

**HOMOKONDURİTOL B ve C'nin
SENTEZ ÇALIŞMALARI**

Eda TÜRKAN

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Yrd. Doç Dr. M. Emin ŞENGÜL
2011
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HOMOKONDURİTOL B ve C'nin SENTEZ
ÇALIŞMALARI**

Eda TÜRKAN

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2011**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

Homokonduritol B ve C'nin Sentez Çalışmaları

Yrd. Doç. Dr. M. Emin ŞENGÜL danışmanlığında, Eda TÜRKAN tarafından hazırlanan bu çalışma 08/08/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından. Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.


Başkan : Prof. Dr. Abdullah MENZEK

İmza 

Üye : Yrd. Doç. Dr. M. Emin ŞENGÜL

İmza : 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN

İmza : 

(imza)

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. Ömer AKBULUT
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projesi kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 109T210

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HOMOKONDURİTOL B ve C'nin SENTEZ ÇALIŞMALARI

Eda TÜRKAN

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. M. Emin ŞENGÜL

Siklitoller sıklıkla doğal ürünlerin yapısında bulunur ve genellikle biyolojik aktiviteye sahiptirler. Bilinen yöntemlerle konduritol B ve C tetraasetat türevleri sentezlendikten sonra onların $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ ve Zn/Cu , CH_2I_2 tepkimesinden siklopropan içeren türevleri sentezlenemedi. Bu yapıların öncüsü **61** ve **62** sentezlendi. Çalışmalar sırasında bilinen dien 46 ve bilinmeyen dimer 82 elde edildi.

2011, 73 sayfa

Anahtar Kelimeler: İnositol, konduritol, siklopropanasyon, biyolojik aktivite,

ABSTRACT

Master Thesis

HOMOCONDURİTOL B and C SYNTHESIS STUDIES

Eda TÜRKAN

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

Supervisor: Asst. Prof. Dr. M. Emin ŞENGÜL

Cyclitols compounds are widely spread in the nature, and they usually exhibit biological activity. Synthesized derivatives of conduritol B and C tetra-acetatederivatives of known method later their $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ and Zn / Cu , containing cyclopropane derivatives synthesized CH_2I_2 reaction. This pioneer of the structures **61** and **62** were synthesized. Studies during the known diene **46** and **82** were obtained from an unknown dimer.

2011, 73 pages

Keywords: Indole, conduritol, cyclopropane, biological active molecules

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu alıŐma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakóltesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

ÇalıŐmalarımın her aŐamasında desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Sayın Yrd. Doç. M. Emin ŞENGÜL'e ayrıca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU'na teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzm. BarıŐ ANIL, Sayın Uzm. Murat ACAR'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında göstermiŐ oldukları titiz çalıŐmalarından Sayın Uzm. Ufuk ATMACA'ya, IR spektrumlarının alınmasında Sayın ArŐ. Gör. Kader DAĞCI'ya teŐekkürlerimi sunarım. alıŐmalar sırasında desteğini gördüğüm Sayın İbrahim Kayaardı'na, laboratuardaki çalışma arkadaşlarıma, Organik Kimya Araştırma Grubu'ndaki bütün hocalarıma, Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

BİDEB-2210 Yüksek Lisans/Doktora burs programı ile sağladığı maddi desteklerden dolayı ve ayrıca 109T210 nolu proje ile de tez çalışma konumun oluşmasını sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Ayrıca çalıŐmalarım esnasında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Eda TÜRKAN

Temmuz, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Siklitoller ve Siklitollerin Önemi.....	1
1.2. Konduritoller.....	3
1.3. İnositol	4
1.4. Siklopropan.....	5
2. KAYNAK ÖZETLERİ	7
2.1. Siklitollerin Sentezi	7
2.2. Konduritollerin Sentezi.....	8
2.2.1. Konduritol A (7)'nin Sentezi	8
2.2.2. Konduritol B (8)'in Sentezi	10
2.2.3. Konduritol C (9)'un Sentezi	12
2.2.4. Konduritol D (10)'un Sentezi	12
2.2.5. Konduritol E (11)'in Sentezi	14
2.2.6. Konduritol F (12)'nin Sentezi.....	15
2.3. Simmons-Smith Reaksiyonu	16
2.4. Çalışmanın Amacı	17
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	18
3.1. 5,6-dibromo-2-siklohekzen-1,4-dion (51)'in sentezi.....	18
3.2. 1,4- <i>trans</i> -dihidroksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (52)'nin sentezi.....	18
3.3. 1,4- <i>trans</i> -diasetoksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (53)'ün sentezi	19
3.4. 1,2-dibromo-3,6-diasetoksi-4,5-dihidroksi siklohekzen (54)' ün sentezi.....	20
3.6. Konduritol C tetraasetat (56)'nın sentezi.....	21
3.7. Konduritol C (9)'un sentezi	21
3.8. Konduritol B (8)'in sentezi.....	22
3.9. Konduritol C tetraasetat (56)'nın Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu	22
3.10. Konduritol C (9)'un Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu	23
3.11. 4- <i>trans</i> -dihidroksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (61)'in Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu	24

3.12. 3,4-dibrombisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diasetat (62)'nin sentezi	25
3.13. 3,4-dibrombisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diasetat (62)'nin çinko ile elimünasyonu	26
3.14. Konduritol B (8)'in Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu	26
3.15. 3a,7a-dihidrobenzo[d][1,3]diokzol-2-on (67)'nin sentezi	27
3.16. 1,4-siklohekzadien (45)'nin sentezi	28
3.17. 1,2-dibromo-4-siklohekzen (69)'un sentezi	28
3.18. 4,5-dibromo-1,2-siklohekzan- <i>cis</i> -diol (71)'in sentezi	29
3.19. Ketalizasyon ile 74 nolu bileşiğin sentezi	30
3.20. Ketal 74'ün 1,8-diazobisiklo[5.4.0] undek-7-en (DBU) ile eliminasyonu ...	31
3.21. Dien ketalin epoksidasyonu ile 75 nolu bileşiğin sentezi	31
3.22. Siklopropanasyonla 76 nolu bileşiğin sentezi	32
3.23. Dien ketal dimer 77'in sentezi	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	34
4.1. Saflaştırma	34
4.2. Kromotografik ayrımlar	34
4.2.1. Kolon kromatografisi	34
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	34
4.3. Spektrumlar	34
4.3.1. ¹ H-NMR spektrumları	34
4.3.2. ¹³ C-NMR spektrumları	34
4.3.3. IR spektrumu	35
4.3.4. Elementel analiz	35
4.4. Deneysel	35
4.4.1. 5,6-dibromo-2-siklohekzen-1,4-dion (51)	35
4.4.2. 1,4- <i>trans</i> -dihidroksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (52)	36
4.4.3. 1,4- <i>trans</i> -diasetoksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (53)	37
4.4.4. 1,2-dibromo-3,6-diasetoksi-4,5-dihidroksi siklohekzan (55)	38
4.4.5. Tetraasetoksi-5-siklohekzen (56)	39
4.4.6. Konduritol C (9)	40
4.4.7. Konduritol B tetrasaetat (40)	41
4.4.8. Konduritol B (8)	42
4.4.9. Bisiklo[4.1.0]heptan-2,3,4,5-tetrol (64)	43
4.4.10. 3,4-dibrom bisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diol (61)	43
4.4.11. 3,4-dibrom bisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diasetat (62)	44

4.4.12. 1,4-Sikloheksadien(45).....	45
4.4.13. 1,2-dibromo-4-sikloheksen (69).....	46
4.4.14. 4,5-dibromo-1,2-sikloheksan- <i>cis</i> -diol (71).....	47
4.4.15. 7,9- <i>cis</i> -dioksa-3,4- <i>trans</i> -dibromo-8,8-dimetilbisiklo nonan (74).....	48
4.4.16. 7,9- <i>cis</i> -dioksa-8,8-dimetil-bisiklo [4.3.0 ^{1.6}] nona-2,4-dien (46).....	48
4.4.17. Epoksi ketal 75'in sentezi.....	49
4.4.18. Dien ketal dimer 77'nin sentezi.....	50
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	51
KAYNAKLAR	54
EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ	

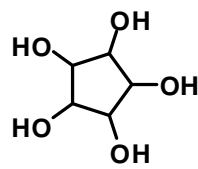
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
dt	Dubletin tripleti
EtOAc	Etil Asetat
KMnO ₄	Potasyum Permanganat
KOAc	Potasyum Asetat
m	Multiplet
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
NaBH ₄	Sodyum Bor Hidrür
NaHSO ₄	Sodyum Bisülfat
NMO	N-metil morfolin oksit
OsO ₄	Osminyum tetra oksit
ppm	Milyonda bir kısım
q	Kuarted
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetra hidrofuran
DMSO	Dimetilsülfoksit
m-CPBA	meta kloro perbenzoikasit

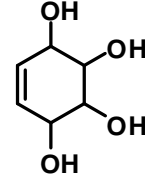
1. GİRİŞ

1.1. Siklitoller ve Siklitollerin Önemi

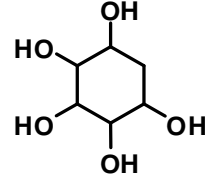
Siklitoller yapısında birden fazla hidroksi grubu ihtiva eden moleküllerdir. Siklitol türevlerinin birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olup doğal ürün yapısında da bulunurlar (Hudlicky *et al.* 1990; Gültekin *et al.* 2004). Özellikle son yıllarda *myo*-inositol'ün fosfat türevlerinin hücre içindeki önemi keşfedildikten sonra siklitol ve türevlerine olan ilgi her geçen gün artmıştır. Siklitollerin birçoğu doğal ürün olmasının yanı sıra doğal ürün olmayan birçok türevinin de biyolojik aktivite göstermesi bu moleküllerin sentezlerinin önemini artırmıştır. Dallanmış zincirli siklitoller, glikosidazlara karşı inhibisyon özelliği gösterirler ve ayrıca yapay tatlandırıcı olarak da geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır (Yang *et al.* 1984). Siklitollerin yapı olarak literatürde yüzlerce türevi yer vardır. Bu molekülleri siklopentol, konduritol, quercitol, inositol ve bisiklo alkoller gibi bazı temel başlıklar altında toplayabiliriz.



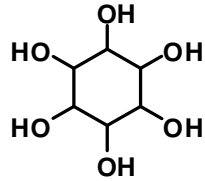
Siklopentol



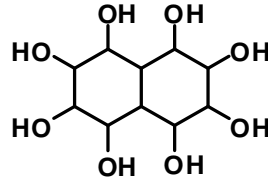
Konduritol



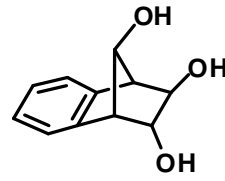
Quercitol



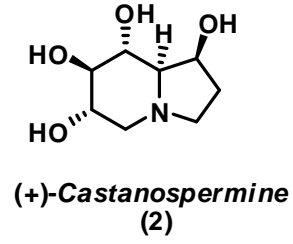
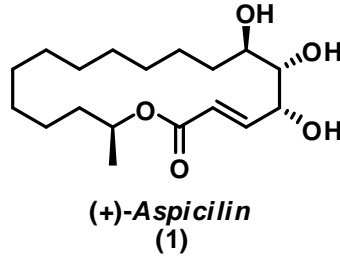
Inositol



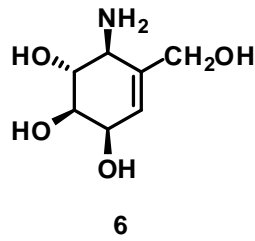
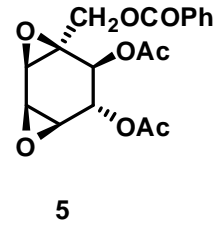
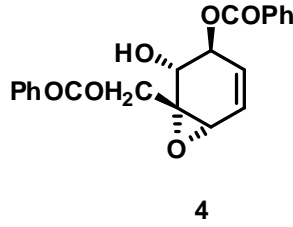
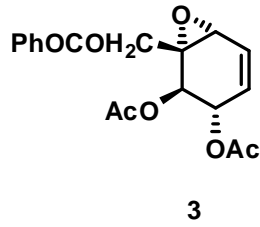
Bisiklo alkoller



(+)-*Aspicilin* (1), (+)-*Castanospermine* (2) gibi antibiyotikler de siklitol yapısında olan ve antibiyotik özellik gösteren önemli moleküllerdir (Adam *et al.* 1980; Knapp *et al.* 1983; Seitz *et al.* 1989).

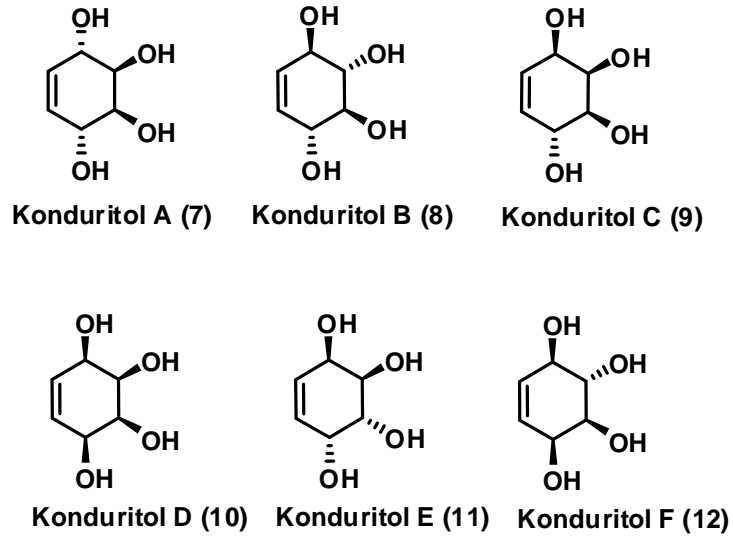


Siklitoller ailesinden olan karbohidratlar enerji vermelerinin yanı sıra glikolipid, glikoprotein ve diğer önemli siklitol yapılarına da sahip olduklarından dolayı önemli biyoaktif moleküllerdir. Bu moleküller kanser, diyabet gibi hastalıkların tedavisinde önemli rol oynarlar. Özellikle fosfat türevleri bu hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Hidroksil ve amin grubu ihtiva edenler de önemli biyolojik aktivite gösterirler. Ayrıca siklitollerin epoksit türevleri **3**, **4** ve **5** tümör durdurucu, antiösemik ve antibiyotik aktiviteye sahip bitki metabolitleridir (Balcı *et al.* 1990; Balcı *et al.* 1997; Gültekin *et al.* 2004; Lysek *et al.* 2006). Streptol (**6**) ise bitki büyüme regülatörüdür (Isogai *et al.* 1987).



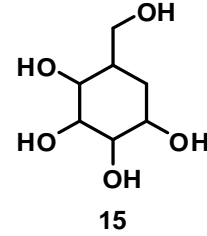
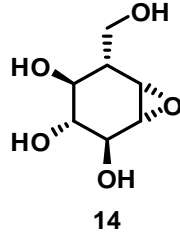
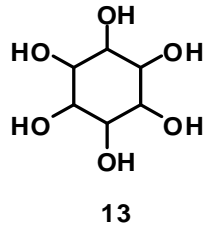
1.2. Konduritoller

Konduritoller, siklohekzen tetrol yapısında olan bileşiklerdir. Konduritollerin altı stereoizomeri bulunmaktadır. Bu izomerlerin sentezlerine göre konduritoller A,B,C,D,E ve F (7, 8, 9, 10, 11 ve 12) olarak isimlendirilmiştir (McCasland and Horswill 1953). Bu yapılardan A (7) ve D (10) mezo, B,C,E,F (8, 9, 11, 12) ise enantiyomer çiftleridir.



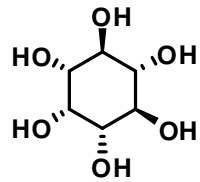
Bu izomerlerden sadece konduritol A (7) ve konduritol F (12) doğal üründür. Konduritol A (7) ilk kez 1908 yılında Kübler tarafından *Marsdenia Condurango* adındaki asma türü bir bitkinin kabuklarından izole edilmiştir (Kübler 1908). Bu bileşik optikçe inaktif, doymamış siklik yapıdan oluşmuştur. Ayrıca diğer tropikal bitkilerle yapılan çalışmalarda konduritol A (7) yapısı belirlenmiştir (Kern and Fricke 1939). Konduritol F (12) ise 1962 yılında Plouvier *Chrysanthemum* tarafından *Leucanthemum* adlı bitkiden izole edilmesiyle bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarla konduritol F (12)'nin bütün yeşil bitkilerde bulunduğu belirlenmiştir (Kern and Fricke 1939). Konduritol ve türevlerinin çoğunun biyolojik aktivite göstermeleri kimyasal açıdan çok önemlidir. Örneğin konduritol A türevleri insülin ayarlama aktivitesi gösterirken, konduritol epoksitlerin potansiyel glikozidaz inhibisyonu ve HIV (human immunodeficiency virus) virüsünü inhibe ettiği belirlenmiştir (Billington *et al.* 1994; Billington *et al.* 1998). Ayrıca konduritoller inositol (13), siklophellitol (14)

(Podeschwa *et al.* 1999; Podeschwa *et al.* 2005) ve pseudo şekerlerin (**15**) (Pingli and Vandewalle 1994; Entwistle and Hudlicky 1995) sentezlenmesinde de öncü yapılarıdır .

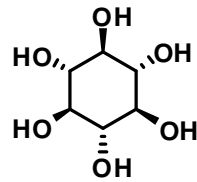


1.3. İnositol

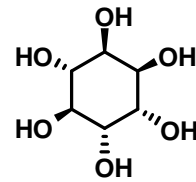
Sikloheksan halkasının her bir karbonuna hidroksil grubunun bağlanmasıyla inositol yapısı elde edilmektedir. İnositoller ciltte suyu muhafaza eden özellikteki lesitin bileşenidir ve çoğunlukla B vitamini ile karıştırılmasına rağmen vitamin değildirler. Özellikle *myo*-inositol (**16**) vitamin-B'nin bir bileşeni olarak bilinir ve vitaminler grubuna dahil edilmez. İnositoller sekiz tane stereo izomere sahiptirler. Bu izomerlerden doğada en çok *myo*-inositol (**16**) bulunmaktadır. Diğer doğal izomerler ise *scyllo* (**17**), *muco* (**20**), *chiro* (**18**) ve *neo*-inositol (**19**)'dur. *myo*-inositol (**16**), inositol fosfatlar ihtiva eden ökaryotik hücrelerde, ikincil uyarıcı olarak önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca inositoller fasulye ve nohut gibi birçok yiyeceğin yapısında da yer alır (Anderson and Wallis 1948; Angyal *et al.* 1995; Chung and Kwan 1999).



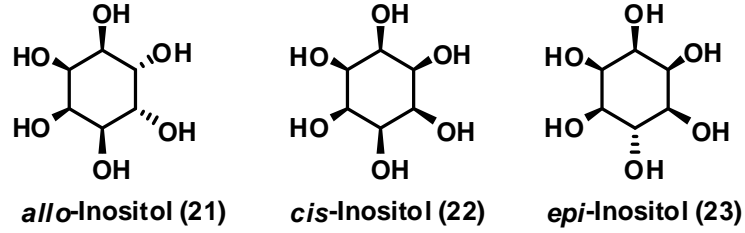
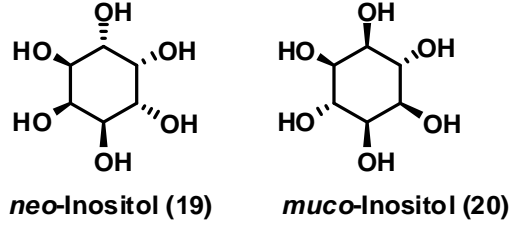
myo-İnositol (**16**)



scyllo-İnositol (**17**)



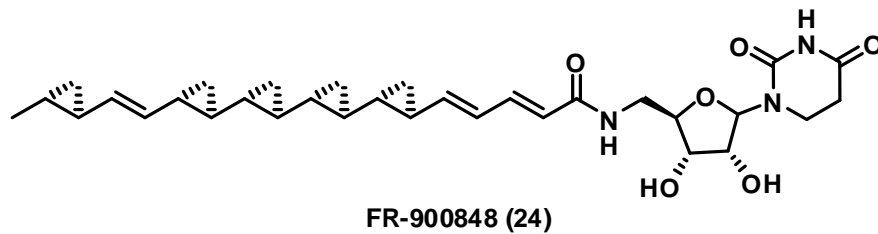
chiro-İnositol (**18**)



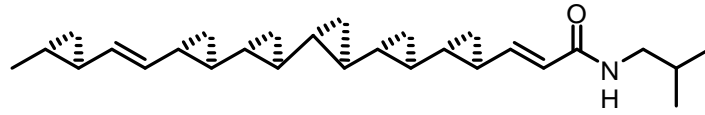
İnositollerin sentetik türevlerinin çoğu biyolojik aktivite gösterirler. Bu moleküller bazı tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkisine sahiptir. Ayrıca birçok inositol türevi antibiyotik özellik gösterir (Yoshizaki and Backvall 1998).

1.4. Siklopropan

Siklopropan gerilimli yapısı, ilginç bağ özellikleri ve mekanistik açıdan önemli bir bileşiktir. Siklopropan halkası yüksek gerilimli olmasına rağmen, terpen, yağ asidi metaboliti ve amino asitleri ihtiva eden bazı doğal ürünlerin yapısında da bulunur (Donaldson 2001; Lebel *et al.* 2003; Pietruszka 2003). FR-900848 (24), *Streptoverticillium fervens* HP-891'den izole edilen antifungal bir reaktiftir (Yoshida *et al.* 1990).

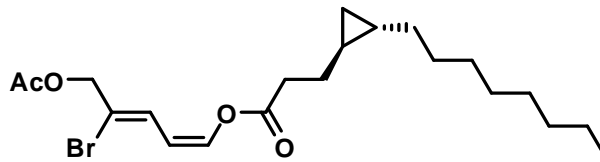


Polisiklopropan bileşiği U-106305 (**25**) kolesterol ester transfer protein inhibitörüdür (Kuo *et al.* 1995; Barrett *et al.* 1997).



U-106305 (**25**)

Grenadadiene (**26**) ise siklopropil grubu içeren yağ asidi metabolitidir (Sitochitta and Gerwick 1998).



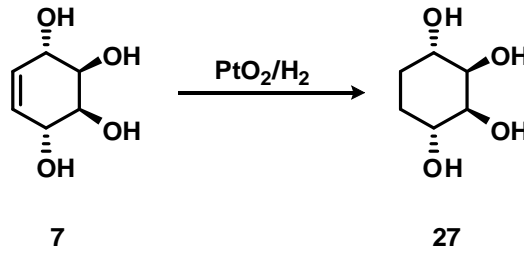
Grenadadiene (**26**)

1. KAYNAK ÖZETLERİ

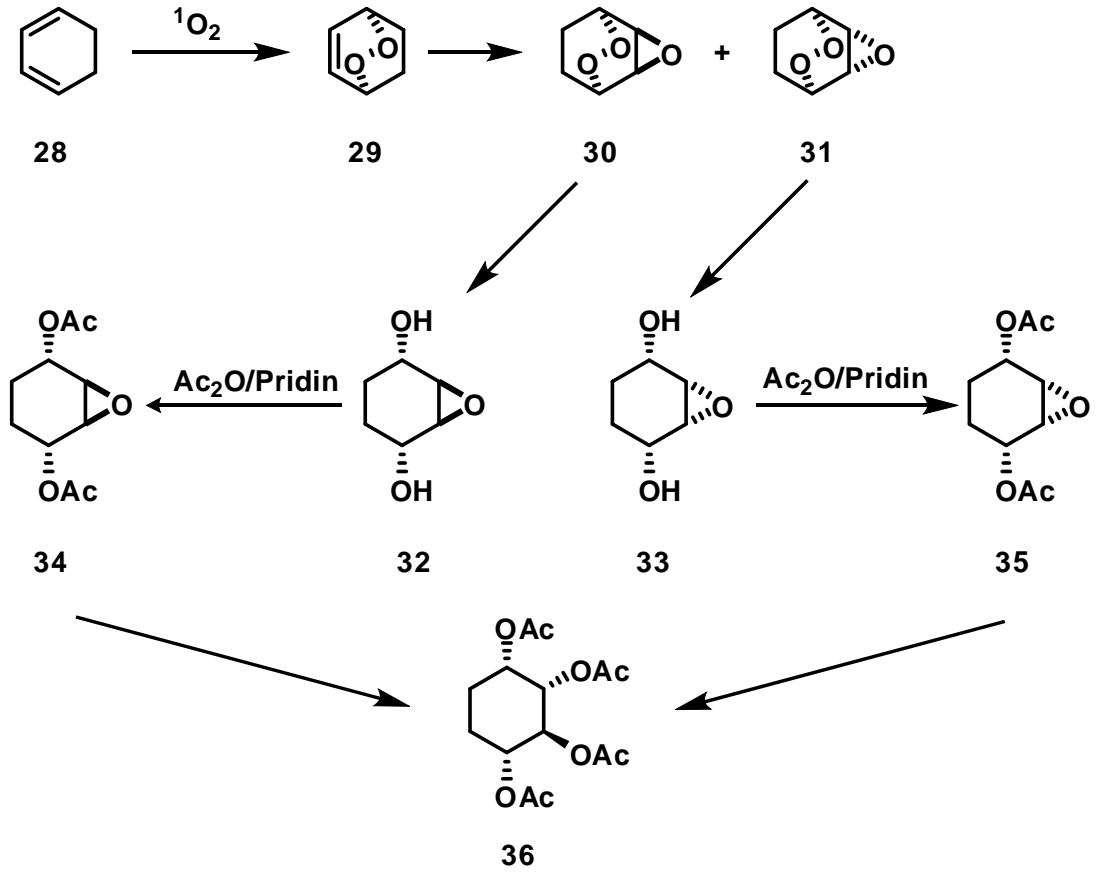
Siklitol türevlerinin sentezi yaygın çalışılan bir konudur. Bu tür bileşikler, doğal ürünlerin yapısında bulunur ve genellikle biyolojik aktivite gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı son yıllarda polihidroksi-sikloalkan yapısına sahip pek çok heterosiklik ve karbosiklik türevleri sentezlenmiştir. Son otuz yıl içerisinde biyologlar, kimyagerler ve biyokimyacılar, bu moleküllerin sentezi üzerinde önemli aşamalar kaydetmişlerdir. Konduritoller (tetrahidroksi-sikloheksenler) de siklitollerin önemli bir alt sınıfını oluştururlar. 1541 yılından beri siklitol, konduritol ve türevleri için birçok metot tasarlanmış ve tasarlanmaya devam edilmektedir. Bunlardan birkaç literatür özeti şu şekildedir.

2.1. Siklitollerin Sentezi

Siklitollerin yapı olarak literatürde yüzlerce türevi bulunmaktadır. İlk yapılan çalışma Manni ve Seinseheimer tarafından kaydedilmiştir. İlgili tetrol **27**'nin sentezi Konduritol A (**7**)'nin PtO_2/H_2 ile indirgenmesiyle gerçekleştirilmiştir (Manni and Sinsheimer 1965).



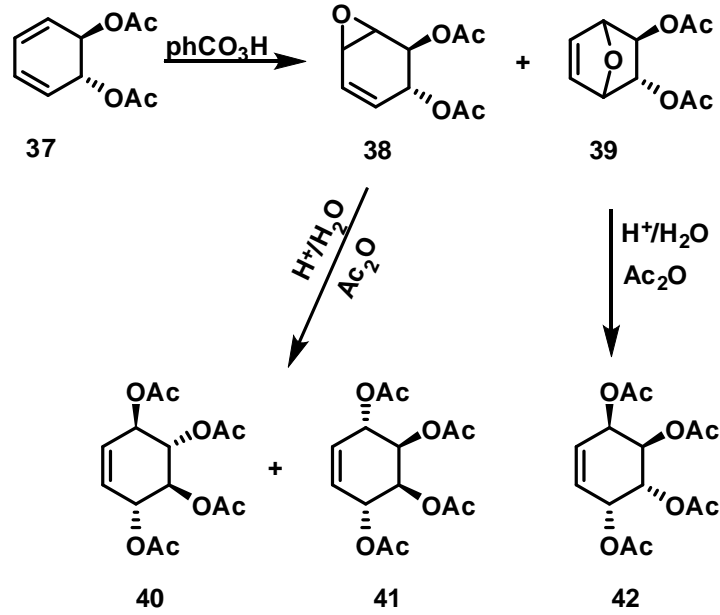
Buna ek olarak 1,3-sikloheksedien (**28**)'in singlet oksijenle reaksiyonundan endoperoksit **29** oluşturulmuş ve bu yapının epoksitlenip hidrolizlenmesiyle ilgili tetrol türevleri meydana gelmiştir (Akbulut and Balcı 1988).



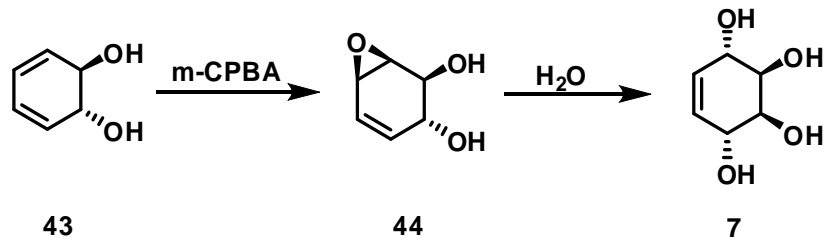
2.2. Konduritollerin Sentezi

2.2.1. Konduritol A (7)'nin Sentezi

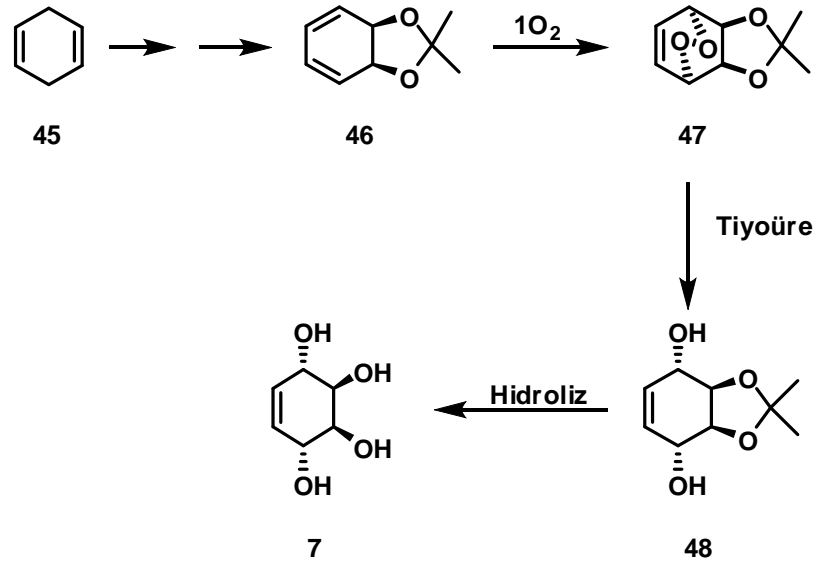
Konduritol A (7)'nin ilk sentezi Nakajima ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Nakajima *et al.* 1957). *trans* di asetat **37** yapısının m-CPBA ile epoksidasyonu sonucu epoksit **38** ve ilgili siklik eter **39** oluşmuştur. Bu yapının hidroliz edilmesiyle Konduritol A (7), B (8) ve E (11)'nin asetatları oluşmuştur. Bu izomer karışımı ayrılarak konduritol A (7)'nin düşük verimle stereospesifik olmayan sentezi gerçekleştirildi.



Knapp ve grubu ise p-benzokinin’u kullanarak konduritol A (7)’nin ilk stereospesifik sentezini gerçekleştirmiştir (Knapp *et al.* 1983). Aleksejck ve Berchtold ise konduritol A (7) için farklı bir sentez yöntemi geliştirmişlerdir (Aleksejczyk and Berchtold 1985). Bu metotla dihidro **43** bileşiğin m-CPBA ile epoksitlendirilerek **44** nolu bileşik oluşturulmuş bu yapının solvolizinden konduritol A (7) elde edilmiştir.

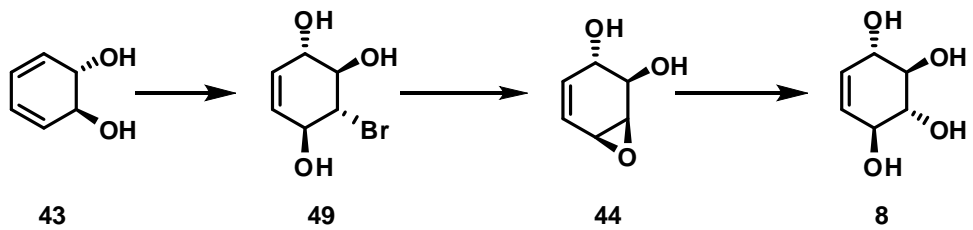


Yapılan diğer bir çalışmada ise 1,4 sikloheksadien (**45**)’ten çıkılıp singlet oksijen ile konduritol A (7) sentezlenmiştir (Sütbeyaz *et al.* 1988). Bunun için öncelikli olarak ketal türevi **46** sentezlenip bu bileşiğin fotooksisjenasyonu ile singlet oksijen katılma ürününden endoperoksit sentezlenmiştir. Oluşan endoperoksit **47** oksijen bağının tiyoüre ile açılıp ketal grubunun hidrolizi ile konduritol A(7) stereospesifik yolla sentezlenmiştir.

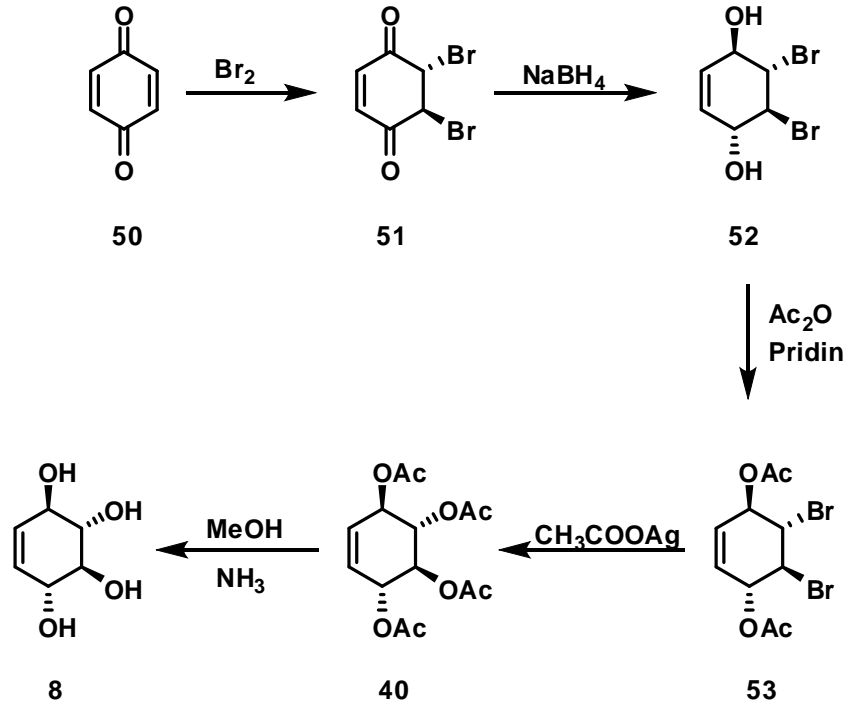


2.2.2. Konduritol B (8)'in Sentezi

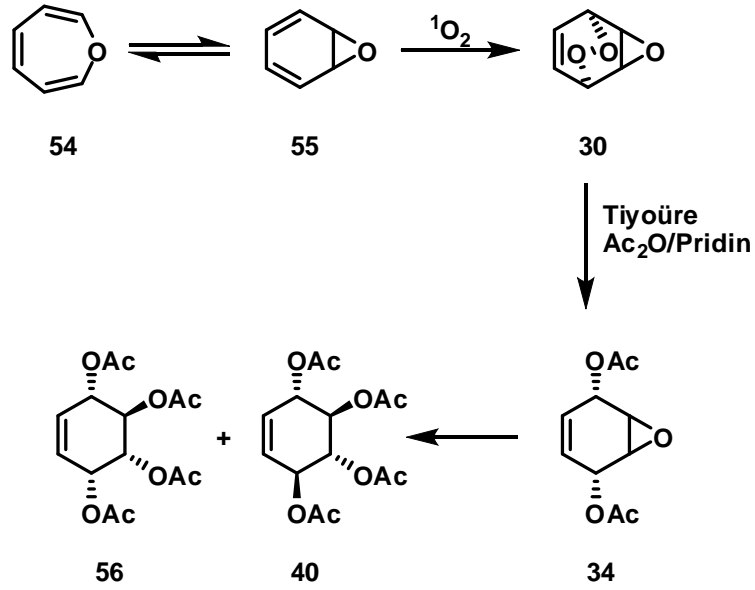
Konduritol B (8) sentezi için ilk yöntem bir inositol türevinin degratasyonudur. Bu yöntemle inositol'den bir mol su çıkararak molekülde bir çift bağı oluşturacağı belirtilmiştir. Ancak bir mol sudan daha fazlası çıkararak aromatik ürünlerin oluştuğu gözlenmiştir. Bunun üzerine konduritol B (8)'i oluşturmak için farklı çalışmalar yapılmıştır. Berchtold tarafından trans-dihidro 43 nolu bileşikten konduritol B (8) sentezlenmiştir (Aleksiejczyk and Berchtold 1985). *Trans*-dihidrobenzen-diol'ün THF içinde NBS ile reaksiyonu sonucunda bromür 49 nolu ürünü oluşturmuştur. Oluşan halohidrinin senteziyle 44 nolu ürün oluşup solvoliz edilmesiyle konduritol B (8) oluşmuştur.



Konduritol B (**8**)'nin sentezi için başka bir yöntem ise Woorstad tarafından gerçekleştirilmiştir (Woorstad and Gal 1978). Çıkış bileşiği olarak p-benzokinon (**50**) kullanılarak konduritol B (**8**) elde edilmiştir.

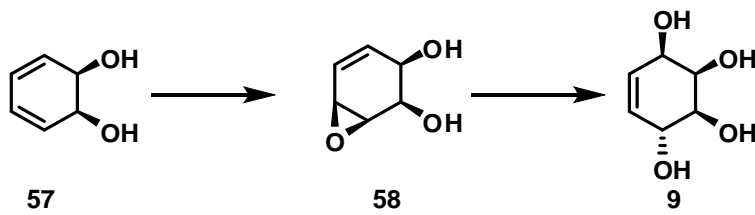


Konduritol B (**8**)'in oluşturulması için yapılan sentezlerden biri de Balcı ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Seçen *et al.* 1990). Bu çalışmada Oksepin'den (**54**) çıkılarak konduritol B (**8**)'in sentezi amaçlanmıştır. Oksepin'in fotooksjenasyonu ile Oksepin endoperoksit **30** elde edilmiş, bu ürünün tiyüre ile açılmasıyla 1,4-diol epoksit **34** nolu bileşiği oluşmuştur. Bu ürünün asetatlarına çevrilip indirgenmesiyle konduritol B tetra asetat **40** ve ayrıca konduritol F tetra asetat **56** oluşturulmuştur.



2.2.3. Konduritol C (9)'un Sentezi

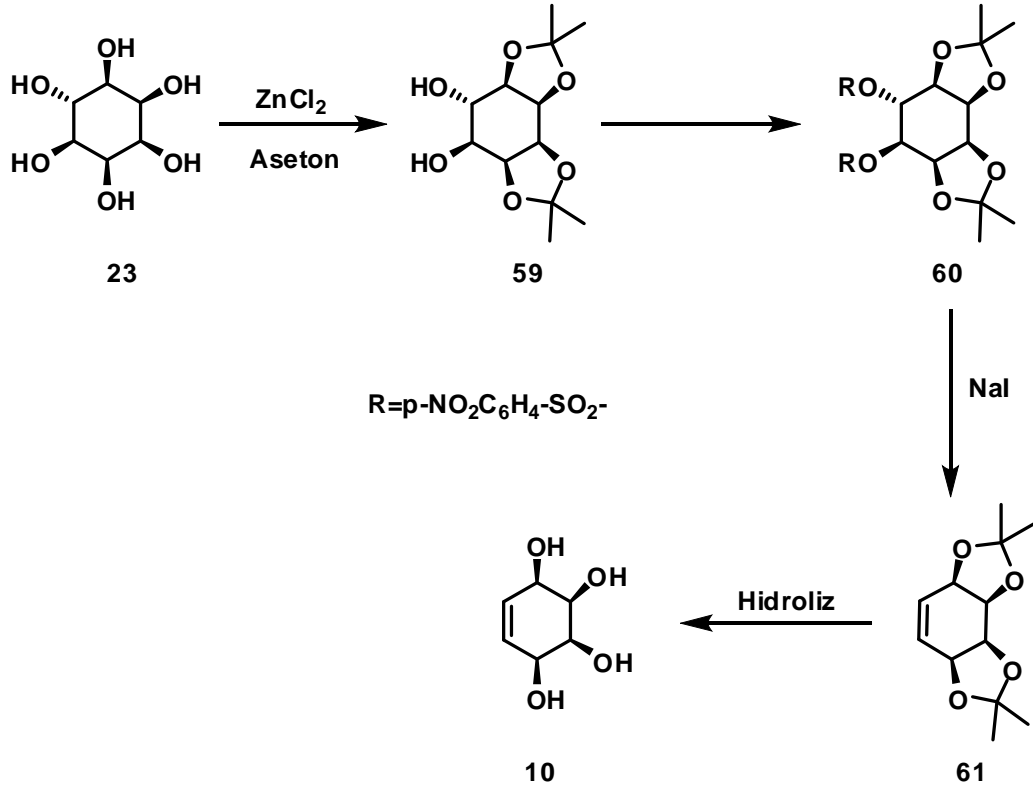
Konduritol C (9)'un ilk sentezi McCasland ve Reeves tarafından gerçekleştirilmiştir (McCasland and Reeves 1955). Daha sonra Nakajima ve grubu *trans*-benzen-diol'den çıkarak Konduritol C'yi sentezlemişlerdir. Ayrıca Berchtold ve grubu *cis*-benzen-diol'den çıkıp konduritol C (9)'u sentezlemişlerdir (Nagabhushan 1970).



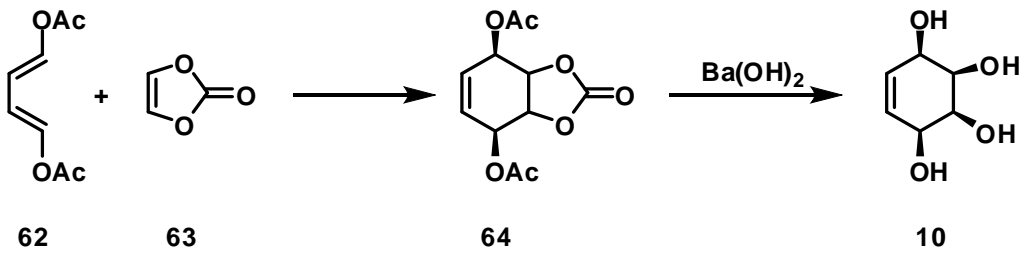
2.2.4. Konduritol D (10)'un Sentezi

Konduritol D (10) ilk olarak Angyal ve Gilham tarafından sentezlenmiştir (Angyal and Gilham 1955). Bu yöntemde çıkış bileşiği olarak inositol bileşiği kullanılmıştır. İnositol'ün *cis* konumundaki dört hidroksil grubu 59 nolu ketale çevrilmiş, diketal yapısındaki hidroksil grupları tosolata çevrilip 60 nolu yapının NaI ile elimünasyonu

sonucu konduritol D ketal **61** yapısı elde edilmiştir. **61**'in hidrolizi ile de konduritol D (**10**) oluşmuştur.

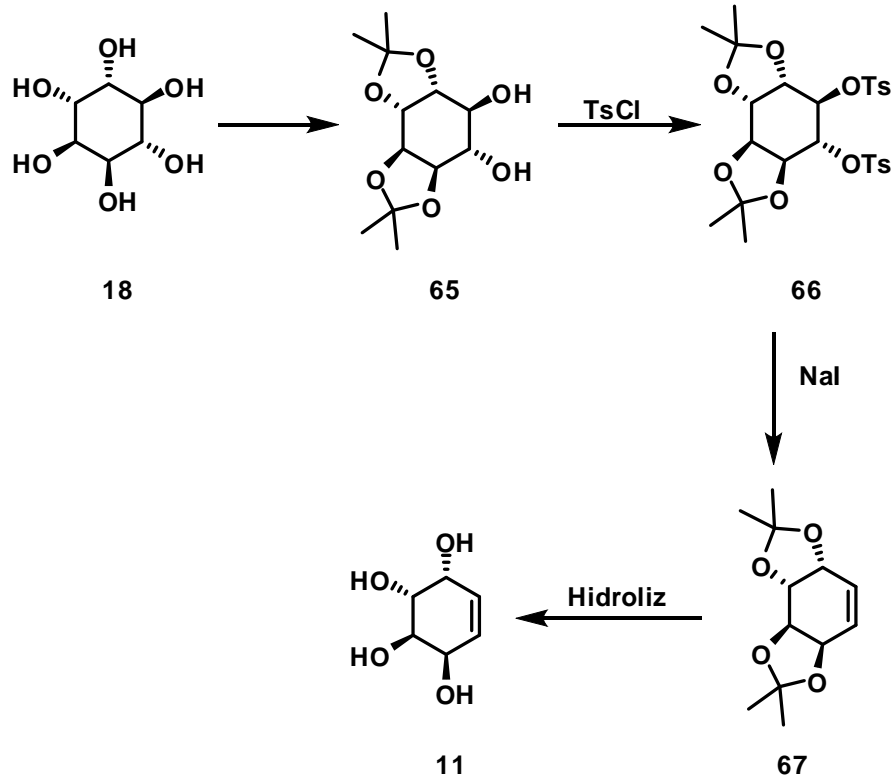


Criegee ve Becher ise konduritol D (**10**)'u farklı bir mekanizmayla oluşturmuştur (Criegee and Becher 1957). İlgili bileşik *trans*-dietoksi-bütadien **62**'ün vinilen karbonat (**63**) ile yüksek sıcaklık ve basınçtaki Diels-Alders reaksiyonuyla katılma ürünü **64** oluşmuş ve $Ba(OH)_2$ ile hidrolizi sonucu konduritol D (**10**) elde edilmiştir.



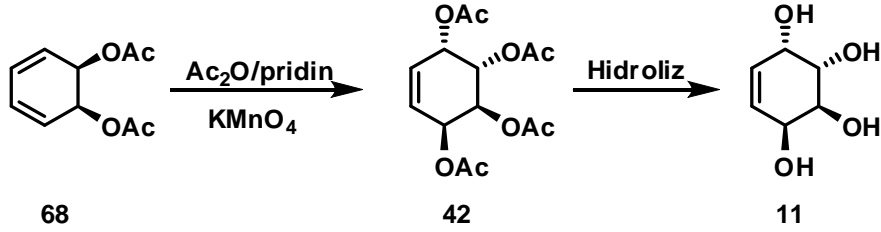
2.2.5. Konduritol E (11)'in Sentezi

Konduritol E ilk olarak Nakajima ve grubu tarafından sentezlenmiştir (Nakajima et al 1957). *Trans*-diasetat **37** nolu bileşik epoksitleyip oluşan ürün **38**'in hidroliz edilmesiyle konduritol A (**7**), B (**8**) ve E (**11**) elde edilmiştir. Bu reaksiyonun stereospesifik olmamasının yanı sıra ayırma güçlüğünden dolayı sentetik bir önemi de bulunmamaktadır. Konduritol E (**11**)'nin stereospesifik olarak sentezi Angyal tarafından gerçekleştirilmiştir (Angyal 1955). Bu metod konduritol D (**10**)'un senteziyle benzerlik göstermektedir. Inositol **18**'in aynı yönlü hidroksil gruplarının ketallenmesiyle **65** nolu bileşik, *trans* hidroksil yapılarının tosilatına çevrilip daha sonra elimine edilmesiyle **67** nolu bileşik oluşturulmuştur. Daha sonra ketallerin hidrolizi ile ilgili bileşik oluşturulmuştur.



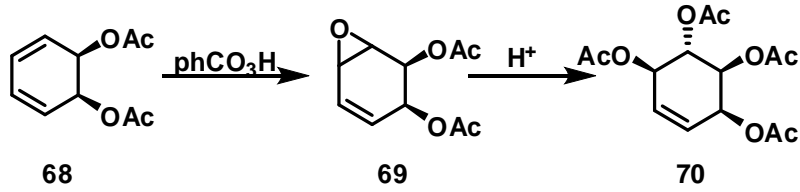
Nakajima tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise konduritol E (**11**) elde edilmiştir (Nakajima et al. 1959). *Cis*-diasetoksi **68**'in KMnO_4 ile oksidasyonu ve asetilizasyonu

sonucu konduritol E tetra asetat **42** oluşmuştur. Daha sonra bu yapının hidrolizi ile ilgili bileşik elde edilmiştir.

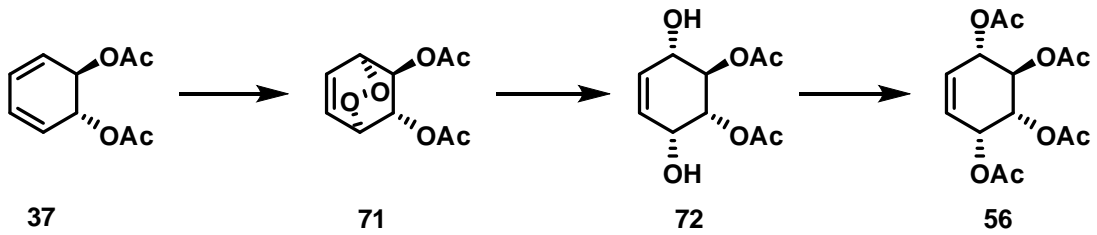


2.2.6. Konduritol F (12)'nin Sentezi

Konduritol F (**12**)'nin tabiatta doğal ürün olarak var olduğu belirtilmiştir. Konduritol F (**12**)'nin ilk sentezi Nakajima ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Nakajima *et al.* 1959). Bu sentezde *cis*-dietoksi-benzen **68**'in epoksitletmesi ve oluşan epoksit **69**'un hidrolizi ile ilgili bileşiğinin asetatı sentezlenmiştir.

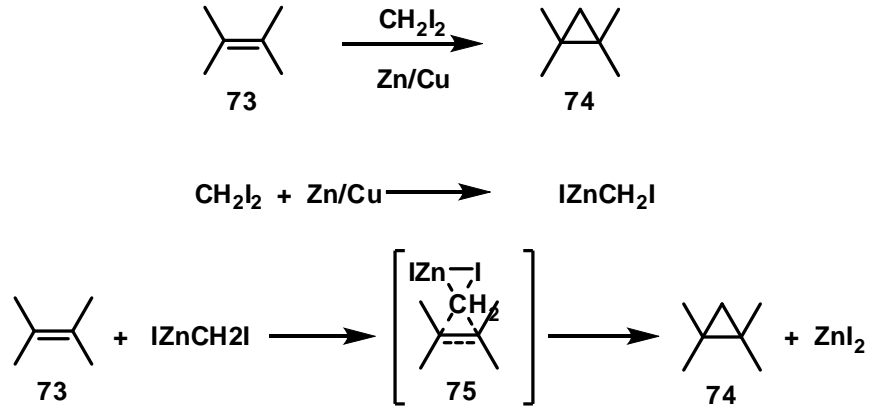


Trans-dietoksi **37**'nin fotooksjenasyonu sonucu *trans*-dietoksi peroksit **71** elde edilmiştir. Bu peroksitin tiyoüre ile açılmasıyla **72**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra asetatlanmasıyla **56** nolu bileşik sentezlenmiştir (Seçen *et al.* 1990).

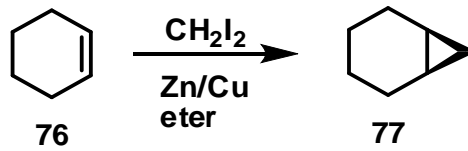


2.3. Simmons-Smith Reaksiyonu

Bir CH_2 yapısının alkenlere transfer edilerek siklopropanların hazırlanması Simmons-Smith reaktifleri olarak da bilinen di iyodo metan (CH_2I_2) ve çinko-bakır çifti (Zn-Cu) ile yapılmaktadır (Simmon and Smith 1958). Simmons-Smith olarak isimlendirilen reaksiyon, olefinlerden siklopropanları sentezlemek için kullanılan yöntemlerden birisidir. Metilen grubunun transferi stereospesifik olarak gerçekleşir. Reaktif ara ürün bir $:\text{CH}_2$ (karben) değildir. Reaksiyondaki reaktif tür iyodo metil çinko iyodür'dür (ICH_2ZnI). Genel bir reaksiyon mekanizması aşağıda verilmiştir.

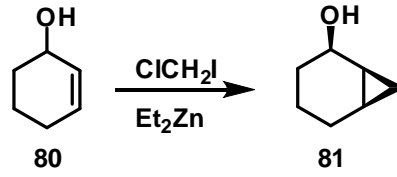
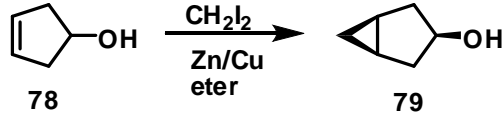


Siklohekzen (**76**) Simmons-Smith reaksiyonu ile bisiklo[4.1.0]^{1.6}heptan (**77**) molekülünü oluşturmaktadır (Simmon and Smith 1960; Ito *et al.* 1961).



Ayrıca Furukawa's Reagents olarak bilinen dietil çinko (Et_2Zn) ve diiyodo metan ile de bu reaksiyon gerçekleştirilmektedir. Simmons-Smith reaksiyonu genellikle sterik etkenlere karşı hassastır ve siklopropanasyon çift bağın daha az engelli yüzeyinden gerçekleşir. Ancak hidroksil grubu gibi çinko ile kompleks yapıcı sübstitüentlerde

siklopropanasyonun aynı yüzeyden gerçekleşmektedir (Furukawa *et al.* 1968; Miyano *et al.* 1973). Böylece reaksiyonda regioselektivite sağlanmış olmaktadır



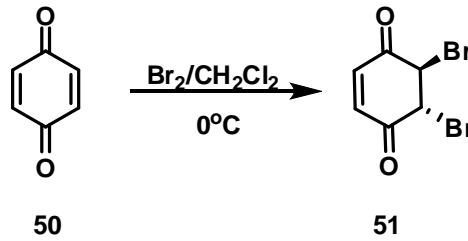
2.4. Çalışmanın Amacı

Konduritol ve türevlerinin enzim inhibitörü, antitümör gibi etkiler göstermesi, siklitollerin kanser, ülser ve kırık tedavisinde kullanılması, inositollerin antitümör etkisi göstermeleri bu bileşiklerin stereospesifik sentezinin önemini arttırmaktadır. Biz bu çalışmada, bilinen yollarla konduritol izomerleri rasemik formda sentezleyip konduritoldeki çift bağları siklopropan halkasına dönüştürülmeyi amaçladık. Konduritol B (**8**), konduritol C (**9**) ve konduritol F (**12**) bilinen yöntemle sentezlenecektir (Kim *et al.* 2005). Daha sonra Simmons-Smith reaksiyonuna tabii tutularak yeni jenerasyon siklitollerin sentezi literatüre kazandırılmış olacaktır.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. 5,6-dibromo-2-siklohekzen-1,4-dion (51)'in sentezi

p-benzokinon (**50**)'in çift bağlarından yalnızca birine soğukta bir mol Br₂ katılmasıyla dibrom kinon **51** sentezlendi.

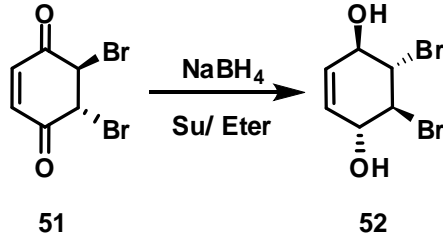


0°C'de CH₂Cl₂ içerisinde gerçekleştirilen brominasyon sonucu %97 verimle dibrom kinon **51** elde edildi. **51** nolu bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu Ek 1'de verilmiştir ve literatür değerleriyle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Olefinik protonların singleti δ=6.62 ppm'de, bromların bağlı olduğu C-H protonlarının ise δ= 4.75 ppm'de singlet vererek rezonans olduğu gözlemlendi. ¹³C-NMR spektrumunda ise δ=187.2 ppm'de karbonil karbonları, δ=136.4 ppm'de olefinik karbonlar ve δ=45.0 ppm'de ise Br'a komşu karbonlar rezonans olduğu gözlemlenmiştir.

3.2. 1,4-*trans*-dihidroksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (**52**)'nin sentezi

Karbonil grubu NaBH₄ veya LiAlH₄ gibi kompleks metal hidrürleriyle rahatlıkla indirgenmektedir. Ancak dibrom kinon **51**'in α-β doymamış bir çift bağ ihtiva etmesi nedeniyle bu indirgenmenin özel şartlarda yapılması gerekir. Bu tip bileşiklerin NaBH₄-MeOH içinde yalnızca karbonil grubunun indirgendiği ve çift bağların korunduğu literatürde bilinmektedir (Gemal and Luche 1981). Bileşik **51**'nin su/eter içerisinde 0°C'de NaBH₄ ile indirgenmesiyle yalnızca **52**'nin oluştuğu belirtilmiştir (Altenbach *et*

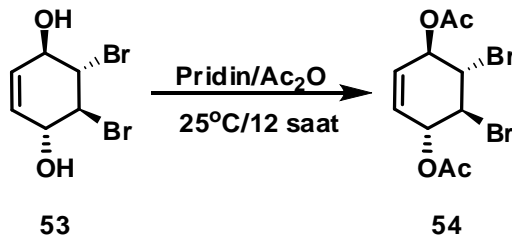
al. 1978). Aynı prosedür uygulanmak suretiyle dibrom diol **52** %88 verimle elde edilmiştir.



$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Ek 2’de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar $\delta=5.67$ ppm’de, bromların bağlı olduğu C-H protonları dubletin dubleti olarak $\delta=4.17$ ppm’de alkolün bağlı olduğu C-H protonları ise $\delta=4.45$ ppm’de rezonans olduğu belirlenmiştir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta=130$ ppm’de olefinik karbonlar, $\delta=72.9$ ppm’de ise bromun bağlı olduğu karbonlar rezonans olmaktadır.

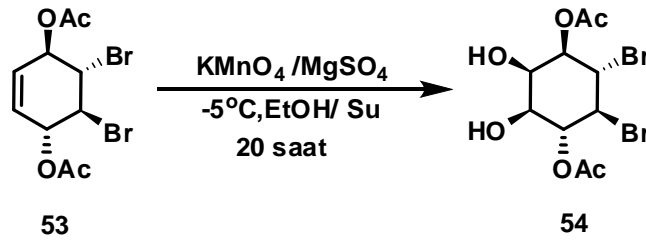
3.3. 1,4-*trans*-diasetoksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (**53**)’ün sentezi

Bir sonraki oksidasyon reaksiyonunda hidroksi gruplarını korumak amacıyla diol **52** bileşiği metilen klorür içerisinde çözünüp piridin ve asetik anhidritle muamele edilerek 1,4-*trans*-diasetoksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (**53**) %70 verimle sentezlendi. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Ek 3’de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar $\delta=5.7$ ppm’de, asetatat yapısındaki metiller $\delta=5.7$ ppm’de rezonans olmaktadır. Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum değerleri de yapı ile uyumludur.



3.4. 1,2-dibromo-3,6-diasetoksi-4,5-dihidroksi sikloheksan (54)' ün sentezi

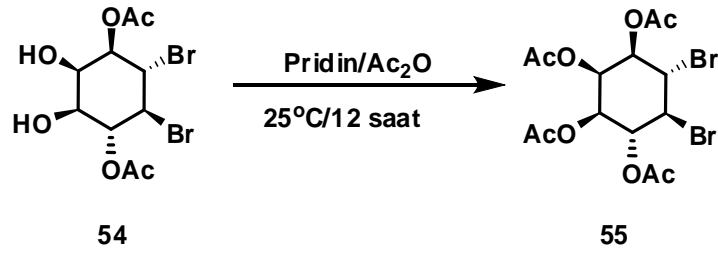
Alkenlerden *cis*-diol elde etmek için genellikle OsO₄ ve KMnO₄ reaktifleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada madde miktarı fazla olduğu için 1,4-*trans*-diasetoksi-2,3-dibromo-5-sikloheksan (53), nötral KMnO₄ oksidasyonu ile *cis*-diol 54'e dönüştürülmüştür.



Bu dönüşümde molekül simetrik olduğu için permanganatın yaklaşım yönüne bağlı olmaksızın reaksiyon sonucunda tek bir ürün oluşmaktadır. Her iki ihtimalde de oluşan üründe yeni oluşan-glikol grubu asetoksi gruplarından birisi ile *syn* konumunda birisiyle de *anti* konumunda olacaktır. Böylece birbirini takip eden üç tane oksijen grubu *syn* konumda moleküle bağlanmış olacaktır. 1,4-*trans*-diasetoksi-2,3-dibromo-5-sikloheksan (53) etanolde çözülüp -5°C'ye soğutuldu. Bu sıcaklıkta KMnO₄/MgSO₄ karışımı damla damla 5 saatte ilave edildi. Sıcaklık -15°C'ye düşürülüp 15 saat daha karıştırıldıktan sonra süzüldü. Çözelti EtOAc ile ekstrakte edildi. Çözücünün uzaklaştırılması ile diasetoksi diol bileşiği 54 (%55) ham ürün olarak elde edildi.

3.5. 1,2-dibromo-3,6-diasetoksi-4,5-dihidroksi sikloheksan (55)'in sentezi

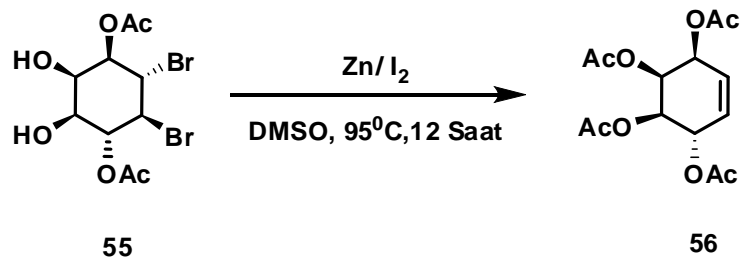
Oluşan *cis*-diol 54'ün daha ileri reaksiyonlar için hidroksi gruplarının korunması amacıyla asetat türevine dönüştürmek için bileşik metilen klorür içinde çözünerek piridin ve asetik anhidritin ilave edilmesiyle 12 saat karıştırıldı. Karışım buzlu HCl içine dökülerek eter ile ekstrakte edilip kurutuldu. Eterin uçurulması ve ham ürünün eterle kristallendirilmesiyle 1,2,3,4-tetra asetoksi-5,6-dibromo sikloheksan (55) %77 verimle elde edildi.



Bileşğin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ Ek 4’de verilmiştir ve molekül yapısıyla uyumlu olduğu bulundu.

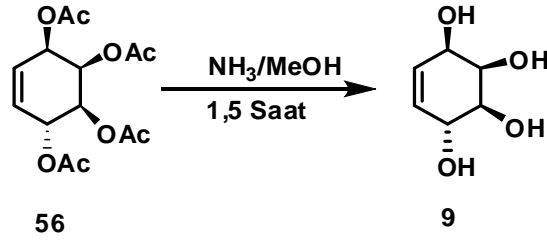
3.6. Konduritol C tetraasetat (56)’nın sentezi

Dibrom tetraasetat **55**’in debrominasyonu konduritol C tetraasetat (**56**)’yi vereceği düşünüldü. Bu amaçla için dibrom tetraasetat **55** DMSO’da çözülüp 95°C ’ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta Zn ve katalitik miktarda I_2 ilave edilip 12 saat karıştırıldı. Daha sonra su ilavesi ve organik fazın eterle ekstraksiyonu sonucu konduritol C tetraasetat (**56**) %58 verimle elde edildi. Bileşğin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ Ek 5’te verilmiştir.



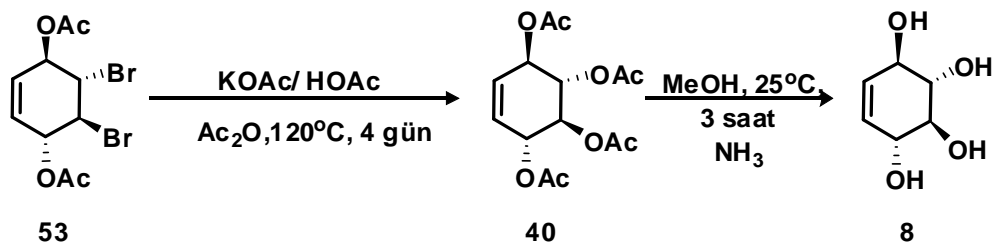
3.7. Konduritol C (9)’un sentezi

Konduritol C tetraasetat (**56**) metanol içinde amonyakla muamelesi sonucu konduritol C (**9**) elde edildi. Bu reaksiyonda oluşan asetamid uzaklaştırılarak ham ürün elde edilip etanolde kristallendirildi.



3.8. Konduritol B (8)'in sentezi

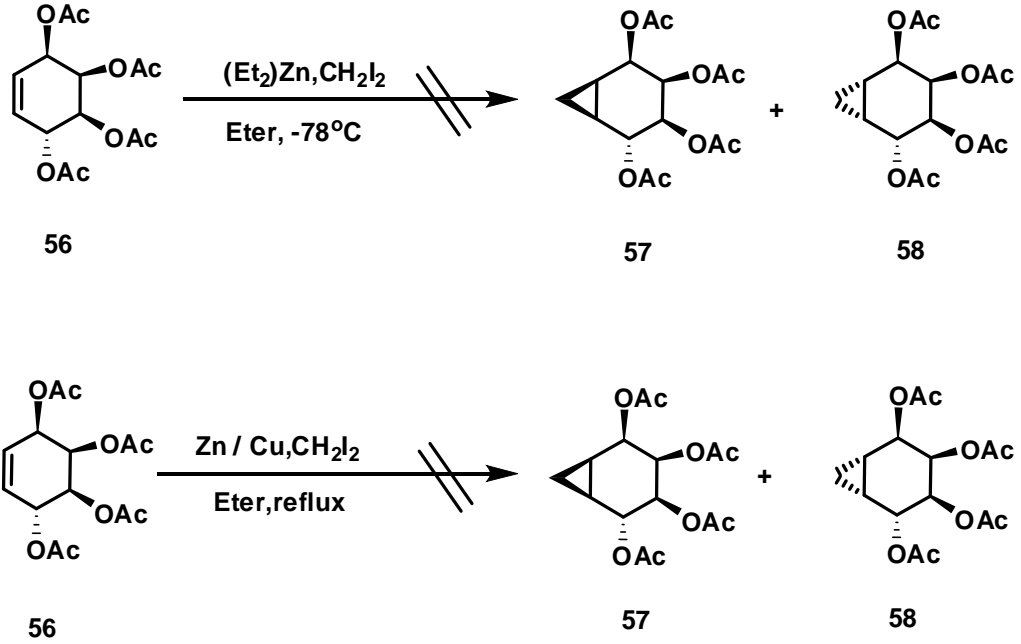
1,4-*trans*-diasetoksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (**53**) asetik asitte çözülerek reaksiyon ortamına asetik anhidrit ilave edildi. 5 ekivalent KOAc ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. İnce tabaka ile kontrol edilerek reaksiyonun 4 günde tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon karışımı su ve sodyum bikarbonat ile yıkandı. Eterle ekstrakte edilen organik faz %10'luk EtOAc/Hekzan'da süzülerek konduritol B tetraasetat **40** elde edildi. Bileşiğin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumları Ek 6'da verilmiştir. Konduritol B tetraasetat **40** metanol içinde amonyak ile muamele edilerek konduritol B (**8**) elde edildi. Bu reaksiyonda oluşan asetamit uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolde kristallendirilmek suretiyle elde edilen konduritol B (**8**) elde edildi. NMR verileri Ek.7'de verilmiştir.



3.9. Konduritol C tetraasetat (56)'nın Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu

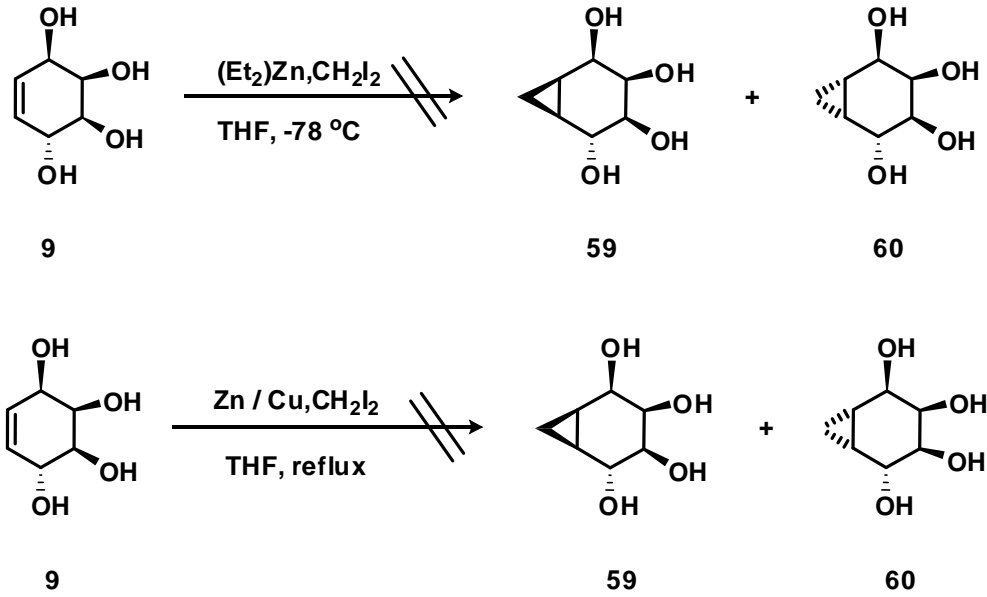
Konduritol tetraasetat (**56**)'nın öncelikle susuz eterli ortamda Simmons-Smith reaksiyonu denendi. Ancak herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Daha sonra bu reaksiyon çeşitli sıcaklıklarda ve değişik çözücülerde defalarca denendi fakat hiçbirinde

reaksiyonun gerçekleşmedi. Yine reaksiyonun başka bir varyasyonu olan dietil çinko iyodo metan ile reaksiyonu denendi ve herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Reaksiyonların gerçekleşmemesinin asetat gruplarının sterik etkisinden ileri geldiği düşünülmektedir.



3.10. Konduritol C (9)'un Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu

Ayrıca konduritol C (9)'un Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu üzerinde çalışıldı. Bu reaksiyonda, susuz THF içerisinde Zn iyodo metan ile reaksiyon denendi. Emin olmamakla beraber bir siklopropanın varlığı görülmektedir. Bu tür reaksiyonların apolar çözücülerde ve susuz ortamlarda yapılması gerekmektedir. THF, dioksan ve asetonitril gibi polar ve nem çekici çözücülerle çalışıldığı zaman mutlaka nem oluşmakta bu da dietil çinkoyu hidroliz etmektedir. Konduritol C (9) bir tetrol olduğu için çözünme problemi mevcuttur. Dolayısıyla reaksiyonun gerçekleşmediği belirtildi.

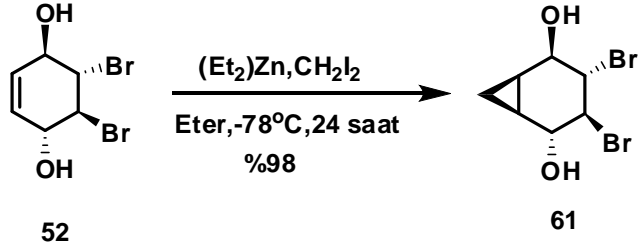


Değişik şartlarda (sıcaklık ve çözücü seçimi) bu reaksiyon tekrar tekrar denendi. Yine Simmons-Smith reaksiyonunun başka bir varyasyonu olan dietil çinko, iyodo metan ile siklopropanasyon reaksiyonu denendi ve herhangi bir tepkime gözlenmedi. Bunun üzerine hedefe ulaşmak için gösterildiği gibi, halkaya önce bir siklopropan takmak ve daha sonra gerekli olan diğer reaksiyonları yaparak nihai bileşiğe ulaşmak için alternatif bir yola gidildi.

3.11. 4-*trans*-dihidroksi-2,3-dibromo-5-sikloheksen (61)'in Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu

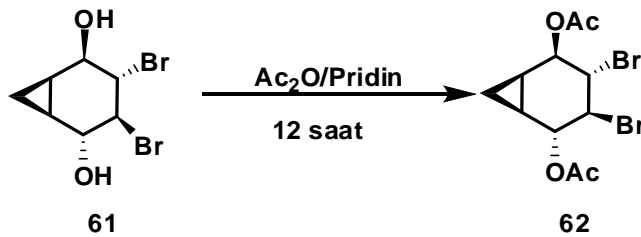
Trans-diol **52** dietil eterde çözülerek azot atmosferi altında -78°C 'ye soğutuldu. Reaksiyon ortamına önce dietil çinko daha sonra da yavaş yavaş iyodo metan 15 dakikada ilave edildi. Bu sıcaklıkta reaksiyon karışımı 1 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karışımı 24 saat daha karıştırıldı. Karışıma %10'luk H_2SO_4 ilave edilerek 3x100 ml etil asetat ile yıkandı. Daha sonra NaHCO_3 ile nötralize edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %98 verimle tek ürün **61** elde edildi. Molekülün $^1\text{H-NMR}$ $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Ek 8'de verilmiştir. Spektrumda $\delta=0.34-0.67$ ppm arasında siklopropan halkasının uç protonlarından biri multiyet ve diğeri ise dubletin tripleti (dt) vererek rezonans

olmuşlardır. Diğer siklopropan protonları ise $\delta=1.24-1.41$ ppm arasında dubletin dubletin dubleti (ddd) ve dubletin tripleti (dt) vererek rezonans olmuştur. Alkoksi ve broma bağlı olan protonların sinyali ise $\delta=3.8-4.3$ ppm arasında görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu ile molekül uyum içindedir.



3.12. 3,4-dibrombisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diasetat (62)'nin sentezi

Oluşan siklopropan *trans* diol **61**'in daha ileri reaksiyonlar ve çözünürlük problemi için hidroksi gruplarının korunması amacıyla asetat türevine dönüştürmek için 0°C 'de piridin içerisinde çözüldü ve asetik anhidrit ilave edilerek 12 saat karıştırıldı. Karışım buzlu HCl içine dökülerek eter ile ekstrakte edilip kurutuldu. Eterin uçurulması ve ham ürünün eter/hekzan (2:1) ile kristallendirilmesi suretiyle %70 verimle *trans* diasetat siklopropan **62** elde edildi

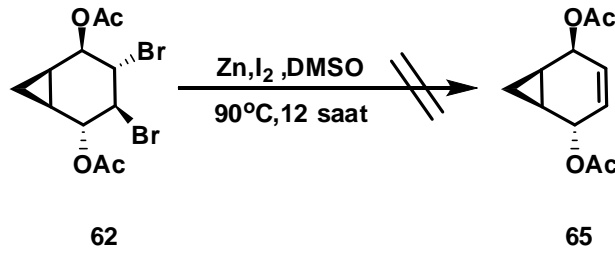


Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Ek 9'da verilmiştir. Analizinde karakteristik siklopropan protonları $\delta=0.5-1.5$ ppm'de rezonans olurken, bromun bağlı olduğu karbondaki protonlar ise $\delta=3.8-4.1$ ppm arasında iki tane dubletin dubleti (dd) vermektedir. Asetoksi protonları da $\delta=5.15-5.55$ ppm'de ayrı ayrı iki tane dubletin

dubleti (dd) vererek rezonans olmuşlardır. ^{13}C -NMR spektrumunun analizinde beklenen sinyallerin molekül ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

3.13. 3,4-dibrombisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diasetat (62)'nin çinko ile elimünasyonu

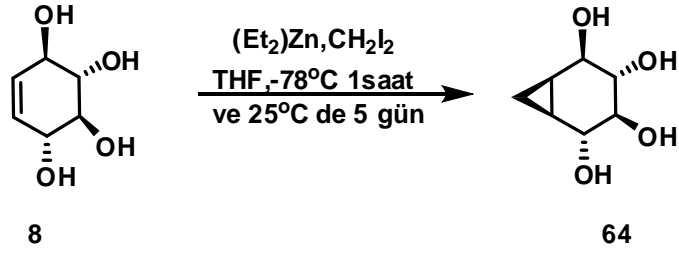
Dibrom tetraasetat **62**'nin debrominasyonu diasetat **65**'i vermesi beklenir. Bunun için dibrom diasetat DMSO'da çözülüp 95°C 'ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta Zn ve katalitik miktarda I_2 ilave edilip 12 saat karıştırıldı. Daha sonra su ilavesi ve organik fazın eterle ekstraksiyonu sonunda beklenen ürün yerine aromatik yapı belirlendi.



3.14. Konduritol B (8)'in Simmons-Smith reaksiyonu ile siklopropanasyonu

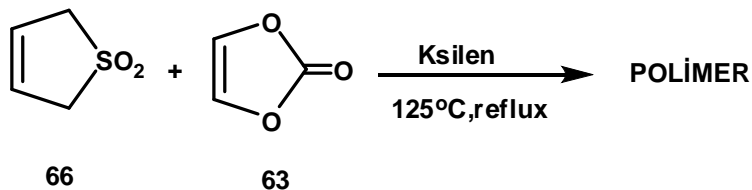
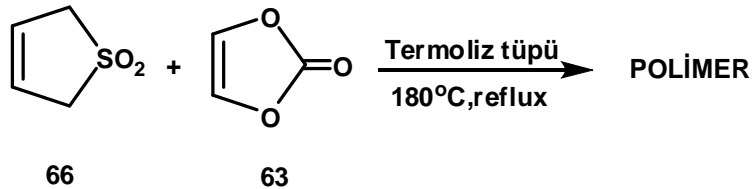
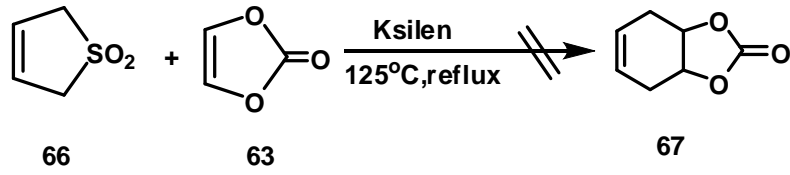
Şartlar değiştirilerek (zaman, çözücü sıcaklık) konduritol B (**8**) dietil eter ve THF karışımında çözülerek azot atmosferi altında -78°C 'ye soğutuldu. Reaksiyon ortamına önce dietil çinko verildi. Sonra da iyodo metan 30 dakikada ilave edildi. Bu sıcaklıkta reaksiyon 1 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon 5 gün devam etti. Karışıma %10'luk H_2SO_4 ilave edilerek 3x100 ml etil asetat ile yıkandı. Daha sonra NaHCO_3 ile nötralize edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulurken çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %10 verimle **64** olarak tahmin ettiğimiz ürün elde edildi. Molekülün ^1H -NMR spektrumu Ek 17'de verilmiştir. $\delta = 0.35\text{-}1.45$ ppm arasında siklopropan halkasına ait 4 proton multiyet vererek rezonans olmuşlardır. Alkoksiprotonların sinyali ise yaklaşık olarak $\delta = 2,85\text{-}3,50$ ppm arasında multiyet olarak görülmektedir. Oluşan **64** nolu bileşiğin karakterizasyonunu tanımak ve çözünürlüğünü artırmak için piridin asetik anhidrit ile asetatlanmasına çalışıldı fakat madde

polimerleştigi için bu yoldan vazgeçildi. Yine koruma yöntemlerinden biri olan piridin ve p-nitrobenzoil klorür ile de alkol grupları korumaya çalışıldı. Fakat madde yine polimerleşti. Bu yüzden diğer dâta lar alınamadı.



3.15. 3a,7a-dihidrobenzo[d][1,3]diokzol-2-on (67)'nin sentezi

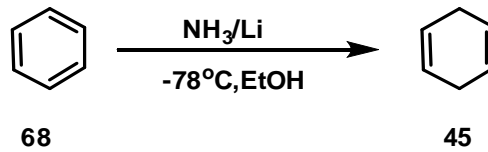
S\u00fclfolen (66) ve vinilen karbonat (63)'\u00fcn [2+4] Diels-Alder katılma reaksiyonuna g\u00f6re 67 nolu bileşiğ in oluşması gerekir. Fakat b\u00fct\u00fcn şartları denememize rağmen reaksiyonlar sonunda polimerik \u00fcr\u00fcnler elde edildi. Bu reaksiyonda dienofil olan vinilen karbonatın iyi bir diyenofil olmamasından kaynaklanmaktadır. Vinilen karbonatın yerine maleik anhidrit alındığı zaman reaksiyon y\u00fcksek bir verimle oluşmaktadır.



Reaksiyonun gerçekleşmeyince bu ürünü farklı yoldan elde etmeye çalıştık.

3.16. 1,4-sikloheksadien (45)'nin sentezi

Monosiklik ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve türevlerinin indirgenmesi için en etkili ve verimi yüksek olan reaksiyon Birch indirgenmedir. Bu reaksiyonda önce sıvı amonyak içinde bir metal çözeltisi (genellikle Li, K, Na) hazırlanır. İndirgenecek aromatik bileşik bu çözeltiliye bir proton sağlayıcı bileşikle beraber (genelde ROH) ilave edilir. Bu çalışmada sentezi hedeflenen konduritol F için çıkış maddesi olarak 1,4-sikloheksadien (45) kullanıldı. 1,4-sikloheksadien (45) bileşiği benzen (68)'in Birch edilmesiyle oluşturuldu. -78°C 'de sıvı NH_3 içinde Li çözüldü. Reaksiyona girmeyen Li fazlası su ile hidroliz edildi. Oluşan üründen THF'yi uzaklaştırmak için su ile ekstrakte edildi. Böylece %87 verimle 1,4-sikloheksadien sentezlendi (Altundas *et al.* 2005)

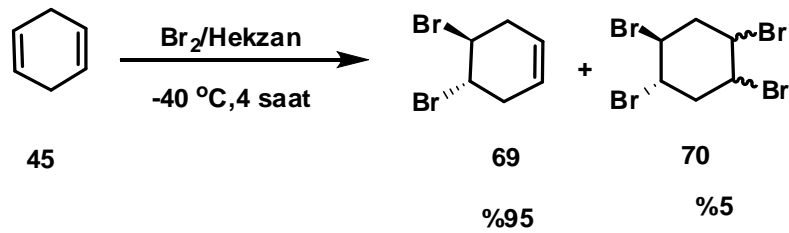


1,4-sikloheksadien'in spektrum verileri Ek10'da verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4 olefinik proton $\delta=5.69$ ppm'de 4 metilenik proton ise $\delta=2.67$ ppm'de singlet vererek rezonans olmaktadır.

3.17. 1,2-dibromo-4-siklohekzen (69)'un sentezi

1,4-sikloheksadien çift bağlarından yalnız birisine Br_2 katılmasıyla 1,2-dibromo-4-siklohekzen (69) elde edildi. Ancak her iki çift bağın reaktivitesi birbirine eşit olduğundan reaksiyonu seçici kılmak için literatürdeki benzer çalışmalardaki gibi bromlama reaksiyonu -80°C 'de kloroform içinde gerçekleştirilmiştir (Wibaut and Haak

1948). Bu çalışmada reaksiyon -40°C 'de hekzan içerisinde yapılarak literatürdeki verime (%95) ulaşıldı. Literatürde oluşan **69** ve **70**'i ayırmak için distilasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu çalışmada ise uygulanan yöntemde oluşan tetrabromür **70** hekzanda çözünmediği için filtrasyon yöntemi ile ayrıldı. 1,2-dibromo-4-siklohekzen (**69**) oda sıcaklığında hekzanda çözünmektedir. Çözültiden hekzanın uzaklaştırılmasıyla **69** elde edildi.



1,2-dibromo-4-siklohekzen (**69**)'un spektrumları Ek 11'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda olefinik protonlar $\delta=5.66$ ppm'de geniş singlet vermektedir. Bromların bağlı olduğu $-\text{CH}$ protonları $\delta =4.52$ ppm'de rezonans olurken metilenik protonlarına ait olan AB sistemi $\delta =2.60-3.20$ ppm'de gözlenmektedir. Metilenik protonların AB sistemi oluşturma nedeni iki protonun birinin Br ile aynı yönlü, diğerinin ise farklı yönlü olmasıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ ile de uyumlu olduğu gözlenmiştir

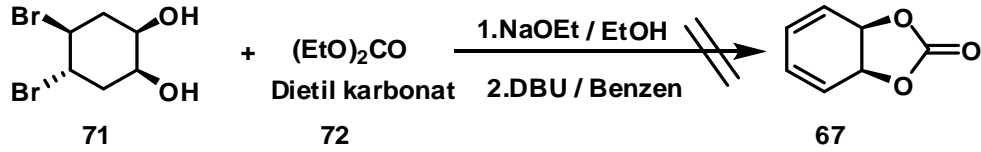
3.18. 4,5-dibromo-1,2-siklohekzen-*cis*-diol (**71**)'in sentezi

Alkenlerden *cis*-diol elde etmek için uygulanan yöntemlerin başında OsO_4 ve KMnO_4 gelir. Bu çalışmada ise reaksiyon OsO_4 ile gerçekleştirildi. 1,2-dibromo-4-siklohekzen (**69**) OsO_4 oksidasyonu ile 4,5-dibromo 1,2-siklohekzen *cis*-diol (**95**)'e dönüştürüldü. 4,5 dibromo 1,2-siklohekzen (**69**) aseton içinde çözüldü Tuz-buz ortamında soğutulan reaksiyon kabına NMO'un sulu çözeltisi ilave edildi. Biraz karıştırıldıktan sonra %1'lik OsO_4 katalitik miktarda verildi. 2 gün sonra reaksiyon bitip su ekstrakte edildi. %10 EtOAc/hekzan kolonundan madde süzülerek *cis* diol %85 verimle elde edildi. *cis*-diol **71**'in spektrumları Ek 12'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=3.5-4.5$ ppm'de, alkolsi ve bromu bağlı $-\text{CH}$ protonları $\delta=2.20-4.05$ ppm'de multiyet vererek rezonans

olmuşlardır. AB sistemine ait metilenik protonlar ise $\delta=1.20-2.90$ ppm'de rezonans olmuşlardır.

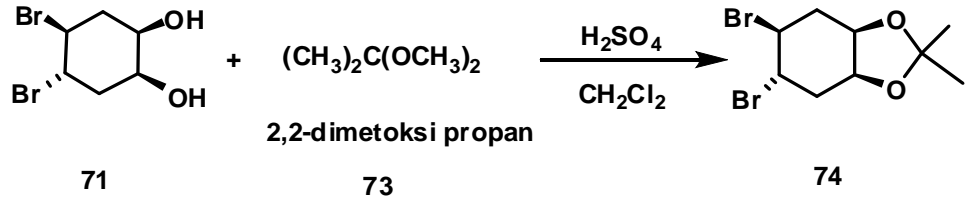


4,5-dibromo-1,2-sikloheksancis-diol (**71**) etanolde çözülerek ortama dietil karbonat ve daha sonra NaOEt eklendi. Herhangi bir tepkime gözlenmedi. Hidroksi gruplarını dietil karbonat ile tepkimeye sokmak için sodyum metoksi ve sodyum hidrür gibi bazlarla reaksiyon denendi fakat herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Bunun üzerine farklı bir koruma yöntemi denenerek reaksiyonlar yapıldı.



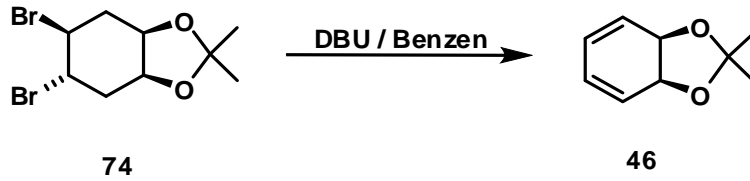
3.19. Ketalizasyon ile 74 nolu bileşiğin sentezi

4,5-dibromo-1,2-sikloheksan *cis*-diol (**71**) metilen klorürde çözündü. Sülfürik asit katalizörlüğünde 2,2-dimetoksi propan (**73**) ile muamele edilerek ilgili ketal **74**'e dönüştürüldü. Asidin nötralizasyonu ve çözücünün uçurulmasıyla %70 verimle saf ketal **74** elde edildi. Ketal'in spektrumları Ek 13'te verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=3.9-4.80$ ppm arasında brom ve oksijenin bağlı olduğu 4-CH protonuna ait olan multipllet görülmektedir. Metilenik protonlarına ait olan iki tane AB sistemi $\delta=1.90-2.95$ ppm arasında görülmektedir. $\delta=1.25-1.45$ ppm'de ise görülen iki singlet metil protonlarına aittir.



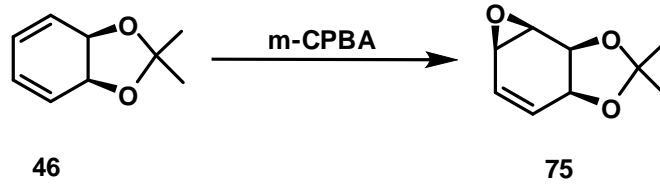
3.20. Ketal 74'ün 1,8-diazobisiklo[5.4.0] undek-7-en (DBU) ile eliminasyonu

Ketal **74** benzen içinde çözünüp DBU ilavesi ile 10 saat refluks edilerek sikloheksadien ketal **46** elde edildi. Reaksiyon karışımı NaHCO_3 ile yıkanıp Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Benzenin uzaklaştırılmasıyla saf **46** %60 verimle elde edildi. Sikloheksadien ketal **46**'nın spektrumları Ek 14'de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4 olefinik proton $\delta=5.80$ ppm'de AA'BB' sistemi vermektedir. A ve B protonlarının kimyasal kayma değerleri birbirine yakın olduklarından dolayı pikler çakışarak geniş bir singlet vermektedir. Oksijen atomuna komşu-CH protonları ise $\delta=1.25$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.



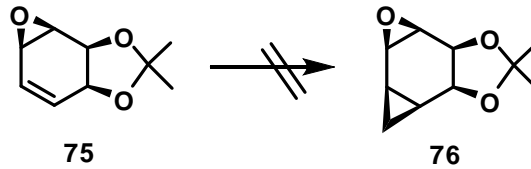
3.21. Dien ketalin epoksidasyonu ile 75 nolu bileşiğin sentezi

Ketal **46** nolu bileşiğin metilen klorürde çözünüp içine Na_2CO_3 katılmaktadır. Daha sonra da m-CPBA ilave edilip 6 saat karıştıktan sonra oluşan heterojen karışım süzülmemektedir. Reaksiyonu sonucu ilgili epoksit bileşiği %60 verimle elde edildi.



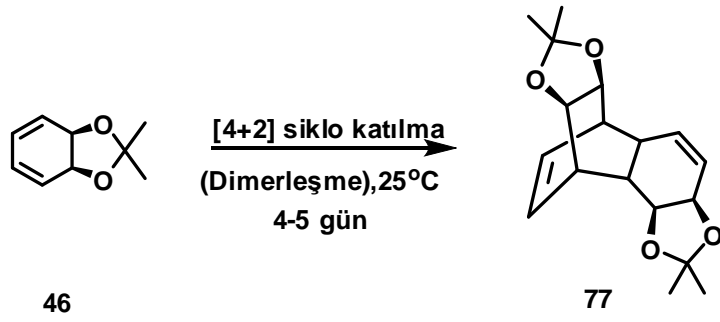
3.22. Siklopropanasyonla 76 nolu bileşiğin sentezi

75 nolu bileşiğin eter içinde dietil çinko iyodo metan ile reaksiyonu denendi ve herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Reaksiyon değişik şartlarda denenmesine rağmen herhangi bir değişiklik oluşmadı. Yani istenen nihai ürün elde edilemedi.



3.23. Dien ketal dimer 77'in sentezi

Oluşan diketal dien **46** nolu bileşik oda sıcaklığında (4-5 gün) bekletildiği zaman dimerleşerek saf **77** nolu bileşiğe dönüştüğü gözlemlendi. Bu dönüşümü açıklamak için **46** nolu bileşik ışık ve ısı ile çeşitli denemelere tabi tutuldu fakat reaksiyonun hızında ve ürün miktarında herhangi bir değişiklik olmadı. Sonuç olarak **46** bileşiği oda sıcaklığında 4-5 gün bekletildiğinde dimer ürününün oluştuğu gözlemlendi. Buzdolabında ise dimerleşme daha yavaş gerçekleşti (10-15 gün). Bu bileşik literatürde rastlanmayan yeni bir molekül olup baralen sistemi içermektedir. Bileşiğin spektrumları Ek 16'da verilmiştir. ¹H-NMR spektrumunda olefinik protonlarına ait 4 proton $\delta=5.32-6.20$ ppm'de, oksijenlerin bağlı olduğu C-H köprübaşı protonlarının ise $\delta=4.22-4.35$ ppm'de multipler verdiği, C-H protonların ise $\delta=2.25-2.85$ ppm arasında rezonans olduğu belirlendi. Geriye kalan 4 tane metil protonu ise $\delta=1.28-1.36$ ppm'de singlet vererek rezonans olduğu gözlemlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda ise beklenen 17 karbon sinyal gözlenmekte olup yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma iŐlemleri literatürde açıklanan Şekilde yapıldı (Armarego 1646).

4.2. Kromotografik ayrımlar

4.2.1. Kolon kromotografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromotografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR spektrumları

¹H-NMR Bruker 400 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz spektrometre

4.3.2. ¹³C-NMR spektrumları

¹³C-NMR Varian 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR spektrumu

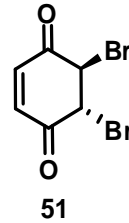
Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Elementel analiz

Leco CHNS-932 (Michigan, USA).

4.4. Deneysel

4.4.1. 5,6-dibromo-2-siklohekzen-1,4-dion (51)



25 g (0.231 mol) **50** nolu bileşik 1 litre metilen klorür'de çözüldü. Çözelti 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 37.5 g (0.23 mol) Br₂'nin 100 mL metilen klorür'deki çözeltisi 1 saat süreyle damla damla ilave edilip karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra yarım saat karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 60.6 g (%97) 5,6-dibromo-2-siklohekzen-1,4-dion (**51**) elde edildi. Maddenin metilen klorür/hekzan (3:1) içinde kristallendirilmesiyle açık sarı renkli kristal elde edildi.

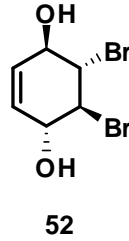
Erime Noktası: 76-78°C (Altanbach, 1978 74-76 °C)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.72 (s, 1H) , 4.80 (s, 1H).

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 187.2$ (karbonil karbonu), 136.4 (çift bağların bulunduğu karbon), 45.0 (bromun bağlı olduğu karbon).

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₆H₄Br₂O₂): % C, 26.9; % H, 1.5 Bulunan: % C, 26.92; % H, 1.48.

4.4.2. 1,4-*trans*-dihidroksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (52)



40 g (0.15 mol) **51** nolu bileşik 1 litre eterde çözülüp 0°C'ye soğutuldu. İçerisine yaklaşık 300 mL buz ilave edildi. Daha sonra 14.25 g (0.38 mol) NaBH₄ kısım kısım ilave edildi. Hidrojen gazı çıkışı bitinceye (yaklaşık 1 gün) kadar karıştırılmaya devam edildi. Eter fazı ayrılıp kalan su fazı da tekrar (3x75 mL) eterle ekstrakte edildikten sonra eter fazları birleştirilip Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 36 g (%88) **52** nolu bileşik elde edildi. Ürün EtOAc/hekzan (3:1)'da kristallendirilerek beyaz renkli bileşik elde edildi.

Erime Noktası: 92-94°C (Altanbach, 1978 94-96°C)

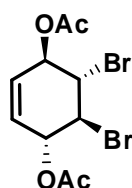
¹H -NMR (400 MHz, D₂O, ppm): $\delta = 5.67$ (s, 1H), 4.17 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, J=5.6 Hz), 4.45 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, J = 5.5Hz)

¹³C- NMR (100 MHz, D₂O, ppm): $\delta = 130.0$ (çift bağın bulunduğu karbon), 72.9 (hidroksillerin bulunduğu karbon), 59.3 (bromun bulunduğu karbon).

IR (KBr, cm⁻¹): 3466, 1689, 1285, 1013, 845, 645

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₆H₈Br₂O₂): % C, 26.5; % H, 2.97 Bulunan: % C, 26.4; % H, 2.95.

4.4.3. 1,4-*trans*-diasetoksi-2,3-dibromo-5-siklohekzen (53)



53

12 g (0.044 mol) **52** nolu bileşik 50 ml metilen klorür içinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon kabı 0°C'ye buz ile soğutuldu. Soğutma işlemi bittikten sonra 7.7 g (0.097 mol) piridin reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra karışıma 9.9 g (0.097 mol) asetik anhidrit konulup oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Karışım 50 mL buzlu HCl içerisine dökülüp (3x100 mL) etil asetat ile ekstrakte edildi. Etil asetat fazları birleştirilip Na₂CO₃'ün doygun çözeltisi ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzöldükten sonra etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. 11 g (%70) **53** nolu bileşik elde edildi. EtOAc/hekzan (3:1) içerisinde kristallendirilerek beyaz renkli bileşik elde edildi.

Erime Noktası: 88-90°C (Gal, 1987 91-92°C)

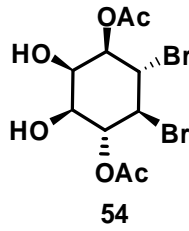
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 5.77 ppm (m, =CH, 2H), 5.70 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, 1H), 4.29 ppm (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, 2H), 2.17 (s, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 169.6 (karbonil karbonu), 128.2 (çift bağın bulunduğu karbon), 73.3 (oksijenin bağlı olduğu karbon), 52.7 (bromun bulunduğu karbon), 20.7 (metilen karbon).

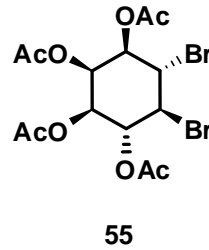
IR (KBr, cm^{-1}): 2980, 1750, 1370, 1215, 1120, 1030.

Elementel Analiz: Hesaplanan: ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4$): % C, 33.74; % H, 3.4 Bulunan: % C, 33.70; % H, 3.2.

4.4.4. 1,2-dibromo-3,6-diasetoksi-4,5-dihidroksi sikloheksan (55)



15 g (0.042 mol) **54** nolu bileşik 350 mL %95'lik etil alkolde çözüldü ve -5°C 'ye soğutuldu. Çözelti mekanik karıştırıcı ile çok hızlı şekilde karıştırılırken 12 g (0.077 mol) KMnO_4 ve 9.3 g (0.077 mol) MgSO_4 'ün sudaki çözeltisi 5 saat süreyle ilave edildi. Sıcaklık -15°C 'ye düşürülüp 12 saat ilave karıştırıldıktan sonra katı ürün süzüldü. Çözeltideki su ve alkol 50 mL kalıncaya kadar evaporatörde buharlaştırıldı. Organik kısım (3x100 mL) etil asetatla ekstrakte edildi. Etil asetat fazları birleştirilip Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Etil asetatın evaporatörde uzaklaştırılmasıyla 9 g (%55) **54** nolu bileşik elde edildi.



9 g (0.023 mol) **54** nolu bileşik, 40 ml metilen klorür içinde çözüldü. Daha sonra reaksiyon kabı 0°C 'ye buz ile soğutuldu. Soğutma işlemi bittikten sonra 4 g (0.056 mol) piridin reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra karışıma 5.7 g (0.056 mol) asetik

anhidrit konulup oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Karışım 40 mL buzlu HCl içerisine dökülüp (3x75 mL) etil asetat ile ekstrakte edildi. Etil asetat fazları birleştirilip Na₂CO₃'ün doygun sulu çözeltisi ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzildükten sonra etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. 8.4 g (%77) **55** nolu bileşik elde edildi. EtOAc/hekzan (1/3) karışımından kristallendirilerek beyaz renkli kristal elde edildi.

Erime Noktası: 138-140°C

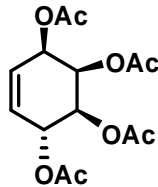
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.56 (m, 2H), 5.16, (dd,1H),5.03 (dd,1H), 4.32,(dd,1H), 4,05 (dd,1H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s, 3H), 2,08(s, 3H), 2,08 (s, 3H)

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =169.2 ve 168.6 (karbonil karbonları), 68.7 ve 52.9 (oksijenin bağlı olduğu karbonlar), 51.2 (bromun bağlı olduğu karbonlar), 20.6 ve 20.4.(metilen karbonlar)

IR (KBr, cm⁻¹): 2645, 1755, 1430, 1365, 1226, 1055, 920.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₄H₁₈Br₂O₈): % C, 35.47; % H, 3.8 Bulunan: % C, 35.45; % H, 3.7.

4.4.5. Tetraasetoksi-5-siklohekzen (56)



56

8 g (16.9 mmol) **55** nolu bileşik 20 mL DMSO'da çözülüp içine 1.3 g (20 mmol) Zn tozu eklenip 95°C'ye ısıtıldı. Bu sıcaklıkta içerisine katalitik miktarda I₂ eklenip 12 saat

karıştırıldı. Oda sıcaklığında karışım suya dökülüp (2x50 mL) eter ile ekstrakte edildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzildükten sonra evaporatörde eter uçuruldu. Diklorometan/hekzanda (3:1) kristallendirilmek suretiyle 3.1 g (%58) **56** nolu beyaz renkli bileşik elde edildi.

Erime Noktası: 90-92°C (McCasland, 1955 91°C)

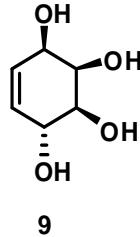
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.71 (m, 5H), 5.21 (d, 1H), 2,13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04(s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 170.5 ve 170.0 (karbonil karbonları), 127.5 ve 127.0 (çift bağ karbonları), 70.5, 69.7, 69.4 ve 67.8 (oksijenin bağlı olduğu karbonlar), 20.9 ve 20.7 (metilenik karbonlar).

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₄H₁₈O₈): % C, 53.5; % H, 5.77 Bulunan: % C, 52.53; % H, 5.5.

IR (KBr, cm⁻¹):2900, 1750, 1430, 1230, 1040.

4.4.6. Konduritol C (9)



5 g (0.016 mol) **56** nolu bileşik 150 mL mutlak metanolde çözüldü. 1.5 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Metanol ve reaksiyon sonucu oluşan aset amid evaporatörde uzaklaştırıldı. 1.87 g (%80) **9** nolu madde elde edildi.

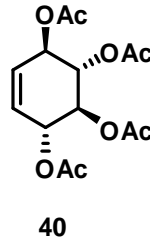
Erime Noktası: 150-152⁰C (McCasland, 1955 151-152 °C)

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.61 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.54 (m, 1H) .

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 130.8, 130.0, 76.1, 73.09, 70.6, 69.4.

IR (KBr, cm⁻¹):3440 ve 2640 (çift bağ karbonları), 1410, 1050, 1020 ve 840 (alkoksinin bağlı olduğu karbonlar).

4.4.7. Konduritol B tetrasasetat (40)



6 gr (0.017 mol) **53** nolu bileşik, 30 mL asetik asit içerisinde çözülerek içerisine 8.33 gr (0.085 mol) KOAc ve 15 mL Ac₂O edilip 12⁰C'de 4 gün reflüks edildi. Oda sıcaklığına getirilen çözelti önce su daha sonra Na₂CO₃ çözeltisi ile yıkanıp etil asetat ortamında ekstrakte edildi. Sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzöldükten sonra etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. 4.9 g (%92) **40** nolu bileşik elde edildi. EtOAc/hekzan (2:1)'da kristallendirilerek beyaz renkli madde elde edildi.

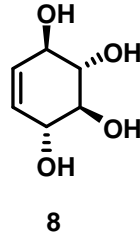
Erime Noktası: 63-65⁰C (Woorstad and Gal, 1978 64 °C)

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.69 (s, 1H), 5.57 (dd, 1H, J = 2.5 Hz, J = 5.3 Hz), 5.31 (dd, 1H, J = 2.3Hz, J = 5.2 Hz), 2.04 (s, 1H), 2.02 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=170.4 ve 170.0 (karbonil karbonları), 127.6 (çift bağ karbonları), 71.6 ve 71.5 (oksijenin bağlı olduğu karbonlar), 21.0 ve 20.7 (metilen karbonları).

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₄H₁₈O₈): % C, 53.5; % H, 5.77 Bulunan: % C, 52.53; % H, 5.5.

4.4.8. Konduritol B (8)



2 g (6.36 mmol) **40** nolu bileşik 20 mL mutlak metanolde çözüldü. 1,5 saat kuru NH₃ gazı geçirildi. Metanol ve reaksiyon sonucu oluşan aset amid evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.79 g (%85) **8** nolu bileşik elde edildi. Ham ürünün mutlak etanolde kristallendirilmesiyle beyaz renkli bileşik elde edildi.

Erime Noktası: 188-190°C (Woorstad and Gal, 1978 190-191°C)

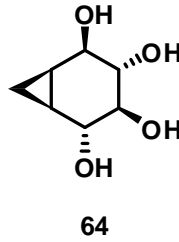
¹H -NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ=5.54 (s, 1H), 4.10 (dd, 1H, J=2.4Hz, J=5.4Hz), 3.38 (dd, 1H, J=2.4Hz, J=5.4Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ=129.3 (çift bağ karbonları), 75.7 ve 72.1 (alkoksilerin bağlı olduğu karbonlar)

IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 2096, 1639, 1370, 1220, 1035, 714

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₄H₁₈O₈): % C, 53.5; % H, 5.77 Bulunan: % C, 52.53; % H, 5.5.

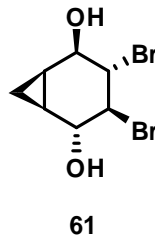
4.4.9. Bisiklo[4.1.0]heptan-2,3,4,5-tetrol (64)



1.5g (10.2 mmol) konduritol B, 250 mL dietileter içerisinde azot atmosferinde çözüldü. -95°C'de iyice soğutulduktan sonra 65 mL dietil çinko, 15 dakikada ilave edildi. Soğutma işlemine devam edilip 8 mL iyodo metan yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilip 5 gün boyunca karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra 25 mL (%10'luk) sülfürik asitle nötrleştirildi. Çözelti doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı ve 163 mg (%10) düşük bir verimle nihai ürün olarak düşündüğümüz bisiklo[4.1.0]heptan-2,3,4,5-tetrol (64) elde edildi. Daha ileri konfügrasyon bozunduğu için henüz yapılamadı.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.35-1.45 (m, 4H, siklopropan) , 3.95-2.80 (m, 4H).

4.4.10. 3,4-dibrom bisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diol (61)

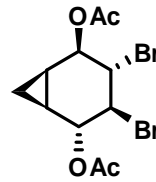


1 g (3.67 mmol) **52** nolu bileşik 350 mL dietileter içerisinde azot atmosferinde çözüldü. -95°C'de iyice soğutulduktan sonra 50 mL dietil çinko 15 dakikada ilave edildi. Soğutma işlemine devam edilip, 6 mL metilen iyodür yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilip iki gün boyunca karıştırıldı. Daha sonra 25 mL (%10'luk) sülfürik asitle nötrleştirildi. Çözelti doymun sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı ve 1.03 g (%98) **61** nolu bileşik elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, D₂O , ppm): δ = 4.35 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 1.41 (ddd, 1H, J = 6.0 Hz, J = 8.6 Hz, J = 17.4 Hz), 1.24 (dt, 1H, J = 5.9 Hz, J = 8.9 Hz), 0.67 (dt, 1H, J = 6.0 Hz, J = 9.1Hz), 0.34 (m, 1H).

¹³C -NMR (100 MHz, D₂O , ppm): δ = 74.7 ve 73.3 (alkoksinin bağlı olduğu karbonlar), 61.5 ve 58.1 (bromun bağlı olduğu karbonlar), 19.3, 8.6 ve 6.0 (siklopropanın bağlı olduğu karbonlar).

4.4.11. 3,4-dibrom bisiklo[4.1.0]heptan-1,5-diasetat (**62**)



62

1 g (3.5 mmol) **61** nolu bileşik 10 mL piridin içerisinde çözülerek içerisinde 5 mL asetik anhidrit ilave edilip oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Karışım 50 mL buzlu HCl içerisinde dökülüp (3x50 ml) eter ile ekstrakte edildi. Eter fazları birleştirilip Na₂CO₃ ve su ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzülükten sonra çözücü uzaklaştırıldı. Eter/hekzan (3:1)'da karışımından kristallendirildi. 0.9 g (%70) dibromo siklopropan diasetat **62** elde edildi

Erime Noktası: 132-134°C

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.55 (dd, 1H, J = 5.7 Hz, J = 9.8 Hz), 5.16 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, J = 8.5 Hz), 4.08 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, J = 11.8 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 9.8 Hz, J = 11.8 Hz), 2.15 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.59 (m, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 170.2 ve 169.8 (karbonil karbonları), 75.3 ve 74.6 (oksijenin bağlı olduğu karbonlar), 54.9 ve 51.8 (oksijenin bağlı olduğu karbonlar), 21.16 ve 21.15 (bromun bağlı olduğu karbonlar), 18.3, 16.5 ve 6.8 (siklopropan karbonları).

4.4.12. 1,4-Sikloheksadien(45)



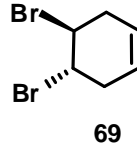
45

1,4-Sikloheksadien bilinen yeni yöntemle göre sentezlendi. 25 g (0.32 mol) benzen (**68**) alınarak iki boyunlu 500 ml'lik balona konuldu. İçerisine 66 g (0.88 mol) *t*-butanol ve destile 100 ml THF ilave edilip 0°C'ye soğutuldu. Balonun bir boynuna azot gazı diğerine amonyak gazı takılarak 5 dakika karıştıldı. Daha sonra içerisine 7 g (1 mol) Li parçalar halinde reaksiyon karışımına 5-10 dakika içinde ilave edildi. Li ilavesi bittikten sonra 5 saat reaksiyon karışmaya bırakıldı. Reaksiyon sonunda oluşan iki faz üzerine 0°C'de yavaş ve kontrollü bir şekilde su ilave edildi. Reaksiyona girmeyen Li metali hidroliz edildikten sonra reaksiyon karışımına 0°C soğukluğunda HCl ilave edildi. Organik faz ayrılıp doygun NaHCO₃ çözeltisi ile bir defa, iki defa da su ile yıkandı. CaCl₂ ile kurutulan organik fazdan 22.3 g (%87) **45** nolu bileşik elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.69 (s,1H), 2.67 (s,1H)

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =124.5 (çift bağ karbonları), 25.9 (metil karbonları)

4.4.13. 1,2-dibromo-4-siklohekzen (69)



15 g (0.19 mol) **45** nolu bileşik 500 ml balonda 150 ml Hekzan ile çözüldü. Reaksiyon ortamı sıvı azot ile soğutuldu ve 30 g (0.19 mol) Br₂ 4 saat boyunca damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oluşan beyaz çökeleği süzgeç kağıdından geçirilip oluşan **70** nolu bileşik uzaklaştırıldı. Çözeltideki hekzan evaporörde uzaklaştırıldı. 43 g (%95) **69** nolu bileşik elde edildi. EtOAc/hekzan (3:1)'da kristalendirilerek beyaz renkli bileşik elde edildi.

Erime Noktası: 42-44°C

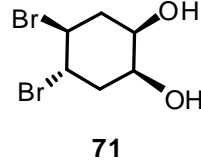
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 5.66 (s,2H), 4.52 (s,2H), 3.2-2.1(m,4H metilenik)

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =122.1 (çift bağ karbonları), 48.5 (bromun bağlı olduğu karbonlar), 31.0 (metilen karbonları)

IR (KBr, cm⁻¹):2086, 1638, 1418, 1208, 978, 659.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₆H₈Br₂): % C, 30.0; % H,3.36, Bulunan: % C, 30.1; % H, 3.28.

4.4.14. 4,5-dibromo-1,2-sikloheksan-*cis*-diol (**71**)



4 g (0.017 mol) **69** nolu bileşik 100 ml'lık reaksiyon kabına alınıp 30 ml aseton içinde çözüldü. Reaksiyon kabı dışarıdan 0°C'ye soğutuldu. Çözelti iyice soğutulduktan sonra 2.3 g (0.017 mol) MNO yaklaşık 2 ml suda çözünüp reaksiyon ortamına ilave edildi. Oluşan çözelti 5-10 dakika karıştırıldıktan sonra 0,2 ml %1'lik OsO₄ (aseton içindeki çözeltisi) ilave edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve 2 gün sonra reaksiyon bitirildi Aseton evapatörle uzaklaştırıldı ve su etil asetat ile ekstrakte edildi. %15 EtOAc/heksan kolonundan süzülüp 3.96 g (%85) **71** nolu bileşik beyaz kristal halinde elde edildi.

Erime Noktası: 97-99°C (Sütbeyaz, 1988 100-101°C).

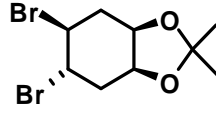
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 3.80-4.1 (m, 2H), 1.92-3.87(m,4H)

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ =70.3 (alkoksinin bağlı olduğu karbonlar), 68.4 (bromların bağlı olduğu karbonlar),. 51.2 (metilen karbonları)

IR (KBr, cm⁻¹):3400, 2086, 1634, 684

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₆H₁₀O₂Br₂): % C, 26.3; % H, 3.7 Bulunan: % C,26.4; % H.3.8

4.4.15. 7,9-*cis*-dioksa-3,4-*trans*-dibromo-8,8-dimetilbisiklo nonan (74)



74

8 g (0.029 mol) **71** nolu bileşik 100 ml'lik bir balonda 50 ml dikloro metan içinde çözüldü. 3.6 g (0.035 mol) 2,2-dimetoksi propan ilave edildi. Çözeltiye 1 damla H₂SO₄ ilave edilip 10 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 4 g BaCO₃ ilave edilip 10 dakika karıştırıldıktan sonra katı kısım süzüldü. Çözeltiden çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 6.4 g (%70) **74** nolu bileşik elde edildi.

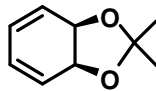
¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ =4.20-4.95 (m, 4H), 2.10-2.85 (m,4H), 2.35(s,3H), 2.10(s,3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =72.8 ,72.4 ,69.9, 51.9, 51.4, 49.2, 36.3, 34.8, 28.5,

IR (KBr, cm⁻¹):2985,2883, 1634, 1178, 1025, 982, 567.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₉H₁₄O₂Br₂): % C, 34.4; % H, 4.5 Bulunan: % C,34.3; % H.4.4

4.4.16. 7,9-*cis*-dioksa-8,8-dimetil-bisiklo [4.3.0^{1,6}] nona-2,4-dien (46)



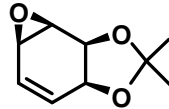
46

5 g (0.016 mol) **74** nolu bileşik 50 ml mutlak benzende çözüldü. 8 g (0.045 mol) 1,8-diazo-bisiklo[5.4.0] undek-7-en (DBU) ilave edilip geri soğutucu ile 10 saat refluks edildi. Oda sıcaklığında soğutulan karışımda oluşan katı önce süzüldü. Daha sonra doygun NaHSO₄ çözeltisi (3x25 ml) etil asetat ile yıkandı. Bir kere de su ile yıkanıp MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,46 g (%60) **46** nolu bileşik elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.10-5.80 (m, 4H), 5.52 (bs,2H), 1.64 (s,6H).

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =126.8, 123.9, 70.4, 24.9, 24.8.

4.4.17. Epoksi ketal **75**'in sentezi



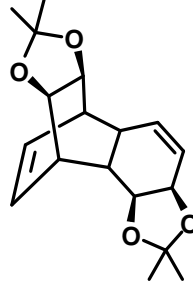
75

1.00 g (0.0066 mol) **46** nolu bileşik 35 ml metilen klorürde çözüldü. Reaksiyon karışımına 0.10 gr Na₂CO₃ ve 1.22 g (0.0065 mol) m-CPBA ilave edildi. İlave etme işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı süzgeç kağıdı ile süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. **75** nolu bileşikten 0.67 g (%60) elde edildi.

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=6.04 (ddd, 1H, J=1.4Hz, J=3.9Hz, J=10.1Hz), 5.79 (m, 1H), 4.76 (d, 1H, J=6.9Hz), 4.44 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H, J=1.9Hz, J=3.5Hz), 3.32 (t, 1H, J=3.8Hz), 1.39 (m, 1H)

¹³C- NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 132.29, 123.72, 71.08, 70.97, 49.43, 46.71, 28.02, 26.18, 129.06, 126.90, 108.84, 107.88, 107.89, 78.83, 77.86, 77.56, 76.92, 71.12, 41.22, 40.94, 34.55, 33.38, 31.15, 28.56, 27.07, 25.62,

4.4.18. Dien ketal dimer 77'nin sentezi



77

46 nolu bileşik %10'luk EtOAc/hekzan kolonundan süzöldükten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. 4-5 gün sonra beyaz kristaller oluşmaya başladı. ^1H -NMR'ına bakıldığında **46** nolu bileşikten tamamen farklı bir yapı olduğu belirlendi. ^{13}C -NMR ile yapının dimerleşerek **77** nolu bileşiğin oluştuğu gözlemlendi. Bu yapının farklı ortamlarda da olup olmadığını anlamak belirlemek amacıyla ortam şartları değiştirildi (ısı, ışık, vb). Yapılan denemelerde -5°C 'de de yapının az miktarda oluştuğu gözlemlendi. Ama oda sıcaklığında daha fazla dimer ürününün oluştuğufarkedildi..

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 5.98 (m, 1H), 5.59 (ddd, 1H, $J=1.4\text{Hz}$, $J=4.0\text{Hz}$, $J=10.3\text{Hz}$), 5.50 (m, 1H), 4.29 (ddd, 1H, $J=2.9\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, $J=15.2\text{Hz}$), 4.18 (m, 1H), 2.86 (tt, 1H, $J=3.7\text{Hz}$, $J=5.1\text{Hz}$), 2.35 (dtd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, $J=3.7\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$), 2.22 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 1.32 (dd, 1H, $J=10.2\text{Hz}$, $J=18.1\text{Hz}$).

^{13}C - NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=132.62$, 129.57,

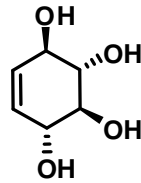
IR (KBr, cm^{-1}):3204, 2225, 1610, 650.

Elementel Analiz: Hesaplanan: ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$): % C, 71.0; % H, 7.95 Bulunan: % C,70.7; % H.7.64

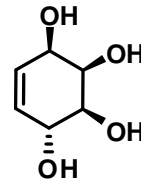
5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Konduritol ve türevlerinin enzim inhibitörü, antitümör, antilösemik ve antibiyotik aktiviteye sahip bitki metabolitleri olmalarının yanı sıra bu moleküllerin kanser, diabet gibi hastalıkların tedavisinde de önemli rol oynamaları bu tip bileşiklerin stereospesifik sentezinin önemini artırmaktadır. Bu sebeplerden ötürü konduritollerin siklopropanasyon reaksiyonlarını amaçladık. Böylece homokonduritol ve türevlerini sentezlemiş olacağız.

Öncelikli olarak konduritollerin sentezlenip daha sonra siklopropanasyon reaksiyonu denendi. Bunun için çıkış bileşiği olarak p-benzokinon (**50**) kullanılıp konduritol B (**8**) ve C (**9**) sentezlendi.

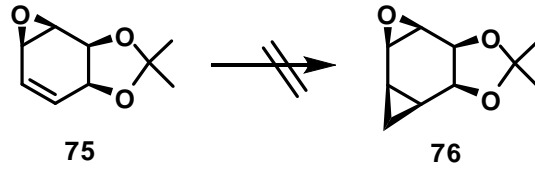


Konduritol B (**8**)

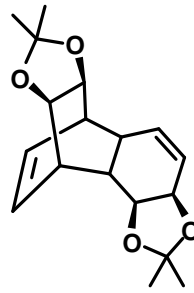


Konduritol C (**9**)

Daha sonra bu yapılarla siklopropanasyon reaksiyonu denendi. Yapılan çalışmalarda konduritol B (**8**)'in siklopropanasyonu gerçekleşirken, konduritol C (**9**)'un siklopropanasyonu ilgili yöntemlerle başarısız oldu.



Yapılan çalışmalarda **46** nolu eliminasyon ürününün kendi kendine hiçbir etki olmaksızın dimerleşmesiyle **77** nolu ürün oluşturulmuştur



77

Oluşan bileşik literatürde rastlanmayan yeni bir molekül olup baralen sistemi içermektedir. Çalışmanın bundan sonraki kısmında oluşan bu ürünün OsO_4 ve *m*-CPBA ile reaksiyonu daha sonra bu yapıların hidroliziyle *cis* ve *trans* alkollerin oluşması ve yapı analizlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adam, W., Balci, M., , **1980**. Total synthesis of (+/-)-fortamine and (+/-)-2-deoxyfortamine, Total synthesis of (+/-)-fortamine and (+/-)-2-deoxyfortamine. *Tetrahedron*, 36, 833.
- Altundas, A. , Menzek, A, Gultekin, DD. Karakaya, M., **2005**. Excellent and convenient procedures for reduction of benzene and its derivatives. *Turiskh Journal of chemisrty* 5, 513-518.
- Akbulut, N.,and Balci, M., **1988**. A New and Sterospecific synthesis of Cyclitols. *J.Org. Chem.*, 53, 3338.
- Aleksejczyk, R.A.,and Berchtold, G.A., **1985**. Benzen diol epoxides. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 2554.
- Anderson, C., Wallis, E. S., **1948**. Conduritols. *J. Am . Chem. Soc*, 70, 2931.
- Angyal, S.J., and Gilham, PT., **1955**. Cyclitols Part VIII. Elimination of Vicinal Sulphonyloxy groups by Iodide. *J. Chem. Soc.*, 375,16.
- Angyal, S.Y., Tate, M.E., Gero, S.D., **1961**. Cyclitols Part IX. Cyclohexyl Derivates of myo-inositol. *J. Chem. Soc.*, 28, 4166.
- Angyal, S. J., Odier, L., Tate, M. E., **1995**. A simpel synthesis of cis-inoitsol. *CarbohydratesRes.*,266, 143.
- Armarego, W.L.F., Perin, D.D., **1996**. Purification of Laboratory Chemicals.
- Altanbach, H.J., Stegelmeier, H., Vogel, E., **1978**. Einfache stereospezifische synthesen von antibenzoldioxid and antibenzoltrioxid. *Tetrahedron Lett.*, 36, 3288.
- Balci, M. **1981**.Bicyclic Endoperoxides and synthesis Applications. *Chem Rev.*, 81, 91, 108.
- Balci, M., Sutbeyaz, Y., Secen, H. **1990**. A New and Stereospecific synthesis of Conduritol F and Conduritol B. *Tetrahedron*, 46, 3715
- Billington, D. C., Perron-Sierra, F., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, **1994**. Total Synthesis of Novel Conduritol related-compounds capable of modulating insulin release Challal, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4, 2307.
- Billington, D. C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, B. , Challal, S. **1998**. In *Carbohydrate Mimics.-Concepts, and Methods*. Chapleur, Y. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 433.
- Brammer, L. E., Hudlicky, T. **1998**. Inositol synthesis: concise preparation of L-chiro-inositol and muco-inositol from a common intermediate. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 2011.
- Chung, S. K., Kwon, Y. U. **1999**. Synthesis of all possible regioisomers of scyllo-inositol phosphate. *Bio. Med. Chem. Lett.*, 9, 2135. Anderson, C., Wallis, E. S., **1948**. *J. Am . Chem. Soc*, 70, 2931.
- Criegee, R., Becher, P., **1957**. Darstellung Von Kondurit D Durch Dien synthese. *Chem. Ber.*, 90, 2516.
- Donaldson, W. A. **2001**. Supersonic combustion experiments with a cavity-based fuel injector *Tetrahedron* 57, 8589.
- Entwistle, D. A.; Hudlicky, T. **1995**. Synthesis of pseudosugars from microbial metabolites. *Tetrahedron Lett.*, 36, 2591

- Furukawa, J., Kawabata, N., Nishimura, J. **1968**. *Tetrahedron*, 24, 53. Gal, E. and Woorstad, P., **1978**. Synthesis of 5,6-epoxy-(1 α ,2 β ,4 β)-(+)-5-cyclohexane Conduritol B, J. Labelled. *Compd. Radiopharm.*, 24,293
- Gemal, A.L. and Luche, J.L. **1981**. Lanthanoids in Organic Synthesis, 6. The reduction of α -enones by sodiumborohydride in the presence of lanthanoid chlorides: Synthetic and mechanistic aspect, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 5454.
- Gültekin, M.S., Çelik, M., Balçı, M. **2004**. Cyclitols: Conduritol and related compounds. *Current Org. Chem.*, 8, 1159.
- Hudlicky, T., Luna, H., Price, J. D., Rulin, F. **1990**. Microbial oxidation of chloroaromatic in the enantiodivergent synthesis of pyrrolizidine alkaloids trihydroxyheliotridanes. *J. Org. Chem.*, 55, 4683.
- Isogai, A.; Sakuda, S.; Nakayama, J.; Watanabe, S.; Suzuki, S. **1987**. Structures of allosamidins, S novel insect chitinase inhibitors, produced by actinomycetes. *Agric. Biol. Chem.* 51, 2277.
- Ito, Y.; Fujii, S., Nakatuska, M., Kawamoto, F., Saegusa, **1961**. Efficient synthesis of (+/-)-, (+)-, and (-)-conduritol C via palladium(II)-catalyzed 1,4,-diacetoxylation in combination with enzymatic hydrolysis. *T. Org. Synth. Coll. Vol.* 6: 327.
- Kern, W., Fricke, W. **1939**. *Pharm. Zentralhalle*, 80, 349
- Kim, H. Y., Lurain, A. E., Garcia-Carcai, P., Carroll, P. J., Walsh, P. J. **2005**. Spectroscopic characterization of interstrand carbinolamine cross-links formed in the 5'-CpG-3' sequence by the acrolein-derived gamma-OH-1,N-2-propano-2'-deoxyguanosine DNA adduct. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 13138.
- Knapp, S., Ornof, R.M., Rodrigues, K.E., **1983**. Synthesis of Conduritol A from Benzoquinone using 9-[(Benzyloxy) methoxy] anthracene as a protecting and directing group. *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5494.
- Knapp, S., Sebastian, S. M., Ramonathan, H., **1983**. Total synthesis (+/-)-fortamine and (+/-)-2-deoxyfortamine. *J. Org. Chem.*, 48, 4786.
- Kuo, M. S., Zielinski, R. J., Cialdella, J. I., Marschke, C. K., Dupuis, M. J., Li, G. P., Kloosterman, D. A., Spilman, C. H., Marshall, V. P. J. **1995**. Discovery, isolation, structure elucidation, and biosynthesis of U-106305, A cholesteryl ester transfer protein inhibitor. *Am. Chem. Soc.*, 117, 10629.
- Kübler, K., **1908**. Natural Conduritol A. *Arch. Pharm.*, 346, 620.
- Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. **2003**. Stereoselective cyclopropanation reactions. *Chem. Rev.*, 103, 977
- Lysek, R., Vogel, P. **2006**. Synthesis of amino- and diaminoconduritol and their applications. *Tetrahedron*, 62, 2733.
- Manni, P.E., Sinsheimer, J.E., **1965**. Dihydro Conduritol A Constituents from sylvestre Leaves. *J. Pharm., Sci.*, 1541.
- McCasland, G.E.; Horswill, E. C., **1953**. Debromination of inositol bromohydrins. Synthesis of 'Conduritol B' cycllo-quercitol and D, L-vibo-querticol, *J. Am. Chem. Soc.* 75,4020
- McCasland, G.e., Reeves, J.m., **1955**. Cyclitols, VIII, Brominations of epi-inositol synthesis ofb conduritol C. *J. Am. Chem. Soc.*, 77,1812.
- Miyano, S. Hashimoto, H. Bull. **1973**. Cyclopropanes from olefins by oxygen-accelerated zinc-carbenoid reaction. *Chem. Soc. Jpn.*, 46, 892.
- Nakajima, M., Tomida, I., Takei, S., **1957**. Über die synthese von vien stereoisomeren 3,4,5,6-tetrahydroxy-cyclohexenen. *Chem. Ber.*, 92, 163.

- Nakajima, M., Tomida, I., Takei, S., **1959**. Eine neue Synthese der Inositol. Chem. Ber., 62, 153
- Pietruszka, J. **2003**. Synthesis and properties of ligocyclopropyl-containing natural products and model compounds. Chem. Rev., 103, 1051.
- Pingli, L.; Vandewalle, M. **1994**. Enantioselective synthesis of pseudosugars of the allo-series, gulo-series, mano-series and talo-series. Tetrahedron, 50, 7061
- Podeschewa, M., Plettenburg, O., von Brocke, J., Block, O., Adelt, S., Altenbach, H.-J. Eur. J. 7. Trost, B. M., Hembre, E. J. **1999**. Flexible stereo- and regioselective synthesis of myo-inositol phosphates (Part 2): Via nonsymmetrical conduritol B derivatives. Tetrahedron Lett., 40, 219.
- Podeschewa, M. E. L., Plettenburg, O., Altenbach, H.-J. Eur **2005**. Iterative cyclopropanation: A concise strategy for the total synthesis of the hexacyclopropane cholesterol ester transfer protein inhibitor U-106305. J. Am. Chem. Soc. 119, 8608.
- Saito, S., Shimazawa, R. and Shirai, R. **2004**. Diastereoselective Synthesis of D- and L-myo-Inositol 3,4,5,6-Tetrakisphosphates from D-Glucose via Dihydroxylation of (+)-Conduritol B Derivatives. Chem.Pharm. Bull., 52, 727.
- Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balçı, M., **1990**. A New and Stereospecific synthesis of Conduritol F and Conduritol B. Tetrahedron Lett. 31, 9, 1323.
- Seitz, B., Kühlmeyer, B., Weller, T., Meier, W., Ludin, C., Prinzbach, H., **1989**. Aminoglycoside antibiotics-enantiomerically pure sannamine building. Chem. Ber., 122, 1749.
- Simmons, H. E., Smith, R. D. **1958**. cyclopropana. J. Am. Chem. Soc. 80, 5323.
- Sitachitta, N., Gerwick, W. H. **1998**. Grenadadiene and grenamide, cyclopropyl-containing fatty acid metabolites from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. J. Nat. Prod. 61, 681.
- Smith, R. D., Simmons, H. E. **1960**. Org. Synth. Coll. Vol. 5: 855
- Sütbeyaz, Y., Seçen, H., Balçı, M., **1988**. A. Novel and Stereospecific Synthesis of Conduritol A. J. Chem. Soc. Commun., 1331.
- Yang, C. Y., Chen, M. C., Peter, C., **1984**. Chemistry of Benzene Anthracene Cyclodimers. J. Am. Chem. Soc., 106, 7310.
- Yoshida, M., Ezaki, M., Hashimoto, M., Yamashita, M., Shigematsu, N., Okuhara, M., Kohsaka, M., Horikoshi, K. J. **1990**. A novel antifungal antibiotic, FR-900848.1. production, isolation, physicochemical and biological properties. Antibiot. 43, 748.
- Yoshizaki, H., Backvall, J. E., **1998**. Efficient synthesis of (+/-)-, (+)-, and (-)-conduritol C via palladium(II)-catalyzed 1,4-diacetoxylation in combination with enzymatic hydrolysis. J. Org. Chem., 63, 9339
- Wibaut, J.P., Haak, F.A., Trav. Chim., **1948**. Preparation and properties of 1,4-dihydrobenzene and of the addition and substitution products produced from it by the action of bromine, rec. Trav. Chim., 67, 85.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Erzurum'un Oltu ilçesinde doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Oltu'da tamamladı. 2004 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü üçüncülükle bitirdi. 2009 yılında Kimya Mühendisliği Bölümü'ne ÇAP programı ile girip, 2009 yılında bitirdi. 2008 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.