

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

HALOKONDURİTOLLER ve gala-KUERSİTOLÜN YENİ
YÖNTEMLERLE SENTEZİ

Arif BARAN

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

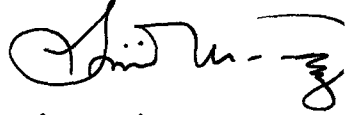
2003

Her hakkı saklıdır

131528
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında Arif BARAN tarafından hazırlanan bu çalışma 02 /10 / 2003 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Başkan: Prof. Dr. Yaşar SÜTBEYAZ.....

İmza : 

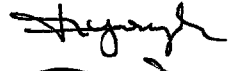
Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN.....

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESEN LİGİL.....

İmza : 

Üye : Prof.Dr. Nurettin YAYLI.....

İmza : 

Üye : Prof.Dr. Yunus KARA.....

İmza : 



Yukarıdaki sonucu onaylarım

(imza)
Prof. Dr. Mehmet Ertugrul



Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

HALOKONDURİTOLLER ve gala-KUERSİTOLÜN YENİ YÖNTEMLERLE SENTEZİ

Arif BARAN

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Konduritol-A kuruluşuna sahip olan yeni bir bromokonduritol ve klorokonduritol hazırlanması için yöntem tanımlandı. Furan ve vinilen karbonatın Diels-Alder reaksiyonlarından hazırlanan *endo*- ve *ekzo*-katılma ürünleri, hidrolizlerini ($K_2CO_3/MeOH$) takiben asetilleme (Ac_2O /piridin) suretiyle diasetat türevlerine dönüştürüldü. *endo*-Diasetatın CH_2Cl_2 içinde $-78\text{ }^\circ C$ 'de bor trihalojenür (BBr_3 veya BCl_3) yardımıyla halka açılmasından ($1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta$)-6-halojeno-4-sikloheksen-1,2,3-triol 1,2-diasetatlar, bunların da asetillenmesi ($AcCl$) ile triasetatlar elde edildi. Triasetatların *trans*-esterleştirilmesi ($MeOH/HCl$), ($1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta$)-6-halojeno-4-sikloheksen-1,2,3-trioller ($X=Br$ veya Cl) verdi. *endo*-Diasetatın CH_2Cl_2 içinde BF_3 yardımıyla halka açılması bir halojen değişimi suretiyle ($1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta$)-6-kloro-4-sikloheksen-1,2,3-triol 1,2-diasetatı verdi.

cis-1,2-İzopropilidendioksisiklohekza-3,5-dien bir molar eşdeğer *m*-CPBA ile yükseltgenmek suretiyle transoit bir epoksit oluşturur. Bu epoksitin trimetilsilil halojenürlerle muamelesi ve oluşan ürünlerin asetillenmesi ($AcCl$), ($1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta$)-6-halojeno-4-sikloheksen-1,2,3-triol triasetatları ($X=Br, Cl$) verdi. Benzer bir şekilde epoksitin CH_2Cl_2 içinde asetil halojenürlerle ($X=Br, Cl$) reaksiyonu yüksek verimle direk olarak aynı triasetatları oluşturdu.

gala-Kuersitol, 1,4-sikloheksadienden başlanarak yedi kademe reaksiyon ve toplam %68 verimle sentezlendi. 1,4-Sikloheksadienden üç adımda sentezlenen 5,6-dibromo-2,2-dimetilheksahidro-1,3-benzodiokzolün sodyum metoksitle reaksiyonu ($3\alpha,5\alpha,7\alpha$)-5-metoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,3-benzodiokzolu verdi. Benzodiokzolün *cis*-hidroksilasyonu ve daha sonra $AcCl$ ile asetillenmesi ile 5-O-metil-gala-kuersitol, bunun da %47 HBr ile hidrolizi ile *gala*-kuersitol elde edildi.

2003, 90 sayfa

Anahtar kelimeler: *halokonduritol, furan, vinilen karbonat, cis-1,2-benzendiol ketal, halka açılması.*

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

NEW METHODS FOR SYNTHESIS OF HALOCONDURITOLS AND gala-QUERCITOL

Arif BARAN

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

A method for preparing a new bromoconduritol and chloroconduritol having a conduritol-A construction is described. A mixture of *endo*- and *exo*-cycloadduct derivatives prepared from the Diels-Alder reaction of furan and vinylene carbonate was converted to diacetate derivatives by hydrolysis ($K_2CO_3/MeOH$) followed by acetylation ($Ac_2O/pyridine$). Boron trihalide (BBr_3 or BCl_3)-assisted ring-opening of *endo*-diacetate in CH_2Cl_2 at $-78\text{ }^\circ C$ gave $(1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta)$ -6-halogeno-4-cyclohexene-1,2,3-triol 1,2-diacetate from which the corresponding triacetate was prepared by acetylation ($AcCl$). *trans*-Esterification of the triacetate ($MeOH/HCl$) afforded $(1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta)$ -6-halogeno-4-cyclohexene-1,2,3-triol ($X=Br$ or Cl). BF_3 -assisted ring-opening of *endo*-diacetate in CH_2Cl_2 gave $(1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta)$ -6-chloro-4-cyclohexene-1,2,3-triol-1,2-diacetate by means of halogen exchange.

cis-1,2-Isopropylidenedioxycyclohexa-3,5-diene is oxidized by one molar equivalent of *m*-CPBA to give the transoid monoepoxide. A treatment of the epoxide with trimethylsilyl halides ($X=Br, Cl$) followed by acetylation ($AcCl$) gives the $(1\alpha,2\alpha,3\beta,6\beta)$ -6-halogeno-4-cyclohexene-1,2,3-triol triacetates ($X=Br, Cl$). In the same manner, the reactions of the epoxide with acetyl halides ($X=Br, Cl$) in CH_2Cl_2 give directly the triacetates in high yields.

gala-Quercitol was synthesized from 1,4-cyclohexadiene in seven steps and overall yield of 68%. Reaction of 5,6-dibromo-2,2-dimethylhexahydro-1,3-benzodioxole, synthesized starting from 1,4-cyclohexadiene in three steps, with excess $NaOMe$ gave $(3\alpha,5\alpha,7\alpha)$ -5-methoxy-2,2-dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-1,3-benzodioxole. *cis*-Hydroxylation of the benzodioxole followed by acetylation with $AcCl$ gave 5-O-methyl-*gala*-quercitol tetraacetate from which *gala*-quercitol was obtained by hydrolysis with 47% HBr .

2003, 90 pages

Keywords: *haloconduritol, furan, vinylene carbonate, cis*-1,2-benzenediol ketal, ring-opening.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fon Saymanlığı tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde yapılmıştır.

Çalışmalarında her türlü desteği sağlayan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sentez ürünlerinin oluşum mekanizmaları hakkında yol gösterici tavsiyelerde bulunan sayın hocam Sayın Prof. Dr. Metin BALCI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında değerli fikirleriyle yol gösterici olan Tez İzleme Komitesi üyeleri hocalarım Sayın Prof. Dr. Yaşar SÜTBELAZ ve Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL'e,

İlk defa sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için ihtiyaç duyulan bütün NMR spektrumlarını alıp spektrumların yorumunda değerli katkılarda bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a

Kendi gruplarında sentezlenen benzer moleküllerin yayınlanmamış spektral verilerini göndermek suretiyle yapı çözümlerinde çok değerli katkıları bulunan East Anglia Üniversitesi'nden Sayın Prof. Dr. Alan H. HAINES'e ve University College London'dan Sayın Prof. Dr. William B. MOTHERWELL'e, ihtiyaç duyulan literatürden bazılarını yurt dışından temin etmesi dolayısıyla Sayın Doç. Dr. H. İnci GÜL'e, yeni bileşiklerin kütle spektrumları hakkında yararlı tartışma ve tavsiyelerinden dolayı Sayın Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN'e, IR spektrumların alınımında yardımcı olan Sayın Arş. Gör. Duygu EKİNCİ'ye ve ayrıca kimya bölümünün bütün elemanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca gördüğüm destekten dolayı eşime ayrıca teşekkür ederim.

Arif BARAN

Haziran 2003

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AcBr	Asetilbromür
AcCl	Asetiklorür
br d	broad (geniş) dublet
br s	broad (geniş) singlet
d	dublet
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletin dubleti
dm	dubletin multipliği
ddt	dubletin dubletinin tripleti
dt	dubletin tripleti
m	multipliği
NMO	N-metil-morfolin-4-oksit
pTsOH	p-toluen sülfonik asit
q	quartet
t	triplet
TBSCl	<i>tert</i> -bütildimetilsililchlorür
TMSBr	Trimetilsililbromür
TMSCl	Trimetilsililchlorür

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.MATERYAL ve YÖNTEM.....	17
2.1.Halokonduritollerin Furan -Vinilen Karbonat Katılma Ürünlerinden Sentezi.....	17
2.1.1.Etilen Karbonat 64'ün Klorlanması.....	17
2.1.2. Vinilen Karbonat 67'nin Sentezi.....	18
2.1.3. Furan 68 ve Vinilen Karbonat 67'nin Diels-Alder Reaksiyonu.....	20
2.1.4. <i>Endo</i> -diasetat 71 ve <i>Ekzo</i> -diasetat 72'nin Sentezi.....	24
2.1.5. <i>Endo</i> -diasetat 71'in BBr ₃ ile Reaksiyonu.....	26
2.1.6. Bromokonduritol Diasetat 73'ün Asetillenmesi.....	30
2.1.7. Bromokonduritol 75'in Sentezi.....	32
2.1.8. <i>Endo</i> -diasetat 71'in BCl ₃ ile Reaksiyonu.....	34
2.1.9. Klorokonduritol Diasetat 76'nın Asetillenmesi.....	36
2.1.10. Klorokonduritol 78'in Sentezi.....	38
2.1.11. <i>Endo</i> -Diasetat 71'in Diklormetan İçinde BF ₃ ile Reaksiyonu.....	40
2.1.12. Halokonduritollerin NMR Spektrumlarının Sistemantik Olarak İncelenmesi.....	41
2.1.13. <i>Endo</i> -diasetat 71'in Bor Trihalojenürlerle Açılma Reaksiyonunun Mekanizması.....	44
2.1.14. Halokonduritol Triasetatlar 74 ve 77'nin KOAc ile Sübstitüsyonu.....	48
2.1.15. <i>Ekzo</i> -diasetat 72'nin BBr ₃ ve BCl ₃ ile Reaksiyonu.....	49
2.2. Halokonduritollerin 1,4-Sikloheksadien 61'den Hazırlanması.....	57
2.2.1. 1,2- <i>trans</i> -Dibromo-4-sikloheksen 90'in Sentezi.....	57
2.2.2. 4,5-Dibromosikloheksen-1,2-diol 91'in Sentezi.....	59
2.2.3. Dibromodiol 91'in Ketallenmesi.....	60
2.2.4. Dibromodiolketal 92'nin DBU ile Eliminasyonu.....	62
2.2.5. <i>cis</i> -Benzendiol Ketal 93'ün Epoksidasyonu.....	62
2.2.6. Transoid Epoksit 94'ten Halokonduritol Türevlerinin Sentezi.....	63
2.3. <i>gala</i> -Kuersitol 53'ün Sentezi.....	65
2.3.1. Dibromodiol Ketal 92'nin Sodyum Metoksit ile Reaksiyonu.....	65
2.3.2. Metoksi Ketal 102'nin <i>cis</i> -Hidroksilasyonu ve Asetillenmesi.....	68
2.3.3. 5-O-Metil- <i>gala</i> -Kuersitol Tetraasetat 104'ün Hidrolizi.....	70

3. ARAŞTIRMA BULGULARI	72
3.1 Saflaştırma.....	72
3.2. Kromatografik Ayrımlar.....	72
3.2.1. Kolon Kromatografisi.....	72
3.2.2. İnce tabaka Kromatografisi.....	72
3.3. Spektrumlar.....	72
3.4 Deneyleer.....	73
3.4.1. Monokloretilenkarbonat 65'in Sentezi.....	73
3.4.2 Vinilen karbonat 67'nin Sentezi.....	73
3.4.3 Furan 68 ve Vinilen Karbonat 67'in Diels-Alder katılma reaksiyonu.....	74
3.4.4. <i>Endo</i> -diasetat 71 ve <i>Ekso</i> -diasetat 72'nin Sentezi.....	75
3.4.5. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol 1,2-diasetat 73'ün Sentezi.....	76
3.4.6 (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol 1,2-diasetat 76'nin Sentezi.....	77
3.4.7. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol triasetat 74'ün Sentezi.....	78
3.4.8 (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol triasetat 77'nin Sentezi.....	78
3.4.9. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol 75'in Sentezi.....	79
3.4.10 (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol 78'in Sentezi.....	80
3.4.11. <i>Ekzo</i> -katılma ürünü 72'nin BBr ₃ ile reaksiyonu.....	80
3.4.12. Bromokonduritol Triasetat 74'ün Potasyum Asetat ile Sübstitüsüonu.....	82
3.4.13. Klorokonduritol Triasetat 77'nin Potasyum Asetat ile Sübstitüsüonu.....	83
3.4.14. <i>trans</i> -4,5-Dibromosiklohekzen 90'in Sentezi.....	83
3.4.15. <i>trans</i> -4,5-Dibromsiklohekzen- <i>cis</i> -1,2-diol 91'in Sentezi.....	83
3.4.16 (3aR(S),5S(R), 6S(R), 7aS(R))-5,6-Dibromo-2,2-dimetilhekzahidro -1,3-benzodiokzol 92'nin Sentezi.....	84
3.4.17. <i>cis</i> -1,2-Isopropilidendioksisiklohekza-3,5-diene 93'ün Sentezi.....	85
3.4.18. (3a α ,5a β ,6a β ,6b α)-2,2-dimetil-3a,5a,6a,6b-tetrahidro- oxireno[e]-1,3-benzodioksol 94'ün Sentezi.....	85
3.4.19. Epoksiketal 94'ün Trimetilsilil Bromürle Reaksiyonu.....	86
3.4.20. Epoksiketal 94'ün Trimetilsilil Klorürle Reaksiyonu.....	86
3.4.21. Epoksiketal 94'ün Asetil Bromürle Reaksiyonu.....	86
3.4.22. Epoksiketal 94'ün Asetil Klorürle Reaksiyonu.....	86
3.4.23 (3a α ,5a,7a α)-5-metoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidro -1,3-benzodiokzol 102'nin Sentezi.....	87
3.4.24. 5-O-Metil- <i>gala</i> -Kuersitol Tetraasetat 104'ün Sentezi.....	87
3.4.25. <i>gala</i> -Kuersitol 53'ün Sentezi.....	88
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	89
KAYNAKLAR	91
ÖZGEÇMİŞ	94

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Monokloretilenkarbonat 65'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	18
Şekil 2.2. Vinilen Karbonat 67'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	19
Şekil 2.3. Vinilen Karbonat 67'nin ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	20
Şekil 2. 4. <i>Endo</i> -katılma ürünü 69'un ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	22
Şekil 2.5. <i>Ekzo</i> -katılma ürünü 70'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	23
Şekil 2.6. <i>Endo</i> -diasetat 71'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	25
Şekil 2.7. <i>Ekzo</i> -diasetat 72'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	26
Şekil 2.8. Bromokonduritol diasetat 73'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	28
Şekil 2.9. Bromodiasetat 73'ün HETCOR NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	29
Şekil 2.10. Bromokonduritol triasetat 74'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	31
Şekil 2.11. Bromokonduritol 75'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD).....	33
Şekil 2.12. Klorokonduritol diasetat 76'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	35
Şekil 2.13. Klorokonduritol triasetat 77'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	37
Şekil 2.14. Klorokonduritol 78'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD).....	39
Şekil 2.15. Bromokonduritol 75'in NOE spektrumu (CD_3OD).....	43
Şekil 2.16. Klorokonduritol 78'in NOE spektrumu (CD_3OD).....	44
Şekil 2.17. Konduritol A tetraasetat 82 ve Konduritol F tetraasetat 83 karışımının ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	46
Şekil 2.18. Konduritol A tetraasetat 82'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	48
Şekil 2.19. <i>Endo</i> -bromür 87'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	50
Şekil 2.20. <i>Ekzo</i> -bromür 88'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	51
Şekil 2.21. <i>Ekzo</i> -bromür 88'in APT ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	53
Şekil 2.22. <i>Ekzo</i> -bromür 88'in NOE spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	54
Şekil 2.23. Bromohidrin 89'un ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	55
Şekil 2.24. Bromohidrin 89'un APT ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	56
Şekil 2.25. Bromohidrin 89'un NOE spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	57
Şekil 2.26. 1,2- <i>trans</i> -Dibromo-4-siklohekzen 90'ın spektrumu (CDCl_3).....	58
Şekil 2.27. Dibromodiol 91'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD).....	60
Şekil 2.28. Dibromodiol ketal 92'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	61
Şekil 2.29. Transoid epoksit 94'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$).....	63
Şekil 2.30. Metoksi ketal 102'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	67
Şekil 2.31. 5-O-Metil- <i>gala</i> -Kuersitol tetraasetat 104'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).....	69
Şekil 2.32. <i>gala</i> -Kuersitol 53'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O).....	71

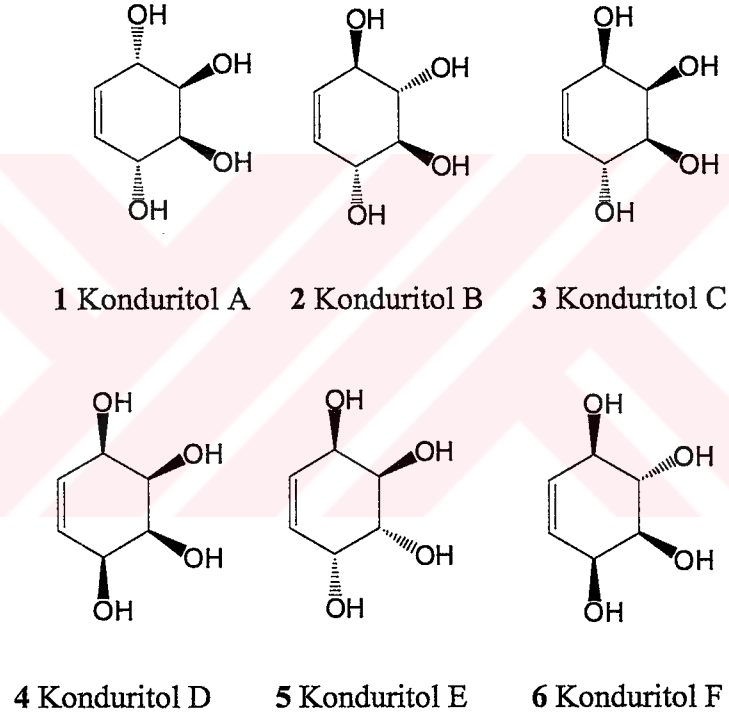
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Halokonduritol türevlerinin J etkileşme sabitleri.....	41
Çizelge 2. Dihalokonduritol türevlerinin J etkileşme sabitleri.....	42



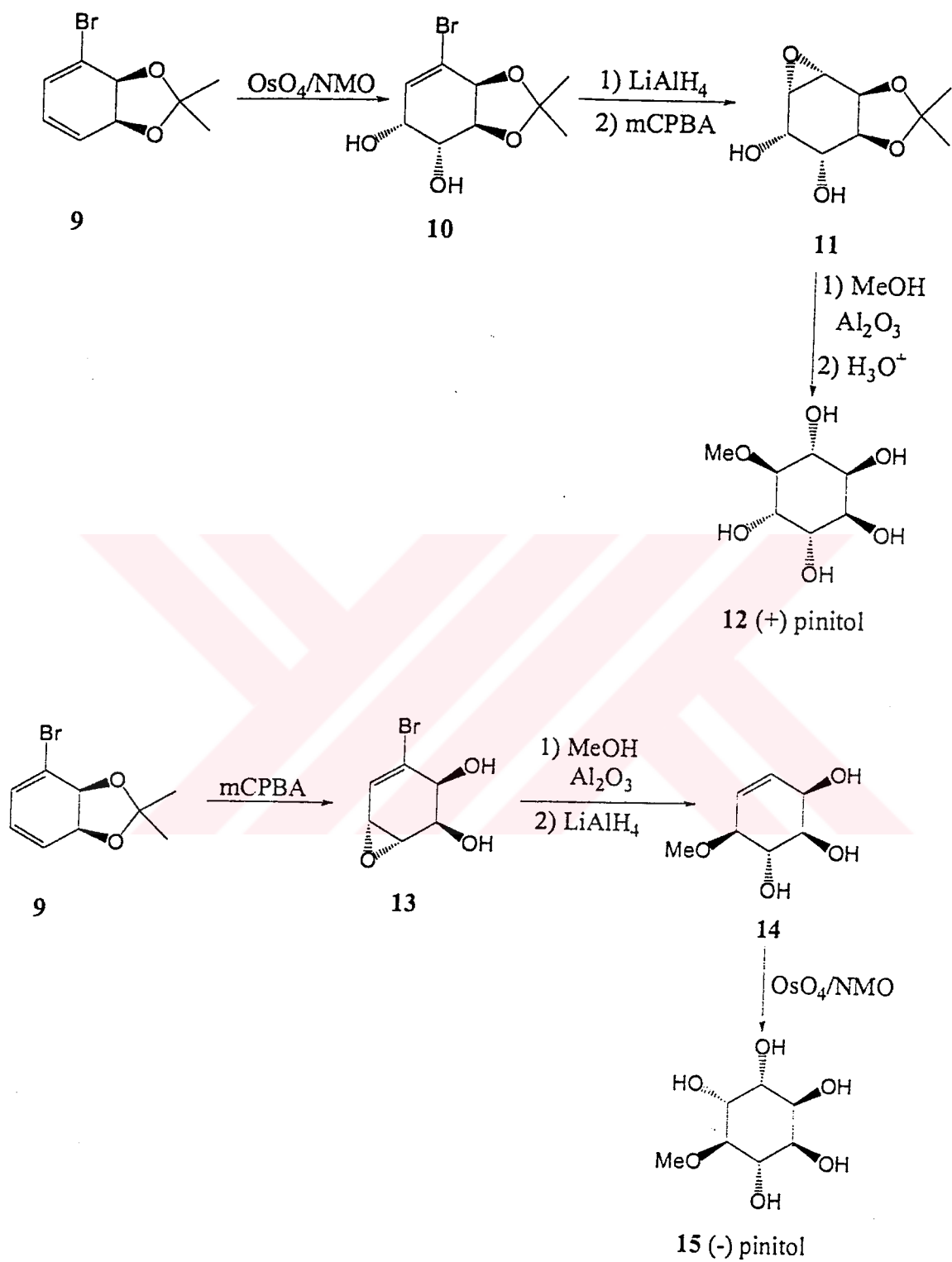
1. GİRİŞ

Tabiattan izole edilen ilk konduritol, tropikal bir bitki olan *Marsdenia condurango* yapraklarından elde edilen (14/23)-5-siklohekzen-1,2,3-4-tetroidür (Kübler 1909). Diastereomerik formda altı izomeri olan konduritoller için literatürde birçok sentez yöntemi geliştirilmiştir (Balcı *et al.* 1990). Bu izomerler 1-6, sentez/izolasyon sırasına göre A, B, C, D, E, F sembolleriyle ifade edilmektedir (şema 1).



Şema-1

Bu altı konduritol izomeri içinde bu zamana kadar tabiatta mevcudiyeti gözlenebilen yalnızca konduritol A 1 ve konduritol F 6 olmuştur. Konduritol A 1'in çok kısıtlı bir dağılım göstermesine rağmen, konduritol F 6 hemen hemen bütün yeşil bitkilerde bulunan bir bileşik olarak dikkati çekmiştir.



Şema 2

Konduritollerin antidiyabet etkisinin kökeni 1930’larda gerçekleştirilen bir deneye dayanmaktadır. *Gymnena syvestre* yapraklarından hazırlanan Hint şurubu, diyabet tedavisi için 2500 yıldır kullanılan bitkisel bir drogtur. 1930 yılında yapılan bir deneyde bu drogtan hasta başına uygulanan 4 gramlık bir dozun şeker düzeyini önemli bir ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Konduritol A’nın bu preparat içinde önemli bir bileşen olduğunu keşfeden bir Japon araştırmacı grubu, *Gymnena syvestre* yapraklarından konduritol A’nın izolasyonunu yapmışlar ve koşturulan deney farelerine 1 g/ kg dozda glikozla birlikte 1 mg/kg dozda konduritol A verdiklerinde konduritol A verilen hayvanlarda kan şekerinin 120 dakika içinde süratle düştüğünü gözlemişlerdir (Kensho *et al.* 1990).

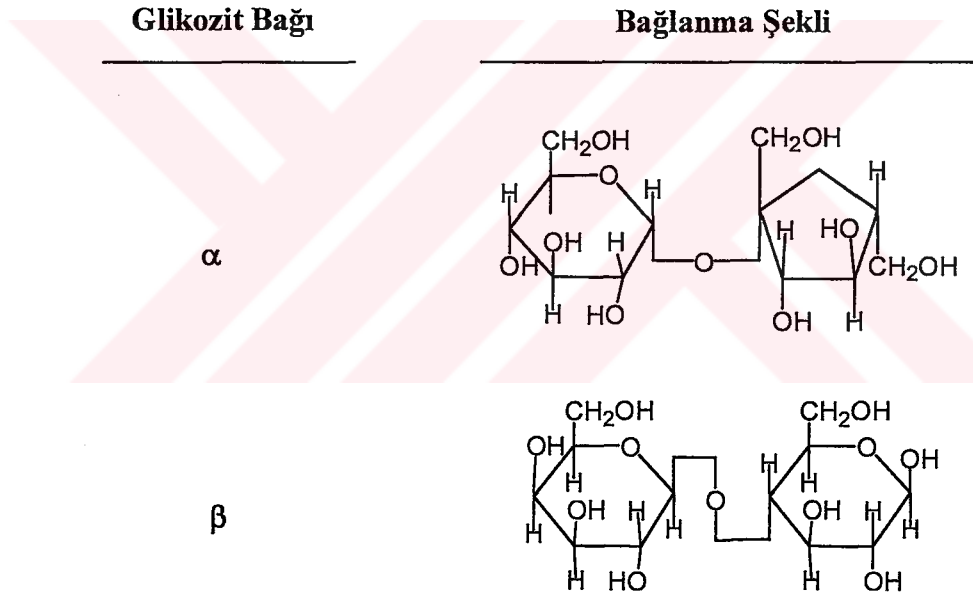
Billington ve araştırma grubu, yakın zamanda, konduritol A ile birlikte diğer konduritollerin ve bazı konduritol analoglarının insülin salgısını ne şekilde etkileyeceğini gösteren ilginç bir seri deney yapmıştır (Billington *et al.* 1998). In vitro şartlarda yapılan bu deneylerde insülin salgısının bir göstergesi olarak şeker derişimindeki değişim incelenmiş ve düşük ve yüksek düzeyde glikoz içeren deney ortamlarında konduritollerin glukoz düzeyini ne şekilde etkilediğı belirlenmiş ve aşağıda görülen veriler elde edilmiştir.

<u>Konduritol izomeri</u>	<u>2.8 mM glikozdaki % deęişim</u>	<u>16.7 mM % deęişim</u>
Konduritol A	+45	-30
Konduritol B	+41	+50
Konduritol C	+27	-20
Konduritol D	0	0
Konduritol E	+12	+15
Konduritol F	+9	-3
Dihidro-konduritol A	-16	-13

Glikoz düzeyindeki değişimden de görülebileceğı gibi özellikle konduritol A, konduritol B ve dihidro-konduritol A, düşük düzeydeki glikoz düzeyini artırırken,

yüksek düzeydeki glikoz düzeyini düşürmektedir. Araştırmacılar, bu sonuçları, konduritollerin insülin salgısı üzerine düzenleyici bir etkiye sahip olmasına atfederek konduritoller baz alınmak suretiyle diyabet tedavisi için orijinal ilaçlar geliştirilebileceğini öne sürmüşlerdir.

Glukozidazlar, substrat özelliğine bağlı olarak mono-, oligo- ve polisakkaritlerle birlikte N- ve S-glukozit bağlarının hidrolizini gerçekleştiren enzimlerdir. Bir enzimin stereospesifliği ilk olarak glikosidazlar aracılığıyla gözlenmiştir ki enzim ya α -glikozit bağı veya β -glikozit bağı kırar.



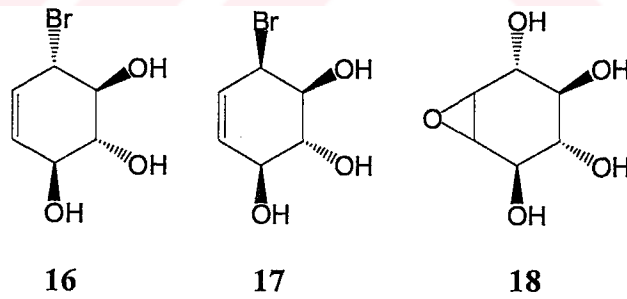
150'ye yakın türü olan glikosidazlar içinde en önemlileri α -glikosidaz (maltaz), β -glikosidaz, β -galaktosidaz (laktaz), β -fruktosidaz (sakkaraz, invertaz), β -glukuronidaz ve amilazlardır.

α -Glikozidaz, özellikle, maltozdaki α -glukozit bağlarını parçalar. β -glukosidaz, β -metilglikosit, amigdalin ve sellobioz gibi β -glikosidleri hidroliz eder. β -Galaktosidaz (laktaz), özellikle laktozun β -glikozit bağına parçalayarak galaktoz ve glukozu oluşturur. β -Fruktosidaz, sukrozu glikoz ve fruktoza parçaladığı gibi furanoid yapıdaki β -

fruktozidleri de hidroliz eder. β -Glukuronidaz mukoidleri de kapsayan glukuronidleri parçalar. Amilazlar, nişasta ve glikojeni parçalar (Beyer and Walter, 1996).

Glikosidaz enzimleri glikoprotein sentezinde de özel bir öneme sahiptir. Glukoproteinler kendilerine bir şeker zinciri (oligosakkaritlerin) bağlı olduğu proteinlerdir. Bu proteinlerin normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesinde ve viral enfeksiyonlarda bağışıklık sisteminin harekete geçmesinde önemli bir rol aldığı bilinmektedir. Normal hücrenin kanser hücrelerine dönüşmesi sırasında bazı kanser hastalarında glikosidaz enzim düzeyi artmaktadır. Bu proseste glikosidaz enzimlerinin rolünü araştırmak için *in vitro* şartlarda glikosidaz inhibitörleri kullanıldığında kanser oluşumunun önleniği gözlenmiştir (Fellows and Nash 1990).

Konduritollerin pek çok türevi olmasına rağmen, bunlar arasında biyolojik amaçlı çalışmalarda glikoz inhibitörü olarak yaygın bir şekilde kullanılan iki sentetik konduritol türevi vardır. Bunlar şema 3'de görülen ve bromokonduritol olarak adlandırılan bir diastereomer karışımı olan 16, 17 ile konduritol B epoksit 18'dir.

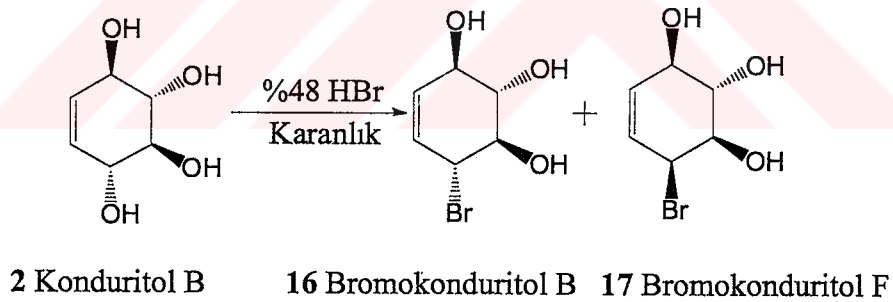


Şema 3

Murine sarcoma L-1 hücrelerinin, tunicamycin, swainsonine, bromokonduritol veya 1-deoxynojirimycin varlığında deneysel akciğer metastases oluşturma potansiyeli araştırılmıştır. Sarcoma L-1 hücrelerinin inkübasyonu her 20-24 saatte bu bileşiklerin 0.5 mikrogram/mL dozunda ortama ilavesi ile takip edilmiş, akciğer kolonizasyonunun dikkate değer ölçüde önleniği görülmüştür (Pulverer *et al.* 1988).

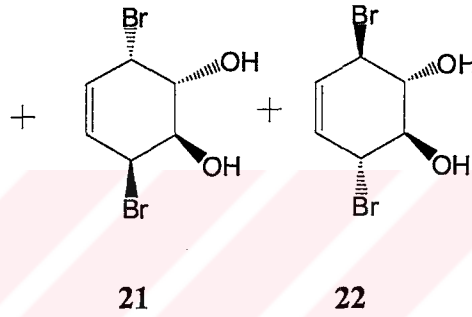
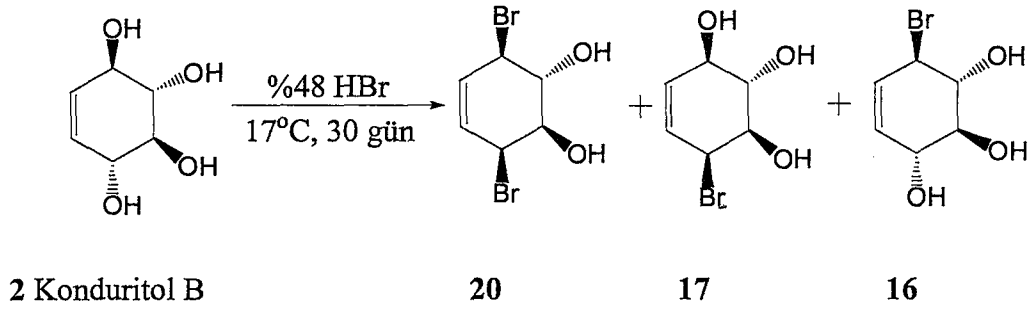
Bromokonduritolle muamele edilmiş enfekte tavuk embriyo hücrelerinde influenza virüsünün salınımının önlendiği (Datema *et al.* 1982), bromokonduritölün sindbis virüsleri üzerinde etkili olduğu (Datema *et al.* 1984), kas dokusu hücrelerinin yayılmasını önlediği (Trudel *et al.* 1988), HIV-1'in sentezini önlediği (Montefiori *et al.* 1989), Junin virüsü üzerinde yapılan incelemede infektif virüs oluşumunu azalttığı (Silber *et al.* 1993) hususunda literatürde dikkate değer araştırmalar vardır.

Bromokonduritöl, konduritöl B 2'nin HBr ile muamelesi sonucu hazırlanan bir diasteromer karışımıdır. Literatürde yapılan ilk bromokonduritöl sentezinde (şema 4), konduritöl B, %48'lik HBr ile muamele edilerek uzun bir süre bekletilmiş, çözücü uçurulduktan sonra ham ürün kristallendirilmiştir. Kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilen maddenin karışım olduğu tespit edilerek ayrılması için uğraşmış fakat Rf değerleri birbirine çok yakın olan maddelerin ayrılmadıkları görülmüştür (Legler *et al.*1977).



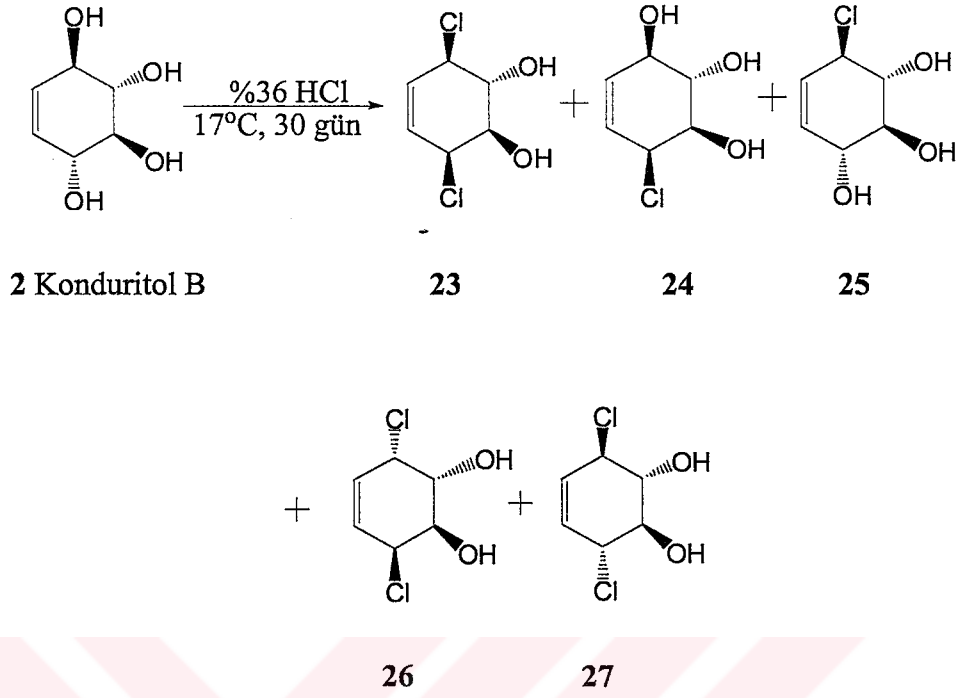
Şema 4

Bu iki izomer karışımı tekrar kristallendirmek amacıyla etanol içinde bekletildiklerinde birbirlerine dönüşerek izomer karışımı meydana getirdikleri gözlenmiştir ki bu da 16 ile 17 arasında bir dengenin olduğunu göstermektedir (şema 5).



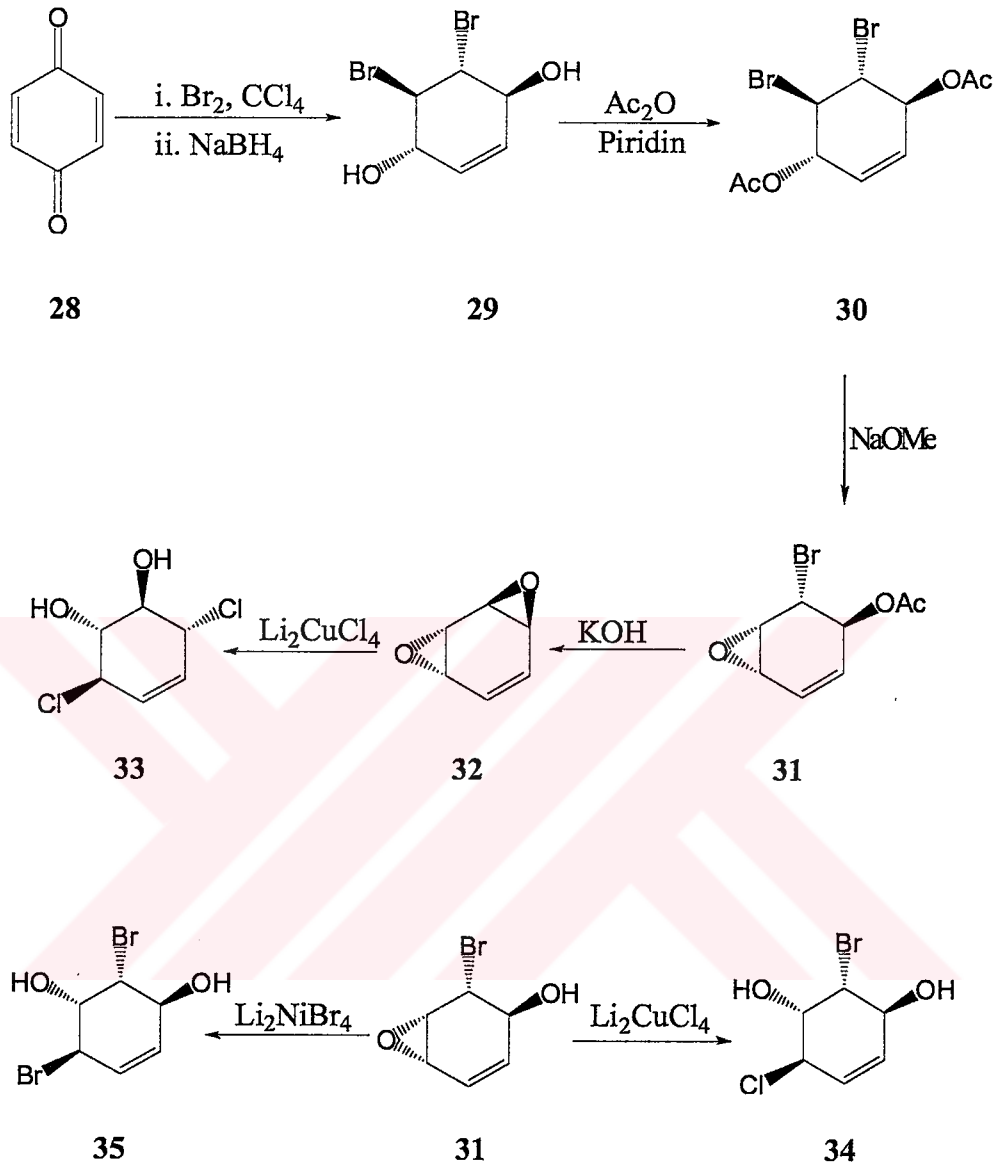
Şema 8

Konduritol B 2 karanlık ortamda %36'lık HCl içinde uzun süre bekletildiğinde diklorokonduritol F 23, klorokonduritol F 24, klorokonduritol B 25, diklorokonduritol E 26 ve diklorokonduritol B 27 ürünler karışımı oluştuğu belirlenmiştir (şema 9). Bu yapılar konduritol B'nin %48'lik HBr ile muamelesi sonucu oluşan izomer ürünler karışımı ile yapısal olarak benzerlik gösterir. Araştırmacılar bu ürünlerden yalnızca 23 ve 24'ün laboratuvar şartlarında ayrılabilmediğini rapor etmişlerdir (Guo *et al.* 1994).



Şema 9

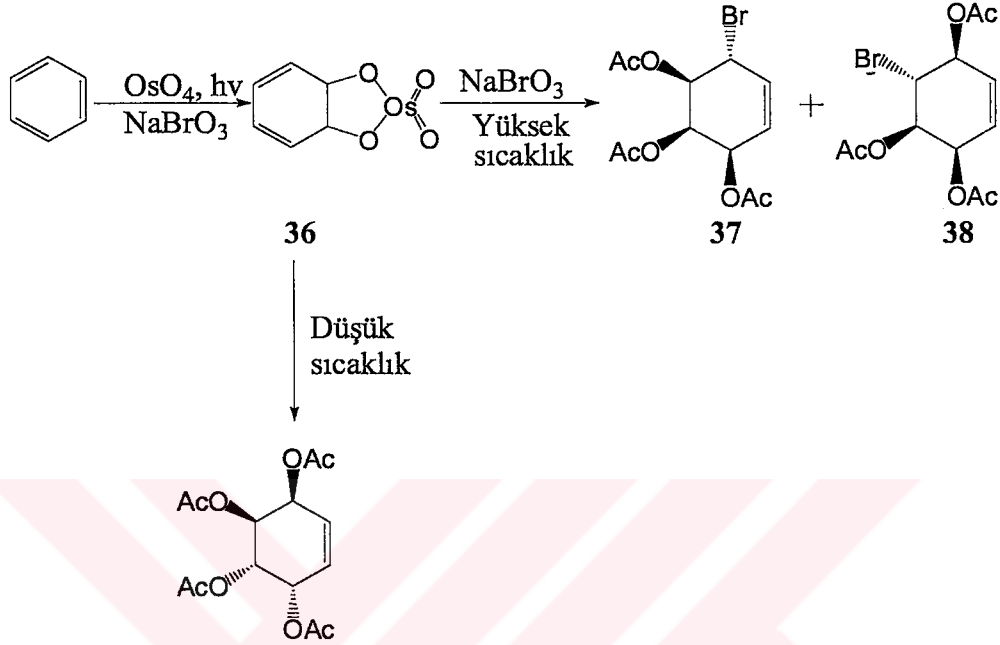
Bromokonduritol izomerlerinin, konduritol B'den hazırlanmasından farklı olarak literatürde çok az sayıda prosedür kaydedilmiştir. Konduritol A ve konduritol B yapıları içeren dihalojenokonduritollerin hazırlanması için dilyum tetraklorokuprat ve dilyum tetrabromonikelat'ın doymamış epoksitlerle reaksiyonunu içeren bir metot tanımlanmıştır (şema 10). Bu metotta önce 1.4-benzokinon **28** CCl_4 içerisinde bromlandıktan sonra NaBH_4 ile indirgemek suretiyle dihalojenokonduritol **29** elde edilmiş ve bu ürün, asetik anhidrit ile dibromodiasetat **30**'a dönüştürülmüştür. Değişik halojenokonduritol türevleri sentezlemek için dibromodiasetat **30**, bazik ortamda monoepoksit **31** ve bisepoksit **32**'ye çevirilmiştir. Bis-epoksit **32**'nin tetraklorokuprat ile reaksiyonu diklorokonduritol **33**'i vermiştir. Monoepoksit **31**, dilyum tetraklorokuprat ile muamele edildiğinde klorobromokonduritol türevi **34**, dilyum tetrabromonikelat ile muamele edildiğinde dibromokonduritol **35** elde edilmiştir (Guo *et al.* 1993).



Şema 10

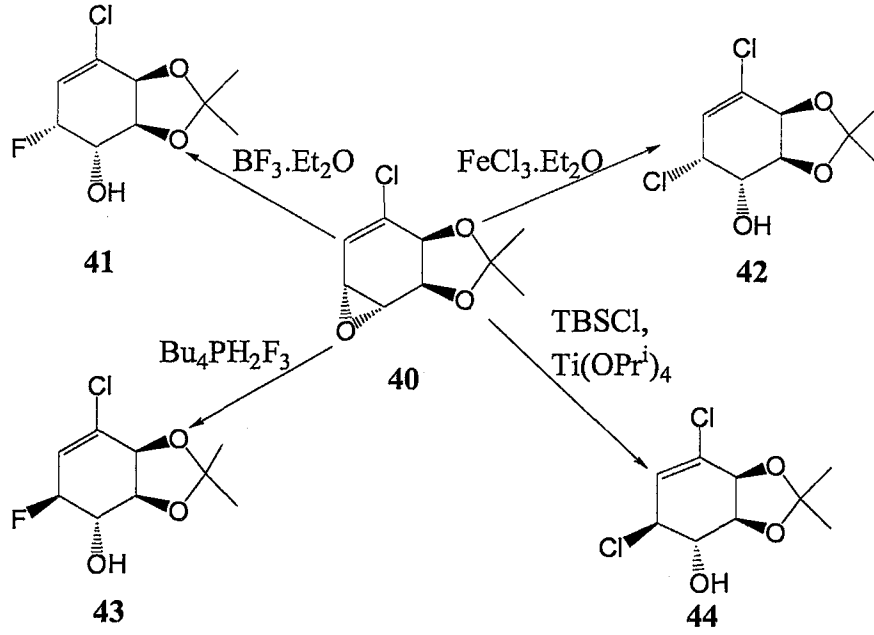
Jung *et al.* (1997), benzenin osmiyum tetraoksit katalizörlüğünde, ışık varlığında sodyum bromat kullanarak benzenin direk hidroksilasyonu üzerine yaptığı çalışmalarda yüksek sıcaklıkta bromokonduritol türevleri 37, 38 ve düşük sıcaklıkta konduritol E tetraasetat 39'un oluştuğunu belirledi. Oluşan bu yapıların, muhtemelen benzenin osmilasyon safhasında oluşan osmiyum-ester 36 yapısına sodyum bromatın

disproporsiyonu ile oluşan hipobromik asidin katılmasıyla oluşabileceği ileri sürüldü (şema 11).



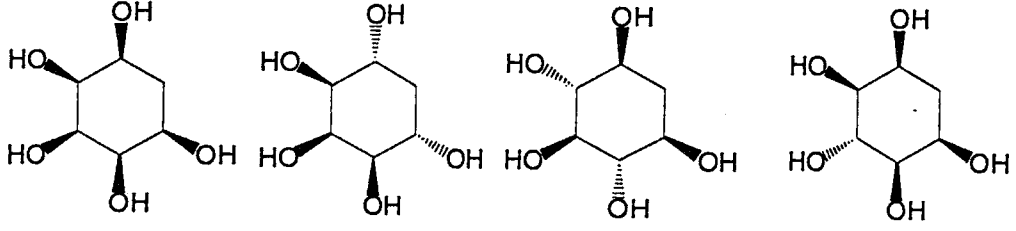
Şema 11

Hudlicky *et al.* (1991) yaptığı bir çalışmada, 3-kloro-siklohekza-3,5-dien-cis-1,2-diol'den hazırlanan epoksi-ketal **40**'in değişik reaktifler ile açılması sonucu konduritol F ve konduritol E yapılarına sahip halokonduritol türevleri elde edilmiştir. Bu çalışmada epoksi-ketal **40**; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ile muamele edildiğinde florokonduritol türevi **41**, $\text{FeCl}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ile muamele edildiğinde klorokonduritol türevi **42**, $\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ ile muamele edildiğinde florokonduritol türevi **43**, TBSCl , $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ ile muamele edildiğinde klorokonduritol türevi **44** hazırlanmıştır (şema 12).

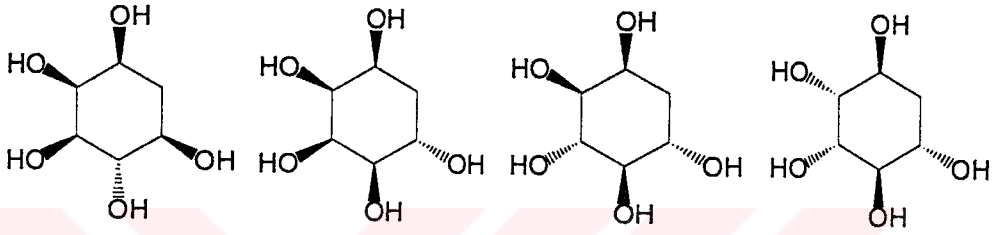


Şema 12

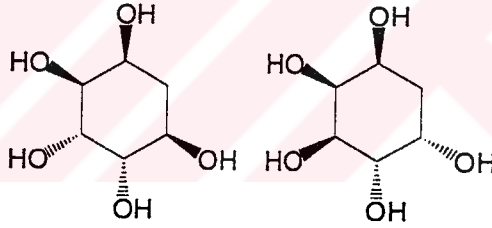
Konduritollerin bir üst analogu, sikloheksanpentoller olup bu bileşikler kuersitol olarak adlandırılır. Kuersitollerin 4 tanesi mezo, 6 tanesi de optikçe aktif formda olmak üzere 10 diastereomeri mümkün olup (şema 13) diastereomerlerden *proto*-kuersitol ve *vibo*-kuersitol tabiatta mevcudiyeti gözlenen bileşiklerdir. Kuersitoller, sikloheksanheksol yapısında bileşikler olan ve çok önemli biyolojik aktivitelere sahip olan inositollerin deoksi türevleri olduklarından kuersitol kimyasına yoğun bir ilgi doğmuştur. Kuersitollerin 10 izomeri için de çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmiştir (Hudlicky and Cebulak, 1993)



45 *cis*-Kuersitol 46 *neo*- Kuersitol 47 *scyllo*- Kuersitol 48 *muco*- Kuersitol



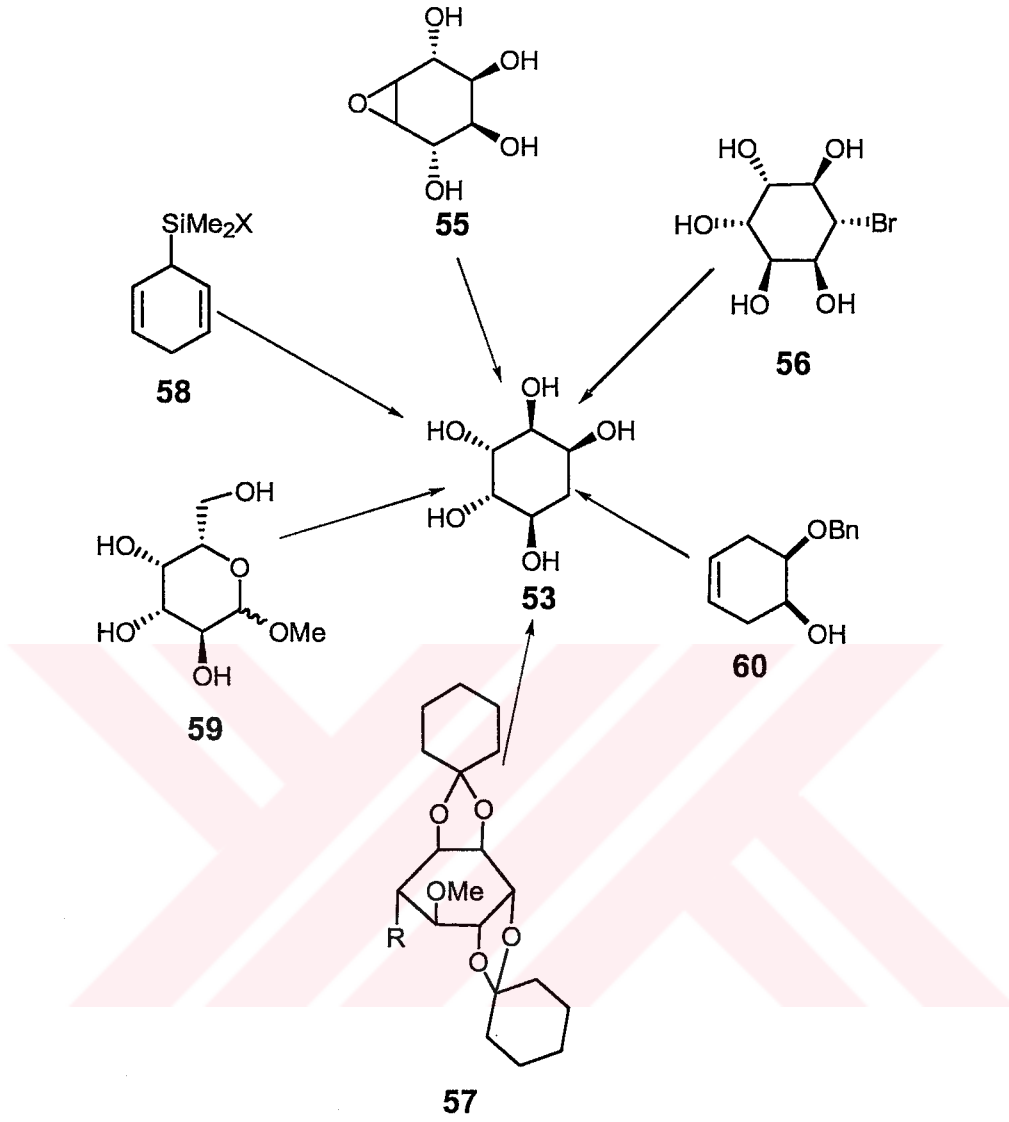
49 *epi*- Kuersitol 50 *allo*- Kuersitol 51 *vibo*- Kuersitol 52 *proto*- Kuersitol



53 *gala*- Kuersitol 54 *talo*- Kuersitol

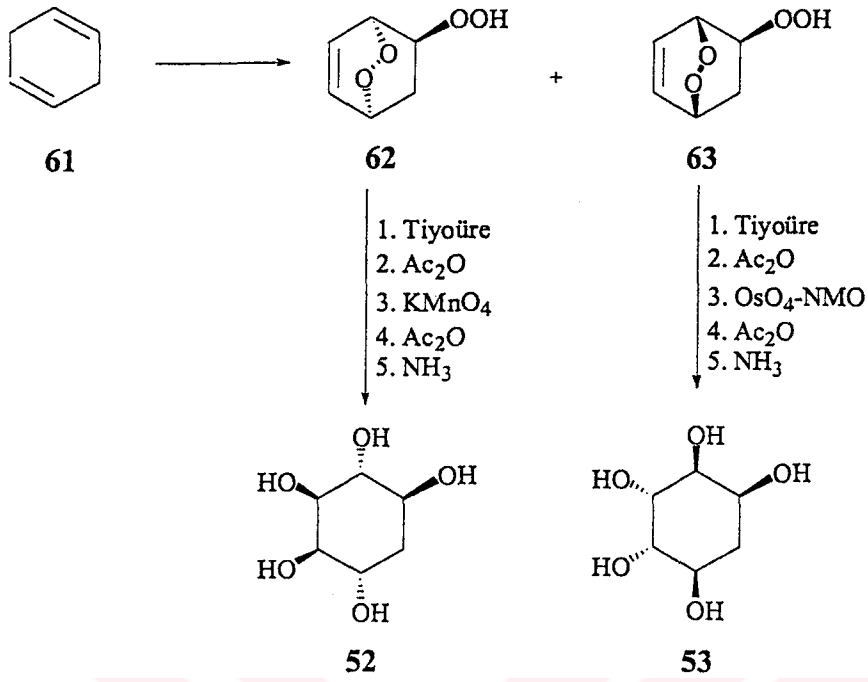
Şema 13

Kuersitol izomerlerinden *gala*-kuersitol için literatürde pek çok sentetik prosedür tanımlanmıştır. Bu amaçla başlangıç materyali olarak konduritol A epoksit **55** (Nakajima *et al.* 1961), L-bromokuersitol **56** (McCasland *et al.* 1961), pinitol türevi **57** (Angyal *et al.* 1982), silil-2,5-sikloheksadien **58** (Angelaud *et al.* 1996) ve D-galaktoz **59** (Dubreuil *et al.* 1997), 6-(benziloksi)-3-sikloheksen-1-ol **60** (Maezaki *et al.* 1999) kullanılarak *gala*-kuersitol **53** sentezlenmiştir (şema 14).



Şema 14

gala-Kuersitol için 1,4-sikloheksadien 61'den çıkılarak bir sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu amaçla, 1,4-sikloheksadien 61'in fotoksijenasyonu sonucunda hidroperoksiendoperoksit 62, 63 bileşikleri elde edilmiş, *anti*-hidroperoksiendoperoksit 62 bileşiği bir seri reaksiyonla proto-kuersitole 52, *syn*-hidroperoksiendoperoksit 63 bileşiği de benzer reaksiyonlarla *gala*-kuersitol 53'e dönüştürülmüştür (şema 15) (Salamcı *et al.* 1997).



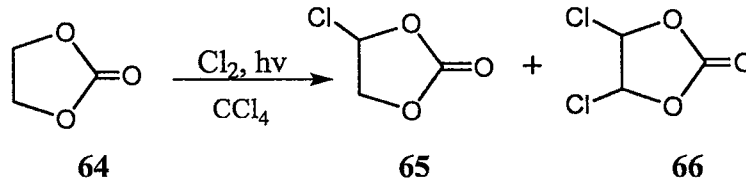
Şema 15

Bu çalışmanın amacı, halokonduritollerin yeni türevlerinin sentezlenmesi ve *gala-*kuersitol **53** için verimli bir sentez yöntemi geliştirilmesidir.

2.MATERYAL ve YÖNTEM

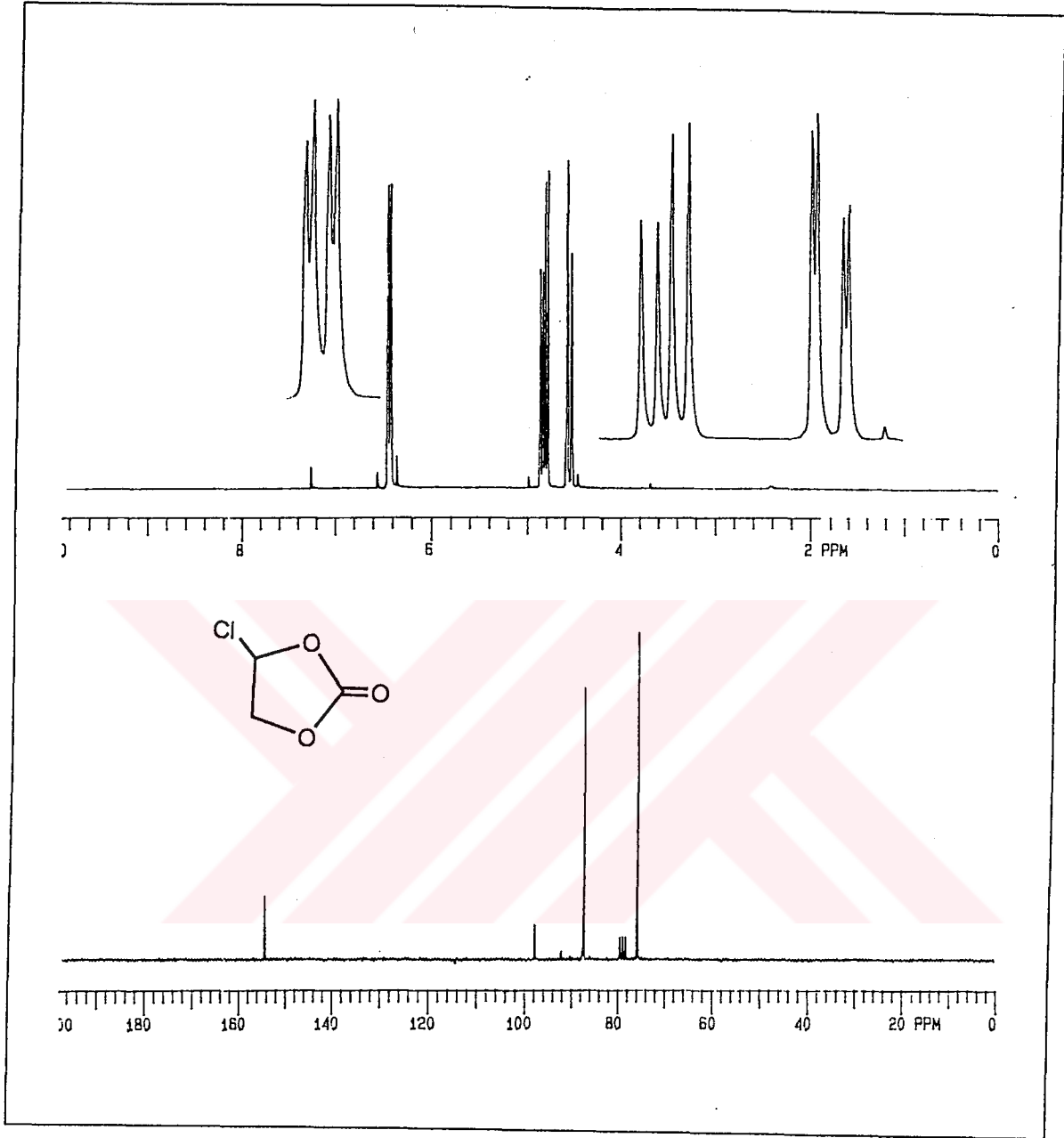
2.1. Halokonduritollerin Furan-Vinilen Karbonat Katılma Ürünlerinden Sentezi

2.1.1. Etilen Karbonat 64'ün Klorlanması



Bu çalışmada kullanılan vinilen karbonat literatür yöntemi takip edilerek sentezlendi. Bunun için ilk etapta etilen karbonat 64'ün klorlanması yapıldı. Etilenkarbonat, karbon tetraklorür içinde çözülerek 500 Watt gücündeki bir cıva lambasıyla ışınlandırılırken çözeltiye sürekli klor gazı gönderildi. Reaksiyonun ilerleyişi, NMR spektrumu alınarak takip edildi. Reaksiyonun bittiği anlaşıldıktan sonra, çözücünün uzaklaştırılması ile mono- ve diklor ürünleri karışımı 65 ve 66 elde edildi. Ana ürün olarak oluşan monokloretilenkarbonat 65 düşük basınç altında destillenerek saflaştırıldı (%70 verim). (Newman and Addor 1955).

Şekil 2.1'de monokloretilenkarbonat 65'e ait NMR spektrumları görülmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda klora bağlı CH protonu $\delta=6.43$ ppm'de görülmektedir. Bu proton komşu metilenik protonlarla etkileşerek dubletin dubleti vermiştir ($J=5.6, 1.8$ Hz). $\delta=4.83$ ve 4.56 ppm'de metilenik protonlar görülmektedir. Bu protonlar kendi aralarında etkileşerek bir AB sistemi oluşturmuşlar, komşu CH protonuyla da etkileşerek yeniden dublete yarılmışlardır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda da yapıyla uyumlu olarak $\delta= 154.57, 87.62, 76.03$ ppm'de üç tane karbon sinyali görülmektedir.

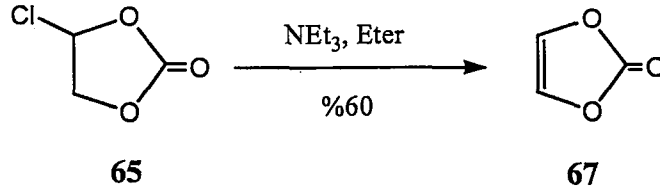


Şekil. 2.1. Monokloretilenkarbonat 65'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

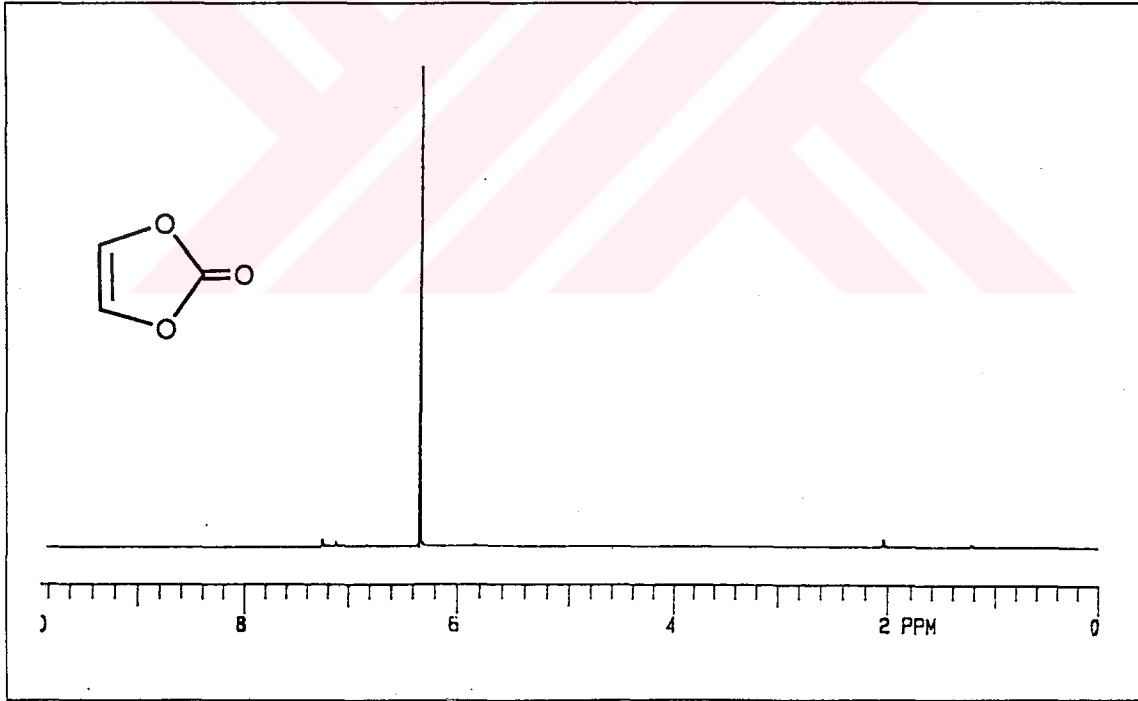
2.1.2. Vinilen Karbonat 67'nin Sentezi

Literatürde monoklor ürünü 65'den HCl eliminasyonu gerçekleştirmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır (Newman and Addor 1955). Piroliz yöntemi ile eliminasyon denendiğinde sonuç alınmadığı, çözücü olarak seçilen t-bütül alkol içinde potasyum

tert-bütoksit denendiğinde 4-*tert*-bütoksi-1,3-dioksol-3-on elde edildiği belirlenmiştir. Eterin kaynama sıcaklığında NEt_3 ile yapılan eliminasyonda en yüksek verimin elde edildiği bulunmuştur.



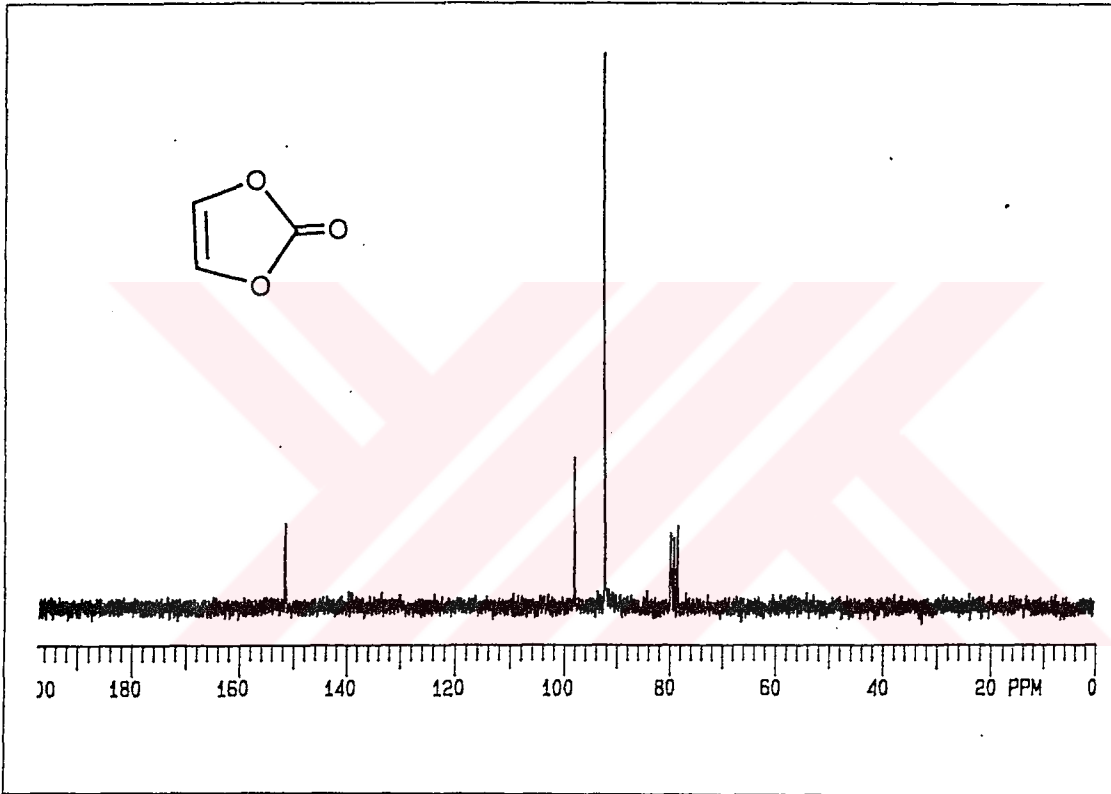
Bu çalışmada, literatür yöntemi takip edilerek monokloretilenkarbonat **65**, eterin kaynama sıcaklığında NEt_3 ile muamele edilmek suretiyle vinilen karbonat **67** elde edildi (Kn 52°C/25mm Hg).



Şekil 2.2. Vinilen Karbonat **67**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

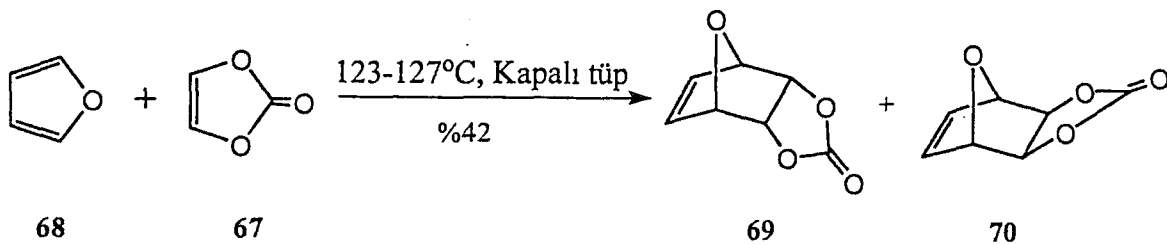
Vinilen karbonat **67**'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu Şekil 2.2'de görülmektedir. Molekül simetrik olduğundan olefinik protonlar $\delta=6.35$ ppm'de singlet vererek rezonans olmaktadır.

Vinilen karbonat **67**'nin ^{13}C -NMR spektrumu yapı simetrisini desteklemekte ve biri olefinik karbonlara biri de karbonil karbonuna ait olmak üzere iki farklı karbon sinyali görülmektedir. Karbonil karbonu $\delta = 151.6$ ppm'de, olefinik karbonlar $\delta = 92.3$ ppm'de görülmektedir.



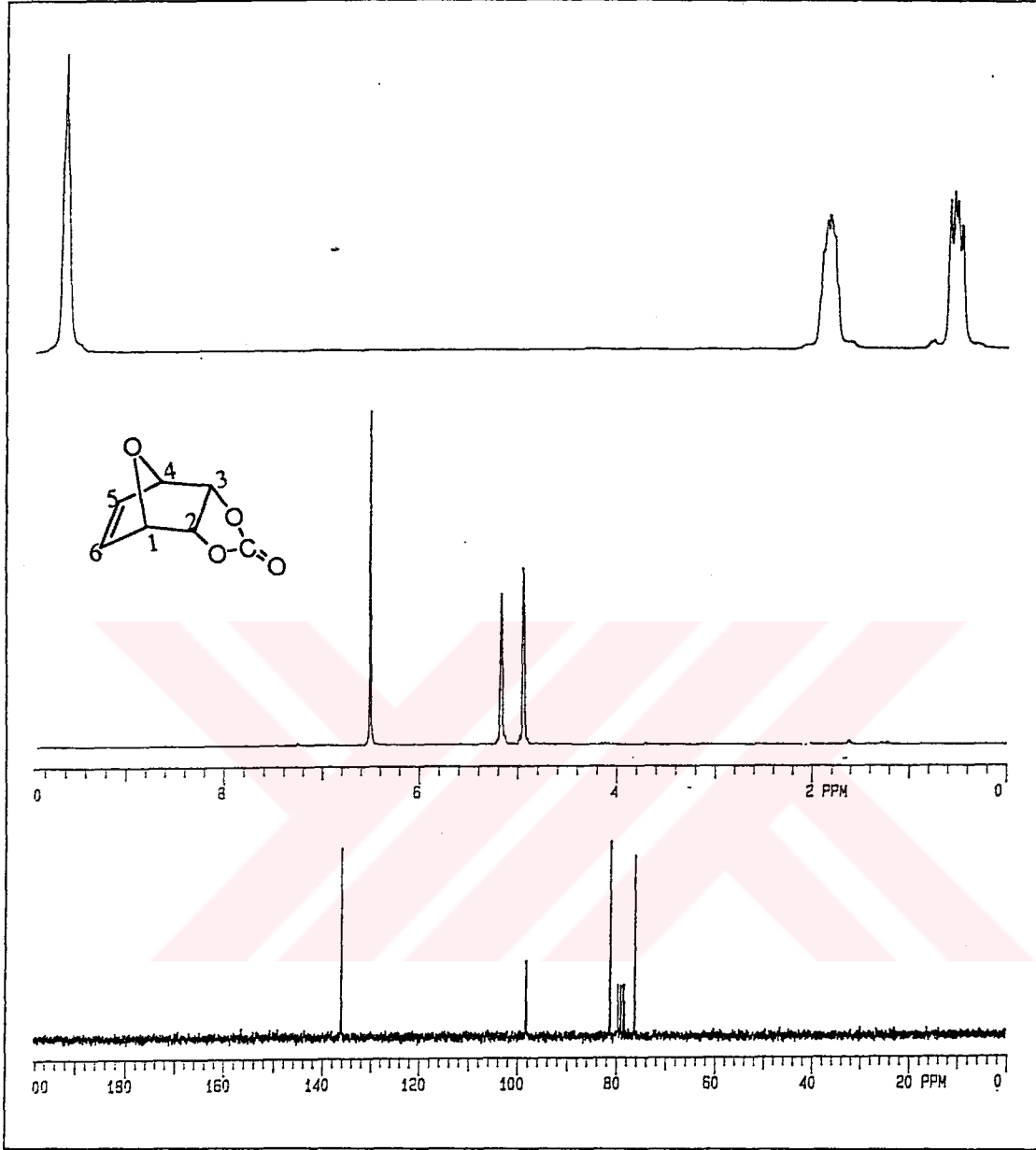
Şekil 2.3. Vinilen Karbonat **67**'nin ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

2.1.3. Furan **68** ve Vinilen Karbonat **67**'nin Diels-Alder Reaksiyonu



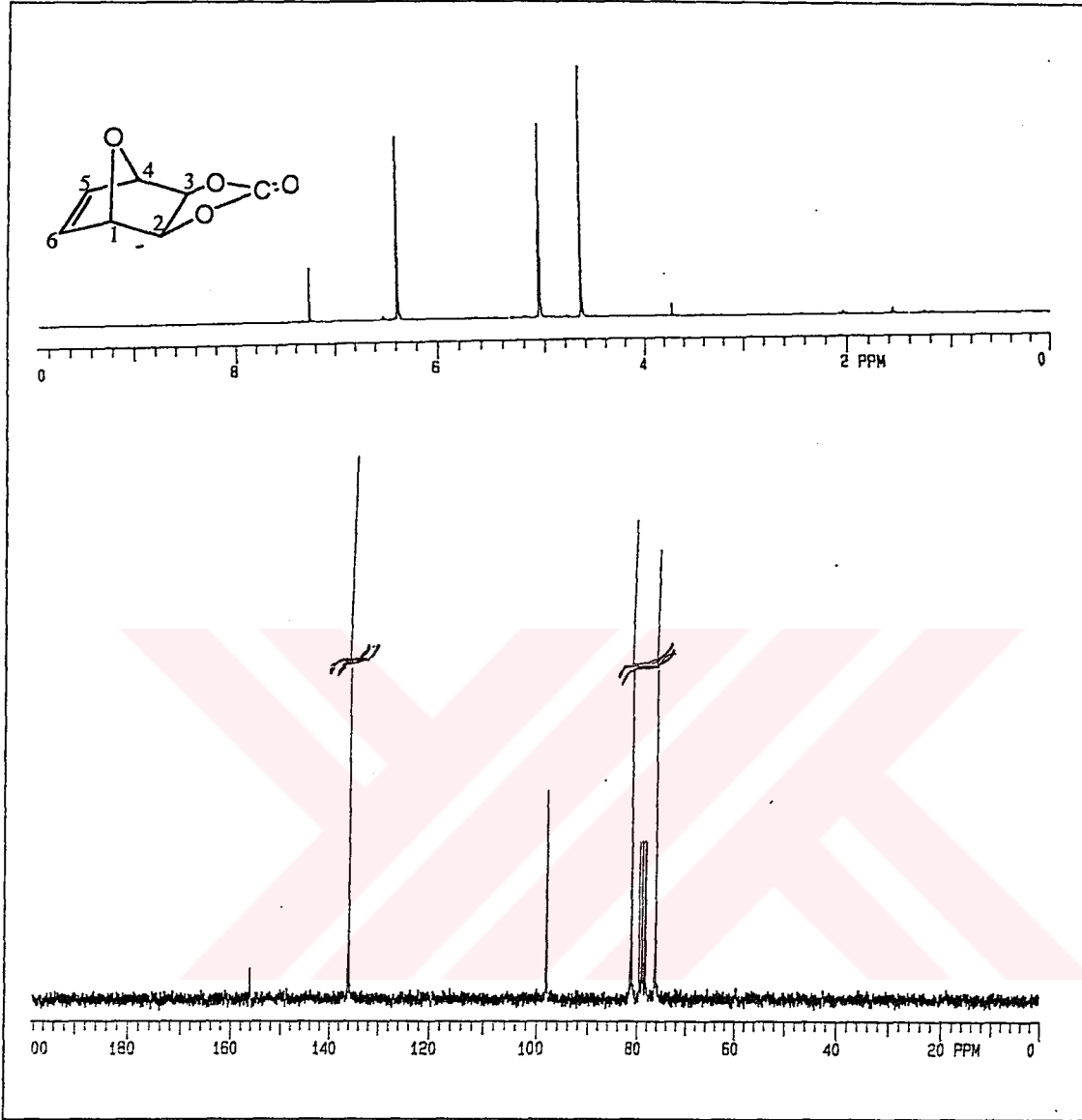
Vinilen karbonat **67** ve furan **68**'in Diels-Alder reaksiyonu 50 yıla yakın bir zamandan beri bilinen bir reaksiyondur (Newman and Addor 1955). Bu reaksiyonda *endo*-katılma ürünü **69** ile *ekzo* katılma ürünü **70** 4:1 oranında oluşmaktadır. Reaksiyonun handikapı bu katılma ürünlerinin furan **68**'e tekrar katılması ile istenmeyen yeni ürünlerin ve polimerik materyalin oluşmasıdır. Bu ikincil katılma ürünlerinin oluşumu pratikte vinilen karbonat **67**'yi aşırı miktarda almak suretiyle belirli bir düzeyde önlenilmektedir. Literatür yöntemi takip edilerek Vinilen karbonat **67** ve furan **68** 5:1 oranında alınıp kapalı tüp içinde 123-127°C sıcaklıkta 21 saat ısıtmak ve daha sonra vinilen karbonat **67**'nin aşırısını damıtma ile uzaklaştırmak suretiyle *endo*-katılma ürünü **69** ve *ekzo*-katılma ürünü **70** karışımı elde edildi. Ürünler karışımının ayrımı iki farklı yöntemle gerçekleştirildi. Birinci yöntemde karışım hekzan-etil asetatın kristallendirildi ve iğnemsiz uzun kristallerle tuz benzeri kristaller birbirinden cımbızla ayrıldı. NMR analiziyle saflıklarından emin olunan maddelerin erime noktaları literatürle karşılaştırmak suretiyle iğnemsiz kristallerin *ekzo*-katılma ürünü **70**; tuz benzeri kristallerin de *endo*-katılma ürünü **69**'a ait olduğu belirlendi. İkinci ayırma yönteminde kolon kromatografisi kullanıldı. Silikajel kolonda hekzan-etil asetat çözeltisiyle yürütülen karışımda önden *endo*-katılma ürünü **69**'un arkadan da *ekzo*-ürünü **70**'in yürüdüğü ve birbirlerinden ayrıldıkları görüldü. *Ekzo*-katılma ürünü **70** yapısında üç oksijenin uzayın aynı bölgesine yöneldiği dikkate alındığında bu ürünün daha büyük bir dipol momente sahip olacağı ve yüksek polariteden dolayı polar silikajel kolonda *endo* katılma ürününün arkasından gelmesi beklentilerle uyumlu bir sonuçtur. (*ekzo*-katılma ürünü **70**: iğnemsiz kristaller E.n:130-132°C; *endo*- katılma ürünü **69**: tuz şeklinde kristaller (E.n:144-148°C).

Endo-katılma ürünü **69**'un ¹H-NMR spektrumunda olefinik protonlar (H₅ ve H₆), δ=6.51 ppm'de geniş bir singlet vererek rezonans olmuştur. δ=5.16 ppm'de görülen multipler, köprübaşı protonları H₁ ve H₄'e ait olup, AA'BB' sisteminin AA' kısmını oluşturmaktadır. H₂ ve H₃ protonları AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturmakta ve δ=4.94 ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır.



Şekil 2. 4. *Endo*-katılma ürünü 69'un ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Endo-katılma ürünü 69'un ^{13}C -NMR spektrumunda ise yapı simetrik olduğundan yapı ile uyumlu dört farklı sinyal görülmektedir. $\delta=156.3$ ppm'de görülen küçük sinyal karbonil karbonuna aittir. $\delta=136.1$ ppm'de olefinik karbonlar C_5 ve C_6 , $\delta=81.2$ ppm'de C_2 ve C_3 karbonları, $\delta=76.3$ ppm'de köprübaşı karbonları C_1 ve C_4 'ün sinyalleri görülmektedir.

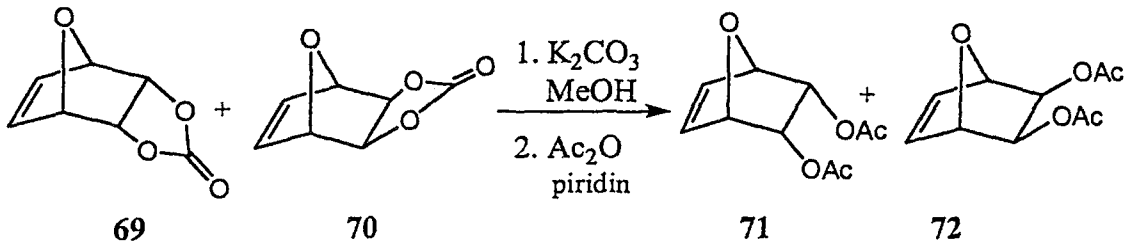


Şekil 2.5. Ekzo-katılma ürünü 70'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Ekzo-katılma ürünü 70 de *endo*-katılma ürünü 69 gibi simetrik bir yapıya sahiptir. Ancak *endo*-katılma ürünü 69'un spektrumuyla karşılaştırıldığında farklar bariz olarak görülmektedir. Ekzo-katılma ürünü 70'in ^1H -NMR spektrumunda (şekil 2.5) olefinik protonlar H_5 ve H_6 , $\delta=6.38$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. $\delta=5.05$ ppm'de köprübaşı protonları H_1 ve H_4 singlet olarak rezonans olurken, karbonata bitişik komşu protonlar H_2 ve H_3 , $\delta=4.65$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır.

Ekzo-katılma ürünü 70'e ait ^{13}C -NMR spektrumu, molekül simetrisiyle uyumludur. $\delta=156.7$ ppm'de görülen sinyal karbonil karbonuna aittir. $\delta=136.7$ ppm'deki sinyal, olefinik karbonlar C_5 ve C_6 'ya; $\delta=82.6$ ppm'deki sinyal, köprübaşı karbonlarına (C_1 ve C_4) ve $\delta=78.4$ ppm'deki sinyal ise C_2 ve C_3 karbonlarına aittir.

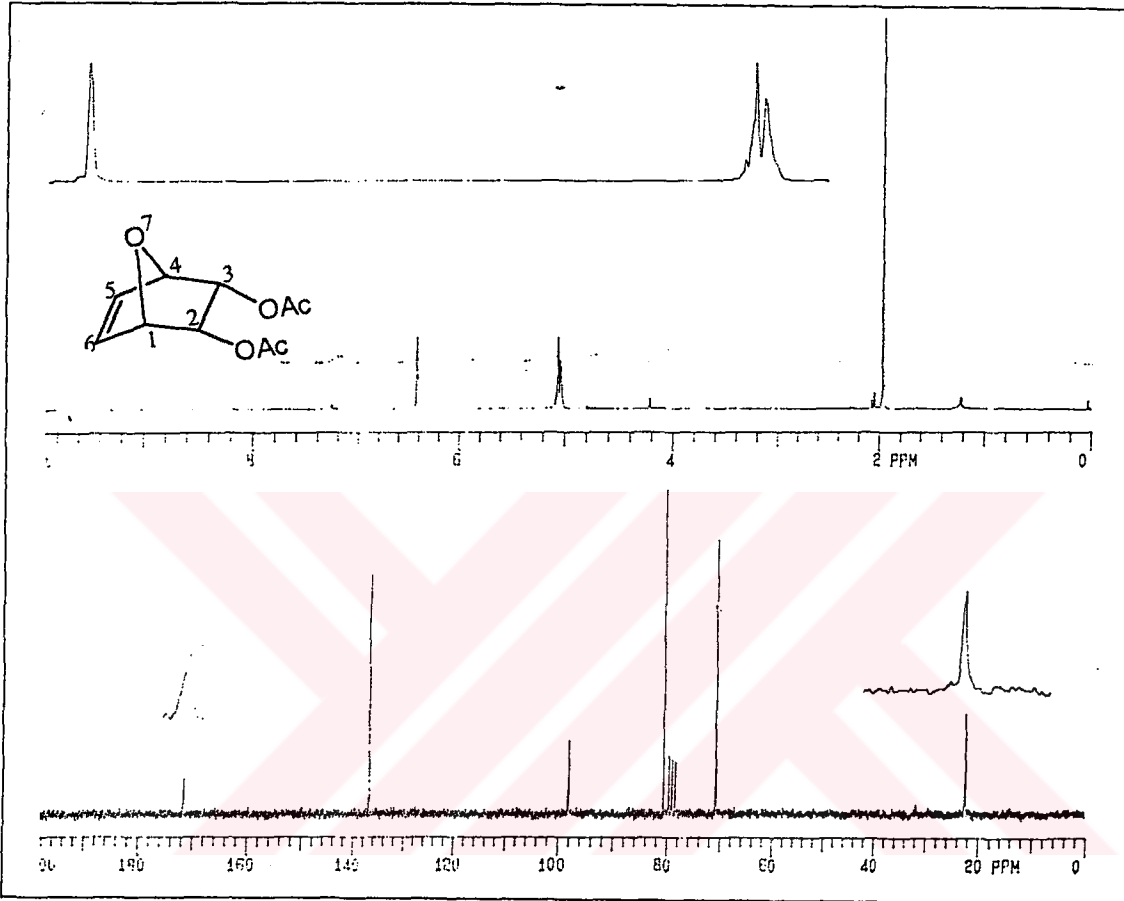
2.1.4. *Endo*-diasetat 71 ve *Ekzo*-diasetat 72'nin Sentezi



Endo ve *ekzo*-katılma ürünleri 69 ve 70, karbonat grupları içermeleri dolayısıyla halojenli çözücüler içinde pratik olarak çözünmemektedir. Karbonat grubunun hidrolizi ve arkasından da oluşan diollerin asetat esterlerine dönüştürülmesi ile çözünürlük probleminin aşılabileceği düşünüldü. Bu maksatla literatürde yaygın olarak kullanılan bir hidroliz yöntemi (Trost and Vranken 1993) uygulanarak, katılma ürünleri karışımı 69 ve 70, metanol içinde K_2CO_3 ile muamele edilerek ilgili diollere ve akabinde de asetik anhidrit-piridin karışımı ile muamele edilerek asetatlarına çevrildi. Ürün karışımı kolon kromatografisi ile ayrıldı. (*Endo*-diasetat, E.n: 81-83°C; *Ekzo*-diasetat, E.n: 91-92°C)

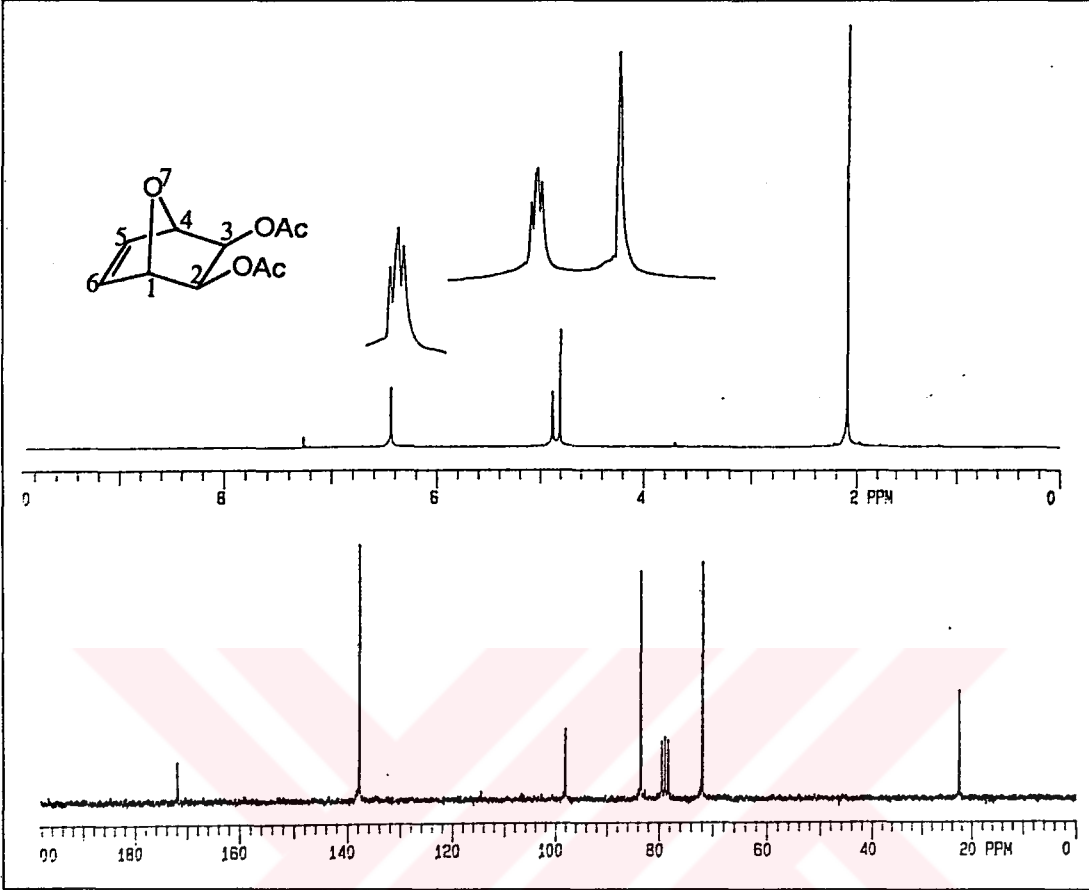
Endo-diasetat 71'in, ^1H -NMR spektrumu, molekül simetrisini bariz bir şekilde göstermektedir. Olefinik protonlar $\delta=6.42$ ppm'de geniş singlet vermektedir. Köprübaşı protonları (H_1, H_4) ve asetatların dibindeki protonlar (H_2, H_3), $\delta=5.07$ - 5.03 ppm arasında AA'BB' sistemi vermiştir. Asetat metilleri ise $\delta=1.96$ ppm'de singlet vermektedir. *Endo*-diasetat 71'in, ^{13}C -NMR spektrumunda görülen beş tane sinyal yapıyı desteklemektedir. Moleküldeki ester karbonilleri $\delta=171.6$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlar (C_5 ve C_6) $\delta=136.8$ ppm'de, asetata komşu karbonlar (C_2, C_3), $\delta=80.6$

ppm'de, köprübaşı karbonları (C₁, C₄) $\delta=70.7$ ppm'de ve iki asetat metili ise $\delta=22.4$ ppm'de rezonans olmaktadır. (şekil 2. 6)



Şekil 2.6. *Endo*-diasetat 71'in ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃-CCl₄)

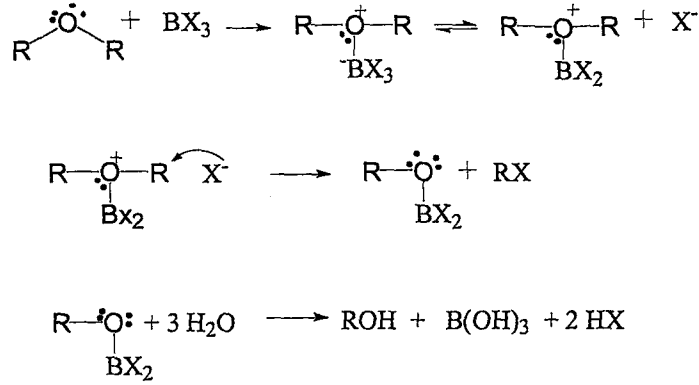
Ekzo-diasetat 72'nin ¹H-NMR spektrumunda çift bağ protonları (H₅, H₆) $\delta=6.44$ ppm'de multipllet olarak rezonans olurken, köprübaşı protonları (H₁, H₄) $\delta=4.88$ ppm'de multipllet olarak rezonans olmuştur. Asetat oksijenlerine komşu protonlar (H₂, H₃) $\delta=4.81$ ppm'de rezonans olurken, asetat metilleri (6 proton) $\delta=2.09$ ppm'de rezonans olmuştur. *Ekzo*-diasetat 72'nin ¹³C-NMR spektrumu bileşiğin simetrik yapısını ¹H-NMR spektrumu gibi desteklemektedir. Karbonil karbonları $\delta=172.1$ ppm'de, çift bağ karbonları (C₅, C₆) $\delta=137.9$ ppm'de, asetata komşu karbonlar (C₂, C₃) $\delta=83.5$ ppm'de, köprübaşı karbonları (C₁, C₄) $\delta=72.0$ ppm'de, iki asetatın metil karbonu ise $\delta=22.6$ ppm'de singlet vermiştir (şekil 2.7).



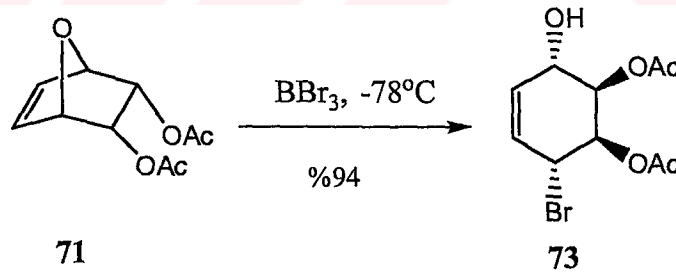
Şekil 2.7. Ekzo-diasetat 72'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

2.1.5. Endo-diasetat 71'in BBr_3 ile Reaksiyonu

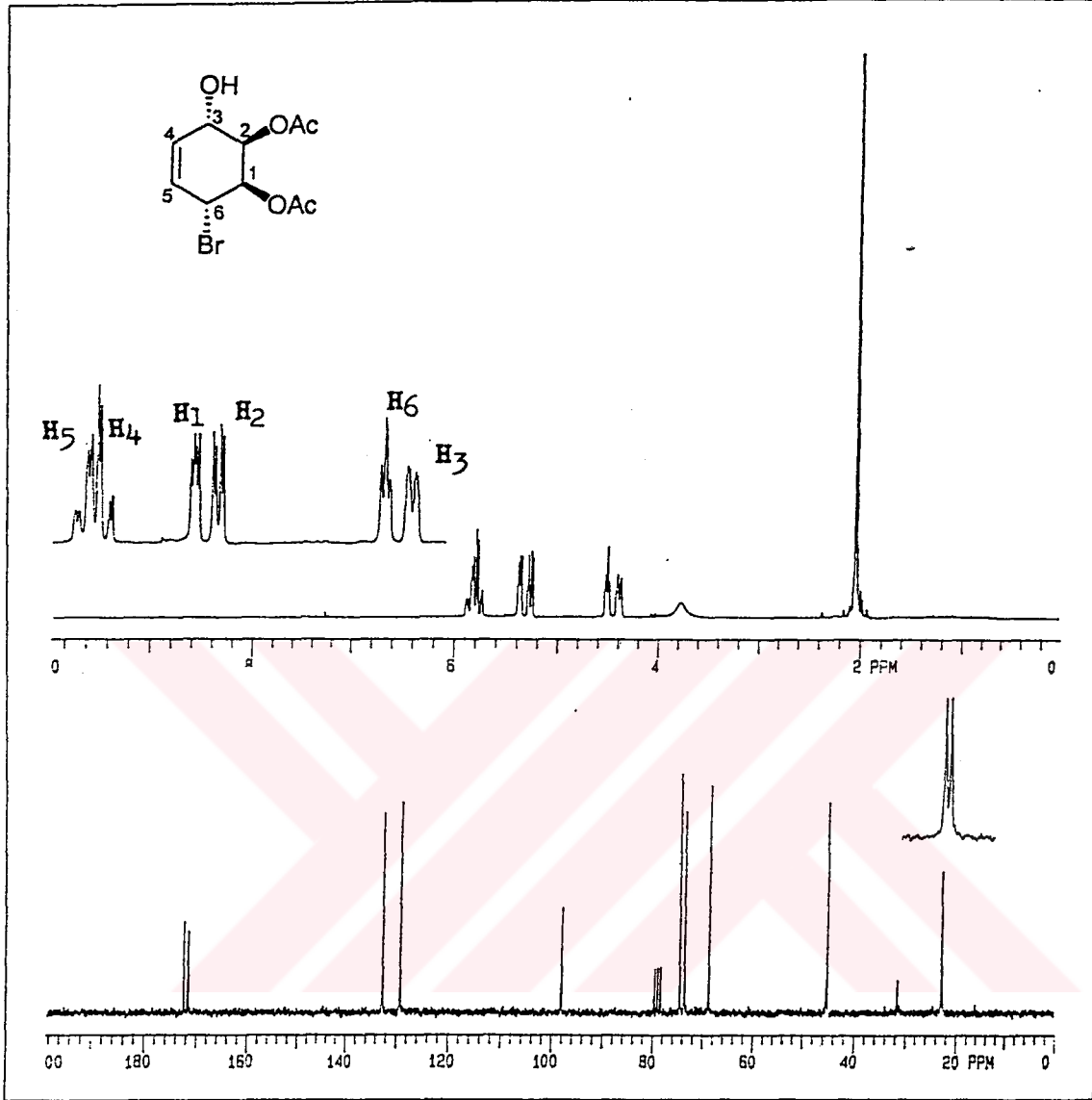
Endo-diasetat 71, eterik yapıda bir bileşiktir. Literatürde eterlerin bor trihalojenürlerle ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$) yarılarak alkol ve alkil halojenür oluşturduğuna dair çok sayıda örnek vardır. Bu yarıma reaksiyonları için teklif edilen mekanizmada ilk olarak bir Lewis asidi olan BX_3 'ün eter oksijeninin bağ yapmamış elektron çiftlerinden birine bağlandığı ve bir halojenür iyonunun dışarı atıldığı düşünülür. Serbest halojenür iyonunun R karbonlarından birine saldırması ile RX ile birlikte R-O-BX_2 oluşmakta ve bu da hidroliz sonucunda R-OH 'ye dönüşmektedir. Reaksiyonun yarıma adımı alkil grubunun tabiatına bağlı olarak hem $\text{S}_{\text{N}}2$ hem de $\text{S}_{\text{N}}1$ reaksiyonuyla gerçekleşebilmektedir (Carey and Sundberg 1993).



Endo-diasetat **71**'in bir iç eter yapısında olduğu dikkate alındığında yukarıdaki reaksiyon mekanizmasına benzer şekilde BX_3 ile yarımla sonucunda R-X ve R-OH yerine 1,4- konumunda halohidrin oluşması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Halihazırda da hidroksil eşdeğeri grup olarak iki tane asetat molekülde hazır olduğundan yöntem direkt olarak diasetat formunda halokonduritol vermelidir. Bu beklentiyle, *endo*-diasetat diklormetan içinde BBr_3 ile -78°C 'de reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon sonunda tek bir ürün oluştuğu görüldü ve oluşan bromokonduritol diasetat **73**'ün yapısı $^1\text{H-NMR}$ ile aydınlatıldı.



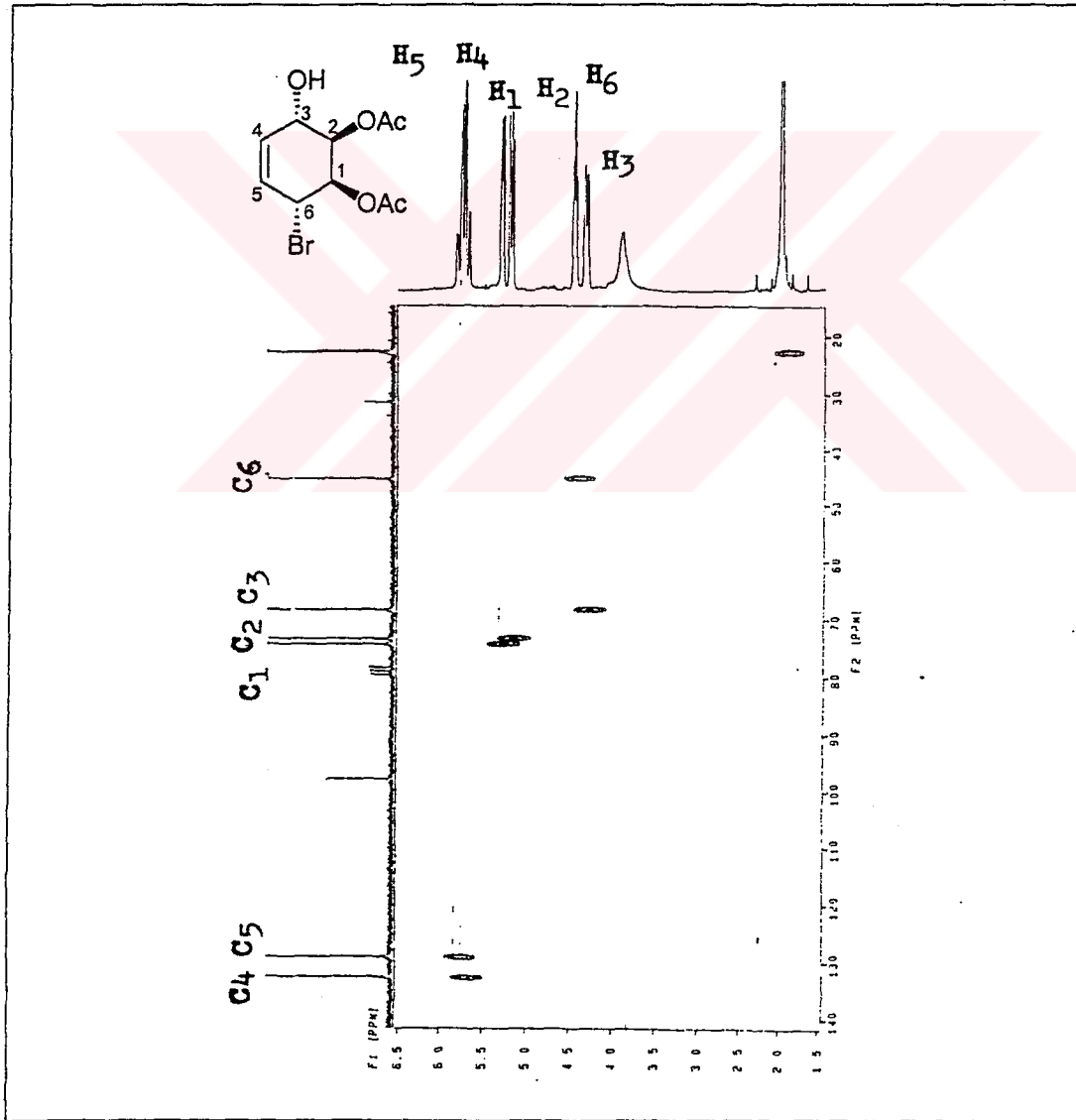
Bromokonduritol diasetat **73**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (şekil 2.8) olefinik protonlar $\delta=5.90$ ve 5.80 ppm arasında AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmını oluşturan H_5 protonu, H_4 ve H_6 protonları ile etkileşerek $\delta=5.90$ ppm'de dubletin dubletini verirken ($J_{4,5}=10.1$, $J_{5,6}=3.3$ Hz), AB sisteminin B kısmını oluşturan H_4 protonu $\delta=5.80$ ppm'de H_3 ve H_5 ile etkileşerek dubletin dubletini vermiştir ($J_{4,5}=10.1$, $J_{3,4}=2.2$ Hz). H_1 protonu $\delta=5.42$ ppm'de rezonans olmakta ve H_2 protonu ile AB sistemi oluşturmaktadır. H_2 ve H_6 protonları ile etkileşen H_1 , dubletin dubleti şeklinde



Şekil 2.8. Bromokonduritol diasetat 73'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

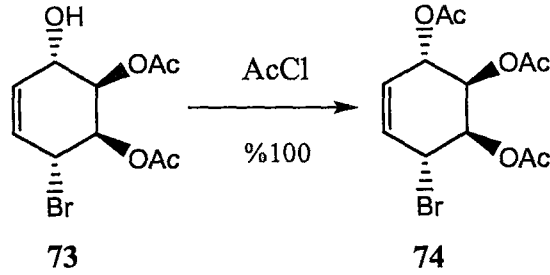
görülmektedir ($J_{1,6}=4.3$, $J_{1,2}=2.4$ Hz). H_2 protonu ise $\delta=5.31$ ppm'de H_1 ve H_3 ile etkileşerek dubletin dubleti şeklinde görülmekte ($J_{2,3}=7.0$, $J_{1,2}=2.4$ Hz) ve AB sisteminin B kısmını oluşturmaktadır. $\delta=4.53$ ppm'de rezonans olan H_6 protonu, H_1 ve H_5 ile etkileşerek dubletin dubletini oluştururken ($J_{1,6}=4.3$, $J_{5,6}=3.3$ Hz), H_3 protonu, $\delta=4.46$ ppm'de, geniş dublet olarak görülmektedir. Dubletin büyük etkileşmesi H_2 ile olan etkileşmedir ($J_{2,3}=7.0$ Hz). Dubletlerin genişlemesi H_3 'ün H_4 ile olan 2.2 Hz'lik etkileşmesinin yanı sıra uzak mesafe etkileşmeleri ile bazı protonlarla etkileşmesinden kaynaklanmaktadır. Cihazın ayırım gücü etkileşmeleri tam olarak ayırmaya

yetmediğinde pikler genişlemektedir. Moleküldeki OH hidrojeni $\delta=3.78$ ppm'de geniş singlet verirken, asetat grubunun metilleri $\delta=2.10$ ppm'de singlet şeklinde görülmektedir. Bromokonduritol diasetat 73'ün ^{13}C -NMR spektrumunun molekül yapısı ile uyum içinde olduğu görülmektedir. Karbonil karbonları $\delta=172.35$ ve 171.47 ppm'de, olefinik karbonlar (C_4 , C_5) $\delta=132.61$ ve 129.26 ppm'de, oksijenlere bağlı karbonlar (C_2 , C_1 , C_3) $\delta=74.59$, 73.68 , 68.79 ppm'de rezonans olurken, bromun bağlı olduğu C_6 karbonu $\delta=45.17$ ppm'de, asetat metili karbonları ise $\delta=22.86$ ve 22.70 ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğe ait şekil 2.9'da görülen HETCOR NMR spektrumu da molekül için teklif edilen yapıyla tam bir uyum göstermektedir.



Şekil 2.9. Bromodiasetat 73'ün HETCOR NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

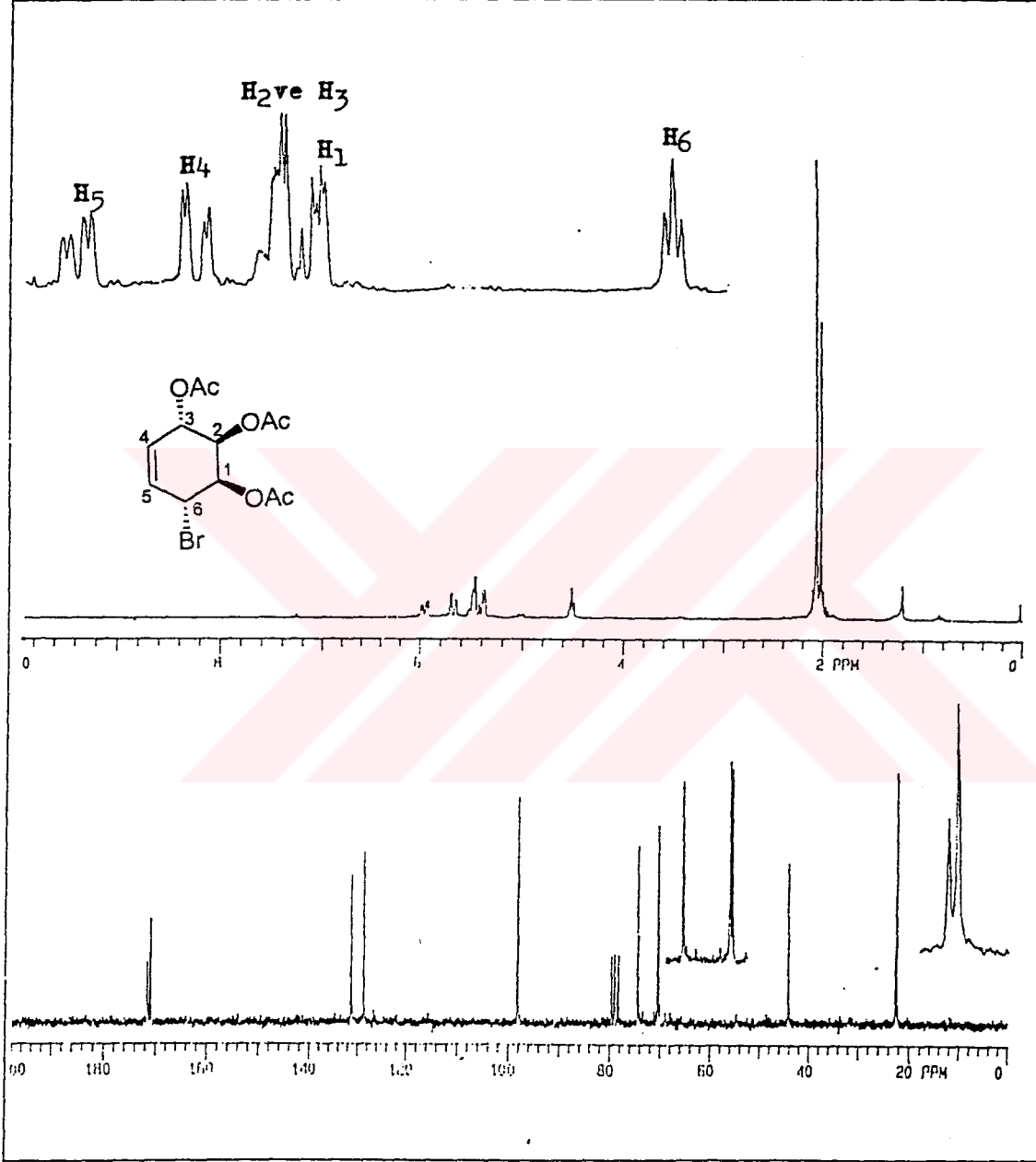
2.1.6. Bromokonduritol Diasetat 73'ün Asetillenmesi



Bromokonduritol diasetat 73, bir hidroksil grubu içerdiğinden ve bu hidroksil grubunun alilik pozisyonda olması nedeniyle asit katalize olarak kolaylıkla su çıkarabileceği, bunun sonucunda da çözücüye bağlı olarak başka ürünlere dönüşebileceği dikkate alındı ve güvenli bir şekilde maddeyi muhafaza etmek ve ilaveten yapı karakterizasyonu amacıyla asetillendi. Bunun için literatürde tanımlanan bir asetilleme yöntemi uygulandı (Henry 1907). Asetilleme için bromokonduritol diasetat 73 diklorometan içinde çözüldü. Ekvivalent miktardan biraz fazla asetil klorür ilave edilerek, oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Ortamda kalan reaksiyona girmeyen asetil klorürün fazlası ve oluşan HCl'nin uzaklaştırılması ile bromokonduritol triasetat 74 kantitatif verimle elde edildi.

Bromokonduritol triasetat 74'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında (şekil 2.10), olefinik protonlar $\delta=5.95$ ve 5.68 ppm'de görülen AB sistemini vermektedir. AB sisteminin A kısmı H_5 protonuna ait olup, H_5 protonu H_4 ve H_6 protonu ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{4,5}=10.0$, $J_{5,6}=3.8$ Hz) vererek rezonans olurken, AB sisteminin B kısmını oluşturan H_4 protonu $\delta=5.95$ ppm'de H_5 ve H_3 ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{4,5}=10.0$, $J_{3,4}=2.6$) şeklinde rezonans olmuştur. Asetat gruplarının bağlı olduğu H_2 ve H_3 protonları $\delta=5.53$ ve 5.42 ppm'de multiyet şeklinde rezonans olmuştur. H_1 ve H_6 protonları $\delta=5.38$ ppm'de görülmektedir. $\delta=5.38$ ppm'de görülen H_1 protonu H_6 ile etkileşerek dubletin dubletini ($J_{1,6}=4.4$, $J_{1,2}=2.1$ Hz) vererek rezonans olurken, $\delta=5.42$ ppm'de görülen H_6 protonu H_1 ve H_5 ile etkileşerek dubletin dubletini (H_6 , $J_{1,6}=4.4$, $J_{5,6}=3.8$ Hz) vererek rezonans olmuştur. Ancak etkileşme sabitleri birbirine çok yakın

olduğundan sistem tripletimsi bir görünüm kazanmaktadır. Asetat metillerinin iki tanesi $\delta=2.07$ ppm'de, bir tanesi de $\delta=2.02$ ppm'de rezonans olmuştur (şekil 2.10).

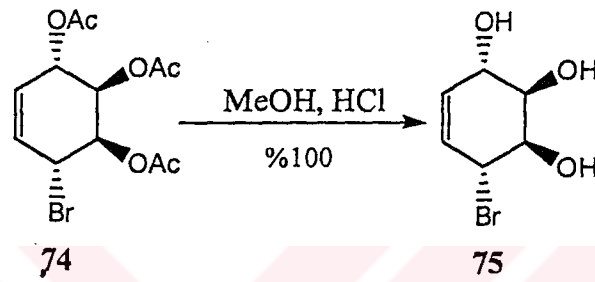


Şekil 2.10. Bromokunduritol triasetat 74'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Bromokunduritol triasetat 74'ün ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında spektrumun yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Asetatların karbonil karbonlarından biri $\delta=171.53$ ve diğer ikisi $\delta=170.95$ ppm'de görülmektedir. Olefinik karbonlar (C_4 , C_5) $\delta=131.21$ ve

128.66 ppm'de rezonans olmuştur. Asetat oksijenlerinin bağlı olduğu halka karbonları (C₁, C₂, C₃), $\delta=74.36, 70.39, 70.19$ ppm'de, bromun bağlı olduğu karbon (C₆) $\delta=44.13$ ppm'de, asetat gruplarının metil karbonlarından biri $\delta=22.71$ ve diğer ikisi $\delta=22.55$ ppm'de sinyal vermektedir.

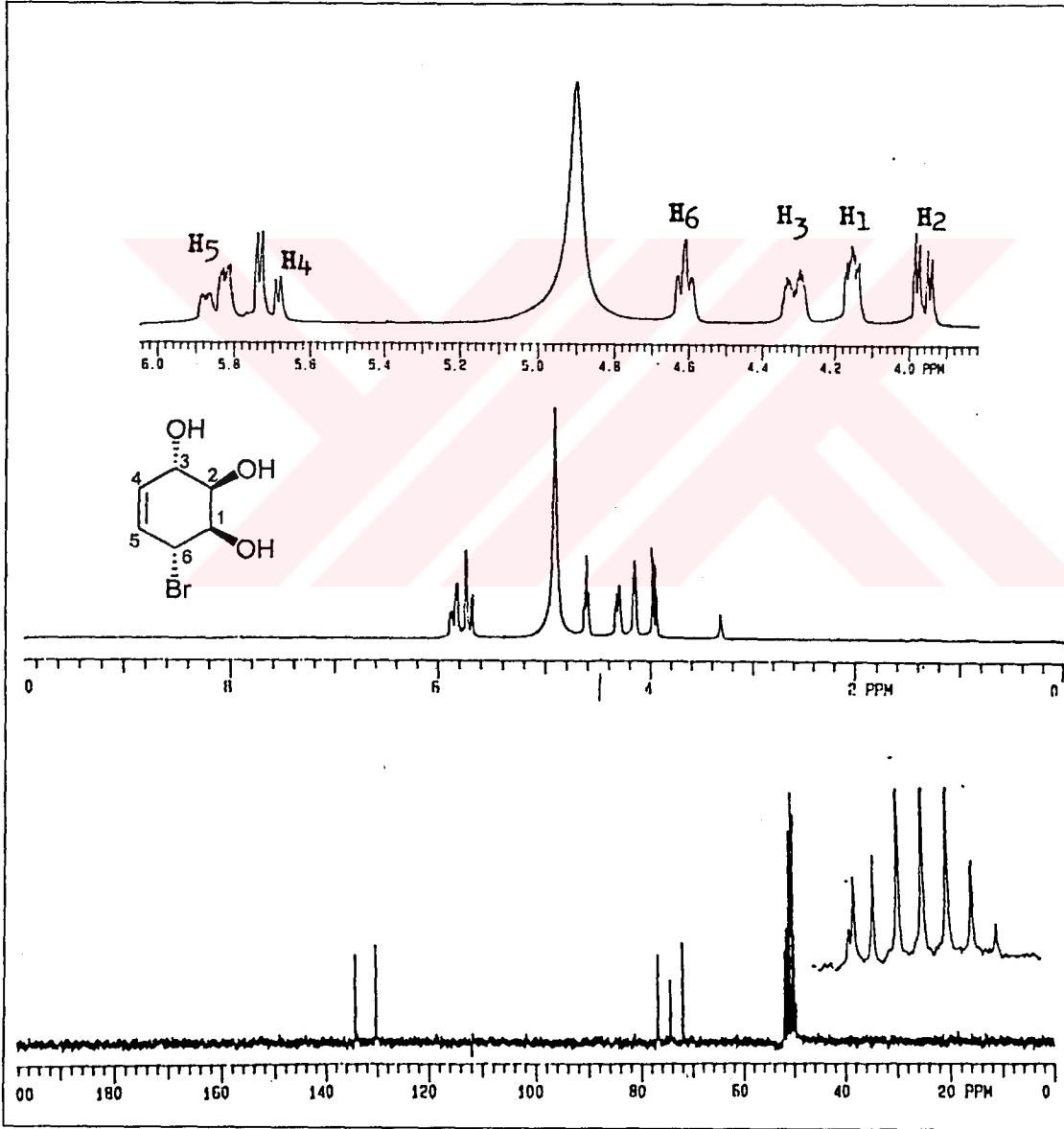
2.1.7. Bromokonduritol 75'in Sentezi



Bromokonduritol triasetat 74 yapısı alilik pozisyonda bir brom içermesi dolayısıyla sübstitüsyon reaksiyonu vermeye çok yatkın bir bileşiktir. Muhtemelen bu nedenle, bromokonduritol triasetat 74'ün bromokonduritol 75'e çevrilmesi için uygulanan su içinde asidik veya bazik hidroliz yöntemleri, yapıları aydınlatılamayan çok karmaşık ürünlerin oluşmasına neden oldu. Ester yarılmaları için çok yaygın bir yöntem olarak uygulanan amonyak ile ammonoliz yöntemi de bromokonduritol 75 yerine kompleks ürünler verdi. Denemeler sonucunda en uygun reaksiyon şartının trans-esterleştirme yöntemi olduğu anlaşıldı. Bu amaçla bromokonduritol triasetat 74 metanol içinde çözülerek, çözücü içinden HCl gazı geçirildi ve reaksiyon ortamı bir gece karıştırıldı. Çözücü, HCl ve reaksiyonda oluşan metil asetatın uçurulması ile bromokonduritol 75 kantitatif verimle elde edildi.

Bromokonduritol 75'nin ¹H-NMR spektrumunda $\delta=5.84$ ve 5.71 ppm'de olefinik protonlara ait AB sistemi görülmektedir. AB sisteminin A kısmı H₅ protonuna ait olup bu proton H₄ ve H₆ protonu ile etkileşerek dubletin dubletinin dubleti vererek rezonans olurken ($J_{4,5}=9.9, J_{5,6}=3.6, J_{3,5}=1.4$ Hz), sistemin B kısmını oluşturan H₄ protonu $\delta=5.71$ ppm'de H₃ ve H₅ protonu ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{4,5}=9.9, J_{3,4}=2.6$) şeklinde rezonans olmuştur. Bromun bağlı olduğu karbondaki H₆ protonu $\delta=4.61$ ppm'de H₅ ve

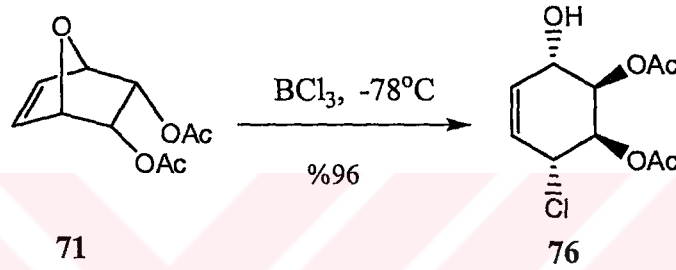
H₁ ile etkileşerek tripletimsi bir görünüme sahip dubletin dubleti şeklinde rezonans olurken ($J_{1,6}=4.0$, $J_{5,6}=3.6$), H₃ protonu $\delta=4.30$ ppm'de H₂ protonu ile etkileşerek dubletin multipliği şeklinde rezonans olmuştur ($J_{2,3}=7.0$ Hz). H₁ protonu $\delta=4.16$ ppm'de H₂ ve H₆ protonu ile etkileşerek dubletin dubleti (1H, H₄, $J_{1,6}=4.0$, $J_{1,2}=2.3$ Hz) şeklinde rezonans olurken, H₂ protonu $\delta=3.96$ ppm'de H₁ ve H₃ ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{2,3}=7.0$, $J_{1,2}=2.3$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur (şekil 2.11).



Şekil 2.11. Bromokunduritol 75'in ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD)

Bromokonduritolün 75'in ^{13}C -NMR spektrumu da yapıyı desteklemektedir. Spektrumda C_6 sinyalinin CD_3OD sinyalleri arasına karıştığı dikkate alındığında toplam sinyal sayısı altı olmaktadır. Moleküldeki olefinik karbonlar (C_4 , C_5), $\delta=134.28$ ve 130.21 ppm'de, bromun bağlı olduğu C_6 karbonu $\delta=52.08$ ppm'de, oksijenlerin bağlı olduğu diğer üç karbon ise $\delta=76.88$, $\delta=74.37$, $\delta=71.92$ ppm sinyal vermiştir.

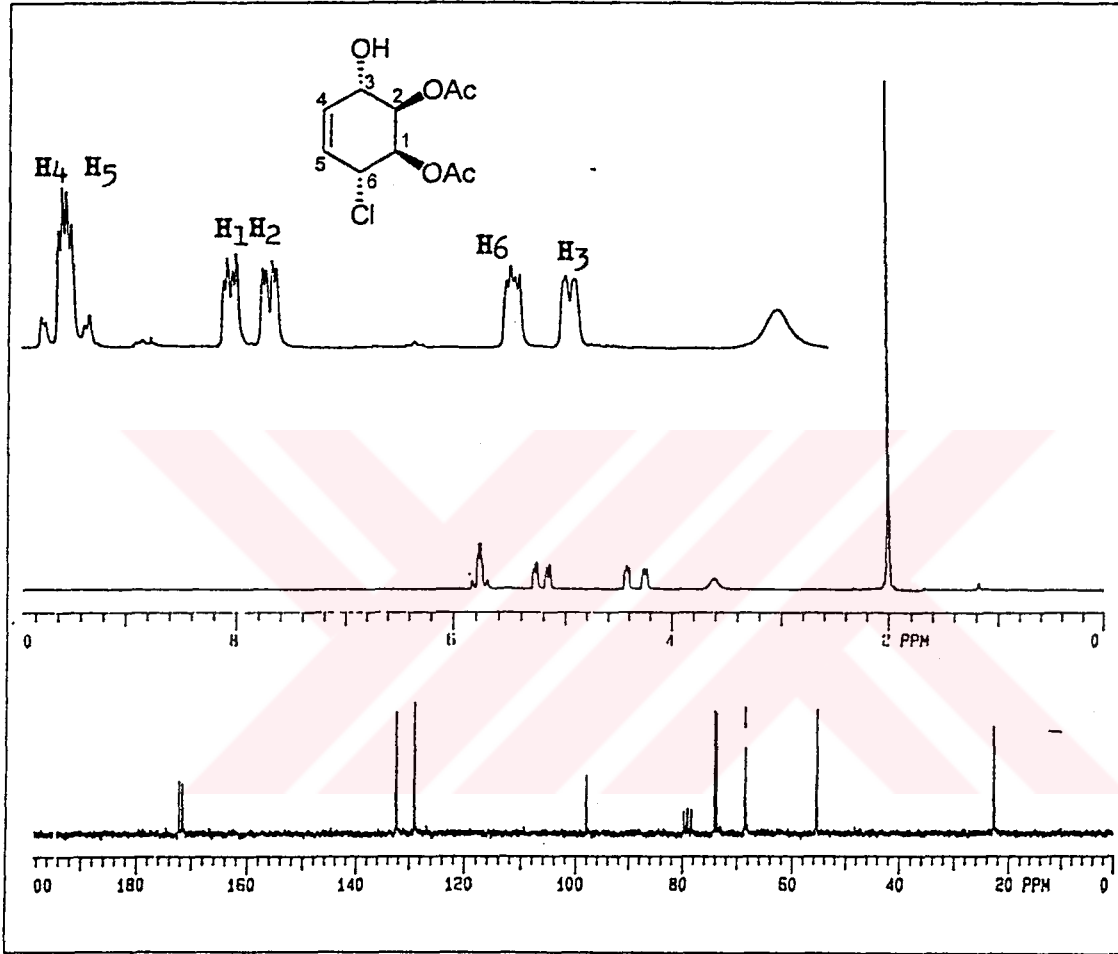
2.1.8. *Endo*-diasetat 71'in BCl_3 ile Reaksiyonu



Endo-diasetat 71'in BBr_3 ile reaksiyonundan bromokonduritol diasetat 73'ün elde edildiği 2.1.5'de anlatıldı. Bu yöntemin takibiyle BBr_3 yerine BCl_3 kullanmak suretiyle klorokonduritol A diasetat ürününün oluşacağı varsayılarak *endo*-diasetat aynı şartlarda BCl_3 ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucu tek ürün olarak oluşan klorokonduritol diasetat 76'nın yapısı NMR analiziyle aydınlatıldı.

Klorokonduritol diasetat 76'nın ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 2.12) olefinik protonlar $\delta=5.79$ ve 5.73 ppm'de AB sistemi vermektedir. AB sisteminin A kısmını veren H_4 protonu, H_5 ve H_3 protonları ile etkileşerek $\delta=5.79$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{4,5}=10.3$, $J_{3,4}=2.2$ Hz) verirken, AB sisteminin B kısmını veren H_5 protonu $\delta=5.73$ ppm'de H_4 ve H_6 ile etkileşerek dubletin dubletini ($J_{4,5}=10.3$, $J_{5,6}=2.7$ Hz) vermiştir. Öte yandan H_1 protonu $\delta=5.27$ ppm'de, H_2 ve H_6 protonları ile etkileşerek ($J_{1,6}=5.2$, $J_{1,2}=2.1$ Hz) dubletin dubletini vermekte, H_2 protonu ise $\delta=5.15$ ppm'de H_1 ve H_3 ile etkileşerek dubletin dubletini ($J_{2,3}=6.0$, $J_{1,2}=2.4$ Hz) vermektedir. $\delta=4.42$ ppm'de H_6 protonu, H_1 ve H_5 ile etkileşerek dubletin dubletini ($J_{1,6}=5.2$, $J_{5,6}=2.7$ Hz) oluştururken, H_3 protonu $\delta=4.24$ ppm'de, H_2 protonu ile etkileşerek geniş dublet (H_3 , $J_{2,3}=6.0$ Hz) oluşturmuştur $J_{3,4}$ etkileşme sabiti 2.2 Hz olduğundan, bu pik genişlemesi, bu protonun muhtemelen

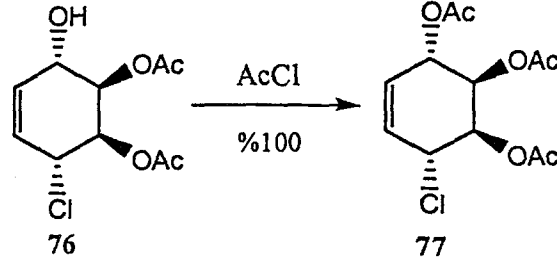
uzak mesafeden bazı protonlarla etkileşmesine atfedilebilir. –OH grubunun protonu $\delta=3.62$ ppm’de geniş singlet verirken, asetat grubunun iki metili $\delta=2.00$ ppm’de singlet şeklinde görülmektedir.



Şekil 2.12. Klorokonduritol diasetat 76'nın ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Klorokonduritol diasetat 76'nın ^{13}C -NMR spektrumunun da yapı ile uyum içinde olduğu görülmektedir (Şekil 2.12). İki ester karbonil karbonu $\delta=172.33$ ve 171.70 ppm’de, olefinik karbonlar (C_4 , C_5) $\delta=132.43$ ve 129.06 ppm’de, asetat oksijenlerinin bağlı olduğu iki halka karbonu (C_1 ve C_2) ile hidroksil oksijenin bağlı olduğu halka karbonu (C_3), $\delta=74.24$, 73.79 , 68.54 ppm’de rezonans olmuşlardır. Klorun bağlı olduğu (C_6) karbonu $\delta=55.48$ ppm’de, iki asetat grubunun metil karbonları ise $\delta=22.79$ ve 22.66 ppm’de rezonans olmaktadır.

2.1.9. Klorokonduritol Diasetat 76'nın Asetillenmesi

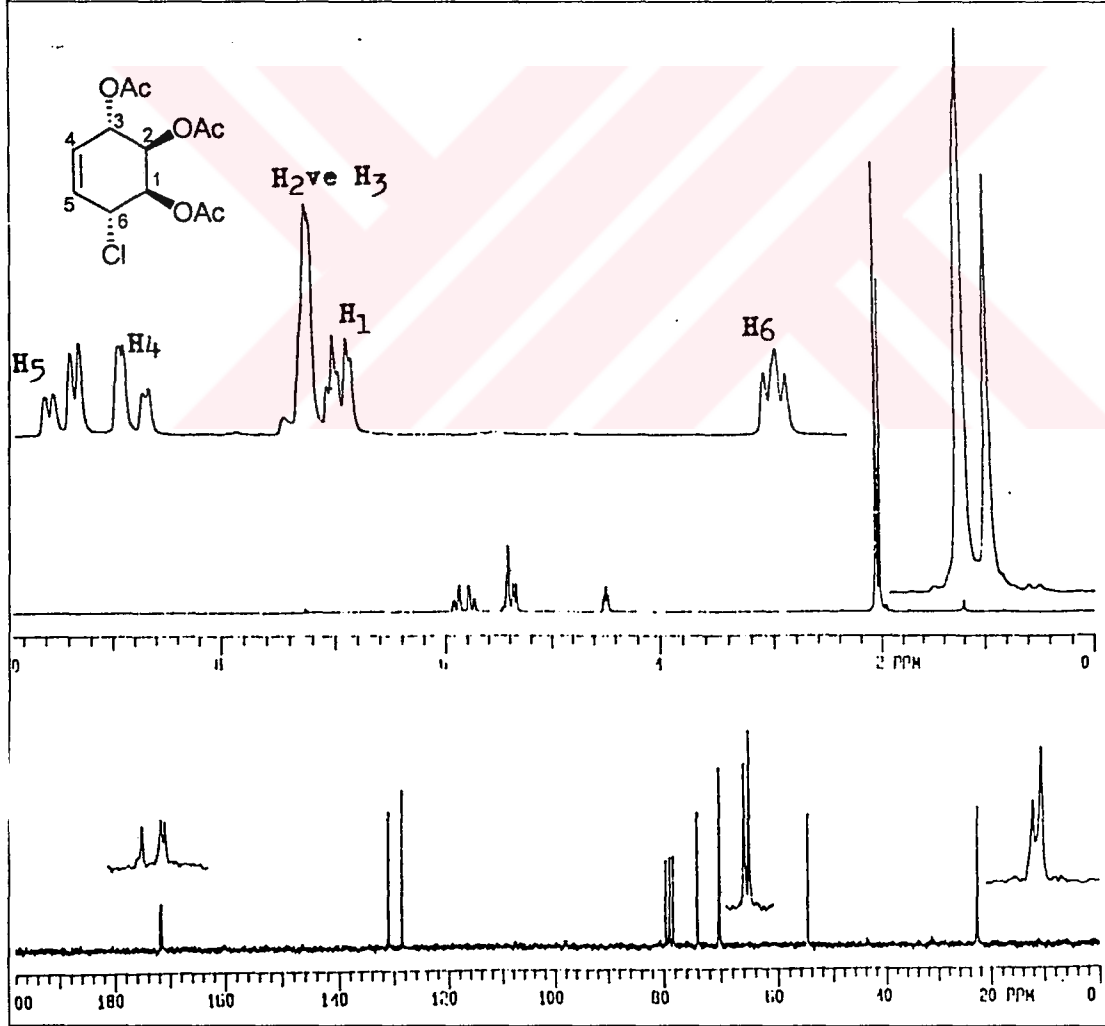


Klorokonduritol diasetat 76'in yapısı bromokonduritol diasetat 73'ün yapısıyla benzerlik göstermektedir. Hidroksil grubunun alilik pozisyonda olması dolayısıyla molekülün kolaylıkla su çıkarıp başka ürünlere dönüşebileceği dikkate alınıp, maddeyi daha güvenli bir şekilde muhafaza edebilmek için klorokonduritol diasetat 76, bromokonduritol diasetat 73'ün asetillenme yöntemi uygulanarak asetillendi. Bunun için klorokonduritol diasetat diklormetan içinde çözüldü. Eşdeğer miktardan biraz fazla asetil klorür ilave edilerek, oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Asetil klorürün fazlası ve HCl'nin evaporatörde uzaklaştırılması ile klorokonduritol triasetat 77 elde edildi. Klorokonduritol triasetat 77'nin yapısı NMR analiziyle aydınlatıldı.

Klorokonduritol triasetat 77 ile öncüsü diasetat 76'nın spektrumları karşılaştırıldığında ilk göze çarpan nokta asetil metillerinin zenginleşmesidir. Çünkü diasetat bileşiğinde iki tane asetat metili bulunurken triasetat 77 bileşiğinde üç tane asetat metili vardır (Şekil 2.13). Olefinik protonlar $\delta=5.85$ ve 5.68 ppm'de AB sistemi vermektedir. AB sisteminin $\delta=5.85$ ppm'de görülen A kısmı H_5 protonuna ait olup bu proton, H_4 ve H_6 protonu ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{4,5}=10.0$, $J_{5,6}=3.1$ Hz) şeklinde rezonans olmakta, AB sisteminin B kısmını oluşturan H_4 protonu $\delta=5.68$ ppm'de H_5 ve H_3 ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{4,5}=10.0$, $J_{3,4}=2.0$) şeklinde rezonans olmuştur. Asetat gruplarının bağlı olduğu H_2 ve H_3 protonları $\delta=5.34-5.25$ ppm arasında multipler şeklinde rezonans olmuştur. $\delta=5.22$ ppm'de görülen H_1 protonu, H_2 ve H_6 ile etkileşerek dubletin dubletini ($J_{1,6}=5.2$, $J_{1,2}=2.0$ Hz) vererek rezonans olurken, H_6 protonu H_1 ve H_5 ile etkileşerek tripletimsi bir şekilde görülen dubletin dubletini ($J_{1,6}=5.2$, $J_{5,6}=3.1$ Hz) vermiştir. İki

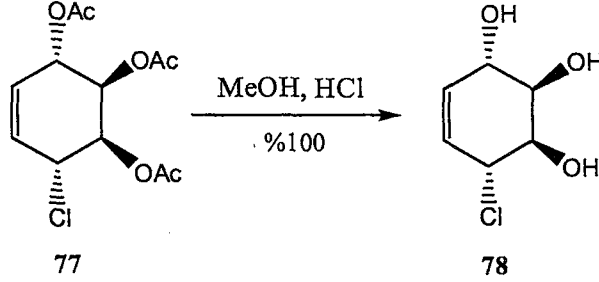
asetat grubuna ait metil protonları $\delta=2.03$ ppm'de, ve diğer asetat metili ise $\delta=1.99$ ppm'de singlet şeklinde görülmektedir.

Bileşik 77'nin ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 2.13) yapı ile uyumlu olduğu görülür. Asetat gruplarının üç karbonil karbonu $\delta=171.46$, 171.08 , 170.99 ppm'de, olefinik karbonlar (C_4 , C_5) $\delta=131.13$, $\delta=128.62$ ppm'de, asetat gruplarının bağlı olduğu karbonlar (C_1 , C_2 , C_3) $\delta=74.08$, $\delta=70.38$, $\delta=70.17$ ppm'de, klorun bağlı olduğu karbon (C_6) $\delta=54.72$ ppm'de, asetat grubunun metil karbonlarından biri $\delta=22.67$ ppm'de diğer ikisi ise $\delta=22.52$ ppm'de sinyal vermektedir.



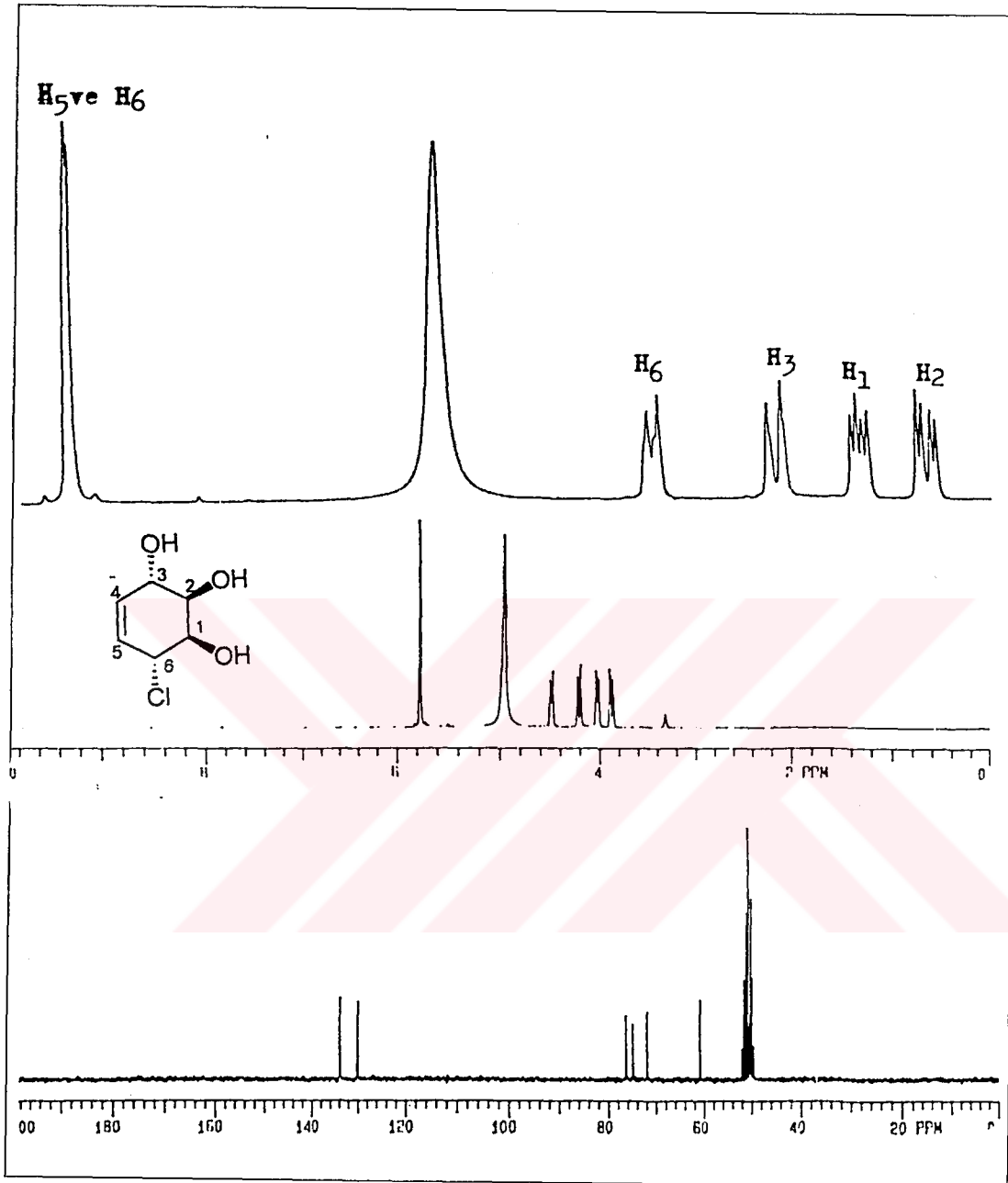
Şekil 2.13. Klorokonduritol triasetat 77'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

2.1.10. Klorokonduritol 78'in Sentezi



Klorokonduritol triasetat **77**'nin hidrolizi trans-esterleşme yöntemi ile gerçekleştirildi. Bu amaçla klorokonduritol triasetat **77** metanol içinde çözülerek HCl gazı geçirilen reaksiyon karışımı manyetik olarak bir gece karıştırıldı. Çözücü, HCl ve metil asetatın evaporatörde uzaklaştırılması ile klorokonduritol **78** kantitatif verimle elde edildi.

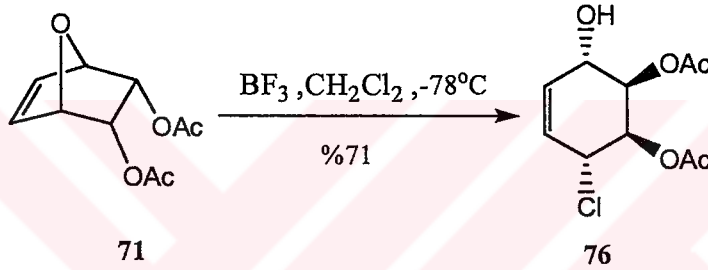
Klorokonduritol **78**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu şekil 2.14'te görülmektedir. $\delta=5.77$ ppm'de bir AB sistemi görülmektedir. Bu AB sistemini olefinik protonlar H_4 ve H_5 oluşturmaktadır ($J_{4,5}=10$ Hz). Protonların aynı yerde rezonans olması diğer komşu protonlarla olan etkileşmelerin hesaplanmasına imkan vermemektedir. $\delta=4.49$ ppm'de görülen geniş dublet H_6 protonuna ait olup bu proton H_1 protonu ile 4.8 Hz'lik bir etkileşme yapmaktadır. $\delta=4.21$ ppm'de H_3 protonu rezonans olmakta, bu proton H_2 ile etkileşerek geniş dublet vermektedir ($J_{2,3}=6.2$ Hz). Yapının aydınlatılmasında en önemli bilgiyi H_1 ve H_2 protonlarının etkileşme sabitleri vermektedir. H_1 protonu $\delta=4.02$ ppm'de H_2 ve H_6 ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{1,6}=4.8$, $J_{1,2}=2.3$ Hz) şeklinde rezonans olurken, H_2 protonu $\delta=3.80$ ppm'de H_1 ve H_3 protonu ile etkileşerek dubletin dubleti ($J_{2,3}=6.2$, $J_{1,2}=2.3$ Hz) şeklinde rezonans olmuştur. Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda görülen altı tane sinyal, yapıyla uyum halindedir. Moleküldeki olefinik karbonlar (C_4 , C_5), $\delta=133.92$ ve 130.12 ppm'de, oksijenlerin bağlı olduğu üç karbon, $\delta=74.98$, 71.99 ve 76.42 ppm'de, klorunun bağlı olduğu C_6 karbonu $\delta=60.89$ ppm'de sinyal vermiştir.



Şekil 2.14. Klorokonduritol 78'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)

2.1.11. *Endo*-diasetat 71'in Diklormetan İçinde BF₃ ile Reaksiyonu

Endo-diasetatın BBr₃ ve BCl₃ ile yürüten ve bromokonduritol ve klorokonduritolün sentezine imkan hazırlayan reaksiyonlarına benzer bir şekilde BF₃ ile reaksiyonundan da florokonduritol sentezlenebileceği düşünüldü. Bu amaçla *endo*-diasetat 71, diklormetan içinde -78 °C'de BF₃ ile muamele edildi. Şaşırtıcı bir sonuç olarak reaksiyon sonucunda florokonduritol diasetat yerine klorokonduritol diasetat 76 elde edildi.

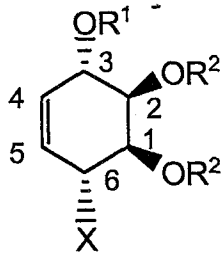


Literatürde BF₃'ün diklorometan ile halojen değişimine uğradığı ve BF₂Cl, BFCI₂ ve BCl₃ benzeri bor halojenürleri meydana getirdiği ifade edilmektedir (Hartman and Miller 1969, Bula *et al.* 1972). Bu durumda, reaksiyon ortamında oluşan klorlu bor bileşikler klorokonduritol diasetat 76 vermektedir. Halojen değişimini önlemek için CH₂Cl₂ yerine değişik çözücüler (benzen, THF, EtOAc) kullanıldığında *endo*-diasetat 71'in açılmadığı tespit edildi.

2.1.12. Halokonduritollerin NMR Spektrumlarının Sistemik Olarak İncelenmesi

2.1.5'den başlayıp 2.1.11'e kadar devam eden bölümlerde altı tane halokonduritol türevinin sentezi tanımlanmış, bu bileşiklerin NMR analizleri yapılmıştır. Literatürde Conduritol-A yapısına sahip olan tek halojenli halokonduritol türevleri ilk defa bu çalışma kapsamında gerçekleştirildiğinden, bundan sonraki çalışmalara ışık tutması

açısından bu bileşiklerin özellikle etkileşme sabitlerinin toplu olarak tek bir tabloda toplanmasının faydalı olacağı düşünülerek tablo-1 oluşturuldu.



73; R¹=H, R²=Ac, X=Br

74; R¹=R²=Ac, X=Br

75; R¹=R²=H, X=Br

76; R¹=H, R²=Ac, X=Cl

77; R¹=R²=Ac, X=Cl

78; R¹=R²=H, X=Cl

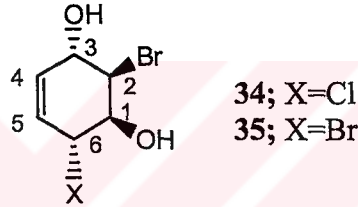
Tablo-1. Halokonduritollerin *J* etkileşme sabitleri

Bileşik	<i>J</i>_{1,2}	<i>J</i>_{2,3}	<i>J</i>_{3,4}	<i>J</i>_{4,5}	<i>J</i>_{5,6}	<i>J</i>_{1,6}	<i>J</i>_{3,5}
73	2.4	7.0	2.2	10.1	3.3	4.3	-
74	2.1	<i>a</i>	2.6	10.0	3.8	4.4	-
75	2.3	7.0	2.6	9.9	3.6	4.0	1.4
76	2.1	6.0	2.2	10.3	2.7	5.2	-
77	2.0	<i>a</i>	2.0	10.0	3.1	5.2	-
78	2.3	6.2	<i>a</i>	10.0	<i>B</i>	4.8	-

a ölçülemedi.

Bütün yapılarda *J*_{1,2} etkileşme sabitlerinin 2.0-2.4 Hz arasında değiştiği gözlenmektedir. H₁ ve H₂ protonlarının birbirleri ile *cis* konumda oldukları dikkate alındığında bu değerler yapı ile tam bir uyum halindedir. Ölçülebilen *J*_{2,3} etkileşme sabitleri de 6.0-7.0 Hz arasında değişmektedir ki bu da H₂ ve H₃'ün *trans* konumda olduğunu belirgin bir şekilde göstermektedir. Burada *J*_{1,6} etkileşme sabitlerinin 4.0-5.2 arasında değişmesi karar vermeyi güçleştiren bir durum meydana getirmektedir. Çünkü bu etkileşme sabitleri *cis* etkileşme sabiti ile *trans* etkileşme sabiti arasında kalmakta etkileşme sabitlerine dayalı olarak yapı teklifini zorlaştırmaktadır. Bu noktada problemin kesin çözümünün iki türlü başarılacağı düşünüldü: (1) Literatür

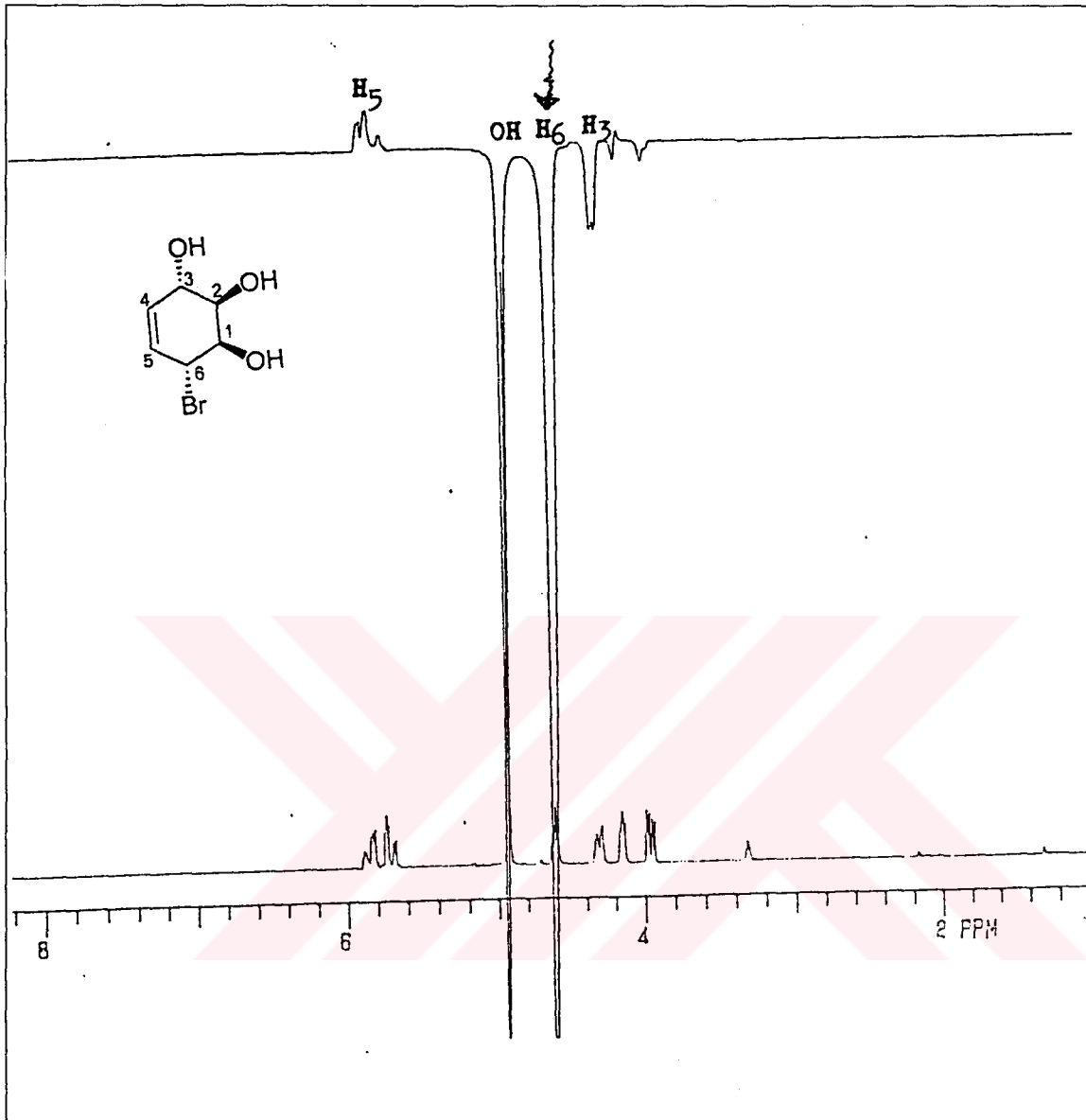
örnekleriyle karşılaştırma; (2) NOE Deneyleri. Literatür örnekleriyle karşılaştırmak için en müsait sistemlerinin conduritol-A yapısındaki dihalokonduritoller (Guo *et al.* 1993, Haines 2002) olduğu görüldü. Bu bileşiklerin etkileşme sabitleri tablo-2’de verilmiştir. Tablo-2 dikkatle incelendiğinde tablo-1’deki J değerlerinin büyük bir benzerlik gösterdiği rahatlıkla görülebilir. Konduritol-A yapısındaki dihalokonduritol türevlerinde $J_{1,2}$ değerleri 2.1 ve 2.4 bulunmuştur. Yukarıdaki tabloda bu değerler 2.0-2.4 arasında değişmektedir. $J_{2,3}$ değerleri 7.0 ve 6.1’dir ki yukarıdaki tabloda da bu değerler 6.0-7.0 arasındadır. Aynı mukayese $J_{1,6}$ değerleri için yapıldığında da aynı benzerlik dikkati çekmektedir.



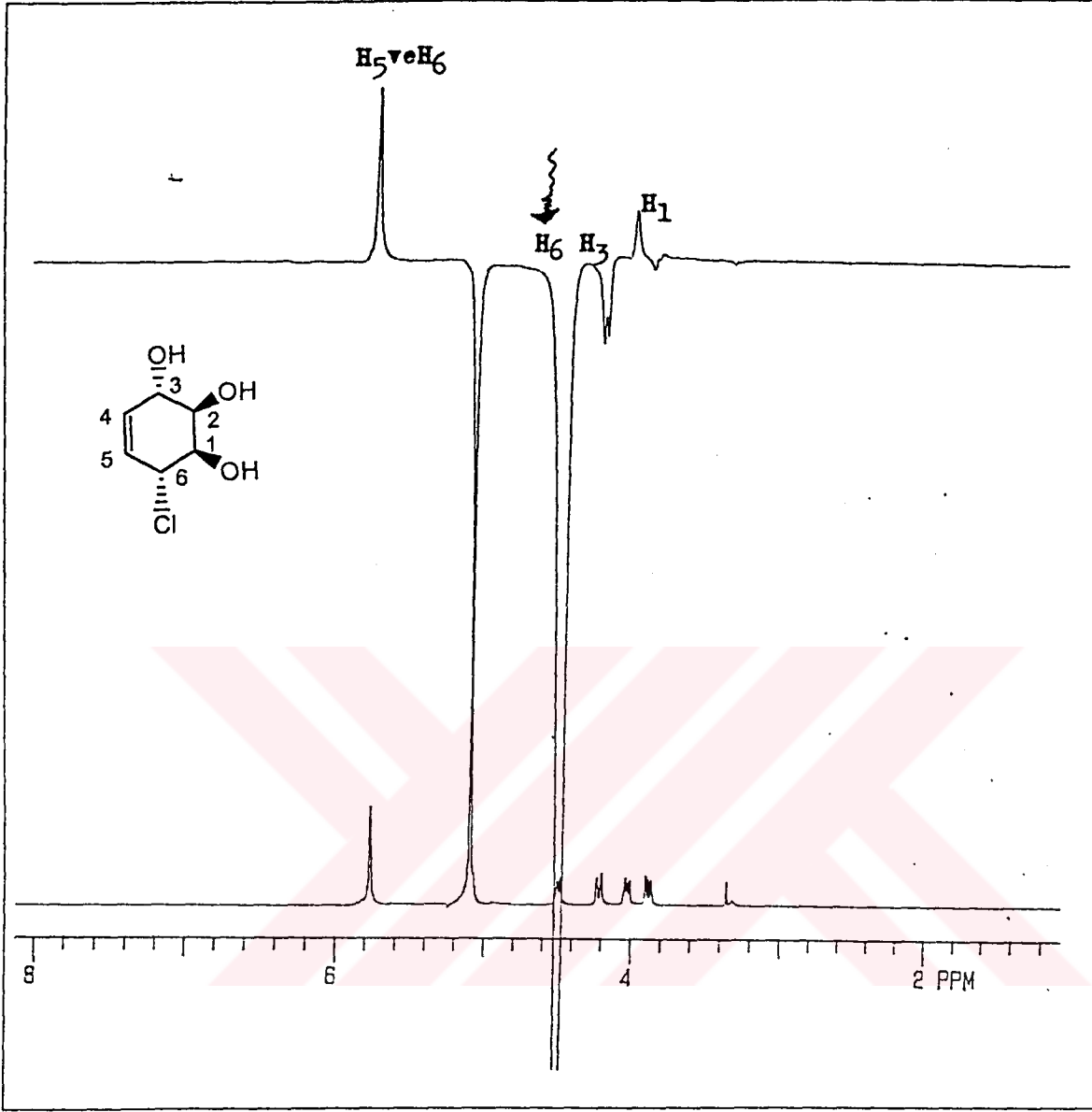
Tablo-2. Dihalokonduritol türevlerinin etkileşme sabitleri

Bileşik	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{1,6}$	$J_{3,5}$
34	2.4	6.1	3.2	10.5	2.9	5.2	-
35	2.1	7.0	2.9	9.9	3.7	4.6	-

Ancak yapıdan daha da emin olabilmek için bromokonduritol **75** ve klorokonduritol **78**'in NOE tekniğiyle NMR spektrumu alındı. Şekil 2.15’de bromokonduritolün NOE spektrumu görülmektedir. Burada ışınlamaya en müsait proton H_6 protonudur. H_6 protonu ışınlandığında komşu çift bağ protonları ile H_3 protonun sinyallerindeki zenginleşme dikkat çekicidir. Bu da her iki protonun uzaysal olarak aynı bölgede olduğu, yani birbirlerine göre *cis*- olduklarını bariz bir şekilde göstermektedir. Aynı NOE deneyi klorokonduritol için yapıldığında klorun bağlı olduğu H_6 protonu ışınlandığında ve çift bağ protonlarındaki zenginleşme ile birlikte hassaten H_3 protonu sinyallerinde bir zenginleşme gözlemlendi (Şekil 2.16). Bu da H_3 ile H_6 'nın birbirleriyle *cis*- konumda olduğunu açık bir şekilde göstermektedir.



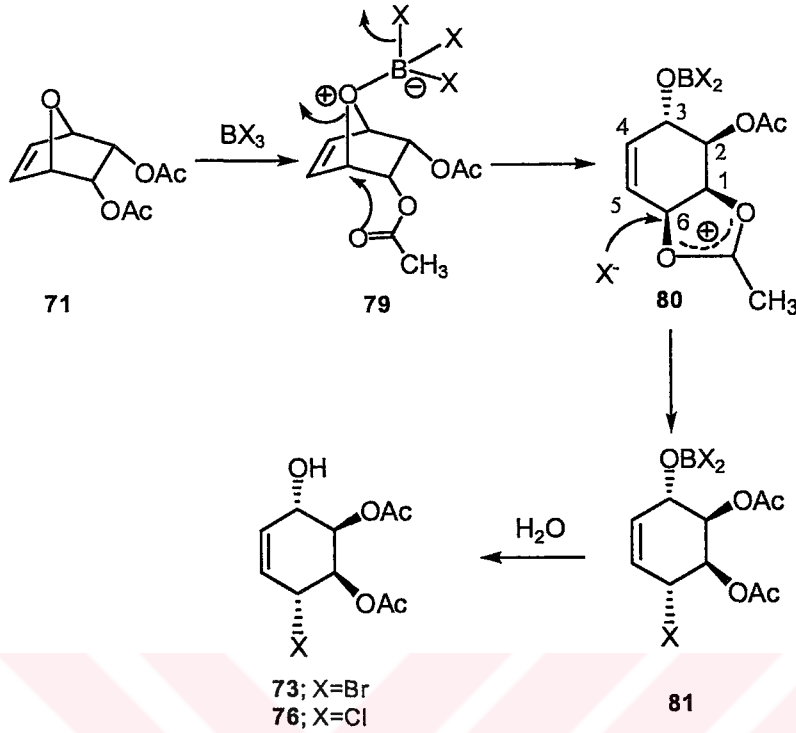
Şekil 2.15. Bromokunduritol 75'in NOE spektrumu (CD₃OD)



Şekil 2.16. Klorokonduritol 78'in NOE spektrumu (CD₃OD)

2.1.13. *Endo*-diasetat 71'in Bor Trihalojenürlerle Açılma Reaksiyonunun Mekanizması

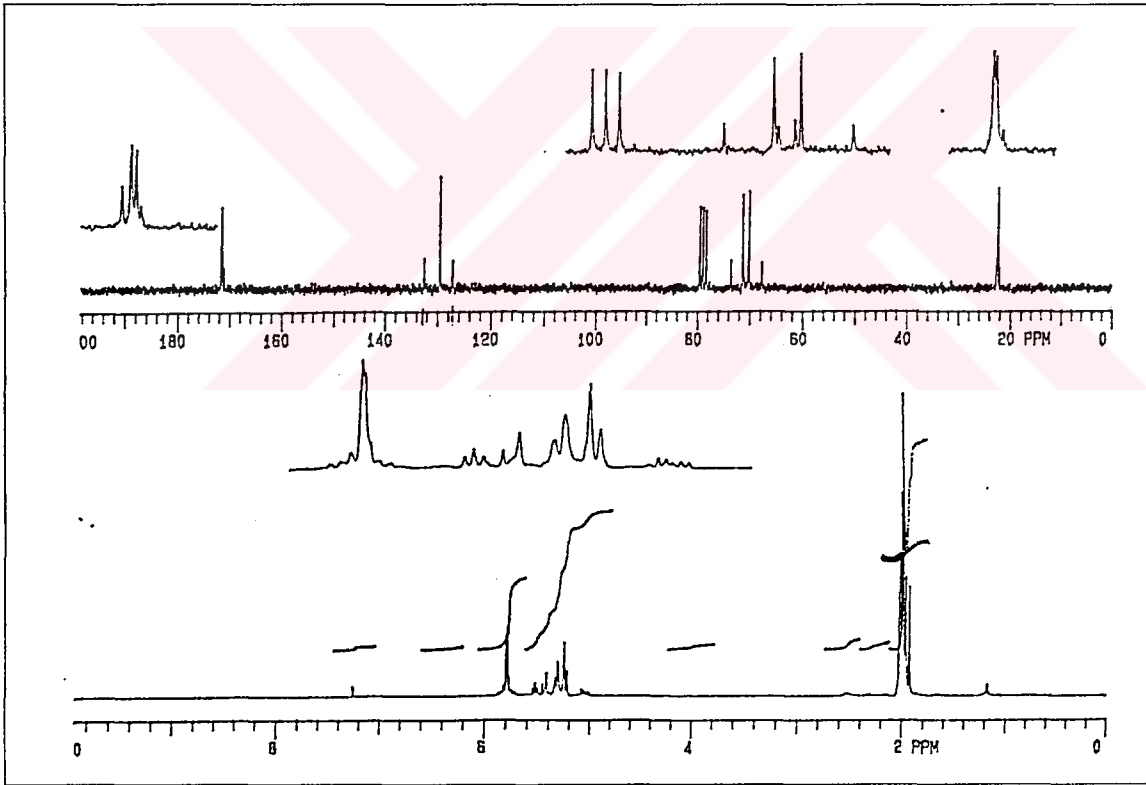
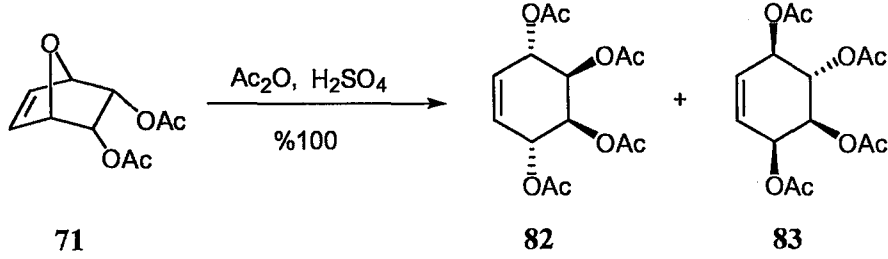
Endo-diasetat 71'in halokonduritol diasetatlar 73 ve 76'yı meydana getirmesi sırasında konduritol-A tipinde ürünlerin oluşumu ancak komşu grup desteğine atfedilebilir. Komşu grup desteğiyle ürünlerin oluşumu aşağıda teklif edilen mekanizmayla yürüyebilir.



Reaksiyonda ilk etapta bir Lewis asidi olan bor trihalojenür ($X=Br$ veya Cl) eterik oksijen köprüsüne bağlanırken *endo*-asetat gruplarının karbonil oksijenlerinden biri arka taraftan saldırarak **80** benzeri bir ara ürün ve bu esnada halojenlerden biri bordan ayrılarak serbest bir halojenür iyonu oluşturmaktadır. Serbest halojenür iyonu komşu grubun karbonil oksijenini geri çıkarabilmesi için saldırabileceği üç konum vardır: S_N2 tipinde bir saldırı için 1 ve 6 konumları; S_N2' tipinde bir saldırı için 4 konumu. S_N2' tipinde bir saldırıdan oluşması gereken ürün, F-tipi bir konduritol türevidir. 2 konumuna yapılacak S_N2 tipinde bir saldırısı ise ürün B-tipi bir konduritol türevidir. Bu ürünler oluşmadığına ve yalnızca A-tipinde bir konduritol türevidi oluştuğuna göre halojenür iyonunun saldırısı 6 konumuna ve S_N2 tipinde bir saldırıyla gerçekleşmektedir. 6 konumunun alilik bir pozisyon olduğu dikkate alındığında bu konuma yapılan bir saldırı beklentilerle uyumlu bir sonuçtur. Böylece **81** ürünün oluşmasını takiben bu ürünün hidrolizi halokonduritol diasetatlar **73** ve **76**'yı verir.

Burada reaksiyon mekanizmasını destekleyici çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalardan ilkinde *endo*-diasetat **71**, sülfürik asit varlığında asetik anhidrit ile muamele edilerek mekanizmayı destekleyici bulgular arandı. Bu amaçla yapılan deneyde *endo*-diasetatın

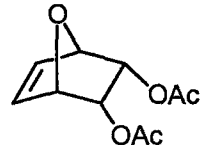
kantitatif verimle ana ürün olarak konduritol-A tetraasetat **82** ve yan ürün olarak da konduritol-F tetraasetat **83** oluşturduğu belirlendi. Konduritol A tetraasetat **82** ve konduritol-F tetraasetat **83** ürünler karışımının yapıları, kromatografik ayırma yapmaksızın orijinal spektrumlarıyla karşılaştırılarak tayin edildi (Seçen 1990).



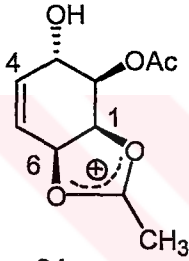
Şekil 2.17. Konduritol A tetraasetat **82** ve Konduritol F tetraasetat **83** karışımının ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Ürün konfigürasyonları göz önüne alındığında konduritol A tetraasetat **82** ve konduritol F tetraasetat **83**'ün endo-diasetat **71**'in asetoliz reaksiyonu sonucu oluşumları, halokonduritol diasetatların endo-diasetat **71**'in BX_3 ile açılmasına benzer bir mekanizmayla yürümelidir. Aşağıdaki muhtemel mekanizma şemasında da

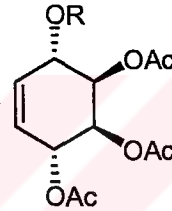
görülebileceği gibi reaksiyon ilk etapta komşu grup desteğiyle yürümeli, muhtemelen ara ürün olarak oluşan **84**'ün 6 pozisyonuna bir S_N2 saldırısı ile conduritol A yapısı ürünleri (**85** - **82**), 4 pozisyonuna bir S_N2' saldırısı ile conduritol F yapısı ürünleri (**86** - **83**) oluşmalıdır.



71

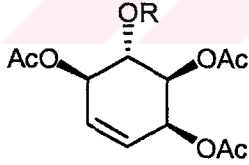


84

AcO⁻'nin C₆'ya S_N2 ile saldırısı

85; R=H

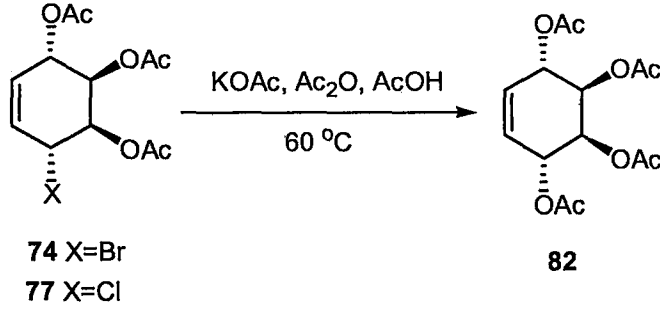
82; R=Ac

AcO⁻'nin C₄'e S_N2' ile saldırısı

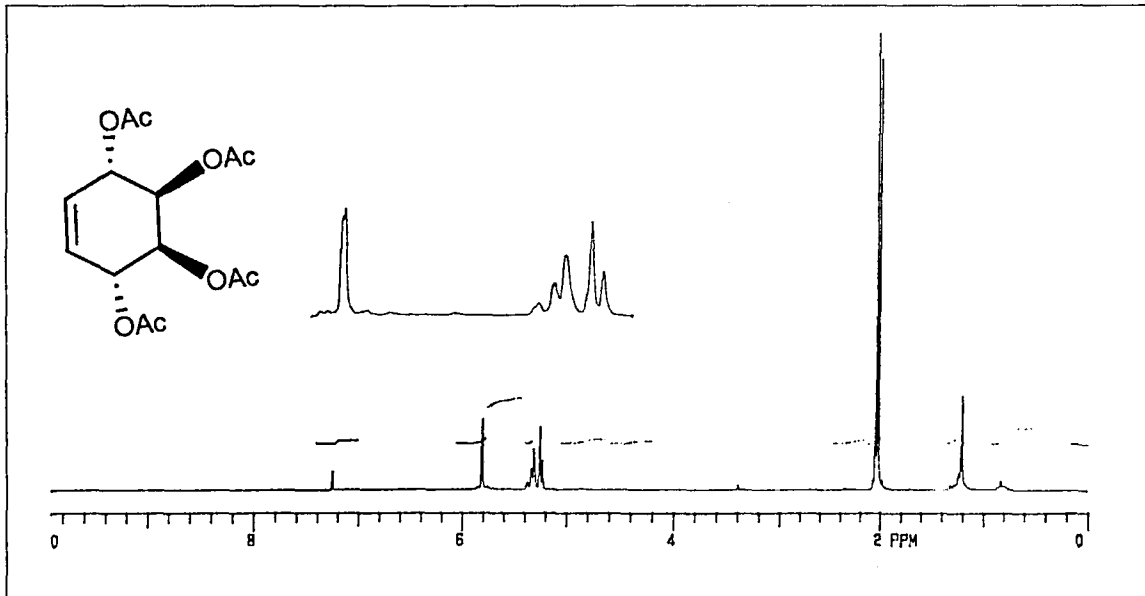
86; R=H

83; R=Ac

2.1.14. Halokonduritol Triasetatlar 74 ve 77'nin KOAc ile Süstitüsüonu



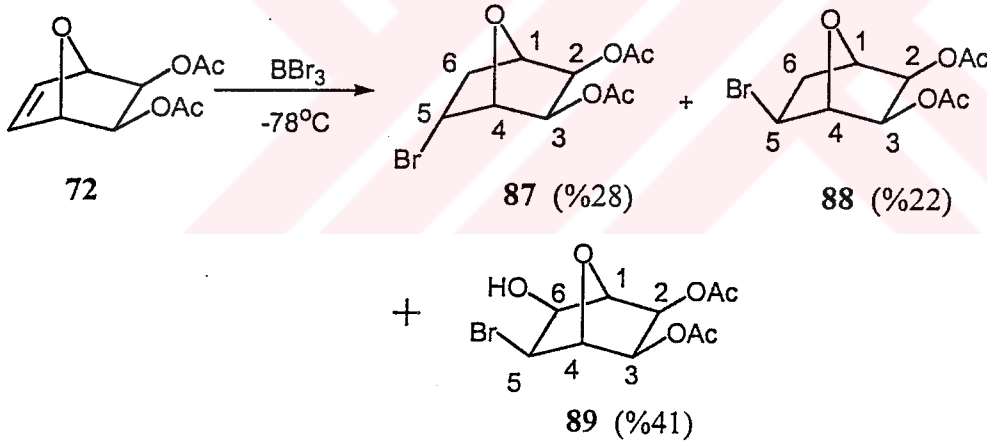
Halokonduritol triasetatlar 74 ve 77, alilik pozisyonda brom ihtiva etmesi nedeniyle kolaylıkla süstitüsyon reaksiyon verebilecekleri ve konduritol sentezleri için öncü bileşikler olabilirler. Bu amaçla triasetatlar, AcOH-Ac₂O içinde potasyum asetat ile muamele edilerek süstitüsyona maruz bırakıldı. Her iki triasetatın da reaksiyon sonucu konduritol A tetraasetat oluşturduğu belirlendi (verim: 74'ten %74; 77'den %78). Konduritol A tetraasetat 82'nin NMR spektrumu şekil 2.18'da görülmekte olup spektrum, konduritol A tetraasetatın orijinal spektrumuyla tam bir uyum içindedir (Seçen 1990). 82'nin oluşumu 45. Sayfada detayı verilen komşu grup desteği ile açıklanabilir.



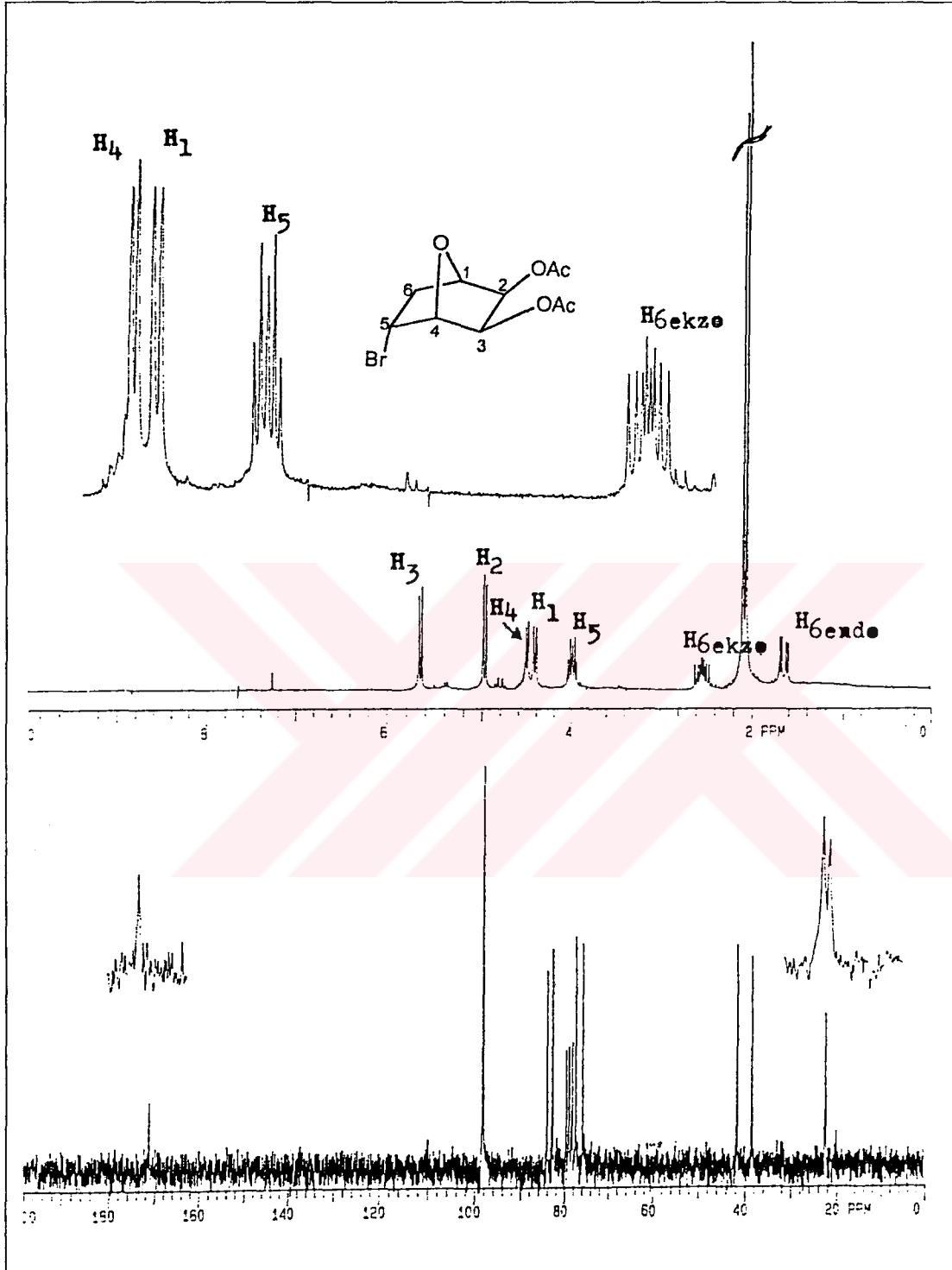
Şekil 2.18. Konduritol A tetraasetat 82'nin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

2.1.15. Ekzo-diasetat 72'nin BBr₃ ve BCl₃ ile Reaksiyonu

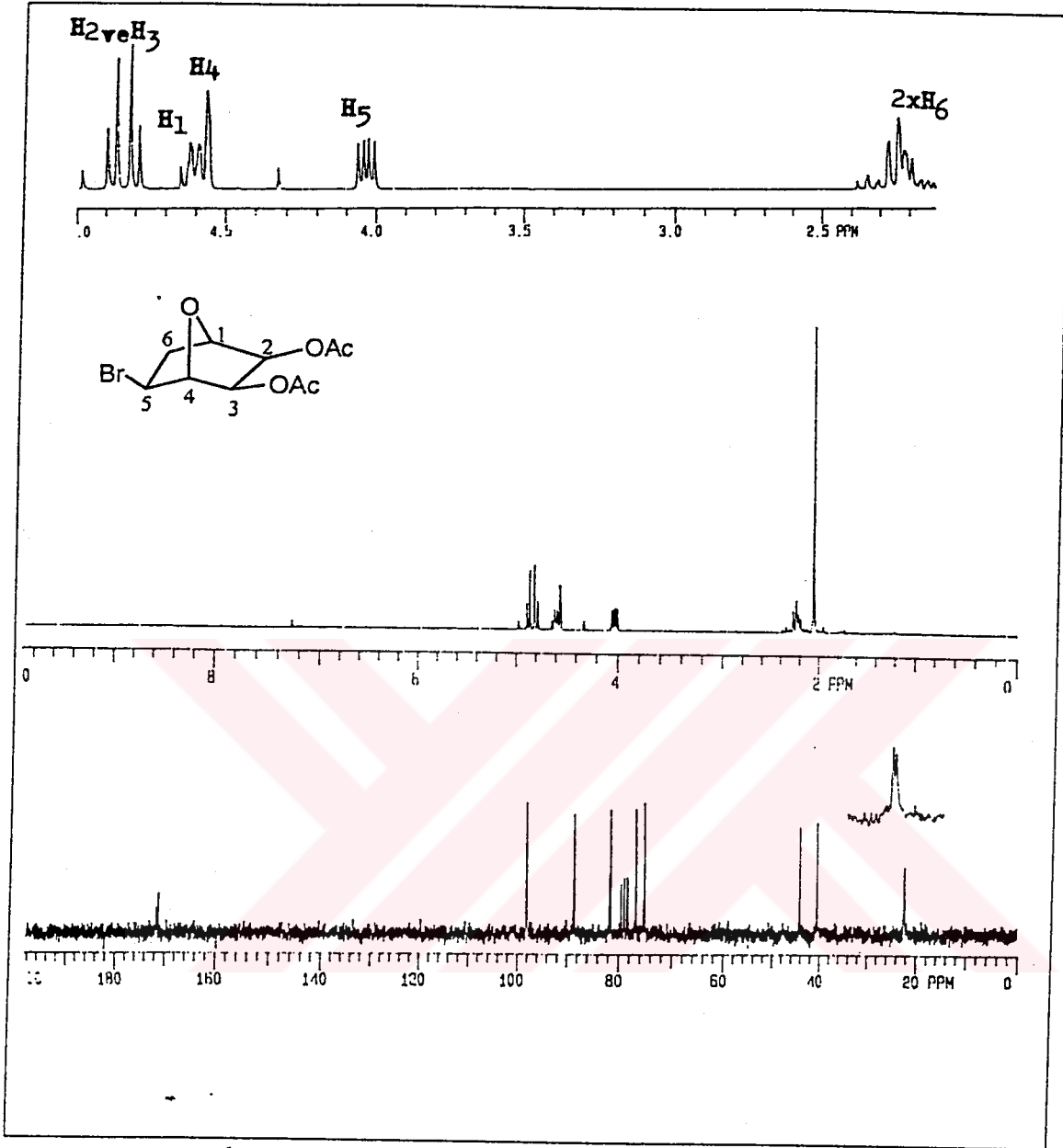
Ekzo-diasetat 72 bileşiğinin halokonduritol sentezi için çok uygun bir bileşik olduğu dikkate alındı. Bu ürünün furan 68 ve vinilen karbonat 67 katılma reaksiyonunda yan ürün olarak oluşan ekzo-katılma ürünü 72'den elde ediliyor olması sentetik açıdan verimli bir yol olmasa bile bileşiğin oksijen köprüsünün açılmasında komşu grup desteği mümkün olamayacağından oluşturacağı ürünler endo-diasetat 71'in açılma ürünlerinden farklı olacaktır. Böylece reaksiyon sonucunda konduritol A kuruluşunda halokonduritol türevleri yerine konduritol C kuruluşunda halokonduritol türevleri oluşması beklenir. Bu amaçla endo-diasetat 71'e uygulanan reaksiyon şartlarında ekzo-diasetat 72'nin BBr₃ ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda eterik oksijen köprüsünün açılmadığı, ancak çift bağa HBr ve HOBr katılma ürünleri oluştuğu gözlemlendi.



BCl₃ ile yapılan denemelerde ise klorokonduritol türevi herhangi bir ürüne rastlanmadı. Bunun yerine organik çözücülerde çözünmeyen ve yapısı aydınlatılamayan katı ürün/ürünler oluştuğu gözlemlendi. BBr₃ reaksiyonundan elde edilen ürünlerin yapıları NMR analiziyle aydınlatıldı.



Şekil 2.19. Endo-bromür 87'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)



Şekil 2.20. Ekzo-bromür 88'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Endo-bromür 87 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.19), *ekzo*-bromürünki (Şekil 2.20) ile karşılaştırıldığında kimyasal kaymalardaki benzerlikler, fakat pik yarımlarındaki farklılıklar kolayca görülebilmektedir. Bu da iki bileşiğin birbirinin izomeri olduğunu ortaya koymaktadır. $\delta=5.66$ ppm'de görülen asetatların bağlı olduğu halka protonlarından biri dublet olarak rezonans olmuştur ($J_{2,3}=6.2$ Hz). Asetatlardan diğersinin bağlı olduğu diğer halka protonu $\delta=4.97$ ppm'de dublet vermiştir. Burada $J_{1,2}$ ve $J_{3,4}$ etkileşmelerinin gözlenmemesinin nedeni dihedral açılardan kaynaklanmakta

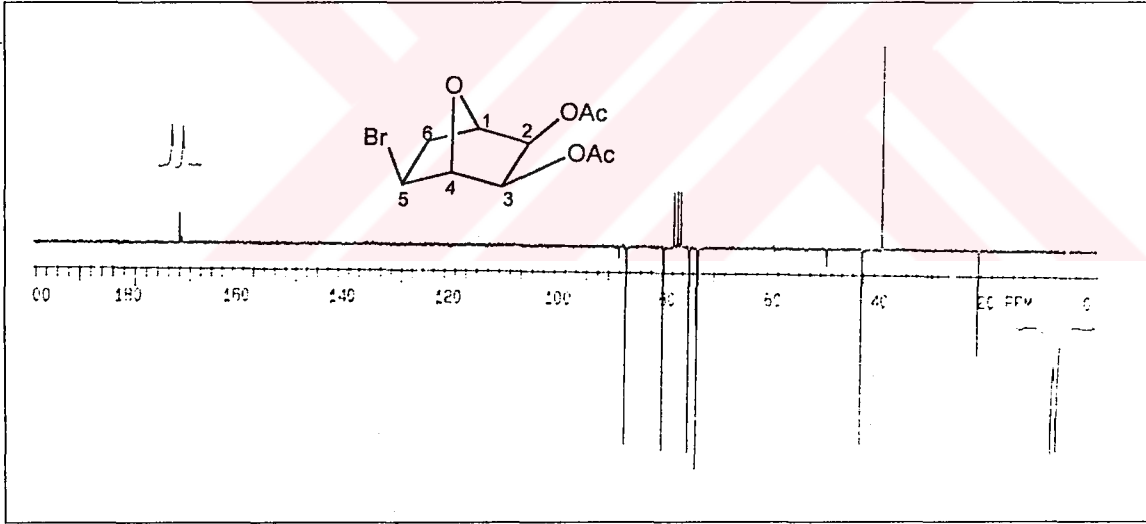
olup dihedral açılarının 90° 'ye yakın olması durumunda komşu visinal protonlar arasındaki etkileşimler azalmakta ve gözlenmemektedir. $\delta=4.50$ ppm'de H_4 protonuna ait dublet görülmektedir. H_4 protonu H_5 ile etkileşerek dubleti oluşturmuştur ($J_{4,5}=5.0$ Hz). $\delta=4.42$ ppm'de görülen dublet H_1 protonuna ait olup bu proton 6.nolu konumdaki *ekzo*-protonla etkileşerek dublete yarılmıştır ($J_{1,6ekzo}=6.2$ Hz). $\delta=3.98$ 'de görülen dubletin tripleti H_5 'e aittir. Bu proton 6 konumundaki *ekzo* protonla *cis* pozisyonda olduğundan 10.9 Hz'lik bir etkileşme ile dublet vermekte; 6 konumundaki H_{6endo} ve H_4 ile de ayrı ayrı 5 Hz'lik bir enerjiyle etkileştiğinden bu dublet ayrıca triplete yarılmaktadır. $\delta=2.53$ ppm'de *ekzo* konumdaki H_6 protonu görülmektedir. Bu proton dubletin dubletinin dubleti vermektir. ($J_{6endo, H6ekzo}=15.9$ Hz; $J_{5,6ekzo}=10.9$; $J_{1,6ekzo}=6.2$ Hz). *Endo* konumdaki H_6 ise yalnızca dubletin dubletini vermiştir ($J_{6endo, H6ekzo}=15.9$ Hz; $J_{5,6endo}=5.0$ Hz). $\delta=2.12$ ve 2.08 ppm'de asetat gruplarının metillerine ait singletler görülmektedir.

87'nin ^{13}C -NMR spektrumu yapıyla uyumludur: Karboniller: $\delta=171.31$ ppm'de birlikte rezonans olmuştur. C_1 , C_2 , C_3 , C_4 karbonları $\delta=83.94$, 82.71 , 77.37 , 75.76 ppm'de görülmektedir. Bromun bağlı olduğu C_5 karbonu $\delta=41.57$ ppm'de rezonans olurken C_6 karbonu $\delta=38.37$ ppm'de görülmektedir. Asetat metil sinyalleri $\delta=22.41$ ve 22.30 ppm'de rezonans olmuştur.

Ekzo-bromürün **88**'in ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 2.20) $\delta=4.87$ ppm ve $\delta=4.80$ ppm'de bir AB sistemi görülmektedir. Bu AB sistemi H_2 ve H_3 'e aittir ($J_{2,3}=6.1$ Hz). $\delta=4.60$ ppm'de H_1 protonu *ekzo*-konumda bulunan H_6 ile etkileşerek geniş bir dublet olarak rezonans olmaktadır ($J_{1,6ekzo}=5.0$ Hz). Piklerin genişlemesi $J_{1,4}$ uzun mesafe etkileşmelerinden kaynaklanmaktadır. Nitekim $\delta=4.56$ ppm'de H_1 protonu da geniş bir singlet olarak rezonans olmuştur. $\delta=4.03$ ppm'de bromla komşu olan H_5 protonunun dubletin dubleti şeklinde rezonans olduğu görülmektedir ($J_{5,6endo}=7.0$ Hz; $J_{5,6ekzo}=4.0$ Hz). Bu protonun büyük etkileşmesi 6 konumundaki *endo*-proton ile gerçekleşmektedir ($J_{5,6endo}=7.0$ Hz). Çünkü bisiklik sistemlerde yapılan Dreiding model incelemelerinde

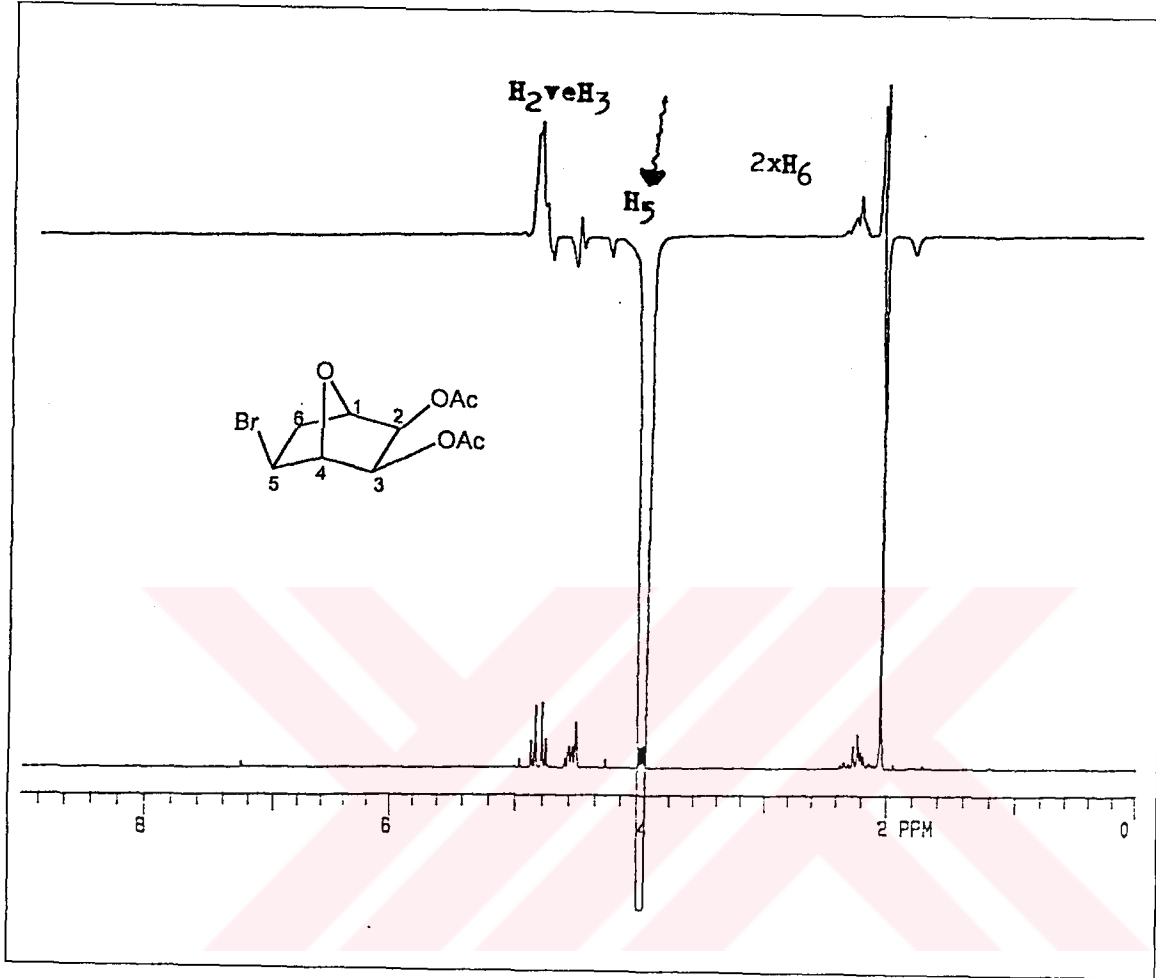
endo-protonlar arasındaki dihedral açı 0°C 'ye yakın olduğundan bu protonlar arasındaki etkileşme sabiti de daha büyüktür. $\delta=2.27\text{-}2.06$ ppm'de H_6 protonlarının oluşturduğu AB sistemi görülmektedir. Ancak bu protonların komşu protonlarla etkileşmelerinden dolayı AB sistemi multiyet şeklinde görülmektedir. Asetat metillerinin $\delta=2.06$ ppm'de singlet şeklinde rezonans oldukları görülmektedir.

Ekzo-bromür **88**'in ^{13}C -NMR spektrumu da yapıyla uyumlu olup $\delta=172.07$ ve 171.84 ppm'de iki asetat grubunun karbonil gruplarına ait karbon pikleri görülmektedir. Asetat oksijenlerine bağlı iki karbon (C_2 ve C_3) $\delta=88.81$, 81.84 ppm'de, köprübaşında bulunan iki karbonun (C_1 ve C_4) sinyalleri $\delta=76.87$ ve 75.30 ppm'de görülmektedir. Bromun bağlı olduğu C_5 karbonu, $\delta=44.39$ ppm'de; C_6 karbonu 40.51 ppm'de asetat metilleri ise $\delta=22.48$ ve 22.41 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir.



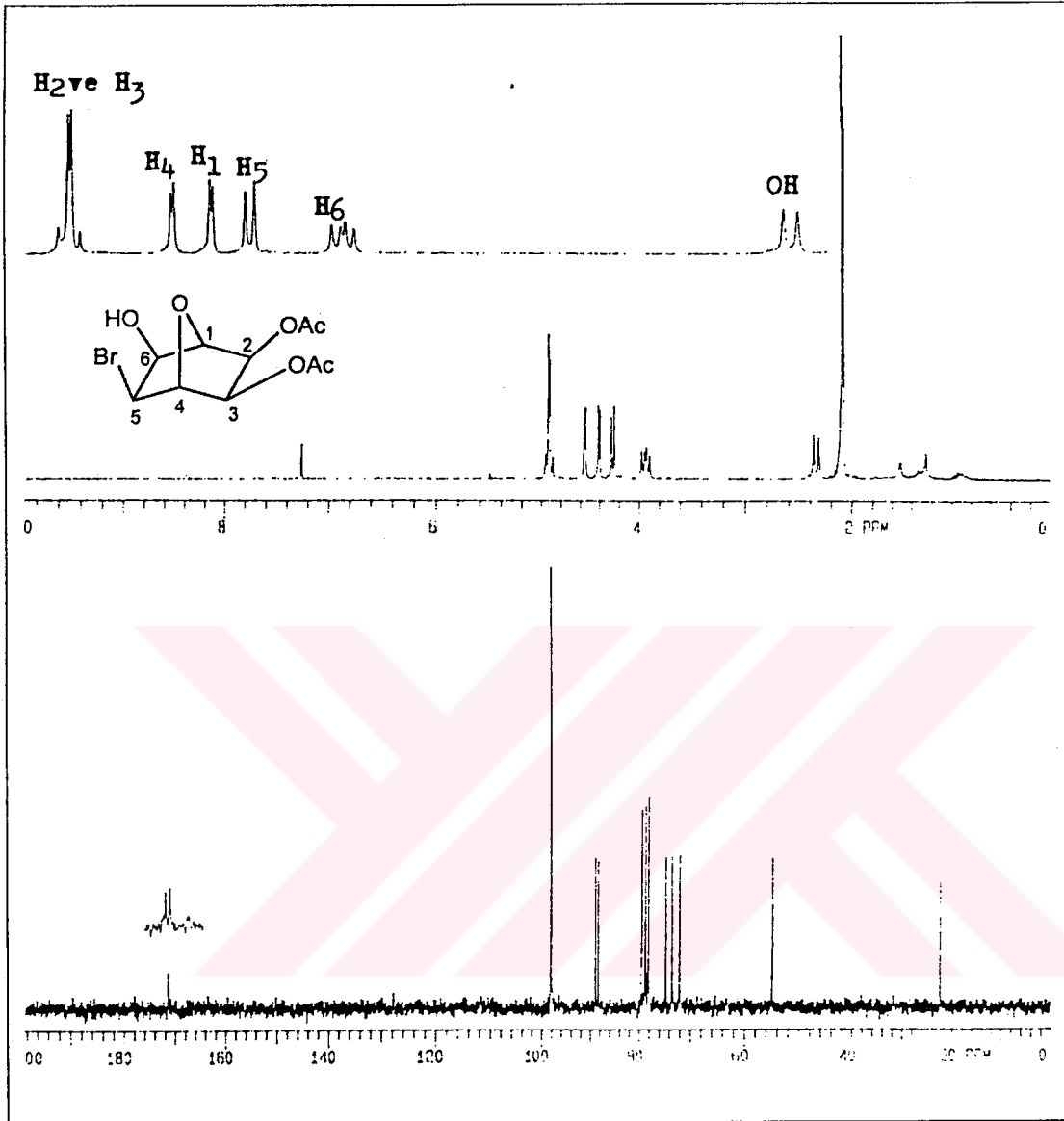
Şekil 2.21. *Ekzo*-bromür **88**'in APT ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Molekülün APT tekniğiyle alınmış ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=172.07$ ve 171.84 ppm'deki karbonil karbonları ile pozitif, $\delta=40.52$ ppm'deki C_6 sinyalinin pozitif çıkması bunların kuarterner ve sekonder yapılarını doğruladığı gibi; $\delta=88.81$, 81.84 , 76.87 , 75.30 ppm'deki sinyallerin de negatif çıkması bunların tersiyer yapılarını doğrulamaktadır.



Şekil 2.22. Ekzo-bromür 88'in NOE spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

Yapı'dan emin olmak ve brom atomunun *exo* konumunda olduğunu kesin olarak ortaya koymak için molekülün NOE tekniğiyle NMR spektrumu alındı. Bu spektrumda $\delta=4.03$ ppm'de görülen H_5 protonu ışınladığında H_2 , H_3 ve H_6 protonları sinyallerinde zenginleşme olmaktadır ki bu da H_5 protonuyla bu protonların aynı uzayı paylaştığını göstermekte, dolayısıyla yapıyı kesin olarak doğrulamaktadır.

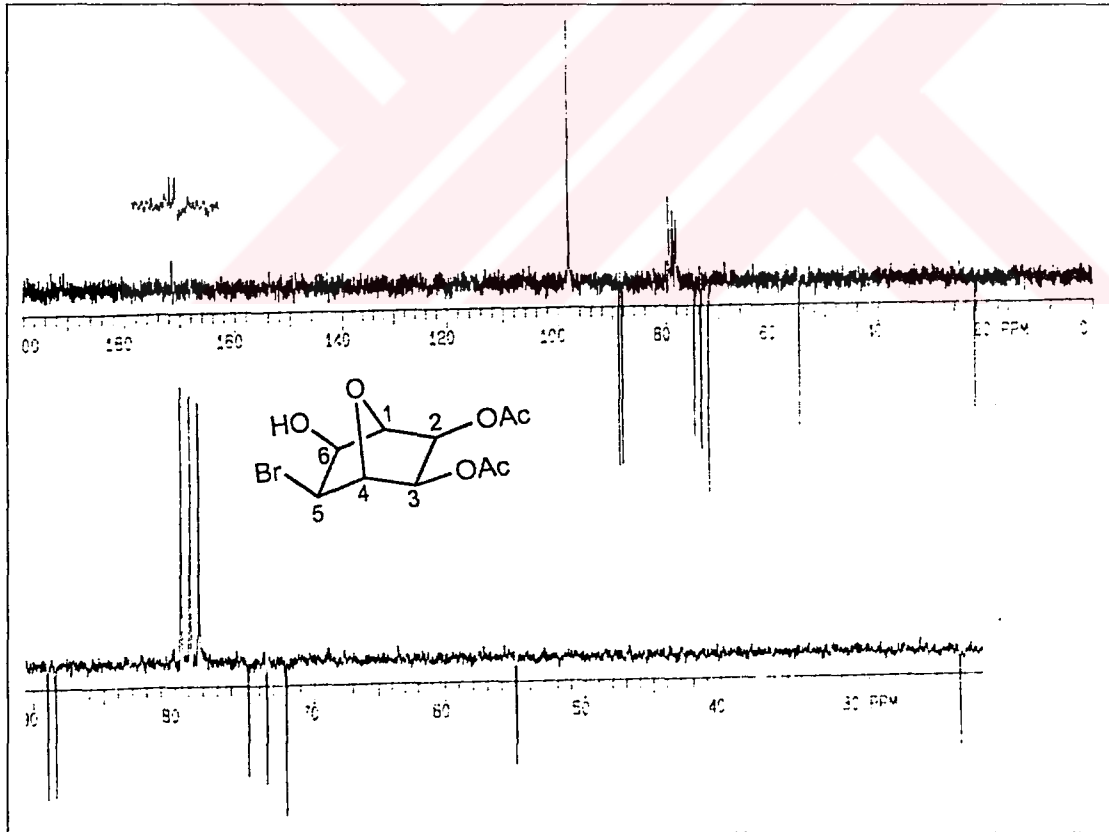


Şekil 2.23. Bromohidrin 89'un ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

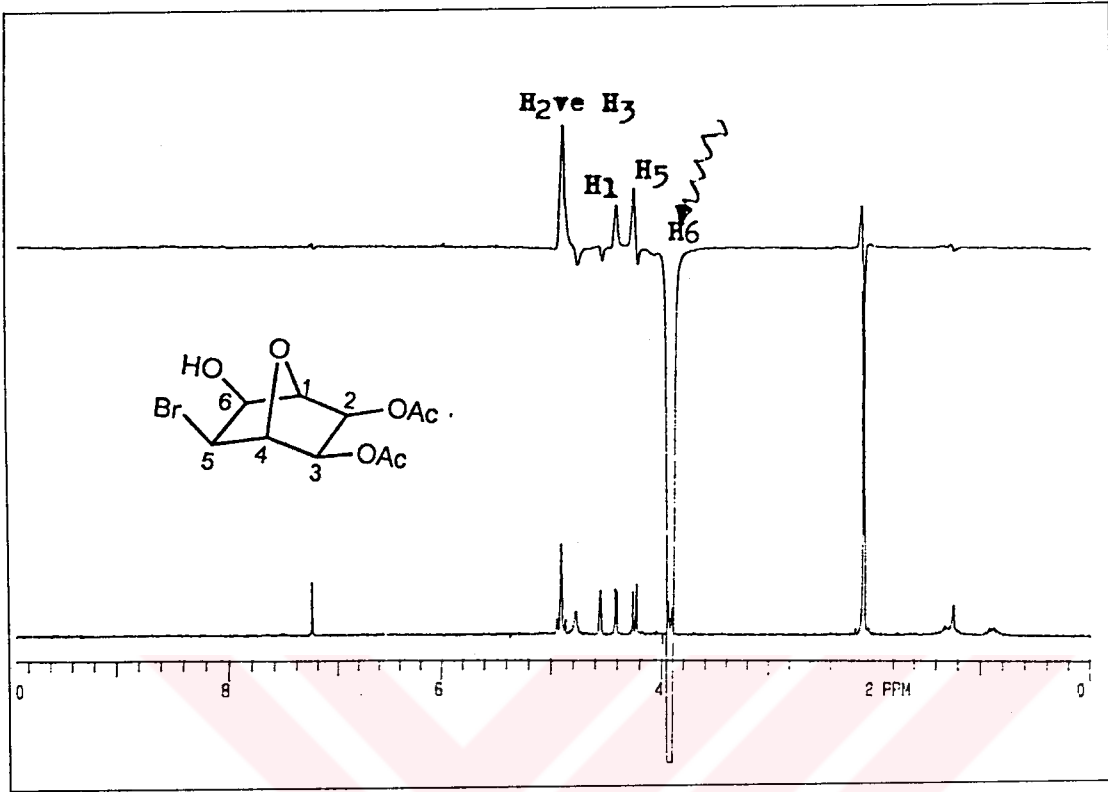
Bromohidrin 89 molekülüne ait ^1H -NMR spektrumu görülmektedir (şekil. 2.23). *Ekzo*-bromür ve *endo*-bromür bileşiklerinde olduğu gibi H_2 ve H_3 , $J=6.2$ Hz'lik bir etkileşmeyle $\delta=4.94$ ve 4.91 ppm'de bir AB sistemi oluşturmuştur. $\delta=4.56$ ppm'de H_4 'e ait dublet, $\delta=4.41$ ppm'de H_1 'e ait dublet görülmektedir. Bu protonlar dihedral açılar sıfır dereceye yakın olduğu için komşu protonlarla etkileşmemekte fakat birbirleriyle uzak mesafe W etkileşmesi yapmaktadırlar ($J=2.2$ Hz). Bromun bağlı olduğu H_5 , H_6 ile 6.3 Hz etkileşirken H_6 protonu hem H_5 hem de OH protonu ile etkileşerek dubletin

dubletini vermiştir ($J_{6,OH}=9.5$ Hz). $\delta=2.35$ ppm'de OH protonuna ait dublet görülmektedir.

Bromohidrin molekülü **89**'un ^{13}C -NMR spektrumunda ester karbonilleri $\delta=171.53$ ve 171.39 ppm'de, halka karbonları, 88.97 , 88.42 , 74.80 , 73.52 , 72.10 , 55.03 ppm'de, asetat metil karbonları ise $\delta=22.31$ ppm'de rezonans olmuştur. Bu sonuçlar molekül yapısıyla uyumlu olmasına rağmen yapı hakkında daha da emin olmak için bileşiğin hem APT tekniğiyle ^{13}C -NMR spektrumu, hem de NOE tekniğiyle NMR spektrumu da alındı. APT Spektrumunda bütün karbonların tersiyer yapıda olduğu görülmektedir. NOE spektrumunda, H_6 protonu ışınlandığında H_1 , H_2 , H_3 ve H_5 protonlarının sinyallerinde zenginleşme görülmektedir ki bu da molekül yapısını onaylamaktadır.



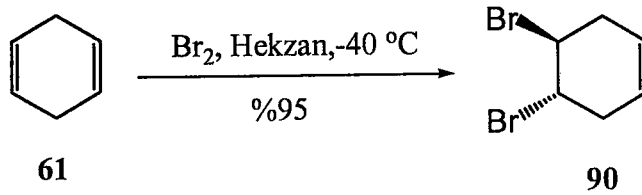
Şekil 2.24. Bromohidrin **89**'un APT ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)



Şekil 2.25. Bromohidrin 89'un NOE spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

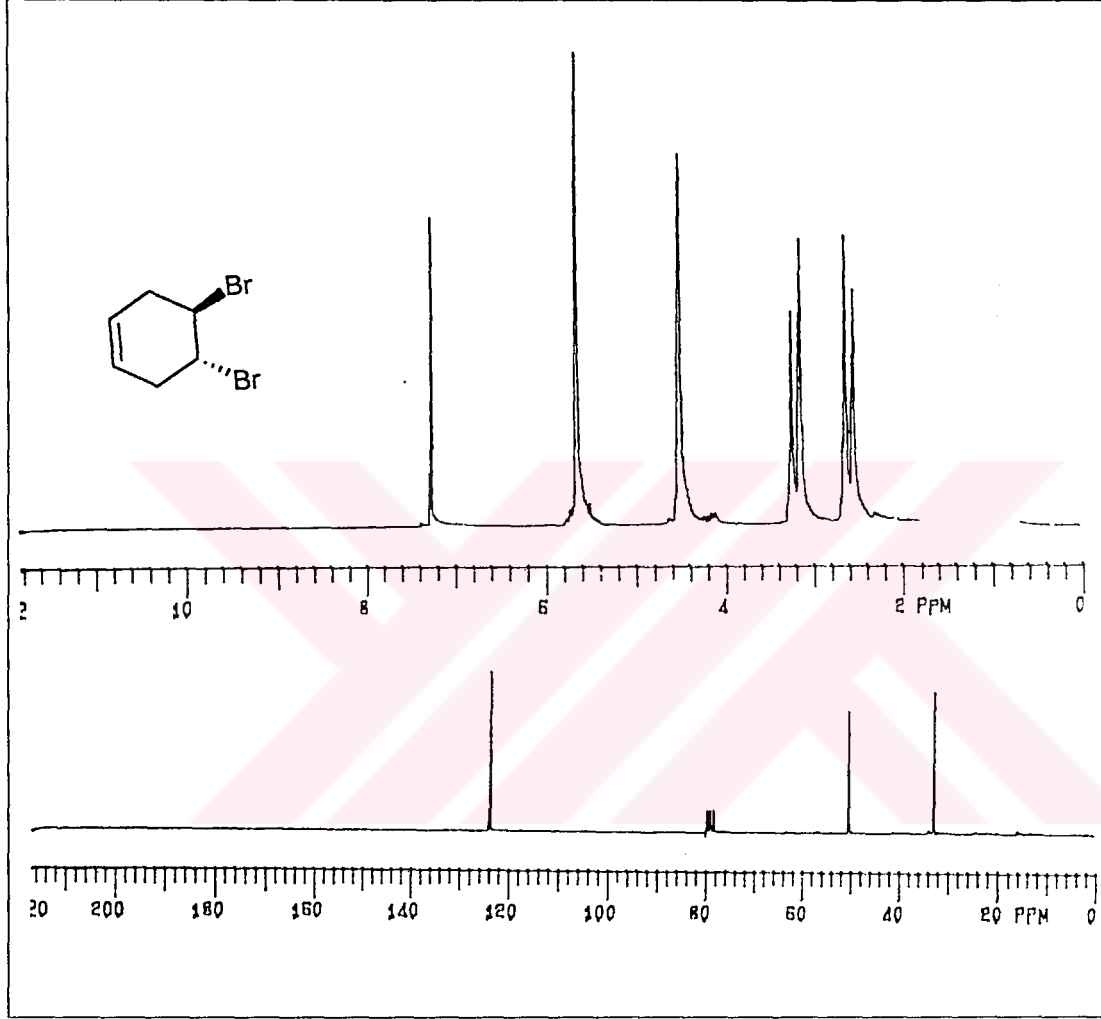
2.2. Halokonduritollerin 1,4-Sikloheksadienden Hazırlanması

2.2.1. 1,2-*trans*-Dibromo-4-sikloheksen 90'ın Sentezi



1,4-Sikloheksadien 61'nin çift bağlarından birine Br_2 katılması ile *trans*-1,2-dibromo-4-sikloheksen 90 elde edildi. Ancak 61'in her iki çift bağı da reaktivite bakımından aynı olduğundan reaksiyonu seçici kılmak için literatürde bromlama reaksiyonu -80°C 'de kloroform içinde gerçekleştirilmiştir (Yang *et al.* 1984). Bu çalışmada, bromlama

reaksiyonu -40°C 'de hekzan içinde yapılarak literatür verimine yakın bir verimle *trans*-1,2-dibromo-4-siklohekzen **90** elde edildi.

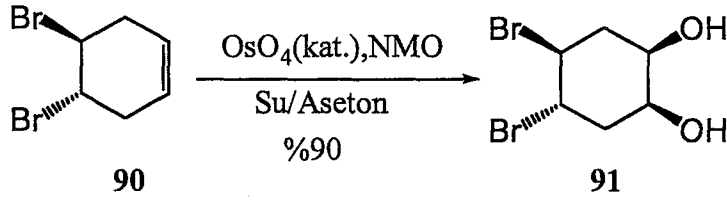


Şekil 2.26. *trans*-1,2-Dibromo-4-siklohekzen **90**'ın spektrumu (CDCl_3)

90'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda çift bağ protonları $\delta = 5.65$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olurken, bromların bağlı bulunduğu $-\text{CH}-$ protonları $\delta = 4.58$ ppm'de multipler şeklinde rezonans olmuşlardır. Metilenik protonlar ise AB sistemi vermektedir. Çünkü CH_2 'deki iki protondan biri bromla aynı yönlü, diğeri ise zıt yönlüdür. Dolayısı ile AB sisteminin A kısmı $\delta = 3.17$ ppm'de ($J = 20$ Hz) dubletin multipleri şeklinde rezonans olurken, AB sisteminin B kısmı $\delta = 2.60$ ppm'de ($J = 20$ Hz) dubletin multipleri şeklinde rezonans olmuştur. **90**'ın $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda molekülün simetrisiyle ilişkili olarak

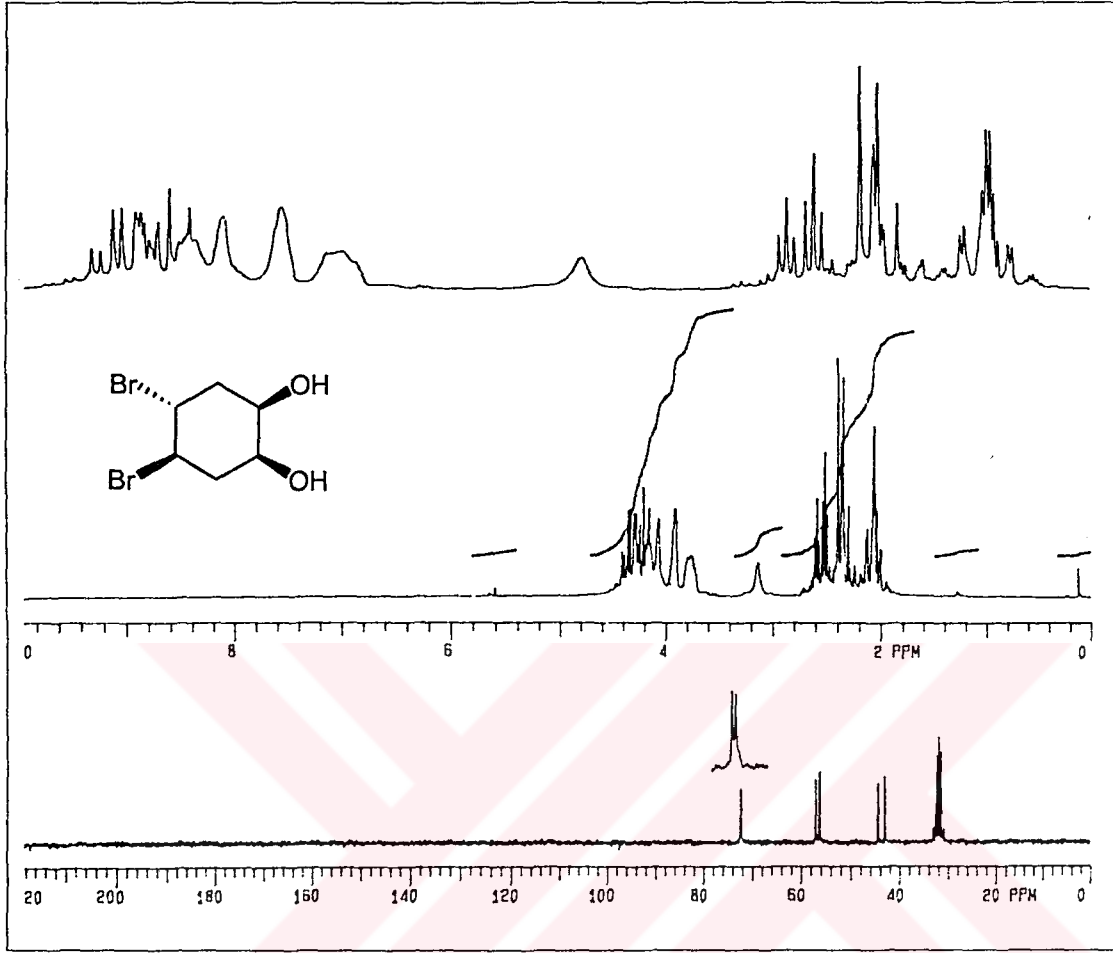
üç tane karbon sinyal görünmektedir. Çift bağ karbonları $\delta=124.0$ ppm'de, bromun bağlı bulunduğu karbon $\delta=50.5$ ppm'de, metilenik protonlar ise $\delta=33.0$ ppm'de sinyal vermektedir.

2.2.2. 4,5-Dibromosiklohekzen-1,2-diol 91'in Sentezi



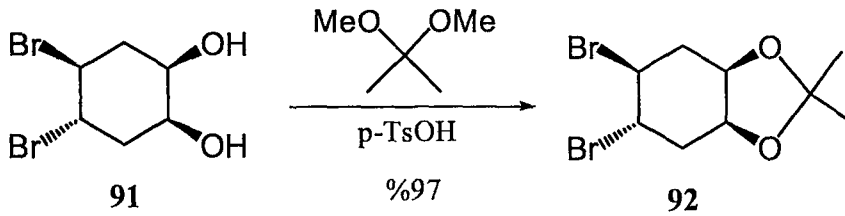
Alkenlerden cis-diol elde etmek için uygulanan birkaç yöntem vardır ki, bunlardan ikisi başlıca OsO_4 ve KMnO_4 oksidasyonudur. OsO_4 oksidasyonunda reaksiyon verimi yüksek olmasına rağmen çok pahalı bir reaktiftir. OsO_4 oksidasyonunun bir çeşitlemesi Van Rheen ve grubu tarafından gerçekleştirilmiştir (Van Rheen *et al.* 1973). OsO_4 in katalizör, N-Metil-morfolinoksitin (NMO) yükseltgeyici reaktif olarak kullanıldığı bu reaksiyonda verim, OsO_4 oksidasyonu verimine yakındır. Bu çalışmada dibromosiklohekzen 90'ın cis-hidroksilasyonu OsO_4 -NMO yöntemiyle yapılarak %90 verimle dibromodiol 91 (Yang *et al.* 1984). elde edildi.

Dibromodiol 91'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında spektrum çok karışık görülmektedir. Gerçekten spektrumda dört tane AB sistemi olmasının yanı sıra, AB sistemini oluşturan protonların ayrıca birbirleriyle etkileşmesi spektrumun çözülmesini imkansız kılmaktadır. Ancak bu protonlarda dört tanesinin $\delta=4.30-3.80$ ppm arasında, dört tanesinin de $\delta=2.65-1.95$ ppm arasında olması yapıyla uyumludur. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun karmaşıklığına rağmen dibromodiol 91'in $^{13}\text{C-NMR}$ değerlerine bakıldığında yapının doğruluğu daha açık bir şekilde anlaşılmaktadır. $\delta=72.3$ ve 72.1 ppm'de $-\text{OH}$ grupların bağlı oldukları karbonlar, $\delta=56.9$ ve 56.1 ppm arasında bromların bağlı olduğu karbonlar, $\delta=44.3$ ve 42.1 ppm arasında ise metilenik karbonlar pik vermektedirler.

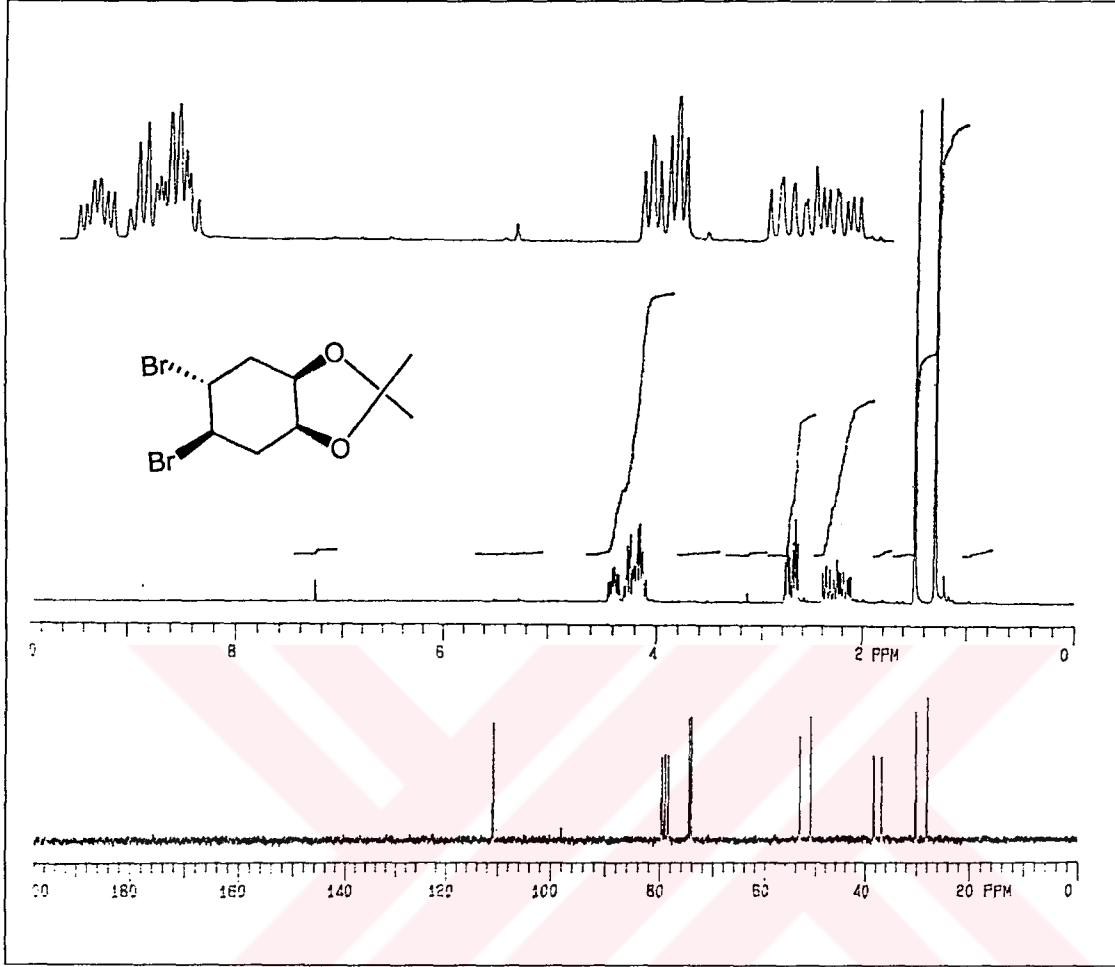


Şekil 2.27. Dibromodiol **91**'in ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)

2.2.3. Dibromodiol **91**'in Ketalenmesi



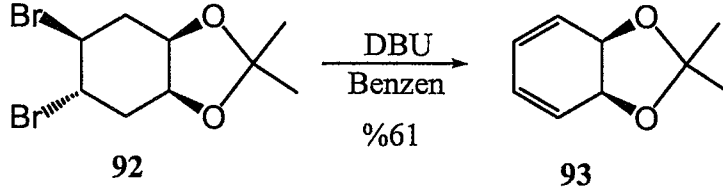
Ketalizasyon reaksiyonunun pratik bir çeşitlemesi, *cis*-diolleri 2,2-dimetoksi propan ile *p*-toluen sülfonik asit katalizörlüğünde muamele etmektir. Bu yöntemle hem reaksiyon süresi kısaltılmakta hem de reaksiyon verimi artmaktadır. Dibromodiol **91** bileşiği de bu yöntemle yüksek bir verimle ketalenerek dibromoketal **92** elde edildi (%97).



Şekil 2.28. Dibromodiol ketal 92'in ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

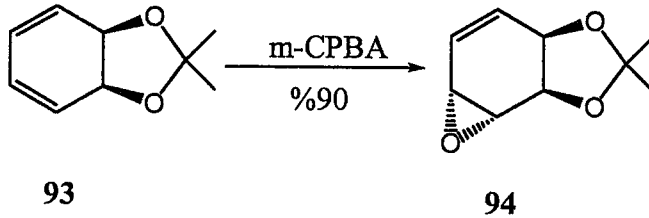
Dibromodiolketal 92'nin ¹H-NMR spektrumu dibromodiol 91'in spektrumuna benzer şekilde çok kompleks bir spektrum olarak görünmektedir. Burada da dört tane AB sistemi birbirleriyle etkileşmek suretiyle yüksek derece bir spektruma dönüşmektedir. Ancak, 4.44-4.10 ppm arasında görülen dört proton 2.77-2.65 ppm arasında görülen iki proton ve 2.40-2.11 ppm arasında görülen iki proton yapıdaki protonların beklenen kimyasal kaymaları ile uyumludur. Dibromodiolketal 92'nin ¹³C-NMR verilerine bakarak yapının doğru olduğunu söyleyebiliriz (Şekil 2.29). $\delta=110.9$ ppm'de kuaterner karbonu, $\delta=74.6$ ve $\delta=74.1$ ppm'de ketal oksijenlerinin bağlı olduğu karbonlar, $\delta=53.2$ ve $\delta=51.0$ ppm'de bromların bağlı olduğu karbonlar, $\delta=38.3$ ppm ve 36.8 ppm'de metilenik karbonlar, $\delta=30.2$ ppm ve 28.5 ppm'de ketalin metil karbonları görülmektedir.

2.2.4 Dibromodiolketal 92'nin DBU ile Eliminasyonu



1,8-Diazabisisikloundek-7-en (DBU) ılıman şartlarda eliminasyon gerçekleştiren bir bazdır. Bu baz hacimli olması nedeniyle sterik engeli az olan protonu kopararak aynı zamanda istenilen yönde eliminasyon reaksiyonunu gerçekleştirmektedir. DBU ile eliminasyon reaksiyonlarında benzen, eter, THF gibi aprotik çözücüler kullanmak mümkün olduğu gibi, reaktantla DBU'yu çözeltisiz ısıtmak da mümkündür. Dibromoketal **92**, benzen içinde DBU ile 10 saat kaynatılmak suretiyle bir sikloheksadien ünitesine sahip olan *cis*-benzendiol ketal **93** (Yang *et al.* 1984, Ramesh *et al.* 1992,) %61 verimle elde edildi.

2.2.5. *cis*-Benzendiol Ketal 93'ün Epoksidasyonu



cis-Benzendiol ketal **93** karbon-karbon çift bağının *m*CPBA ile epoksitlenebileceği ve epoksit **93**'ün açılarak halohidrine çevirilebileceği düşünüldü. Bu amaçla literatür yöntemi (Ramesh *et al.* 1992, Banwell *et al.* 1997) takip edilerek *cis*-benzendiol ketal **93**, 0°C'ta CHCl₃ içinde 1 molar eşdeğer *m*CPBA ile muamele edildi ve tek ürün olarak transoid epoksit **94** elde edildi. Transoid epoksitin meydana gelmesi muhtemelen ketal gruplarının sterik etkisinden kaynaklanmaktadır. Transoid epoksit **94**'ün ayrıntılı NMR

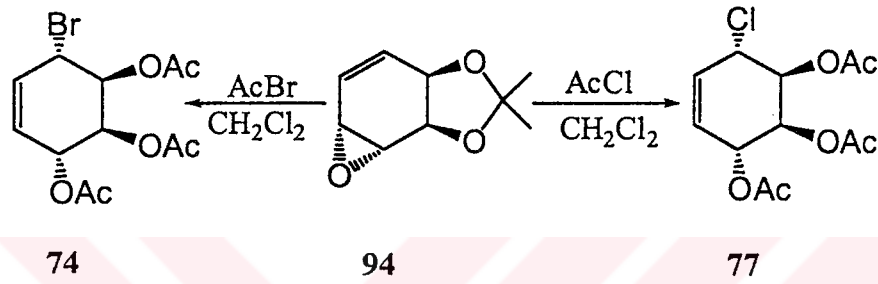


Şekil 2.29. Transoid epoksit 94'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$)

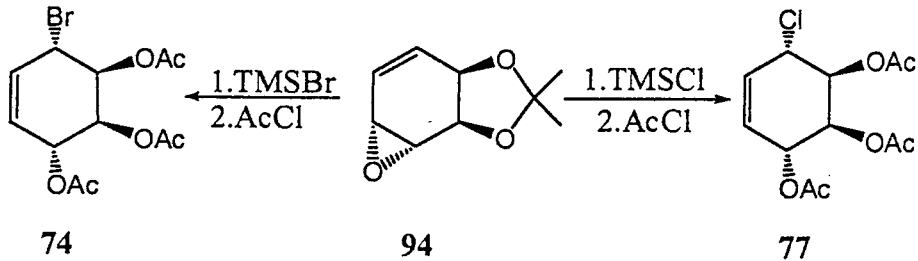
2.2.6 Transoid Epoksit 94'ten Halokonduritol Türevlerinin Sentezi

Epoksitler, pek çok yöntemle halohidrinlere dönüştürülebilmektedir. Bu amaçla, metal halojenürler, bor halojenürler, titanyum(IV) beraberliğinde amonyum halojenürler, epoksitlerin yarılması ile yer ve kimya seçici olarak halohidrinlerin sentezi için kullanılmıştır (Bonini and Righi, 1994). Asetil halojenürler ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$) (Iqbal *et al.* 1998, Bhar *et al.* 1995, Iqbal *et al.* 1991) ve trimetilsilil halojenürler ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$) de epoksitlerin yarılması ve bu yolla halohidrinlerin sentezlenmesi için başarıyla kullanılan reaktiflerdir (Kricheldorf *et al.* 1981 ; Daviu *et al.* 1999).

Transoid epoksit **94**, diklormetan içinde asetil bromürle muamele edildiğinde tek ürün olarak bromokonduritol triasetat **74**, asetil klorürle muamele edildiğinde tek ürün olarak klorokonduritol triasetat **77** elde edildi. Elde edilen halokonduritol triasetatların fiziksel özellikleri ve NMR spektral değerlerinin endo-diasetat **71**'in bor trihalojenürlerle açılmasını takiben asetillenmeleri yoluyla elde edilen ürünler **74** ve **77** ile aynı olduğunun tespitinden dolayı yapı kolayca karakterize edildi.

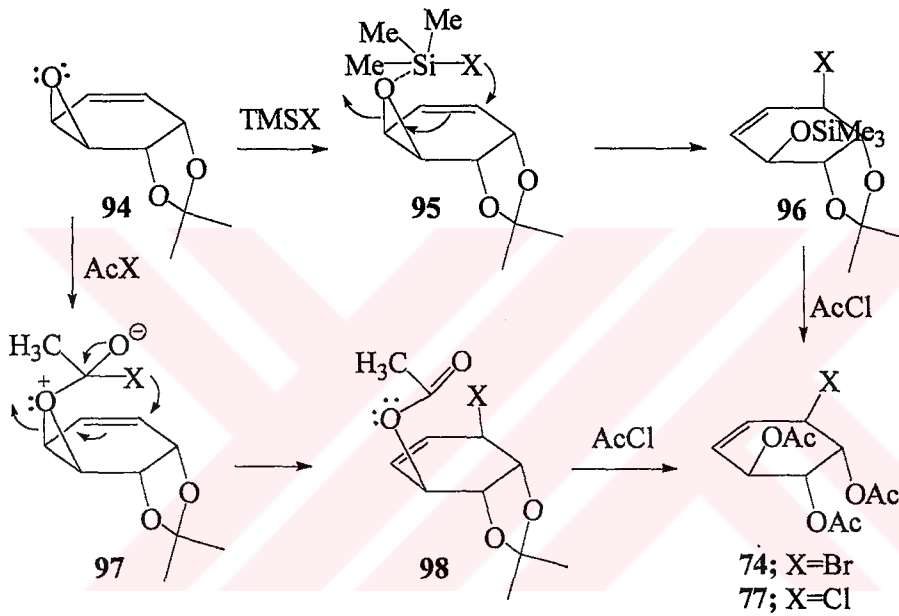


Transoid-epoksit **94**'ün trimetilsilil halojenürlerle reaksiyonunda ise epoksitin açıldığı fakat bununla birlikte ketal grubunun da açıldığı belirlendiğinden ürün karakterizasyonu için reaksiyon bitimini takiben ortama asetil klorür ilave edilerek oluşan ürünler asetat esterleri halinde elde edildi. Ürünlerin NMR analizi yapıldığında, yine çok şaşırtıcı bir sonuç olarak bu ürünlerin de endo-diasetat **71**'in bor trihalojenürlerle açılmasını takiben asetilleme suretiyle elde edilen halokonduritol triasetatlar **74** ve **77** ile aynı ürünler olduğu görüldü.



Transoid-epoksit **94**'ün trimetilsilil halojenürlerle açılmasında A-tipi halokonduritol türevlerinin elde edilmesi, bu reaksiyonların her ikisinin de benzer bir mekanizmayla, S_N2' mekanizmasıyla yürüdüğünü göstermektedir. Bilindiği gibi S_N2' mekanizması

Transoid-epoksit **94**'ün trimetilsilil halojenürlerle açılmasında A-tipi halokonduritol türevlerinin elde edilmesi, bu reaksiyonların her ikisinin de benzer bir mekanizmayla, S_N2' mekanizmasıyla yürüdüğünü göstermektedir. Bilindiği gibi S_N2' mekanizması alilik sistemlerde yürümekte olup nükleofil, çift bağ karbonlarına ayrılan grubun bulunduğu yönden saldırılmaktadır. Bu mekanizma göz önünde bulundurularak transoid epoksit **94**'ten halokonduritol triasetatlar **74** ve **77**'nin oluşumu için önerilen mekanizma aşağıda verilmiştir.

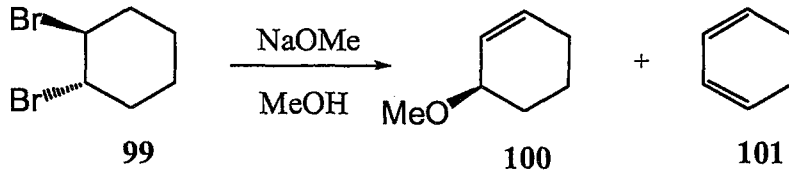


Muhtemel mekanizmada ilk olarak **94**'ün bağ yapmamış elektron çiftlerinden biri silisyuma bağlanarak **95**'i, asetil grubuna bağlanarak **97**'yi oluşturmalıdır. **95** ve **97** ara ürünleri moleküle bir halojenür iyonu transfer ederken çift bağ elektronları arkadan saldırıp epoksitin C-O bağını açmak suretiyle **96** ve **98** ürünlerini oluşturmalıdır. **96** ve **98** ürünleri daha sonra reaksiyon ortamında bir seri reaksiyonla **74** ve **77**'ye dönüşebilir.

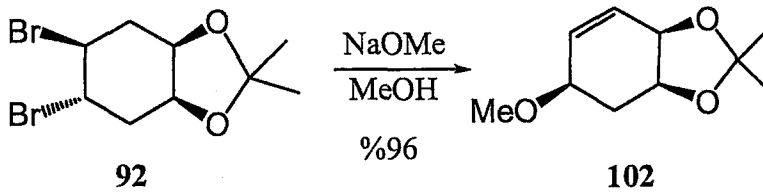
2.3. gala-Kuersitolün Sentezi

2.3.1. Dibromodiol Ketal **92**'nin Sodyum Metoksit ile Reaksiyonu

Literatürde kayıtlı ilginç bir çalışmada trans-1,2-sikloheksandibromür **99**'ün sodyum metoksitle reaksiyonundan çok az miktarda yan ürün olarak oluşan sikloheksadien **101**'in yanında ana ürün olarak 3-metoksi-sikloheksen **100**'ün oluştuğu kaydedilmektedir (Gogek *et al.* 1951).

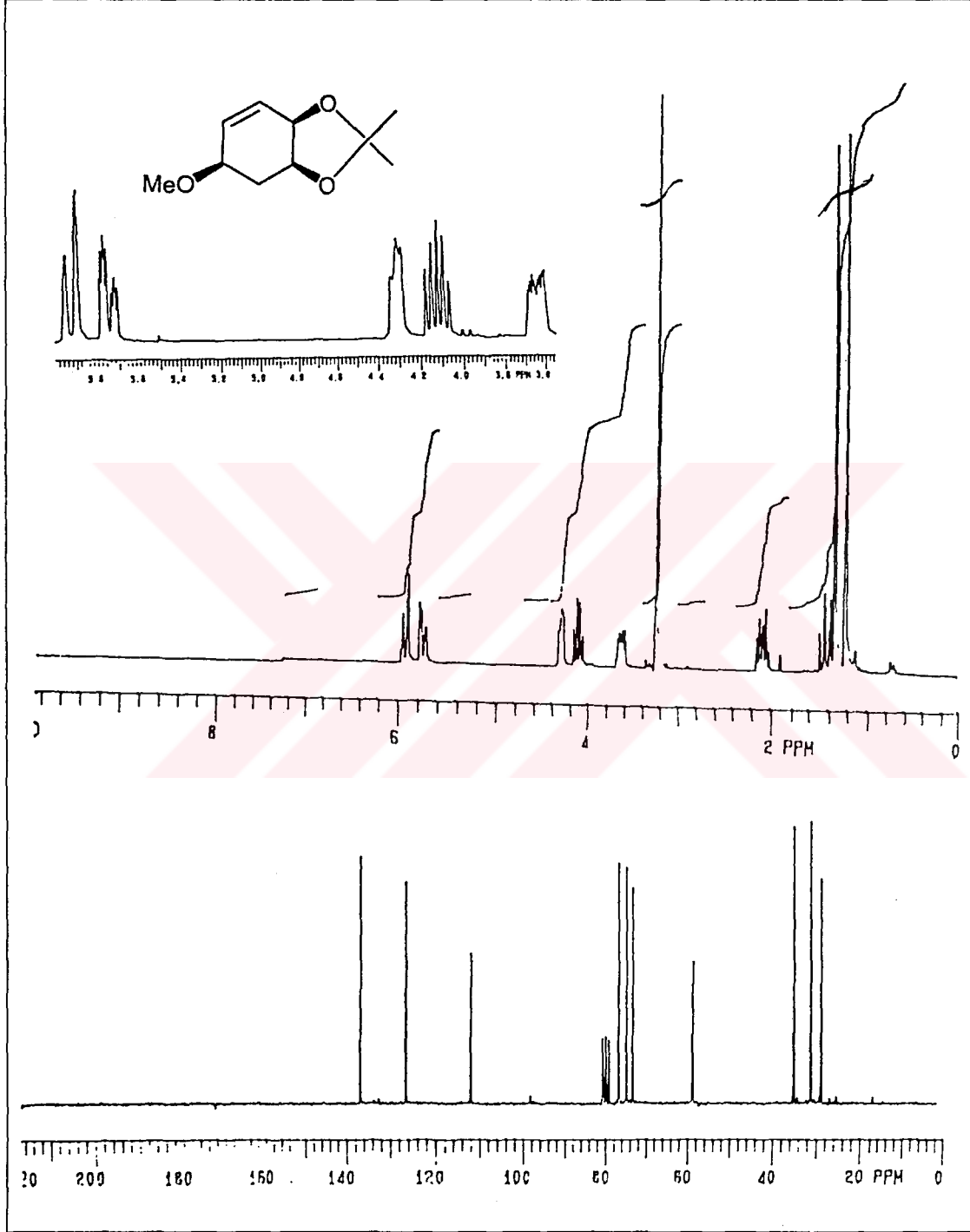


Ürünlerden hareket edilirse 3-metoksi-sikloheksen **100**'ün oluşumu için önce bromlardan biri metoksit iyonu ile elimine olmalı, ardından da diğer bir metoksit iyonu alilik pozisyonundaki bromürü süstitüe etmelidir. Dibromodiolketal **92** bileşiği de 1,2-pozisyonunda brom atomları ihtiva etmesinden dolayı benzer bir reaksiyon vermesi beklenebilir. Bu amaçla dibromodiolketal **92**'nin metanol içinde sodyum metoksitle reaksiyonu yapıldığında tek ürün olarak metoksiketal **102** bileşiğinin oluştuğu belirlendi. Ürünün yapısı ¹H-NMR analiziyle aydınlatıldı.



Metoksiketal **102**'nin ¹H-NMR spektrumu (şekil.2.30) incelendiğinde $\delta=5.93-5.96$ ppm'de olefinik protonların verdiği AB sisteminin A kısmı görülmektedir ($J=11.0$ Hz). Sistemin B kısmı $\delta=5.81$ ppm'de dubletin dubletin dubleti şeklinde görülmektedir ($J=11.0, 3.5, 2.0$ Hz). $\delta=4.36, 4.17, 3.69$ ppm'de oksijenlerin bağlı olduğu halka protonları görülmektedir. Metoksi metilinin piki $\delta=3.31$ ppm'de ve metilenik CH₂ piklerinden biri $\delta=2.15-2.04$ ppm'de görülmektedir. CH₂ piklerinden diğeri, $\delta=1.42-1.39$ ppm'de görülmektedir. Ketal metilleri, $\delta=1.38$ ve 1.27 ppm'de singlet şeklinde

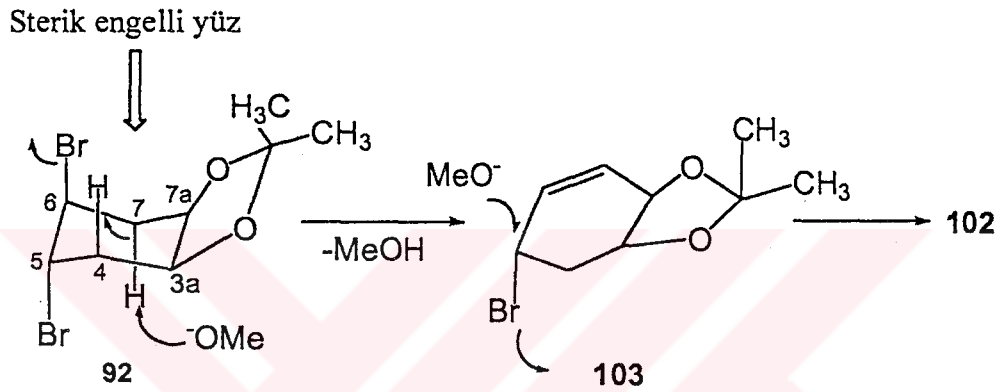
rezonans olmuşlardır. Molekül yapısıyla uyumlu olan ^1H -NMR spektrumu yüksek dereceden bir spektrum olduğundan ayrıntılı bir NMR analizi yapılmadı.



Şekil 2.30. Metoksi ketal 102'nin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)
102'nin ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik karbonlar $\delta=136.4$ ve 126.3 ppm'de görülmektedir. Kuarterner asetonid karbonu $\delta=111.5$ ppm'de sinyal verirken oksijenlere bağlı halka karbonları $\delta=76.2, 74.3, 72.7$ ppm'de pik vermiştir. Metoksi grubunun metil

karbonu $\delta = 57.7$ ppm'de, metilenik karbon $\delta = 34.2$ ppm'de, ketal metilerinin karbonları ise $\delta = 30.3, 28.0$ ppm'de pik vermiştir.

Reaksiyonda, metoksi ketal **102**'nin tek bir ürün olarak meydana gelmesi dolayısıyla, Dreiding model incelemeleri ile bu ürünün nasıl oluşabileceği hususunda mekanistik öngöründe bulunulabileceği dikkate alındı.

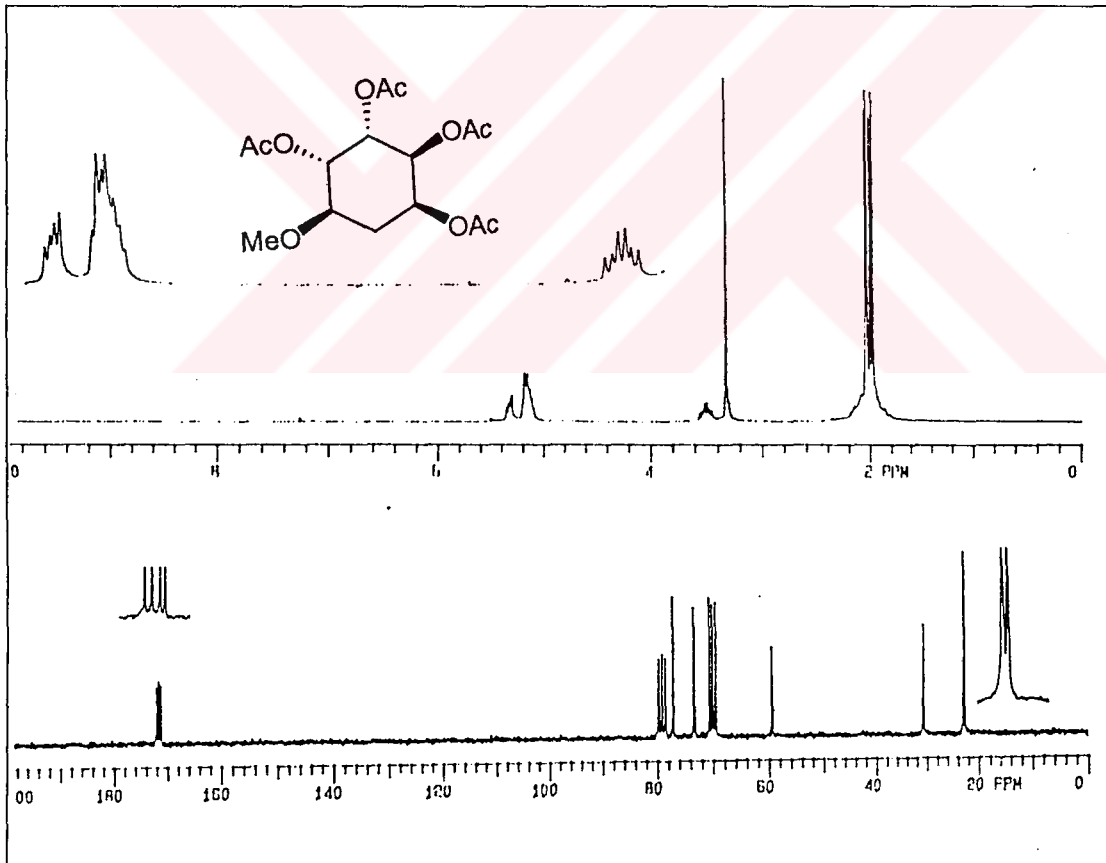
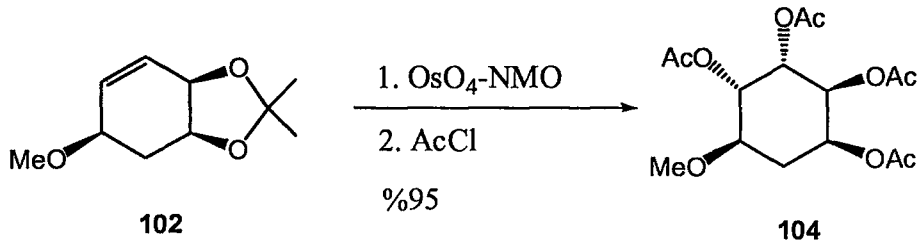


Reaksiyonda tek bir ürün oluşması önce eliminasyon reaksiyonunun olması gerektiğini gösterir. Eğer önce sübtütüsyon reaksiyonu olsaydı, her iki brom da sübtitüe olabileceğinden eliminasyonu takiben iki tane ürün meydana gelmesi beklenirdi. Bu gerçekleşmediğine göre ilk etapta meydana gelen eliminasyon reaksiyonu seçici olmalıdır. Gerçekten, molekül **92**'ye bakıldığında E_2 mekanizmasına göre meydana gelecek bir eliminasyon için üst yüzün kapalı olduğu, bu yüzden H_4 'ün baz tarafından koparılmasının zor olduğu görülür. Bu durumda baz H_7 'yi kopararak ilk başta alken **103**'ü oluşturmaktadır. Alken **103** ile metoksit iyonunun vereceği sübtütüsyon reaksiyonu S_N2 mekanizmasına göre yürüdüğünde elde edilecek ürün metoksi ketal ürünü **102** olacaktır.

2.3.2. Metoksi Ketal **102**'nin *cis*-Hidroksilasyonu ve Asetillenmesi

Metoksiketal **102** asetonda çözüldükten sonra su içinde çözülmüş NMO ilave edildi ve reaksiyon ortamına azot girişi sağlandı. Sonra asetonda çözülmüş OsO_4 ilave edilerek,

oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilen reaksiyonun bittiği anlaşıldıktan sonra ortamdan çözücüler uzaklaştırıldı ve AcCl ilave edilerek ürün asetillendi. Kromatografik yöntemle safsızlıklardan ayrılan ürünün yapılan NMR analizinde tek ürün olarak oluştuğu belirlendi ve yapısı yine NMR analiziyle doğrulandı.

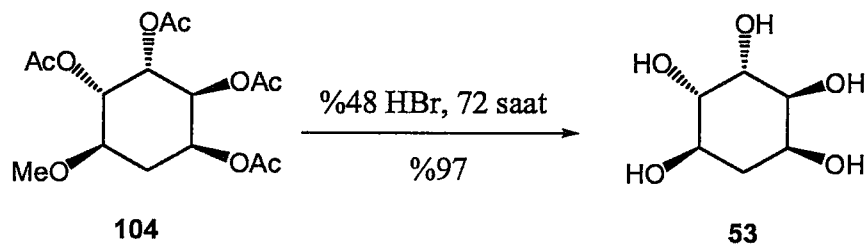


Şekil 2.31. 5-O-Metil-gala-kuersitol tetraasetat 104'ün ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

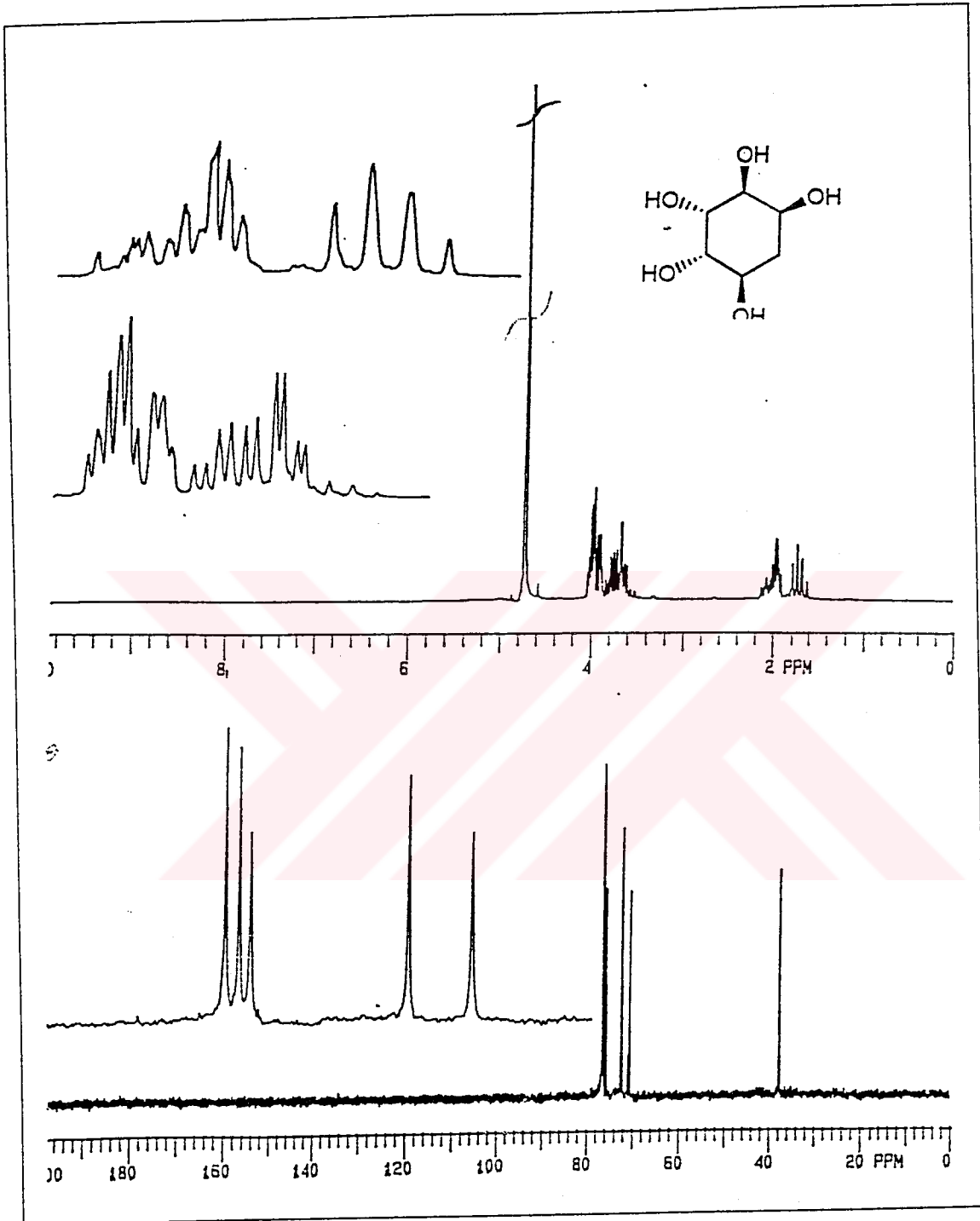
Bileşik 104'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=5.33-5.28$ ppm arasında asetatin bağılı olduğu bir protonun komşu iki protonla etkileşerek dubletin dubletini (1H, $J=6.1$ Hz, $J=3.1$ Hz) vererek rezonans olurken, asetatların dibindeki diğer üç proton $\delta=5.16-5.08$ ppm'de komşu protonlarla etkileşerek multipler şeklinde rezonans olmuştur. $\delta=3.49$ ppm'de OMe'nin bağılı olduğu halka protonu, dubletin tripleti ($J=8.4, 4.4$ Hz) vererek rezonans olurken, $\delta=3.35$ ppm'de metoksi metili bir singlet vererek (3H) rezonans olmaktadır. Asetat metilleri ayrı ayrı $\delta=2.08, 2.06, 2.02, 2.00$ ppm'de singlet vererek rezonans olduğu, $\delta=2.15-1.18$ ppm arasında ise metilenik protonlara ait multiplerik sinyaller görülmektedir.

Tetraasetat 104 yapısının asimetric oluşu dikkate alınır, spektral değerler yapıyla uyum içindedir $\delta=171.49, 171.19, 170.88, 170.85$ ppm'de asetat gruplarına ait karbonil karbonları görülmektedir. $\delta=76.92, 73.03, 70.32, 69.77, 69.29$ ppm'de oksijenlere bağılı halka karbonları görülmektedir. Metoksi metil karbonu $\delta=58.12$ ppm'de ve metilenik CH_2 karbonu $\delta=30.57$ ppm'de görülmektedir. $\delta=22.62, 22.49$ ppm'de ise asetatların metil karbonları vardır.

2.3.3. 5-O-Metil-gala-Kuersitol Tetraasetat 104'ün Hidrolizi



gala-quercitol 53'ün sentezi için 104'ün asetat ve metoksi grubunun hidrolizi gerekir. Hidroliz işlemi değişik prosedürlerle yapılabilir. Bu işlemde %48'lik HBr kullanıldı. Tetraasetat 104 %48'lik HBr çözeltisi içinde 72 saat muamele edilerek hem asetat grupların hidrolizi hem de eterik grubun hidrolizi sonucu *gala-kuersitol* 53 elde edildi. Şekil 2.32'de *gala-kuersitol* 53'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu görülmekte olup spektral değerler literatürle uyum içindedir (Salamcı *et al.* 1997).



Şekil 2.32. *gala*-Kuversitol 53'ün ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumu (D_2O)

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1 Saflaştırma

Deneyde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perrin and Armarego, 1966, Oskay 1979).

3.2. Kromatografik Ayrımlar

3.2.1. Kolon Kromatografisi

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

Bazik alüminyum oksit 90(70-230 mesh ASTM) (Merck)

3.2.2. İnce tabaka Kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (Preperatif) (Merck)

3.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 200 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz Spektrometre

FT IR Mattson 1000 Spektrofotometre

Mass Spectrometer VG Zabspec MS instrument

Elementel Analizler: Carlo Erba 1106 model CHNS-O analyser

3.4 Deneyler

3.4.1. Monokloretilenkarbonat 65'in Sentezi

88 g (1 mol) etilen karbonat 64 1 l karbon tetraklorür içinde çözüldü. Çözelti, oda sıcaklığında 500 wattlık bir cıva lambası ile yavaşça ışınlandırılırken yavaş bir hızla çözelti içinden klor gazı geçirildi. Sürekli nmr ile takip edilen reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı görüldü. Çözücü evaporatörde (35°C, 25 mm Hg) uzaklaştırıldı. Geriye kalan klorlama ürünleri düşük basınç altında (25 mmHg) destillenerek ilk gelen fraksiyon olan diklor ürünü 66 60°C'de ayırdıktan sonra ana ürün olarak oluşan monokloretilenkarbonat 65 fraksiyonu 72-75°C'de toplandı.

Monokloretilenkarbonat 65 (86 g, %70). Sıvı ürün.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 6.43 (dd, 1H, J=5.6, 1.8 Hz), 4.83 (dd, 1H, J=10.3, 5.6 Hz), 4.56 (dd, 1H, J= 10.3, 1.8 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 154.57, 87.62, 76.03

3.4.2 Vinilen karbonat 67'nin Sentezi

30 gr (0.24 mol) monokloretilenkarbonat 65 100ml kuru eterde çözüldü. Çözeltiye 25.3 gr (0.25 mol) tretilaminin 50 ml kuru eterdeki çözeltisi eterin reflüks sıcaklığında 7 saatte damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra ilaveten bir gece daha

aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan katılar süzüldü. Geri kalan eterli çözeltinin çözücüsü evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uçuruldu ve vakum destilasyonu yapılarak saf 12.4 gr vinilen karbonat **67** (Newman et al. 1953) elde edildi. Renksiz sıvı. Verim %60. k.n. 52 °C/25mm Hg (lit. b.p. 73-74 °C / 32 mm Hg).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 6.34 (s, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 151.60, 92.28.

3.4.3. Furan ve Vinilen Karbonatın Diels-Alder Katılma Reaksiyonu

4.00 gr (58 mmol) furan **68** ve 25 gr (290 mmol) vinilen karbonat **67** termoliz tüpünde karıştırılarak 21 saat 123-127°C'ta ısıtıldı. Bu süre sonunda reaksiyona girmemiş vinilen karbonat **67** destillenerek geri kazanıldı (52°C/25 mm Hg). Geri kalan katı madde kloroform-metanol içinde çözülüp adi süzgeç kağıdından süzülerek çözünmeyen polimerik safsızlıklardan ayrıldı (4.30 gr). *Endo*- ve *ekzo*-katılma ürünleri karışımının 25 g silikajel kolon üzerinden hekzan-etil asetat (1:1) ile yürütülmesi sonucunda önden *endo*-katılma ürünü **69** (3.00 g) ardından da *ekzo*-katılma ürünü **70** (0.75 g) ayrıldı. (Verim %42 furana göre).

İlk fraksiyon *Endo*-katılma ürünü **69**. Tuz benzeri renksiz kristaller: E.n.144-146 °C Lit. 144-148 °C (Kowarski *et al.* 1973).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 6.51 (br.s, 2H) 5.16 (AA' BB' sisteminin AA' kısmı, 2H), 4.94 (AA' BB' sisteminin BB' kısmı, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz CDCl₃-CCl₄) δ 156.34, 136.08, 81.23, 76.27.

İkinci fraksiyon **ekzo-siklo katılma ürünü 70**. Renksiz iğnemsiz kristal, E.n.130-132 °C. Lit.137-139 °C (Kowarski *et al.* 1973).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 6.38 (s, 2H) 5.05 (s, 2H), 4.65 (s, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 156.67, 136.73, 82.65, 78.40.

3.4.4. *Endo*-diasetat 71 ve *Ekso*-diasetat 72'nin Sentezi

Siklokatılma ürünleri 69 ve 70'in (4.62 g, 30 mmol) 4:1 izomerik karışımı 100 ml MeOH:H₂O (20:1) karışımı içinde çözüldü ve daha sonra K₂CO₃ (1.00g) eklendi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 10 saat süreyle manyetik olarak karıştırıldı. Karışım asetik asit ile nötralize edildi ve çözücüsü uçuruldu. Geride kalan maddeye Ac₂O (7.35 g, 72mmol) ve 10 ml piridin eklendi. Karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Karışım 0°C' ye soğutuldu ve 70 ml %10 HCl çözeltisi eklendi ve etil asetat (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik ekstratlar doymuş NaHCO₃ çözltisi ile (3x 10 ml) yıkandı ve daha sonra da Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Evaporatörde (35°C, 25 mm Hg) çözücünün uzaklaştırılması ile *endo* ve *ekzo*-diasetatlar 71 ve 72'in karışımı elde edildi. (5.09 g, Toplam verim: 80%). 2:1 oranında hekzan etil asetat ile 40 g silikajel kolonda yürütmek suretiyle ilk fraksiyon olarak *endo* diasetat 71 ve ikinci fraksiyon olarak *ekzo*-diasetat 72 elde edildi.

İlk fraksiyon: ***Endo-cis-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diol diasetat 71***. R_f=0.35, (4.10 g, 64%). Renksiz kristaller. E.n. 81-83°C Lit. 75-76°C (Bazan et al. 1991).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 6.42 (br.s, 2H), 5.07-5.03 (AA'BB' sistemi, 4H), 1.96 (s, 6H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 171.56, 136.76, 80.62, 70.74, 22.36.

IR (KBr) 3185, 2978, 1754, 1439, 1388, 1244, 1105, 1076, 1037, 944 cm^{-1} .

Elementel Analiz: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (212.20). Hesaplanan: C, 56.60; H, 5.70; Bulunan: C, 56.56; H, 5.69.

İkinci fraksiyon: *Ekzo-cis-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diol diasetat* $R_f=0.19$, (0.52 g, 8%). Renksiz kristaller. E.n.91-92 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$) δ 6.45-6.43 (m, 2H), 4.89-4.87 (m, 2H), 4.81 (br.s, 2H), 2.09 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$) δ 172.14, 137.90, 83.53, 71.99, 22.63.

IR (KBr) 3104, 3012, 2950, 1758, 1727, 1430, 1380, 1292, 1257, 1052, 944. cm^{-1} .

Elementel Analiz: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (212.20). Hesaplanan: C, 56.60; H, 5.70; Bulunan: C, 56.61; H, 5.66.

3.4.5. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol 1,2-diasetat 73'ün Sentezi

Azot atmosferi altında manyetik olarak karıştırılan 1.00 g (4.7 mmol) *endo*-diasetat 71 20 ml CH_2Cl_2 içindeki çözeltisine -78°C 'de bor tribromürün (0.5 ml, 1.30 g, 5.2 mmol) 20 ml CH_2Cl_2 içindeki çözeltisi 10 dakikada damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra, reaksiyon karışımı 0°C 'de 1 saat, daha sonra da oda sıcaklığında 4 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 5 ml doymuş NaHCO_3 çözeltisi ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Sulu faz kloroform (3x30) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücünün evaporatörde (30°C , 25 mm Hg) uzaklaştırılması sonucu (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol 1,2-diasetat 73 yağimsı bir ürün olarak elde edildi (1.30 g, %94)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 5.90 (br.dd, 1H, H₅, J_{4,5} =10.1 Hz, J_{5,6}=3.3 Hz), 5.80 (dd, 1H, H₄, J_{4,5}=10.1 Hz, J_{3,4}=2.2 Hz), 5.42 (dd, 1H, H₁, J_{1,6}=4.3 Hz, J_{1,2}=2.4 Hz), 5.31 (dd, 1H, H₂, J_{2,3}=7.0, J_{1,2}=2.4 Hz), 4.53 (dd, 1H, H₆, J_{1,6}=4.3 Hz, J_{5,6}=3.3 Hz), 4.46 (br d, 1H, H₃, J_{2,3}=7.0 Hz), 3.78 (br s, OH), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 172.35, 171.47, 132.61, 129.26, 74.59, 73.68, 68.79, 45.17, 22.86, 22.70.

IR (KBr) 3463, 3004, 1769, 1429, 1361, 1240, 1057, 922 cm⁻¹.

3.4.6. (1α,2α,3β,6β)-6-Kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol 1,2-diasetat 76'nın Sentezi

BBr₃ için tanımlanan 3.4.4'deki prosedürün BCl₃ kullanılarak uygulanması sonucu (1α,2α,3β,6β)-6-Kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol 1,2-diasetat 76 yağimsı bir ürün olarak elde edildi (verim: %96).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 5.79 (dd, 1H, H₄, J_{4,5}=10.3 Hz, J_{3,4}=2.2 Hz), 5.73 (dd, 1H, H₅, J_{4,5}=10.3 Hz, J_{5,6}=2.7 Hz), 5.27 (dd, 1H, H₁, J_{1,6}=5.2 Hz, J_{1,2}=2.1 Hz), 5.15 (dd, 1H, H₂, J_{2,3}=6.0 Hz, J_{1,2}=2.1 Hz), 4.42 (dd, 1H, H₆, J_{1,6}=5.2 Hz, J_{5,6}=2.7 Hz), 4.24 (br d, 1H, H₃, J_{1,2}=6.0 Hz) 2.00 (s, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 172.33, 171.70, 132.43, 129.06, 74.24, 73.79, 68.54, 55.48, 22.79, 22.66.

IR (KBr): 3448, 2941, 1749, 1437, 1379, 1240, 1055, 951 cm⁻¹

3.4.7. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-sikloheksen-1,2,3-triol triasetat 74'ün Sentezi

Bromokonduritol diasetat **73** (1.00 g, 3.4 mmol) 20 ml CH₂Cl₂ içerisindeki çözeltisine asetil klorür (0.32 g, 4.1 mmol) eklendi. Elde edilen karışım 12 saat karıştırıldı. Asetil klorür ve HCl'nin fazlası evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uçurulduktan sonra (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-sikloheksen-1,2,3-triol triasetat **74** yağimsı bir ürün olarak elde edildi (1.14 g, %100).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 5.95 (dd, 1H, H₅, J_{4,5}=10.0 Hz, J_{5,6}= 3.8 Hz), 5.68(dd, 1H, H₄, J_{4,5}=10.0 Hz, J_{3,4}=2.6 Hz), 5.53- 5.42 (m, 2H, H₂ ve H₃), 5.38 (dd, 1H, H₁, J_{1,6}=4.4 Hz, J_{1,2}=2.1 Hz), 4.51(dd, 1H, H₆, J_{1,6}=4.4 Hz, J_{5,6}=3.8 Hz), 2.07 (s, 6H), 2.02 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 171.53, 170.95 (2 C), 131.21, 128.66, 74.36, 70.39, 70.19, 44.13, 22.71, 22.55 (2 C).

IR (KBr) 3061, 2995, 2961, 1757, 1437, 1379, 1233, 1055, 963 cm⁻¹.

3.4.8. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Kloro-4-sikloheksen-1,2,3-triol triasetat 77'nin Sentezi

Bromokonduritol diasetat **73** için tanımlanan 3.4.6'deki prosedürün klorokonduritol diasetat **76** için uygulanması sonucu (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-kloro-4-sikloheksen-1,2,3-triol triasetat **77** yağimsı bir ürün olarak elde edildi (verim: %100).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 5.85 (dd, 1H, H₅, J_{4,5}=10.0 Hz, J_{5,6}=3.1 Hz), 5.68 (dd, 1H, H₄, J_{4,5}=10.0 Hz, J_{3,4}=2.0 Hz), 5.34-5.25 (m, 2H, H₂ ve H₃), 5.22 (dd, 1H, H₁, J_{1,6}=5.2 Hz, J_{1,2}=2.0 Hz), 4.42 (dd, 1H, H₆, J_{1,6}=5.2 Hz, J_{5,6}=3.1 Hz), 2.03 (s, 6H), 1.99 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 171.46, 171.08, 170.99, 131.13, 128.62, 74.08, 70.38, 70.17, 54.72, 22.67, 22.52 (iki karbon).

IR (KBr) 2978, 2876, 1753,1446, 1395, 1242, 1063, 961 cm^{-1} .

3.4.9. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol 75'in Sentezi

Manyetik olarak karıştırılan bromokonduritol triasetat 74 (1.00g, 3.0 mmol) 20 ml metanol içerisindeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Aynı sıcaklıkta 20 dakika süre ile HCl gazı çözeltiden geçirildi. Reaksiyon balonun ağzı bir tıpa ile kapatılarak 12 saat karıştırıldı. Metil asetat ve ortamda kalan HCl'nin evaporatörde (30°C, 25 mmHg) uçurulması ile bromokonduritol elde edildi (0.63 g, %100). Renksiz kristaller. E.n. 129-130 °C (EtOAc'den geri kristallendirilen).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 5.84 (ddd, 1H, H₅, J₄₅=9.9 Hz, J₅₆=3.6 Hz, J₃₅=1.4 Hz), 5.71 (dd, 1H, H₄, J₄₅=9.9 Hz, J₃₄=2.6 Hz), 4.61, (dd, 1H, H₆, J₁₆=4.0 Hz, J₅₆=3.6 Hz), 4.30 (dm, 1H, H₃, J₂₃=7.0 Hz), 4.16 (dd, 1H, H₁, J₁₆=4.0 Hz, J₁₂=2.3 Hz), 3.96 (dd, 1H, H₂, J₂₃=7.0 Hz, J₁₂=2.3 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD) δ 134.28, 130.21, 76.88, 74.37, 71.92, 52.08.

IR (KBr) 3387, 3182, 2953, 2876, 1472, 1421, 1370, 1319, 1268, 1242, 1217, 1165, 1114, 1063, 1038, 1012, 987.

EIMS m/z (%):192.0 [M⁺-H₂O] (5),190.0 [M⁺-H₂O] (5), 162.9 (30), 160.9 (31), 149.9 (98), 147.9 (100), 145.9 (8), 143.9 (7), 111.0 (85), 99.0 (80), 93.0 (25), 83.0 (100), 81.9 (20), 80.9 (23), 71.0 (8), 69.0 (22), 68.0 (21), 66.1 (16), 65.1 (51), 60.1 (37), 57.1 (15).

Elementel analiz C₆H₉BrO₃ (209.04) Hesaplanan: C, 34.47; H, 4.34; Bulunan: C, 34.81; H, 4.45.

3.4.10. (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-Kloro-4-sikloheksen-1,2,3-triol 78'in Sentezi

Bromokonduritol triasetat için tanımlanan 3.4.8'deki prosedürün klorokonduritol triasetata uygulanması sonucu (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-kloro-4-sikloheksen-1,2,3-triol elde edildi (verim: %100). Renksiz kristal. E.n. 107-109 °C (EtOAc'den kristallendirilen ürün).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 5.77 (AB sistemi, 2H, H₄ ve H₅, J=10.0 Hz), 4.49 (br d, 1H, H₆, J_{1,6}=4.8 Hz), 4.21 (br d, 1H, H₃, J_{2,3}= 6.2), 4.02 (dd, 1H, H₁, J_{1,6}=4.8, J_{1,2}=2.3), 3.80 (dd, 1H, H₂, J_{2,3}=6.2, J_{1,2}=2.3).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD) δ 133.92, 130.12, 76.42, 74.98, 71.99, 60.89.

IR (KBr) 3387, 3182, 2953, 2876, 1625, 1472, 1421, 1370, 1344, 1268, 1242, 1217, 1191, 1114, 1089, 1038, 1012, 987.

EIMS m/z (%): 149 [M⁺-OH] (9), 147 [M⁺-OH] (15), 137 (4), 129 (9), 121 (4), 118 (25), 112 (54), 105 (100), 104 (92), 100 (65), 95 (12), 87 (21), 83 (63), 76.9 (9), 73.0 (16), 69.0 (43), 65.1 (48), 61.1 (58), 57.1 (36).

Elementel Analiz C₆H₉ClO₃ (164.59): Hesaplanan: C, 43.78; H, 5.51; Bulunan: C, 44.1, H, 5.3.

3.4.11. Ekzo-katılma ürünü 72'nin BBr₃ ile Reaksiyonu

1.00 g (4,7 mmol) ekzo-diasetat 72 20 ml CH₂Cl₂ içinde çözüldü. Karışım, -78°C'ye soğutuldu. Soğuk karışıma 0.5 ml (1.30 g, 5.2 mmol) BBr₃ damla damla ilave edildi. 10 dakika aynı sıcaklıkta karıştırıldı. -78°C'deki soğuk ortamdan çıkarılan reaksiyon kabı, tuz-buz banyosuna yerleştirilip, normal atmosferde 5 saat karıştırıldı. Reaksiyonu

tuz-buz banyosuna yerleştirilip, normal atmosferde 5 saat karıştırıldı. Reaksiyonu ortamını nötralleştirmek için 5 ml doygun NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Sulu faz kloroformla (3 x 30 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücünün evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uzaklaştırılması ile 1.4 gr ürün karışımları elde edildi. Ürünler 70 g silikajel kolonda 3:1 hekzan-etil asetat ile yürütülerek ayrıldı.

İlk fraksiyon (*2ekzo,3ekzo,5endo*)-5-Bromo-7-okza-bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diol diasetat **87** (0.40 g, %28). Renksiz kristaller. E.n. 125-127 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 5.66 (d, 1H, H₂ veya H₃, J_{2,3}=6.2 Hz), 4.97 (d, 1H, H₂ veya H₃, J_{2,3}=6.2 Hz), 4.50 (d, 1H, H₄, J_{4,5}=5.0 Hz), 4.42 (d, 1H, H₁, J_{1,6ekzo}=6.2 Hz), 3.98 (dt, 1H, H₅, J_{5,6ekzo}=10.9 Hz, J_{5,6endo}=5.0 Hz, J_{4,5}=5.0 Hz), 2.53 (ddd, 1H, H₆ (*ekzo*), J_{6endo,6exo}=15.9 Hz, J_{5,6ekzo}=10.9 Hz, J_{1,6ekzo}=6.2 Hz), 1.65 (dd, 1H, H₆ (*endo*), J_{6endo,6exo}=15.9 Hz, J_{5,6endo}=5.0 Hz), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 171.31 (2C), 83.94, 82.71, 77.37, 75.76, 41.57, 38.37, 22.41, 22.30.

Elementel Analiz C₁₀H₁₃BrO₅ (293.11): Hesaplanan: C, 40.98; H, 4.47; Bulunan: C, 40.61, H, 4.35.

İkinci fraksiyon (*2ekzo,3ekzo,5ekzo*)-5-Bromo-7-okza-bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diol diasetat **88** (0.30 g, %22). Renksiz kristaller. E.n. 134-136 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 4.87 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H₂ veya H₃, J_{2,3}=6.2 Hz), 4.80 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, H₂ veya H₃, J_{2,3}=6.2 Hz), 4.60 (br d, 1H, H₁, J_{1,6ekzo}=5.0 Hz), 4.56 (br s, 1H, H₄), 4.03 (dd, 1H, H₅, J_{5,6endo}=7.0 Hz, J_{5,6ekzo}=4.0 Hz), 2.27-2.06 (AB system, m, 2H, H₆(*endo*) ve H₆ (*ekzo*)), 2.06 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$) δ 172.07, 171.84, 88.81, 81.84, 76.87, 75.30, 74.96, 44.39, 40.51, 22.48, 22.41.

Elementel Analiz $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$ (293.11): Hesaplanan: C, 40.98; H, 4.47; Bulunan: C, 40.51, H, 4.64.

Üçüncü fraksiyon: *(2ekzo, 3ekzo, 5ekzo, 6ekzo)-5-Bromo-7-okza-bisiklo[2.2.1]heptan-2,3,6-triol 2,3-diasetat 89* (0.60 g, %41). Renksiz kristaller. E.n. 149-151 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$) δ 4.94 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H_2 veya H_3 , $J_{2,3}=6.2$ Hz), 4.91 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, H_2 veya H_3 , $J_{2,3}=6.2$ Hz), 4.56 (br d, 1H, H_4 , $J_{1,4}=2.2$ Hz), 4.41 (d, 1H, H_1 , $J_{1,4}=2.2$ Hz), 4.27 (d, 1H, H_5 , $J_{5,6}=6.3$ Hz), 3.94 (dd, 1H, H_6 , $J_{5,6}=6.3$ Hz, $J_{6,\text{OH}}=9.5$ Hz), 2.35 (d, 1H, OH, $J_{6,\text{OH}}=9.5$ Hz), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4$) δ 171.53, 171.39, 88.97, 88.42, 74.80, 73.52, 72.10, 55.03, 22.31 (2C).

Elementel Analiz $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_6$ (309.11): Hesaplanan: C, 38.86; H, 4.24; Bulunan: C, 39.10, H, 4.31.

3.4.12. Bromokonduritol triasetat 74'ün Potasyum Asetat ile Sübstitüsyonu

0.50 g (1.5 mmol) bromokonduritol triasetat 74 5 ml asetik asit ve 1 ml asetik anhidrit içinde çözülüp çözeltiliye 1 g susuz KCH_3COO eklendi. Çözelti 6 saat 60 °C'de manyetik olarak karıştırıldı. Çözücüler evaporatörde (60 °C, 25 mm Hg) uzaklaştırıldı. Geride kalan kısma 5 ml doymun sodyum bikarbonat çözeltisi eklenip organik kısım eterle (3 x 30 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları CaCl_2 üzerinden kurutuldu. Eterin

evaporatörde uzaklaştırılması ile konduritol A tetrasetat **82** elde edildi (sıvı ürün, 0.35 g, %73).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (br s, 2H), 5.35-5.20 (AA'BB' sistemi, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.03 (s, 6H).

3.4.13. Klorokonduritol triasetat 77'nin Potasyum Asetat ile Süstitüsüonu

Bromokonduritol triasetat 77 için uygulanan süstitüsyon yöntemi, klorokonduritol triasetat 77'ye uygulanarak 30 saatlik bir reaksiyon sonunda %78 verimle konduritol A tetrasetat **82** elde edildi

3.4.14. *trans*-4,5-Dibromosikloheksen 90'nin Sentezi

1,4-Sikloheksadienin (35.0 g, 0.44 mol) 600 ml heksan içerisindeki çözeltisi, manyetik olarak karıştırılırken -45 °C'de 200 ml heksan içerisindeki brom (70.0 g, 0.44 mol) çözeltisi dört saat içinde damla damla ilave edildi. Bromun eklenmesi tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına getirildi. Çökelti süzüldü. Düşük Evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) çözücü uçurulduktan sonra 4,5-dibromosikloheksen **90** beyaz kristal olarak elde edildi (100.3 g; %95). E.n. 34-36 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.17 (dm, AB sisteminin A kısmı, J=20 Hz), 2.60 (dm, AB sisteminin B kısmı, J=20 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ=124.0, 50.5, 33.0.

3.4.15. *trans*-4,5-Dibromsikloheksan-*cis*-1,2-diol 91'in Sentezi

Azot gazı atmosferi altında, 50 ml üç boyunlu dibi yuvarlak içine manyetik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 0.91 g (7.78 mmol) NMO, 10 ml su ve 5 ml aseton özeltisi

eklenerek bu çözeltiye, 20 mg OsO₄ ve 1.61 g (6.7 mmol) 4.5-dibromsiklohekzen 90 ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında azot gazı altında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda 1.0 g NaHSO₃ ve 5 g florisil ilave edildi ve 2 ml su daha ilave edilerek çözelti 10 dakika karıştırıldı. Çözelti 10 g selit üzerinden süzüldü. 0.5 M HCl kullanılarak süzüntünün pH'ı 3'e ayarlandı. Aseton evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uçuruldu. Organik faz EtOAc (3x50 ml) ile ekstrakte edildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uzaklaştırılmasıyla *trans*-4,5-Dibromsiklohekzan-*cis*-1,2-diol 91 elde edildi (1.65 g, %90). E.n.103-104 °C. (CH₂Cl₂'den kristallendirilen ürün). Lit. E.n. 103-105 °C (Yang *et al.* 1984).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ= 4.40-3.80 (m, 4H), 3.70 (bs, 1H), 3.13 (bs, 1H), 2.60-1.99 (m, 4H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ=72.3, 72.1, 56.9, 56.1, 44.3, 42.1.

3.4.16. (3aR(S), 5S(R), 6S(R), 7aS(R))-5,6-Dibromo-2,2-dimetilheksahidro-1,3-benzodiokzol 92'nin Sentezi

2.57 g (9.38 mmol) *trans*-4,5-dibromsiklohekzan-*cis*-1,2-diol 91 50 ml metilen klorürde çözüldü. 1.30 g (12.5 mmol) 2,2-dimetoksiopropan ve 100 mg p-toluensülfonik asit ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Daha sonra çözelti karışımı kloroform ile bazik Al₂O₃ üzerinden süzülüp çözücünün evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uzaklaştırılması ile 2.85 g renksiz yağimsı benzodiokzol 92 elde edildi (%97).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 4.39 (dt, 1H, J=7.5 Hz, 4.0 Hz), 4.29-4.09 (m, 3H), 2.70 (dt, 2H, J=15.0, 4.0 Hz), 2.32 (ddd, 1H, J=15.0, 7.9, 6.2 Hz), 2.18 (ddd, 1H, J=14.9, 8.3, 5.0 Hz), 1.49 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 110.9, 74.6, 74.1, 53.2, 51.0, 38.3, 36.8, 30.2, 28.5.

3.4.17. *cis*-1,2-İsopropilidendioksisiklohekza-3,5-dien 93'ün Sentezi

5 g (16 mmol) asetonid 25 ml'lik dibi yuvarlak bir balonda 100 ml mutlak benzende çözüldü. 11g (72 mmol) 1,8-diaza-bisiklo [5.4.0]undek-7-en (DBU) ilave edilerek geri soğutucu altında 10 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından oluşan katı tuz filtre edilip çözelti doygun sodyum bikarbonat çözeltisi ile (3x50 ml) yıkandı. Bir kere de su ile yıkanan çözelti MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde (20 mm Hg, 30°C) uzaklaştırılması ile 1,50 g saf *cis*-1,2-isopropilidendioksisiklohekza-3,5-dien 93 elde edildi (%61).

3.4.16. (3α,5αβ,6αβ,6bα)-2,2-dimetil-3a,5a,6a,6b-tetrahidro-oksireno[*e*]-1,3-benzodioksol 94'ün Sentezi

40 ml CH₂Cl₂ içindeki asetonid 93 (1.00 g, 6.57 mmol) çözeltisine m-kloroperbenzoik asit (1.62 g, %70, 6.59 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. Doygun Na₂SO₃ çözeltisi (5 ml) eklendi. Organik faz ayrılarak doygun NaHCO₃ çözeltisi (2x5 ml) ile yıkandı ve daha sonra susuz CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Çözücünün uçurulması ile renksiz yağmsı epoksit 94 (Ramesh et al. 1992) elde edildi (1.00g, %90).

¹H-NMR spektrumu (200 MHz, CDCl₃-CCl₄) δ 5.93 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, J= 10.1, 4.0, 1.6 Hz), 5.67 (AB sisteminin B kısmı, dm, 1H, J=10.1 Hz), 4.64 (AB sisteminin A kısmı, br d, 1H, J=7.3 Hz), 4.30 (AB sisteminin B kısmı, dt, 1H, J=6.7, 2.1 Hz), 3.38 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, J=3.6, 2.0 Hz), 3.19 (br t, 1H, J=3.8), 1.28 (s, 6H).

¹³C-NMR spektrumu;(50 MHz, CDCl₃-CCl₄, TMS) δ 134.05, 125.27, 112.23, 72.83, 72.66, 50.81, 48.10, 29.78, 27.93.

3.4.19. Epoksiketal 94'ün Trimetilsilil bromürle Reaksiyonu

15 ml EtOAc içerisindeki 1.00 g (5.95 mmol) epoksit 94 çözeltisine, 5 ml CH₂Cl₂ içinde çözülmüş halde 0.95 g (6.21 mmol) trimetilsilil bromür eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 30 dakika manyetik olarak karıştırıldı. Çözücü evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uzaklaştırıldı. Kalıntıya 60 ml CH₂Cl₂ ve 3 ml asetil klorür eklendi. Elde edilen karışım oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Çözücü ve asetil klorürün fazlasının evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uçurulması ile geriye kalan ürünün 5 g Al₂O₃ kolondan süzülmesi ile renksiz yağimsı bir madde olarak (1α,2α,3β,6β)-6-bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol triasetat 74 elde edildi (1.72 g, %86)

3.4.20. Epoksiketal 94'ün Trimetilsilil klorürle Reaksiyonu

Trimetilsilil bromürle epoksit 94'ün açılması için tanımlanan prosedürün trimetilsilil klorür kullanılarak uygulanması sonucu (1α,2α,3β,6β)-6-kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol triasetat 77 yağimsı bir ürün olarak elde edildi (verim: %83).

3.4.21. Epoksiketal 94'ün Asetil bromürle Reaksiyonu

50 ml CH₂Cl₂ içinde çözülmüş 0.80 g (4.76 mmol) epoksit 94 çözeltisine 3 ml asetil bromür eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Çözücü ve asetil bromürün fazlası evaporde uçuruldu. Geride kalan ürünün 5 g Al₂O₃ kolondan süzülmesi ile renksiz yağimsı bir madde olarak (1α,2α,3β,6β)-6-bromo-4-siklohekzen-1,2,3-triol triasetat 74 elde edildi (1.33 g, %83).

3.4.22. Epoksiketal 94'ün Asetil klorürle Reaksiyonu

Asetil bromürle epoksit 94'ün açılması için tanımlanan prosedürün asetil klorür kullanılarak uygulanması sonucu (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-kloro-4-siklohekzen-1,2,3-triol

triasetat 77 yağmsı bir ürün olarak elde edildi (verim: %85).

3.4.23. (3 α ,5 α ,7 α)-5-metoksi-2,2-dimetil-3a,4,5,7a-tetrahidro-1,3-benzodiokzol 102'nin Sentezi

Manyetik olarak karıştırılan 50 ml metanol için küçük parçacıklar halinde 0.50 g sodyum (21.7 mmol) yavaş yavaş eklendi ve sodyumlar tamamen eriyinceye kadar karıştırıldı. Daha sonra çözeltiliye dibromodiolketal 92'nin 2 gramının (6.37 mmol) 5 ml metanol içindeki çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Çözücü evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uzaklaştırıldı. Geride kalan madde karbon tetraklorür içinde çözülerek 10 g bazik Al₂O₃ üzerinden süzüldü. Çözücünün uzaklaştırılması ile yağmsı metoksiketal 102 elde edildi (1.13 g, %96).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ =5.96-5.93 (dm, AB sisteminin A kısmı, 1H, J=11.0 Hz), 5.81 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, J=11.0, 3.5, 2.0 Hz), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.17 (dt, 1H, J=10.9, 5.4 Hz), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ =136.4, 126.3, 111.5, 76.2, 74.3, 72.7, 57.7, 34.2, 30.3, 28.0.

IR: 3055, 3004, 2953, 2851, 2621, 1472, 1395, 1319, 1268, 1242, 1165, 1114, 1063, 1012, 961 cm⁻¹.

3.4.24. 5-O-Metil-*gala*-kuersitol tetraasetat 104'ün Sentezi

5 ml su içerisindeki 1.39 g NMO (11.9 mmol) çözeltisine metoksiketal **102** (2 g, 10.1 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında 19 mg OsO₄ ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözücü evaporatörde (70°C, 25 mm Hg) uçuruldu. Ham ürüne 5 ml asetil klorür ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra asetil klorürün fazlası evaporatörde (25 mm Hg, 40°C) uçuruldu. Geriye kalan madde kloroformda çözülerek 5 g bazik Al₂O₃ üzerinden süzüldü. Çözücünün uçurulması ile 3.57 g 5-O-metil-*gala*-kuersitol tetraasetat **104** elde edildi (Ürün yeniden etil asetatтан kristallendirildi. Renksiz kristaller. E.n. 96-98°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ=5.33 (dd, 1H, J=5.9, 3.3 Hz), 5.20-5.10 (m, 3H), 3.51 (dt, 1H, J=8.4, 4.4 Hz), 3.34 (s, 3H, O-metil), 2.18-1.81 (m, 2H), 2.05 (s, 3H, metil), 2.04 (s, 3H, metil), 2.00 (s, 3H, metil), 1.98 (s, 3H, metil).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ=172.1, 171.8, 171.4, 171.2, 77.0, 73.2, 70.5, 69.4, 59.3, 30.6, 22.8 (iki C), 22.6 (iki C);

IR: (KBr, cm⁻¹) 3029, 3004, 2953, 2902, 2851, 1779, 1676, 1472, 1395, 1242, 1165, 1140, 1089, 987 cm⁻¹.

3.4.25. *gala*-Kuersitol 53'ün Sentezi

0.50 gr (1.45 mmol) 5-O-metil-*gala*-kuersitol tetraasetat **104**, 25 ml'lik bir balon içerisinde 5 ml %48'lik HBr ilave edilerek oda sıcaklığında 72 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda maddenin içindeki su ve ortamda kalan HBr'in evaporatörde (70°C, 25 mm Hg) uçurulması ile *gala*-kuersitol **53** elde edildi (0.23 g, %97). Madde etanolden yeniden kristallendirildi. Rensiz kristaller. E.n: 256-258°C Lit. 256-258°C (Salamcı *et al.* 1997).

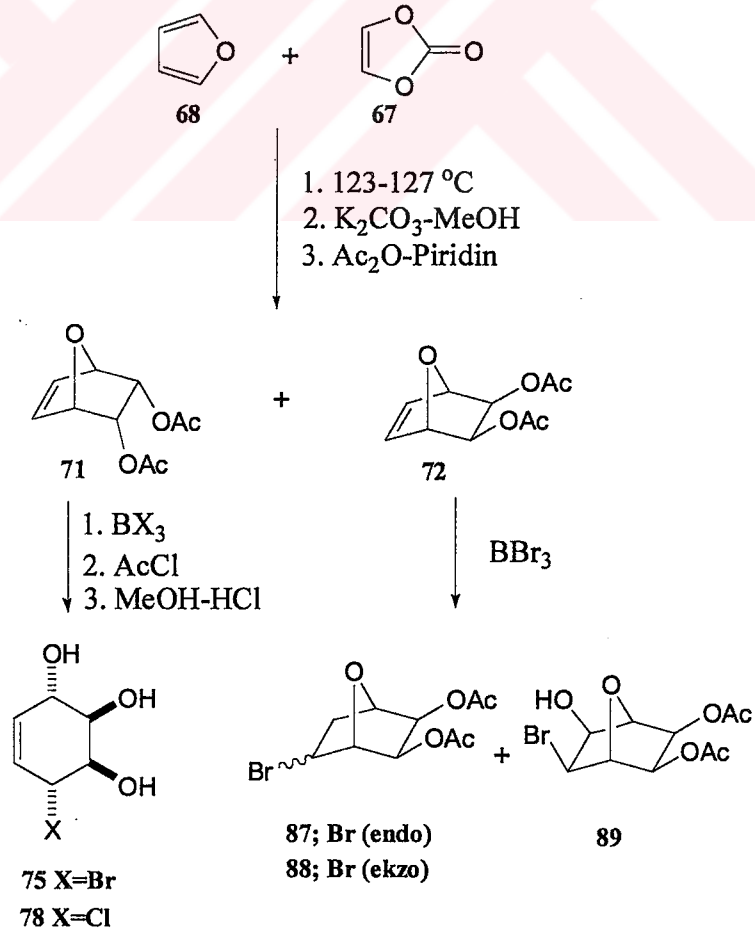
¹H-NMR (200 MHz, D₂O): δ 4.13-3.65 (m, 5H), 2.11 (m, 1H); 1.72 (br q, J=11 Hz)

¹³C-NMR (50 MHz, D₂O): δ 76.94, 76.60, 76.29, 72.64, 71.17, 38.12.

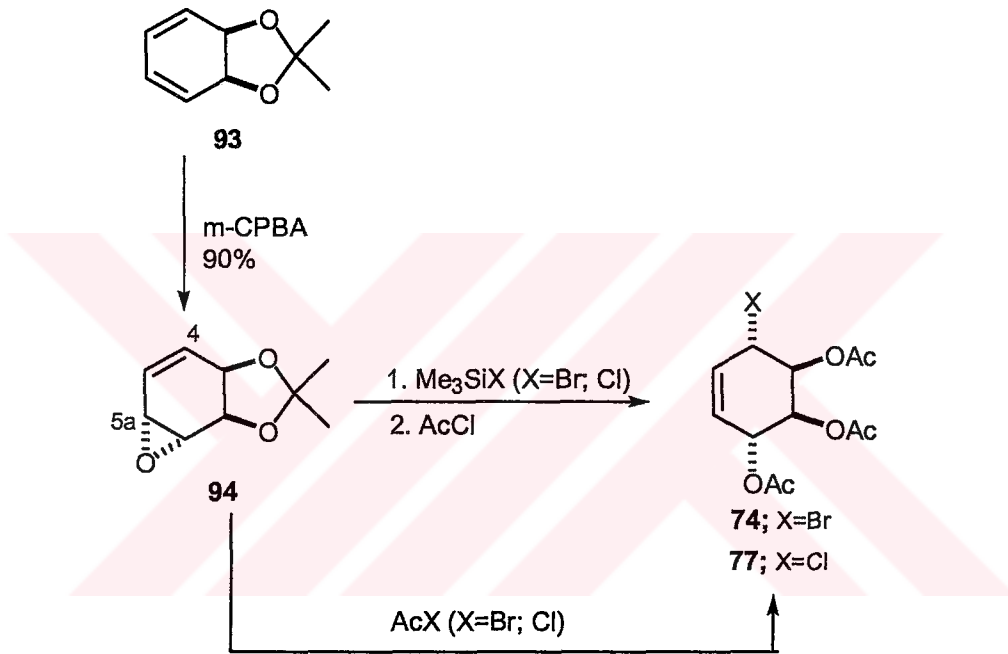


4. TARTIŞMA ve SONUÇ

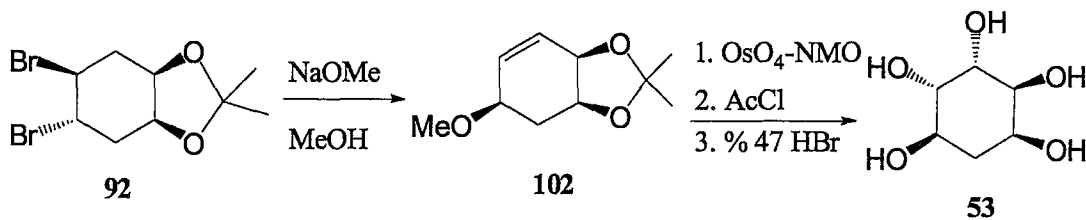
Literatürde kayıtlı olmayan ve ilk defa bu çalışmada tanımlanan (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-halojeno-4-siklohekzen-1,2,3-triol türevleri **75** ve **78**'in sentezleri için iki farklı strateji geliştirildi. İlk stratejide literatürde tanımlanan bir sentez yolu kullanılarak furan **68** ve vinilen karbonat **67**'den iki kademe reaksiyonla *endo*- ve *ekzo*-diasetatlar **71** ve **72** elde edildi. *Endo*-diasetatın bor trihalojenürlerle (X=Br, Cl) muamelesi sonucu elde edilen (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-halojeno-4-siklohekzen-1,2,3-triol.1,2-diasetat triasetatlarına çevrilip akabinde MeOH içinde HCl ile trans-esterleşme yapmak suretiyle (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-halojeno-4-siklohekzen-1,2,3-triol yapısında halokonduritoller **75** ve **78** elde edildi. Ekzodiasetat **72** BBr₃ ile halokonduritol yerine bromür **87** ve **88** ile halohidrin **89**'u verdi.



cis-Benzendiol ketal **93**'den başlayarak geliştirilen ikinci halokonduritol stratejisinde, bu bileşiğin epoksidasyonu ile epoksit **94** elde edildi. Epoksit **94** bileşiğinin trimetilsilil bromür veya asetil bromürle reaksiyonu bromokonduritol triasetat **74**'ü verirken trimetilsiliklorür veya asetil klorür ile reaksiyonu klorokonduritol triasetat **77**'yi verdi. Böylece (1 α ,2 α ,3 β ,6 β)-6-halojeno-4-siklohekzen-1,2,3-triol yapısındaki bileşikler, ikinci bir yöntem olarak *cis*-benzen diol ketal **93**'den çıkılarak gerçekleştirildi.



Siklohekzadienden üç adımda sentezlenebilen bromodiol ketal **92**'nin sodyum metoksitle reaksiyonundan literatürde ilk defa tanımlanan metoksiketal bileşiği **102** elde edildi. Metoksi ketal bileşiği, *cis*-hidroksilasyonu takiben asetilleme ve hidroliz ile *gala*-kuersitol **53**'e dönüştürülmek suretiyle *gala*-kuersitol için pratik bir sentez yöntemi geliştirilmiş oldu.



KAYNAKLAR

- Angelaud, R., Landais, Y., 1996. Desymmetrization of a silyl-2,5-cyclohexadiene. Synthesis of (+)-conduritol E and (-)-2-deoxy-*allo*-inositol. *J. Org. Chem.*, 61, 5202-5203.
- Angyal, S.J., Odier, L., 1982. The preparation of cyclohexanepentols from inositols by deoxygenation. *Carbohydr. Res.*, 101, 209-219.
- Balci, M., Sütbeyaz, Y., Seçen, H. 1990., Conduritol and related compounds. *Tetrahedron*, 46, 3715-3742.
- Banwell, M.G., Haddad, N., Hudlicky, T., Nugent, T.C., Mackay, M.F., Richards, S.L. 1997. Regio- and stereochemical outcomes in the nucleophilic ring cleavage reactions of mono-epoxides derived from *cis*-1,2-dihydrocatechols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1779-1791.
- Bazan, C.B., Oskam, J.H., Cho, H.N., Park, L.Y., Schrock, R.R. 1991., Living ring-opening metathesis polymerization of 2,3-difunctionalized 7-oxanorbornenes and 7-oxanorbornadienes by $\text{Mo}(\text{CHCMe}_2\text{R})(\text{NC}_6\text{H}_3\text{-iso-Pr}_2\text{-2,6})(\text{O-tert-Bu})_2$ and $\text{Mo}(\text{CHCMe}_2\text{R})(\text{NC}_6\text{H}_3\text{-iso-Pr}_2\text{-2,6})(\text{OCMe}_2\text{CF}_3)_2$. *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 6899-6907.
- Beyer, H., Walter, H. 1996, *Handbook of Organic Chemistry*, Prentice Hall,, 1st ed., London, 893-894.
- Bhar, S., Ranu, B.C. 1995. Zinc-promoted selective cleavage of ethers in presence of acyl chloride. *J. Org. Chem.*, 60, 745-747.
- Billington, D.C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, J., Challal, S. 1998. Conduritols and analogues as insulin modulators. In Chapleur Y. Ed. *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods (Book)*, Wiley-WCH: Weinheim, pp. 283-305.
- Bonini, C., Rghi, G., 1994. Regio- and chemoselective synthesis of halohydrins by cleavage of oxiranes with metal halides. *Synthesis* (3), 225-38.
- Brown, S.M.; Hudlicky, T., 1993. The use of arene-*cis*-diols in synthesis. *Organic Synthesis: Theory and Applications*, 2, 113-76.
- Bula, M.J., Hamilton, D.E., Hartman, J.S., 1972. Donor-acceptor adducts of the mixed boron trihalides. Adducts of dimethyl ether. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1405-1412.
- Carey, F.A., Sundberg, R.J., 1993, *Advanced Organic Chemistry* 3rd ed. Plenum Press, New York, pp. 141-144.
- Datema, R., Romero, P. A., Legler, G., Schwarz, R. T., 1982. Inhibition of formation of complex oligosaccharides by the glucosidase inhibitor bromoconduritol. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 79(22), 6787-6791.
- Datema, R., Romero, P.A., Rott, R., Schwarz, R.T., 1984. On the role of oligosaccharide trimming in the maturation of Sindbis and influenza virus. *Arch. Virol.*, 81(1-2), 25-39.
- Daviu, N., Delgado, A., Lleberia, A., 1999. Formal protection of vinilepoxides via stereospecific chlorohydrin formation. *Synlett*, 1243-1244.

- Dubreuil, D., Cleophax, J., de Almedia, M.V., Verre Sebrie, C., Liaigre, J., Vass, G., Gero, S.D., 1997. Stereoselective synthesis of 6-deoxy and 3,6-dideoxy-D-myoinositol precursors of deoxy-myoinositol phosphate analogues from D-galactose. *Tetrahedron*, 53, 16747-16766.
- Fellows, L.E., Nash, R.J., 1990. Sugar-shaped alkaloids. *Sci. Progress Oxford*, 74, 245-255.
- Gogek, C.J., Moir, R.Y., McRae, J.A., Purves, C.B. 1951. An improved synthesis of cis,cis,trans-1,2,3-cyclohexanetriol. *Can. J. Chem.*, 29, 938-945.
- Guo, Z.X., Haines, A.H., Taylor, R.J.K., 1993. The reaction of dilithium tetrachlorocuprate and dilithium tetrabromonichelate with unsaturated epoxides: The preparation of novel analogues of the antiviral agent, bromoconduritol. *Synlett*, 607-608.
- Guo, Z.X., Haines, A.H., Pyke, S.M., Pyke, S.G., Taylor, R.J.K., 1994. Improved preparation of (1,3/2,4)-5-cyclohexene-1,2,3,4-tetrol (conduritol B) and its reaction with hydrobromic and hydrochloric acid, Synthesis and characterisation of some deoxy-1-halo-and dideoxy-1,4-dihaloconduritols. *Carbohydr. Res.*, 264, 147-153.
- Haines, A.H., 2002, Personal Communication.
- Hartman J.S., Miller, J.M., 1969. Trimethylamine adducts of mixed boron trihalides: an N.M.R. study. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 5, 831-835.
- Henry, L., 1907. Acetyl chloride and hydrochloric acid as reagents for distinguishing aliphatic monatomic alcohols of different types. *Rec. Trav. Chim.*, 26, 89-105.
- Hudlicky, T., Price, J.D., Rulin, F., Tsunoda, T., 1990, Efficient and enantiodivergent synthesis of (+)- and (-)-pinitol. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 9439-9440.
- Hudlicky, T., Luna, H., Olivo, H.F., Andersen, C., Nugent, T., Price, J.D., 1991. Biocatalysis as the strategy of choice in the exhaustive enantiomerically controlled synthesis of conduritols. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 2907-2917.
- Hudlicky, T., Cebulak, M., 1993. *Cyclitols and Derivatives*, VCH, New York.
- Hudlicky, T., Gonzalez, D., Gibson, D.T., Enzymatic dihydroxylation of aromatics in enantioselective synthesis: Expanding asymmetric methodology, *Aldrichim. Acta*, 1999, 32, 35-62.
- Iqbal, J., Khan, M.A., Srivastava, R.R. 1988. Cobalt catalyzed regioselective cleavage of oxiranes with acyl chlorides. *Tetrahedron Lett.* 29, 4985-4986.
- Iqbal, J., Srivastava, R.R., 1991. Cobalt(II) chloride-catalyzed cleavage of ethers with acyl halides: scope and mechanism. *Tetrahedron*, 47, 3155-3170.
- Jung, P.M.J., Motherwell, W.B., Williams, A.S., 1997. Stereochemical observations on the bromate induced monobromopentahydroxylation of benzene by catalytic photoinduced charge transfer osmylation. A concise synthesis of pinitol. *Chem Commun.*, 1983-1984.
- Kensho, I., Yamashita, F., Nagai, T., Fujimoto, T., Nakano, Y., Tukimura, H., 11 Mar 1992 Use of conduritol to inhibit increase of blood sugar level . *Eur. Pat. Appl.* EP 474,358 ; *Chem Abstr.* 1992, 116, 248434.
- Kowarski, C.R., Sarek, S., 1973. A total stereoselective synthesis of myo-, allo-, neo-, and epi- inositols., *J. Org. Chem.*, 38, 117-119.
- Kricheldorf, H.R., Moerber, G., Regel, W., 1981. Syntheses of alkyl bromides from ethers and bromotrimethylsilane. *Synthesis.*, 383-384.
- Kübler, K., 1909. Chemistry of Condurango Bark. *Arch. Pharm.*, 246, 620-660.

- Legler, G., 1977, Glycosidases. *Methods Enzymol.*, 46, 368-381.
- Maizaki, N., Nagahashi, N., Yoshigami, R., Iwata, C., Tanaka, T., 1999. Synthetic research on cyclitols using C₆-Chiron, 6-(benzyloxy)-3-cyclohexen-1-ol: A concise and highly diastereoselective synthesis of (-)-gala-quercitol. *Tetrahedron Lett.*, 40, 3781-3784.
- McCasland, G.E., Furuta, S., Johnson, L.F., Shoolery, J.N., 1961. Synthesis of two new quercitol (deoxyinositol) stereoisomers. Nuclear magnetic resonance and optical rotatory configurational proofs. *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 2335-2343.
- Montefiori, D. C., Robinson, W. E., Jr., Mitchell, W. M., 1989. Antibody-independent, complement-mediated enhancement of HIV-1 infection by mannosidase I and II inhibitors. *Antiviral Res.*, 11(3), 137-46.
- Nakajima, M., Kurihara, N. 1961. The chemistry of 3,5-cyclohexadiene-1,2-diols. VII. Synthesis of deoxyinositols and bromodeoxyinositols. *Chem. Ber.*, 94, 515-523.
- Newman, M.S., Addor, R.W., 1955. Synthesis and reactions of vinylene carbonate. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3789-3793.
- Perrin, D.D., Armarego, W.L.F., 1966. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press Ltd., New York.
- Pulverer, G., Beuth, J., Ko, H.L., Yassin, A., Ohshima, Y., Roszkowski, K., Uhlenbruck, G., 1988. Glycoprotein modifications of sarcoma L-1 tumor cells by tunicamycin, swainsonine, bromoconduritol or 1-desoxynorjirimycin treatment inhibits their metastatic lung colonization in Balb/c-mice. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 114 (2), 217-220.
- Ramesh, K., Wolfe, M.S., Lee, Y., Vander Velde, D., Borchardt, R.T. 1992. Synthesis of hydroxylated cyclohexenyl- and cyclohexanyladenines as potential inhibitors of S-adenosylhomocysteine hydrolase. *J. Org. Chem.*, 57, 5861-5868.
- Salamcı, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Balcı, M. 1997. 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. *J. Org. Chem.*, 62, 2453-2457.
- Seçen, H., 1990. Conduritol A ve conduritol F'nin yeni ve stereospesifik bir yöntemle sentezi (Doktora tezi), Erzurum.
- Silber, A.M., Candurra, N.A., Damonte E.B., 1993. The effects of oligosaccharide trimming inhibitors on glycoprotein expression and infectivity of Junin virus. *FEMS Microbiol. Lett.* 109 (1), 39-43.
- Trost, B.M., Vranken, D.L.V., 1993. A general synthetic strategy toward aminocyclopentitol glycosidases inhibitors. Application of palladium catalysis to the synthesis of allosamizoline and mannostatin A. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 444-458.
- Trudel, G. C., Herscovics, A., Holland, P.C., 1988. Inhibition of myoblast fusion by bromoconduritol. *Biochem. Cell Biol.*, 66(10), 1119-1125.
- Van Rheen, V., Kelly, R.C., Cha, D.Y., 1976. An improved catalytic osmium tetroxide oxidation of olefins to *cis*-1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant. *Tetrahedron Lett.*, 23, 1973-1976.
- Yang, N.C., Chen, M.J., Chen, P., 1984. Chemistry of benzene-antracene cyclodimers. *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 7310-7315.

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Bingöl/Kiğı'da doğdu. İlk öğrenimini Bingöl'de, orta öğrenimini Elazığ'da tamamladı. 1989 yılında girdiği Fırat Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden 1993'te mezun oldu. 1995 yılında aynı üniversiteden yüksek lisansını tamamladı.

Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi kadrosunun elemanı olarak, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesinde. Doktorasını tamamladı. Halen aynı üniversitede Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.

Evli ve iki çocuk babasıdır.

