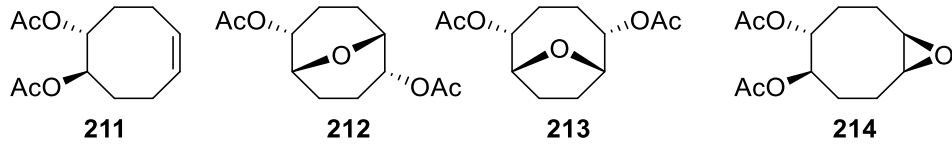
Azidobenzoatepoksitin asidik ortamda oksiran halkası açılma reaksiyonu gerçekleştirildi ve ortama eser miktarda aseton buluşmasıyla ketal ürün **207** elde edildi.



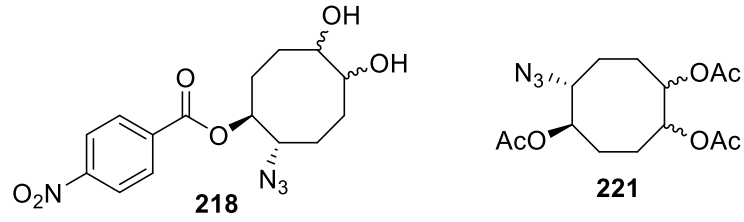
Azidobenzoatepoksit **205** NaHSO₄ ile tepkimesi sonucunda azidobenzoat *trans*-diol **206** izomer karışımı elde edildi. Fakat kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.



Azidotranstriol elde etmek için farklı bir sentez şeması belirlenmiştir. *cis,cis*-1,5-Siklooktadien *m*-CPBA/NaHCO₃ ile epoksidasyon ürünü, asidik ortamda açılarak *trans*-diol **208** ve eterik ürün karışımları **209** ve **210** elde edildi. Daha sonra elde edilen ürün karışımları, saflaştırmayı kolaylaştırmak için asetilleme reaksiyonu gerçekleştirildi. Saf olarak elde edilen *trans*-diasetat **211** epoksidasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek tek ürün olarak *trans*-diasetat epoksit **214** elde edildi. *trans*-Diasetatepoksitin **214** NaN₃ ile açılma reaksiyonları incelendi ve oksiran halkasının açılması gerçekleştirilemedi.

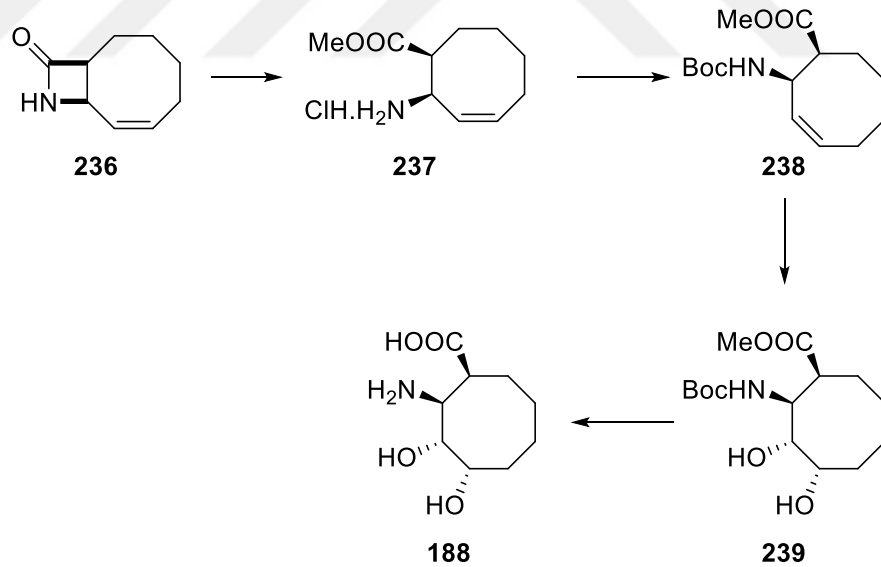


Azidobenzoattan ilgili *cis*-diolü elde etmek amacıyla, azidobenzoat OsO₄/NMO ile reaksiyona sokuldu ve reaksiyon sonucunda azidobenzoatdiol **218** izomer karışımı elde edildi. Elde edilen izomer karışımı kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı. *cis*-Diol elde etmek amacıyla anahtar bileşiği olarak azidoasetat **196** kullanıldı ve OsO₄/NMO reaksiyonu sonucu elde edilen azidoasetat diol **220** izomer karışımında kromatografik yöntemlerle saflaştırılmadı.



Çalışmanın ikinci kısmında ise *cis,cis*-1,3-siklooktadienden çıkılarak literatürde bilinmeyen sekiz üyeli halka içeren β -amino asit türevlerinin sentezi ilk defa gerçekleştirildi.

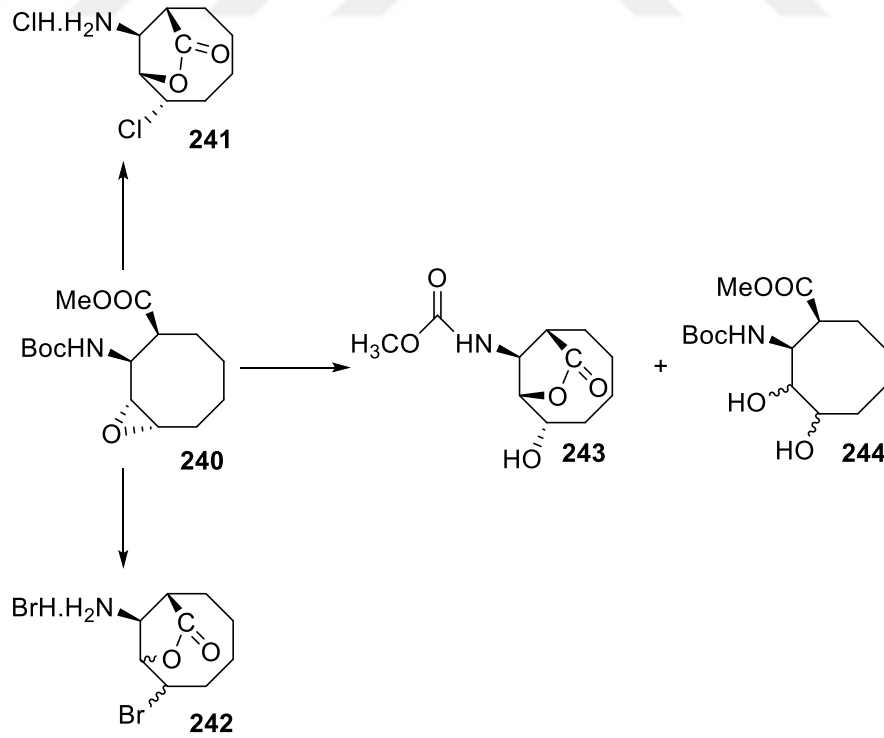
cis,cis-1,3-Siklooktadien **73** CSI katılması sonucu β -laktam **236** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra β -laktam **236** $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile laktam halkasının açılması ile elde edilen amin tuzu **237** Boc_2O reaktifi kullanılarak ilgili aminobocester **238**'e dönüştürüldü.



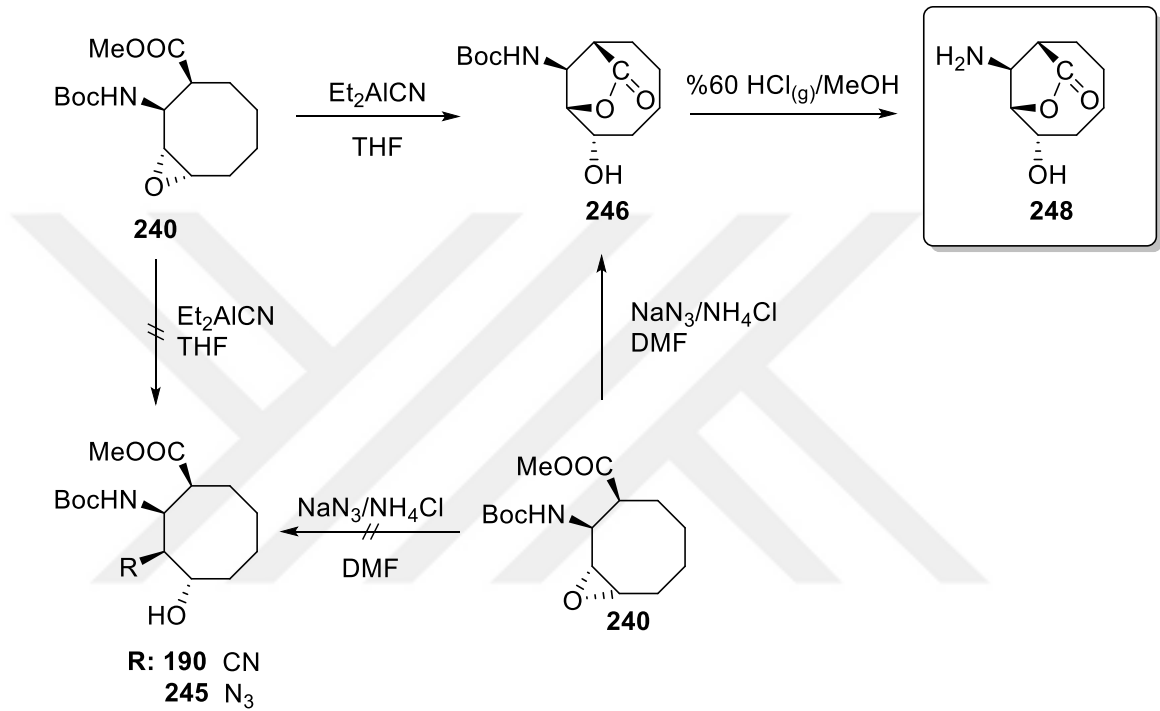
Aminobocester **238**'in OsO_4/NMO ile reaksiyonu sonucunda tek ürün olarak metil (1,2,4/3)-2-(tert-bütoksikarbonil)amino)-3,4-dihidroksisiklooktan-1-karboksilat **239** elde edildi. Diol **239**'un asidik ortamda hidrolizi ile ilgili hidroksi amino asit **188** tek ürün olarak elde edildi.

Aminobocester **238**'in *m*-CPBA ile epoksidasyon reaksiyonu sonucunda da tek ürün olarak metil (1/2,3,8)-2-(tert-bütoksikarbonil)amino)-9-oksabisiklo[6.1.0]nonan-3 karboksilat **240** bileşiği sentezlendi. Bocaminoesterepoksit **240**'daki oksiran halkasının açılma reaksiyonları farklı reaktiflerle incelendi. Aminobocesterepoksit **240**'ın ilk olarak $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile tepkimesi sonucunda ana ürün olarak düzenlenme ürünü lakton bileşiği **241** elde edildi ve lakton bileşiği **241**'in yapısı 2D-NMR ile aydınlatıldı. Aminobocesterepoksit **240**'ın $\text{HBr}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile de oksiran halkasının açılma reaksiyonu gerçekleştirildi. Bu tepkimede de düzenlenme ürünü lakton **242** elde edildi, ancak saf olarak izole edilemediği için yapısı tam olarak aydınlatılamadı.

Bocaminoesterepoksit **240** bileşiğinin NaHSO_4 ile reaksiyonu sonucu molekülde komşu grup etkisiyle düzenlenme ve transesterleşme sonucu metil ((1,6,7,10)-6-hidroksi-9-okso-8-oksabisiklo[5.2.1]dekan-10) karbamat **243** elde edildi. Karbamat **243** molekülünün yapısı X-Ray analizi ile belirlendi. Ayrıca yan ürün olarak diol **244** bileşiği izole edildi.



Bocaminoesterepoksit **240**'ın THF'de Et_2AlCN ile tepkimesinden beklenen nitril ürünü **190**'ın yerine düzenlenme ürünü **246**; aynı şekilde **240**'ın DMF'de $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ ile reaksiyonu sonucunda beklenen azid ürünü **245**'in yerine yine düzenlenme ürünü **246** elde edilmiştir.



Her iki tepkimede de epoksit halkası açılmadan önce ester hidrolizi gerçekleşmekte ardından asit grubunun epoksite atak yapması sonucu lakton **246** oluşmaktadır. Bu düzenlenme tepkimelerinde, reaktifler muhtemelen katalizör görevi yapmaktadır. Lakton **246**'daki Boc grubunun hidrolizi sonucu sürpriz molekül amin lakton **248** tek ürün olarak elde edildi.

KAYNAKLAR

- Andriuzzi, O., Gravier-Pelletier, C. and Le Merrer, Y., 2004. Synthesis of C8-glycomimetics as potential glycosidases inhibitors. *Tetrahedron Letters*, 45 (43), 8043-8046.
- Baker, R., Kulagowski, J.J., Billington, D.C., Leeson, P.D., Lennon, I.C. and Liverton, N., 1989. Synthesis of 2-deoxyinositol and 6-deoxyinositol 1-phosphate and the role of the adjacent hydroxy-groups in the mechanism of inositol monophosphatase. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* (18), 1383-1385.
- Balci, M., 1997. Synthesis of conduritols and related compounds. *Pure and Applied Chemistry*, 69 (1), 97-104.
- Bleriot, Y., Giroult, A., Mallet, J.M., Rodriguez, E., Vogel, P. and Sinay, P., 2002. Synthesis of seven- and eight-membered carbasugar analogs via ring-closing metathesis and their inhibitory activities toward glycosidases. *Tetrahedron-Asymmetry*, 13 (23), 2553-2565.
- Cardillo, G. and Tomasini, C., 1996. Asymmetric synthesis of beta-amino acids and alpha-substituted beta-amino acids. *Chemical Society Reviews*, 25 (2), 117-&.
- Carless, H.A.J. and Oak, O.Z., 1989. short syntheses of conduritol-a and conduritol-d, and dehydroconduritols, from benzene - the photo-oxidation of cis-cyclohexa-3,5-diene-1,2-diol. *Tetrahedron Letters*, 30 (13), 1719-1720.
- Durst, T. and Osulliva.Mj, 1970. Reduction n-chlorosulfonyl beta-lactams to beta-lactams with sodium sulfite. *Journal of Organic Chemistry*, 35 (6), 2043-&.
- Ecer, K. and Salamci, E., 2014. Efficient and shortcut syntheses of some novel eight-membered ring cyclitols starting from cycloocta-1,3-diene. *Tetrahedron*, 70 (44), 8389-8396.
- Forro, E. and Fulop, F., 2004. Advanced procedure for the enzymatic ring opening of unsaturated alicyclic beta-lactams. *Tetrahedron-Asymmetry*, 15 (18), 2875-2880.
- Forro, E. and Fulop, F., 2008. Vapour-assisted enzymatic hydrolysis of beta-lactams in a solvent-free system. *Tetrahedron-Asymmetry*, 19 (8), 1005-1009.
- Garrido, N.M., Blanco, M., Cascon, I.F., Diez, D., Vicente, V.M., Sanz, F. and Urones, J.G., 2008. Asymmetric synthesis of (1S,2R)-2-aminocyclooctanecarboxylic acid. *Tetrahedron-Asymmetry*, 19 (24), 2895-2900.
- Goksu, S., Ozalp, C., Secen, H., Sutbeyaz, Y. and Saripinar, E., 2004. Double Mitsunobu reactions of cis-cycloalk-2-ene-1,4-diols and 3,4-epoxycycloalkenes: Rearrangements of allylic diazides. *Synthesis-Stuttgart* (17), 2849-2854.
- Grabowski, S., Armbruster, J. and Prinzbach, H., 1997. Biocatalysis in the chiral recognition of meso-diamides - An efficient route from cyclic olefinic hydrocarbons to optically pure diamino-polyols. *Tetrahedron Letters*, 38 (31), 5485-5488.
- Griffen, J.A., White, J.C., Kociok-Kohn, G., Lloyd, M.D., Wells, A., Arnot, T.C. and Lewis, S.E., 2013. New aminocyclitols with quaternary stereocentres via acylnitroso cycloaddition with an ipso,ortho arene dihydrodiol. *Tetrahedron*, 69 (29), 5989-5997.

- Gultekin, M.S., Celik, M. and Balci, M., 2004. Cyclitols: Conduritols and related compounds. *Current Organic Chemistry*, 8 (13), 1159-1186.
- Gultekin, M.S., Salamci, E. and Balci, M., 2003. A novel and short synthesis of (1,4/2)-cyclohex-5-ene-triol and its conversion to (+/-)-proto-quercitol. *Carbohydrate Research*, 338 (16), 1615-1619.
- Gypser, A., Michel, D., Nirschl, D.S. and Sharpless, K.B., 1998. Dihydroxylation of polyenes using Narasaka's modification of the Upjohn procedure. *Journal of Organic Chemistry*, 63 (21), 7322-7327.
- Hashimoto, T., Umezawa, H., Takahashi, S., Takita, T., Naganawa, H. and Maeda, K., 1972. Structures of oryzoxymycin and its dimerization product. *Journal of Antibiotics*, 25 (6), 350-+.
- Heightman, T.D. and Vasella, A.T., 1999. Recent insights into inhibition, structure, and mechanism of configuration-retaining glycosidases. *Angewandte Chemie-International Edition*, 38 (6), 750-770.
- Hudlicky, T., Entwistle, D.A., Pitzer, K.K. and Thorpe, A.J., 1996. Modern methods of monosaccharide synthesis from non-carbohydrate sources. *Chemical Reviews*, 96 (3), 1195-1220.
- Imura, K. and Okada, A., 1998. Amino acid metabolism in pediatric patients. *Nutrition*, 14 (1), 143-148.
- Jacob, G.S., 1995. Glycosylation inhibitors in biology and medicine. *Current Opinion in Structural Biology*, 5 (5), 605-611.
- Kardos, M., Kiss, L. and Fulop, F., 2015. Stereocontrolled Synthesis of Difunctionalized Azetidiones and (2,3)-Amino Acid Derivatives from Cycloienes by Ring-Opening and Cross-Metathesis Reactions. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 4 (10), 1155-1159.
- Kiss, L., Forro, E. and Fulop, F., 2012. Selective syntheses of novel highly functionalized beta-aminocyclohexanecarboxylic acids. *Tetrahedron*, 68 (23), 4438-4443.
- Kiss, L., Remete, A.M., Nonn, M., Fustero, S., Sillanpaa, R. and Fulop, F., 2016. Substrate-dependent fluorinations of highly functionalized cycloalkanes. *Tetrahedron*, 72 (6), 781-787.
- Kummeter, M. and Kazmaier, U., 2003. Synthesis of polyhydroxylated aminocyclopentanes. *European Journal of Organic Chemistry* (17), 3325-3329.
- Kyte, J. and Doolittle, R.F., 1982. A simple method for displaying the hydrophobic character of a protein. *Journal of Molecular Biology*, 157 (1), 105-132.
- Ledrian, C. and Vogel, P., 1988. SYNTHESIS OF (+)-1,3-2,5-DIANHYDROVIBURNITOL ((+)-(1R,2R,3S,5R,6S)-4,7-DIOXATRICYCLO 3.2.1.0/3,6 OCTAN-2-OL). *Helvetica Chimica Acta*, 71 (6), 1399-1405.
- Malpass, J.R. and Tweddle, N.J., 1972. Reaction of chlorosulfonyl isocyanate with cyclic dienes - evidence for a true dipole in 2+2 addition. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* (22), 1247-&.
- Palko, M., Benedek, G., Forro, E., Weber, E., Hanninen, M., Sillanpaa, R. and Fulop, F., 2010. Synthesis of mono- and dihydroxy-substituted 2-aminocyclooctanecarboxylic acid enantiomers. *Tetrahedron-Asymmetry*, 21 (8), 957-961.

- Salamci, E., 2010. A concise and stereospecific synthesis of some cyclitols containing eight-membered rings: cyclooctane-1,2,3,4-tetraols. *Tetrahedron*, 66 (23), 4010-4015.
- Salamci, E., Secen, H., Sutbeyaz, Y. and Balci, M., 1997a. A concise and convenient synthesis of DL-proto-quercitol and DL-gala-quercitol via ene reaction of singlet oxygen combined with 2+4 cycloaddition to cyclohexadiene. *Journal of Organic Chemistry*, 62 (8), 2453-2457.
- Salamci, E., Secen, H., Sutbeyaz, Y. and Balci, M., 1997b. A novel synthesis of DL-proto-, and DL-vibo-quercitol via 1,4-cyclohexadiene. *Synthetic Communications*, 27 (13), 2223-2234.
- Secen, H., Salamci, E., Sutbeyaz, Y. and Balci, M., 1993. An efficient and stereospecific synthesis of proto-quercitol. *Synlett* (8), 609-610.
- Sengul, M.E., Menzek, A. and Saracoglu, N., 2005. Synthesis of cycloheptane-1,2,3,4-tetraols as cyclitol mimetics. *Journal of Chemical Research-S* (6), 382-384.
- Singh, R. and Vince, R., 2012. 2-Azabicyclo 2.2.1 hept-5-en-3-one: Chemical Profile of a Versatile Synthetic Building Block and its Impact on the Development of Therapeutics. *Chemical Reviews*, 112 (8), 4642-4686.
- Sotheeswaran, S. and Kenchington, W., 1989. Hemolysis test for saponins - a caution. *Journal of Chemical Education*, 66 (12), 1058-1059.
- Suami, T., 1990. Chemistry of pseudo-sugars. *Topics in Current Chemistry*, 154, 257-283.
- Suami, T. and Ogawa, S., 1990. *Css Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 48, 21-90.
- Szakonyi, Z., Gyonfalvi, S., Forro, E., Hetenyi, A., De Kimpe, N. and Fulop, F., 2005. Synthesis of 3- and 4-hydroxy-2-aminocyclohexanecarboxylic acids by iodocyclization. *European Journal of Organic Chemistry* (18), 4017-4023.
- Takahashi, A., Aso, M., Tanaka, M. and Suemune, H., 2000. Synthesis of optically active 9-oxabicyclo 3.3.1 nona-2,6-diene as a cycloocta-1,5-diene equivalent and the corresponding tetrol. *Tetrahedron*, 56 (14), 1999-2006.
- Wang, W., Zhang, Y.M., Zhou, H.H., Bleriot, Y. and Sinay, P., 2001. Synthesis of several members of a new family of carbasugars: The cyclooctane mimetics. *European Journal of Organic Chemistry* (6), 1053-1059.
- Zozik, Y. Atatürk üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 2014.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Gaziantep'in Nizip ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Gaziantep'de tamamladı. 2009 yılında girdiği Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümünde 4 yıl öğrenim gördükten sonra 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Atatürk Üniversitesi, Organik Kimya ana bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında öğrenimine devam etmektedir.

