

**AMİNOKONDURİTOL E-2 ve *Ent*-AMİNOKONDURİTOL
F-2'nin TOTAL SENTEZİ**

Proje No: 106T374

Yrd. Doç. Dr. N. İzzet KURBANOĞLU
Yrd. Doç. Dr. Şenol BEŞOLUK
Yrd. Doç. Dr. Mustafa ZENGİN

KASIM 2008
SAKARYA

ÖNSÖZ

Bu çalışmada Dihidrokonduamin'in iki izomeri ve Hidroaminobromosiklitol bileşiklerinin total sentezi gerçekleştirilmiştir.

TÜBİTAK tarafından **106T374** nolu proje ile desteklenen bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi İlköğretim Fen Bilgisi Eğitimi Araştırma Laboratuvarı ve Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, APT, DEPT, COSY ve NOESY spektrumları alınarak yapıları doğrulanmıştır.

Bu çalışmaya katkılarından dolayı **TÜBİTAK**'a teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEMALAR LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
EK ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ	6
BÖLÜM 3.	
GEREÇ ve YÖNTEM	12
3.1. (3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in (5) sentezi	12
3.2. (3aR,7aS) - 6 -bromo - 3 - tosil - 3, 3a, 7, 7a - tetrahydrobenzo(d)oksazol-2(6H)-1 bileşiğinin (6) sentezi	15
3.3. (7) Bileşiğinin sentezi	18
3.4. (8) ve (9) Bileşiklerinin sentezi	19
3.5. (3aR,7aS)-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol'ün (15) sentezi	22
3.6. (3aR,7aS)-6-bromo-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol'ün (16) sentezi	24
3.7. (17), (18)ve (19) Bileşiklerinin sentezi	27
3.8. Dihidrokonuramin'in (13) sentezi	35
3.9. Dihidrokonuramin'in (21) sentezi	41

BÖLÜM 4.

BULGULAR	50
4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	50
4.2. Deneysel Çalışmalar	50
4.2.1. 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en'in (2) Sentezi	50
4.2.2. cis-1,4-dihidroksi-2-siklohekzen'in (3) Sentezi	51
4.2.3. (3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oksazol-2(6H)- 1'in (5) Sentezi	51
4.2.4. (3aR,7aS) - 6 -bromo - 3 - tosil - 3, 3a, 7, 7a - tetrahydrobenzo(d)oksazol-2(6H)-1 Bileşiğinin (6) sentezi	52
4.2.5. (7) Bileşiğinin sentezi	53
4.2.6. (3aR,7aS)-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a- heksahydrobenzo[d]oksazol'ün (15) sentezi	54
4.2.7. (3aR,7aS)-6-bromo-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a- heksahydrobenzo[d]oksazol ün (16)' sentezi	55
4.2.8. (17) Bileşiğinin sentezi	56
4.2.9. (18) ve (19) Bileşiklerinin sentezi	57
4.2.10. Dihidrokonuramin (13)'in sentezi	59

BÖLÜM 5.

SONUÇ ve TARTIŞMA	64
KAYNAKLAR	67
EK ŞEKİLLER	72
Sentezlenen Bileşiklerin Spektrumları	73
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU	103

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ar-	: Aromatik
°C	: Santigrat derece
d	: dublet (ikili)
DBU	: 1,8-Diazobisiklo[5.4.0]undek-7-en
dd	: dubletin dubleti
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsulfoksit
g	: gram
Hz	: Hertz
LiHMDS	: Lityum polianyonlar
m	: multiyet (çoklu)
m-CPBA	: Meta kloro per benzoik asit
mg	: miligram
MHz	: Megahertz
mL	: mililitre
mmol	: milimol
nAChR	: nikotirik asetilkolin reseptörleri
NMO	: N-metil morfolin oksit
NMR	: Nukleer manyetik rezonans
NBS	: N-Brom Suksinimit
p-TosOH	: Para toluen sulfonik asit
ppm	: milyonda bir
r.t.	: Oda sıcaklığı
s	: singlet (tekli)
t	: Triplet (üçlü)
THF	: Tetrahidrofuran
TPP	: Tetrafenilporfirin
δ (ppm)	: kimyasal kayma

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 1.1	Aminokonduritol E-2 ve ent Aminokonduritol F-2'nin sentez basamakları	5
Şema 2.1	Aminokonduritol A-1, B-1, C-4 ve F-4 sentezi	6
Şema 2.2	Aminokonduritol A-1, C-1, D-1 ve F-1'in sentez basamağı	7
Şema 2.3	Aminokonduritol C-1'in sentez basamağı	8
Şema 2.4	Aminokonduritol D-1'in sentez basamağı	8
Şema 2.5	Aminokonduritol E-1'in sentez basamağı	9
Şema 2.6	Aminokonduritol F-4'ün sentez basamağı	10
Şema 2.7	Çalışmada sentezi gerçekleştirilen moleküller ve sentez basamakları	11
Şema 3.1	Aminokonduritol E-2 ve ent Aminokonduritol F-2'nin sentez basamağı	12
Şema 3.2	5 Bileşiğinin sentez basamağı	13
Şema 3.3	Aminokonduritol E-2 bileşiği sentez basamağı	19
Şema 3.4	ent Aminokonduritol F-2'nin sentez basamağı	20
Şema 3.5	Epoksitleme basamağı	20
Şema 3.6	Aminokonduritol E-2 sentez basamağı	21
Şema 3.7	Hidroaminobromosiklitol ve Aminokonduritol E-2 sentez basamağı	28
Şema 3.8	Dihidrokonuramin sentez basamağı	36
Şema 3.9	Dihidrokonuramin sentez basamağı	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1	Konduritoller	1
Şekil 1.2	Sentezi bilinen aminokonduritoller.....	2
Şekil 1.3	Amaryllidaceae alkaloidleri	2
Şekil 1.4	Sentezi bilinmeyen aminokonduritoller	4
Şekil 3.1	5 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	14
Şekil 3.2	5 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	15
Şekil 3.3	6b Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	17
Şekil 3.4	6b Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	18
Şekil 3.5	15 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	23
Şekil 3.6	15 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	24
Şekil 3.7	16 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	26
Şekil 3.8	16 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	27
Şekil 3.9	17 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	29
Şekil 3.10	17 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	30
Şekil 3.11	17 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl ₃)	31
Şekil 3.12	18 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	33
Şekil 3.13	18 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	33
Şekil 3.14	18 Bileşiğinin 300 MHz DEPT spektrumu (CD ₃ OD)	34
Şekil 3.15	11 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	37
Şekil 3.16	11 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	38
Şekil 3.17	13 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	40
Şekil 3.18	13 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	40
Şekil 3.19	20 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	43
Şekil 3.20	20 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	44
Şekil 3.21	21 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD)	45
Şekil 3.22	21 Bileşiğinin 300 MHz APT spektrumu (CD ₃ OD+DMSO)	46
Şekil 3.23	22 Bileşiğinin 300 MHz ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃)	47
Şekil 3.24	22 Bileşiğinin 75 MHz ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	48
Şekil 3.25	22 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl ₃)	49

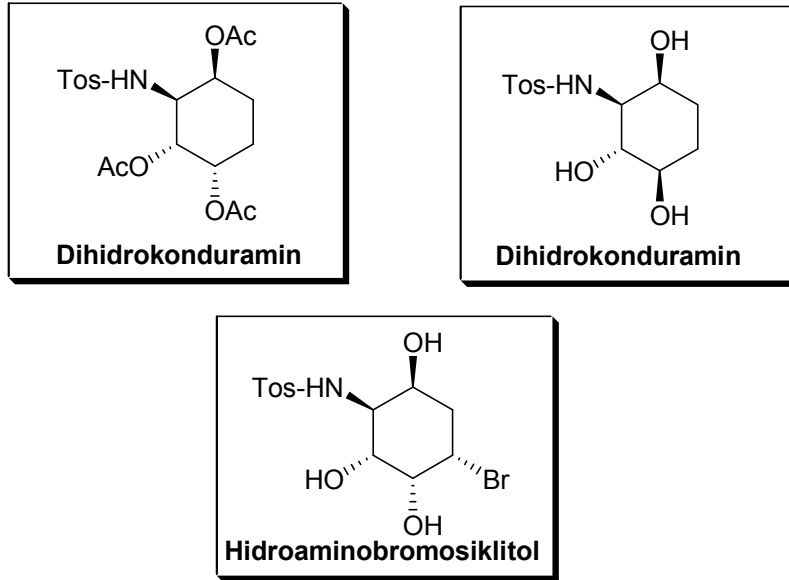
EK ŞEKİLLER LİSTESİ

Ek Şekil 1	5 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	73
Ek Şekil 2	5 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	74
Ek Şekil 3	6b Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	75
Ek Şekil 4	6b Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	76
Ek Şekil 5	15 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	77
Ek Şekil 6	15 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	78
Ek Şekil 7	16 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	79
Ek Şekil 8	16 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	80
Ek Şekil 9	17 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	81
Ek Şekil 10	17 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	82
Ek Şekil 11	17 Bileşiğinin 300 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)	83
Ek Şekil 12	17 Bileşiğinin 300 MHz DEPT spektrumu (CDCl_3)	84
Ek Şekil 13	17 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl_3)	85
Ek Şekil 14	18 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)	86
Ek Şekil 15	18 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CD_3OD)	87
Ek Şekil 16	18 Bileşiğinin 300 MHz COSY spektrumu (CD_3OD)	88
Ek Şekil 17	18 Bileşiğinin 300 MHz DEPT spektrumu (CD_3OD)	89
Ek Şekil 18	11 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	90
Ek Şekil 19	11 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	91
Ek Şekil 20	13 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	92
Ek Şekil 21	13 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	93
Ek Şekil 22	13 Bileşiğinin 300 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)	94
Ek Şekil 23	13 Bileşiğinin 500 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	95
Ek Şekil 24	13 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl_3)	96
Ek Şekil 25	20 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	97
Ek Şekil 26	20 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)	98
Ek Şekil 27	21 Bileşiğinin 300 MHz ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD)	99
Ek Şekil 28	21 Bileşiğinin 300 MHz APT spektrumu ($\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}$)	100
Ek Şekil 29	22 Bileşiğinin 500 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)	101
Ek Şekil 30	22 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl_3)	102

ÖZET

Siklohekzen halkasına dört hidroksit grubunun bağlanması sonucu oluşan bileşiklere, Konduritoller denir. Konduritoller, çeşitli biyolojik aktif moleküllerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Aminokonduritoller ise tamamen sentetik olarak konduritollerdeki bir -OH grubunun yerine -NH₂ grubunun bağlanması ile elde edilen aminosiklohekzentiollerdir. Aminokonduritoller ve analogları, amino ve diamino siklitollerin sentezinde önemli ara maddelerdir. Bazı aminokonduritollerin, glikozidaz enzimini inhibe edici aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Aminokonduritoller aynı zamanda, doğal olarak bulunan birçok biyolojik aktif birleşimin yapısal elamanıdır. Aminoglikozit antibiyotiklerinin bir kısmı, aminosiklitoller ve diaminosiklitoller, aminokonduritoller ve onların analoglarından elde edilirler. Aminokonduritol ve analoglarından elde edilen bileşikler, birçok hastalığa ilaç etkisi göstereceği düşünüldüğünden, yüksek verimle ve kısa yöntemle sentezi önem kazanmıştır.

Literatürde sentezi bilinmeyen Aminokonduritol E-2 ve *ent*-Aminokonduritol F-2 bileşiklerinin sentezinin amaçlandığı bu çalışmada; 1,3-siklohekzadien bileşiğinden çıkılarak Dihidrokonuramin'in iki izomeri ve Hidroaminobromosiklitol bileşikler sentezlendi. Bu bileşiklerin kimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri bilinmemektedir. Bu bileşikler, muhtemelen analoglarına benzer biyolojik aktivite gösterebileceği gibi, yeni biyolojik aktif maddelerin sentezinde ara madde olarak kullanılabilir. Elde edilen bileşiklerin ¹H - NMR, ¹³C-NMR, COSY ve NOESY spektrumları alınarak yapıları aydınlatılmıştır.



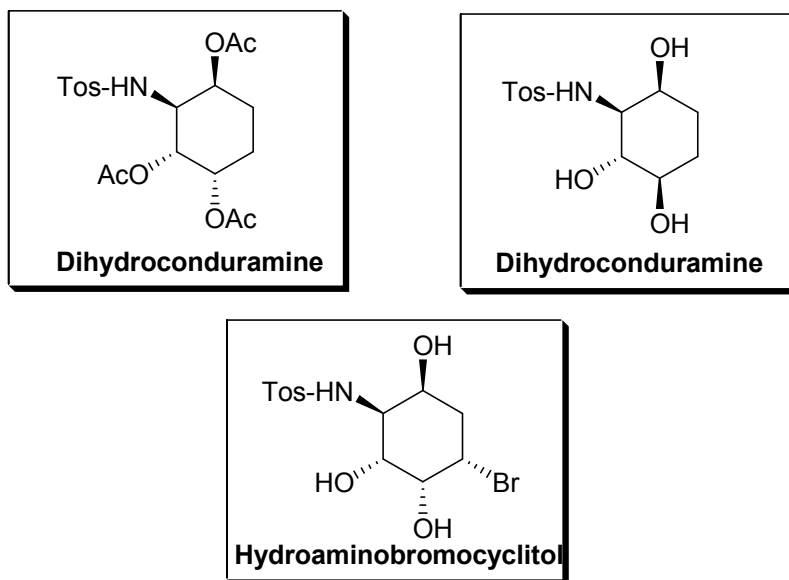
Anahtar Kelimeler: Konduritol, Aminokonduritol, Aminobromosiklitol

TOTAL SYNTHESIS of AMINOCONDURITOL E-2 and ent-AMINOCONDURITOL F-2

ABSTRACT

Conduritols are a class of polyols valuable as starting materials for the synthesis of biologically active compounds. Conduramines are purely synthetic aminocyclohexenetriols, formally derived from conduritols, in which one of the OH groups is exchanged for an amino moiety. Some aminoconduritols have shown interesting inhibitory activities towards glycosidases. Conduramines have also been used as intermediates in the preparation of azosugars, aminosugars, sphingosines, lactams and narcissus alkaloids. Aminoconduritols are also structural elements of many naturally occurring biological active compounds. Conduramines and their analogues are important intermediates in the synthesis of amino- and diamino- cyclitols.

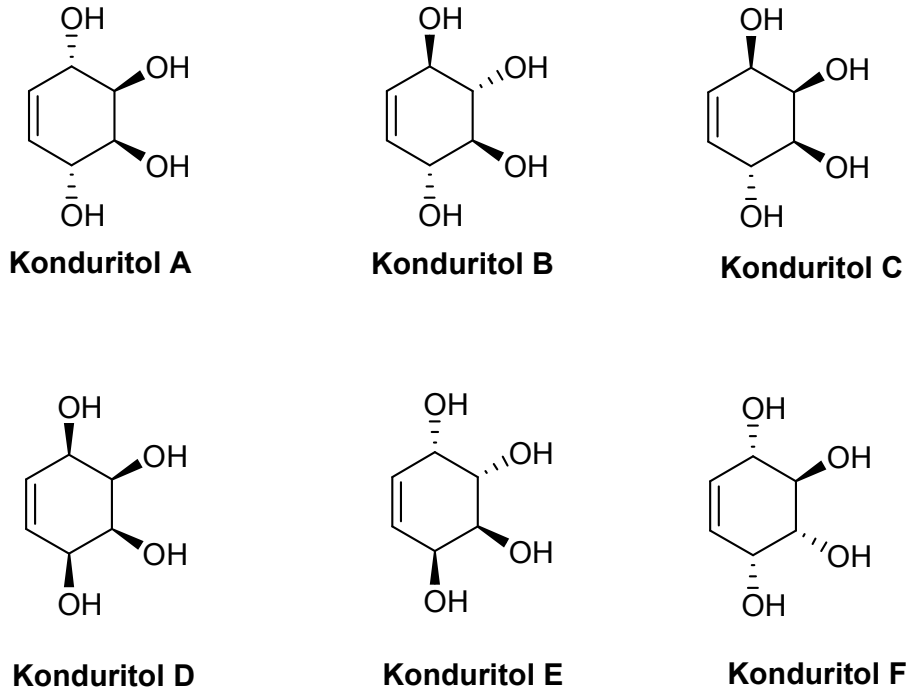
In this study, two isomers of Dihydroconduramine and Hydroaminobromocyclitol compounds were synthesized starting from 1,3-cyclohexadiene. The chemical properties and biological activities of these compounds are unknown. Most probably they have similar biological activities with their analogues and they can be used as intermediates for the synthesis of new biologically active substances. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY and NOESY spectrums of all the final products were elucidated.



Key Words: Conduritol, aminoconduritol, aminobromocyclitol

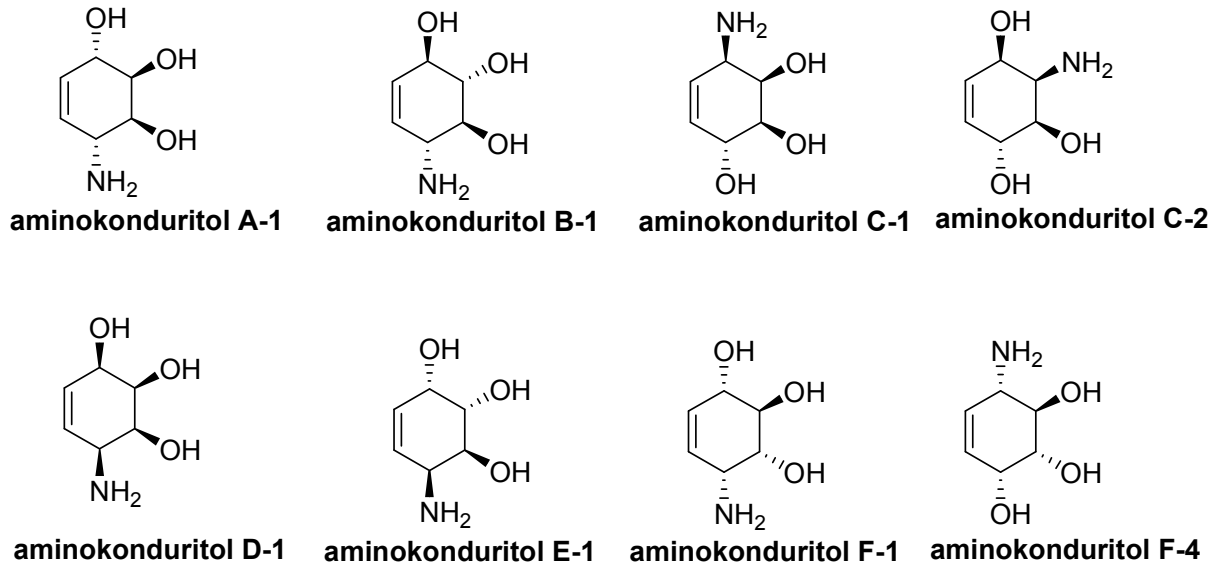
BÖLÜM 1. GİRİŞ

Poliollerin bir sınıfı olan Konduritoller, çeşitli biyolojik aktif moleküllerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Konduritoller, A'dan F' ye kadar 10 olası stereoizomere sahiptir. Bu stereoizomerlerden A ve D mezo formundadır, diğerleri ise (konduritol B, C, E ve F) dört çift enantiyomerdir. Tabiatta doğal olarak sadece A ve F konduritollerin bulunduğu (şekil1.1) tespit edilmiştir (BALCI, 1990, 1997; CARLESS, 1992; HUDLICKY, 1993, 1995, 1996; GÜLTEKİN, 2004)



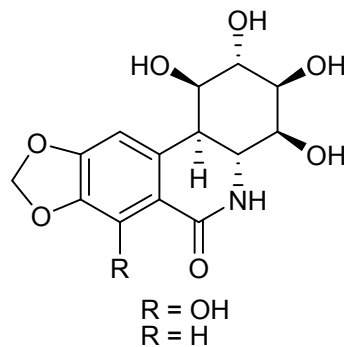
Şekil 1.1: Konduritoller

Aminokonduritoller, tamamen sentetik olarak, konduritollerdeki bir -OH grubunun yerine -NH₂ grubunun bağlanması ile elde edilen aminosikloheksentriollerdir (BALCI, 1990; GÜLTEKİN, 2004). Aminokonduritoller ve analogları, amino ve diamino siklitollerin sentezinde önemli ara maddelerdir (NAKAJİMA, 1965; KRESZE, 1981; PAULSEN, 1981; MÜLER, 1983; KNAPP, 1983; SCHUBERT, 1986; BRAUN, 1990; HANESSİAN, 1993; ALLEMAN, 1993; JOTTERAND, 1998; DESJARDİNS, 1999). Çeşitli yöntemlerle sentezi gerçekleştirilen aminokonduritollerin (A-F) stereoizomerleri, şekil 1.2'de verilmiştir.



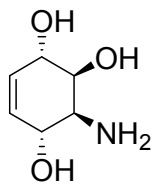
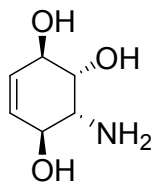
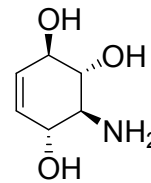
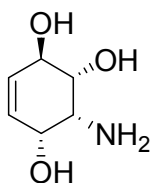
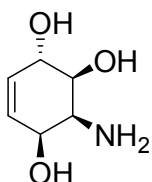
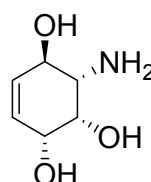
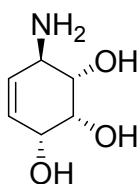
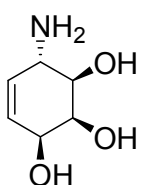
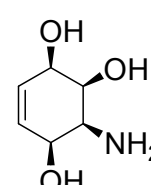
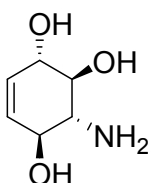
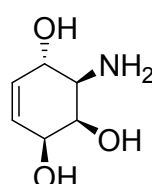
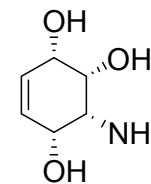
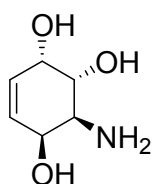
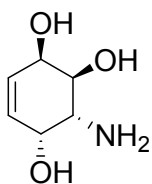
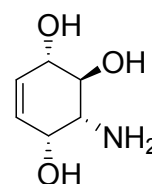
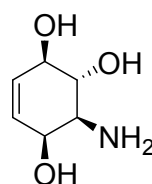
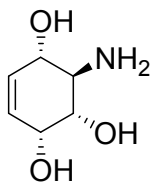
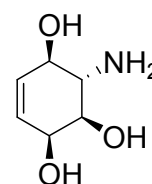
Şekil 1.2: Sentezi bilinen aminokonduritoller

Bazı aminokonduritoller, glikozidaz enzimini inhibe edici aktivite göstermişlerdir (PAUL, 2002). Ayrıca aminokonduritoller azoşekerlerin (HUDLICKY, 1993, 1994; JOHNSON, 1994), aminoşekerlerin (PITZER, 1995; HUDLICKY, 1994), laktamların (GUNTHA, 1994) ve bazı alkaloidlerin hazırlanmasında ara madde olarak kullanılmaktadırlar (HUDLICKY, 1991; JOHNSON, 1992; SCHILLING, 2001). Aminokonduritoller aynı zamanda birçok doğal olarak bulunan biyolojik aktif birleşiklerin yapısal elamanıdır. Birçok *Amaryllidaceae* alkaloidlerinin yapısı, aminokonduritol A çekirdeği içerir, buda glikosidaz enzimini inhibe edici aktivite gösterir (MCINTOSH, 1993). Şekil 1.3'deki molekül buna örnektir.



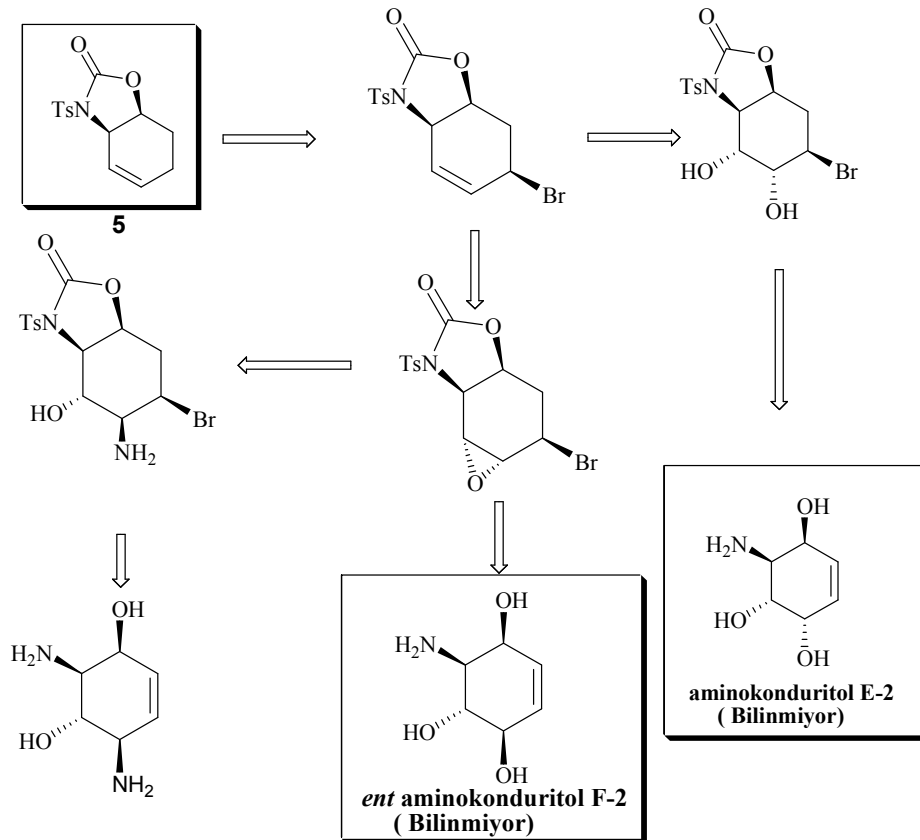
Şekil 1.3: Amaryllidaceae alkaloidleri

Viral enfeksiyonlarda özellikle HIV enfeksiyonlarında tedavi edici etki gösteren 1,5-laktamların sentezinde aminokonduritol F-4 türevinin önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (GUNTHA, 1994). İyi bilinen antibiyotiklerden olan aminoglikozit antibiyotiklerinin bir kısmı, aminosiklitoller ve diaminosiklitoller, aminokonduritoller ve onların analoglarından elde edilirler (RINEHART, 1976, 1980). Kanamisin-B, Tabramisin-B ve onların analogu olan antibiyotiklerin çeşitli RNA dizileri ile etkileşimleri belirlenmiştir (MOAZED, 1987; VAN AHSEN, 1992; STAGE, 1995; CLOUT-D'OVVAL, 1995; HENDRIX, 1997). Bu diziler arasında iki önemli HIV düzenleyici alanı, RRE (ZAPP, 1993; WERSTUCK, 1996) ve TAR (MEI, 1995)' da yer alır. RNA ve aminoglikozitler arasındaki bağlanma -OH grubu ve komşu -NH₂ grubu arasındaki etkileşim ile açıklanır (WANG, 1997). Bu çalışmalar göstermiştir ki, -OH ve -NH₂ grupları önemli RNA bölgelerini hedef aldıkları için ilaç geliştirme çalışmaları açısından dikkat çekici sistemlerdir (WANG, 1998). Aminosiklitol ve onların analogları glikozidaz inhibitörleri olarak da potansiyel anti kanser veya anti viral ajanlardır (VERTESY, 1994; OGAWA, 1996; SEARS, 1998). Literatürde sentezi bilinmeyen ve şekil 1. 4'de gösterilen aminokonduritollerde vardır (LYSEK, 2006). Sentezi planlanan amino konduritollerin (**E-2** ve **ent F-2**), analoglarından elde edilen bileşikler, bir çok hastalığa ilaç etkisi göstereceği düşünüldüğünden, yüksek verimle ve kısa yöntemle sentezi önem kazanmaktadır. Literatürde sentezi bilinmeyen aminokonduritoller şekil 1.4' de verilmiştir.

**Aminokonduritol A-2****ent Aminokonduritol A-2****Aminokonduritol B-2****Aminokonduritol C-2****ent Aminokonduritol C-2****Aminokonduritol C-3****Aminokonduritol C-4****ent Aminokonduritol A-2****Aminokonduritol D-2****ent Aminokonduritol B-2****ent Aminokonduritol C-3****ent Aminokonduritol D-2****Aminokonduritol E-2****ent Aminokonduritol E-2****Aminokonduritol F-2****ent Aminokonduritol F-2****Aminokonduritol F-3****ent Aminokonduritol F-3****Şekil 1.4:** Sentezi bilinmeyen aminokonduritololler

Daly ve arkadaşları (SPANDE, 1992; DALY, 1998), tarafından *Epipedobates tricolor* türü kurbağanın derisinden izole edilen Epibatidin alkaloidinin çok güçlü analjezik aktivitesi ve nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) yüksek bağlanma ilgisinin olduğu, ancak opioid reseptörlere ilgisinin olmadığı belirlenmiştir (LI, 1993; QIAN, 1993; FISHER, 1994; BADIO, 1994; WEI, 2003). Yüksek düzeyde zehirliliği tedavi edici potansiyelini sınırlamakla birlikte yapay olarak elde edilen analoglarının (şekil 1.5) seçici olarak belirli nAChR alt tiplerine bağlanabilmesi; Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı, Tourette sendromu, Şizofreni, Dikkat eksikliği, Anxiety (kaygı) ve Ağrı gibi merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılabilme olasılığını sağlamaktadır (BADIO, 1997). Epibatidin ve analoglarının birçok hastalığa ilaç etkisi göstermesinden dolayı yüksek verimde ve kısa yöntemle sentezi önem kazanmaktadır.

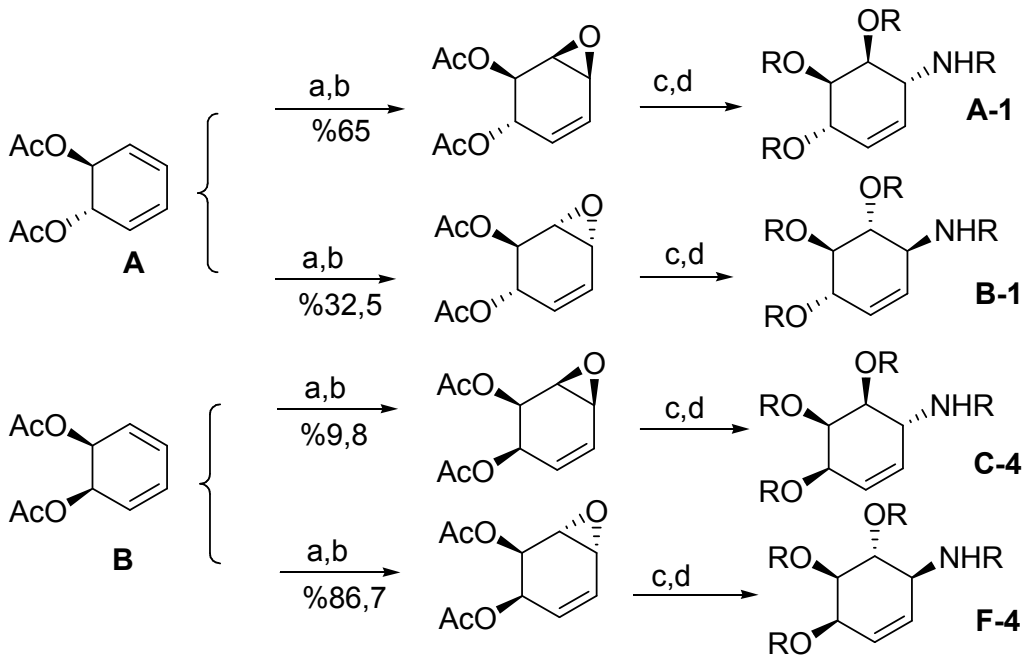
Bu çalışma da, Şema 1.1’de sentez basamakları gösterilen ve literatürde sentezi bilinmeyen Aminokonduritol E-2 ve *ent*-Aminokonduritol F-2’nin sentezi amaçlanmıştır. Bu çalışmada elde edilen (5) bileşiği kullanılarak, literatürde bilinen yöntemlerden farklı olarak epibatidin analoglarının sentezide gerçekleştirilebilir.



Şema 1.1: Aminokonduritol E-2 ve ent Aminokonduritol F-2'nin sentez basamakları

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

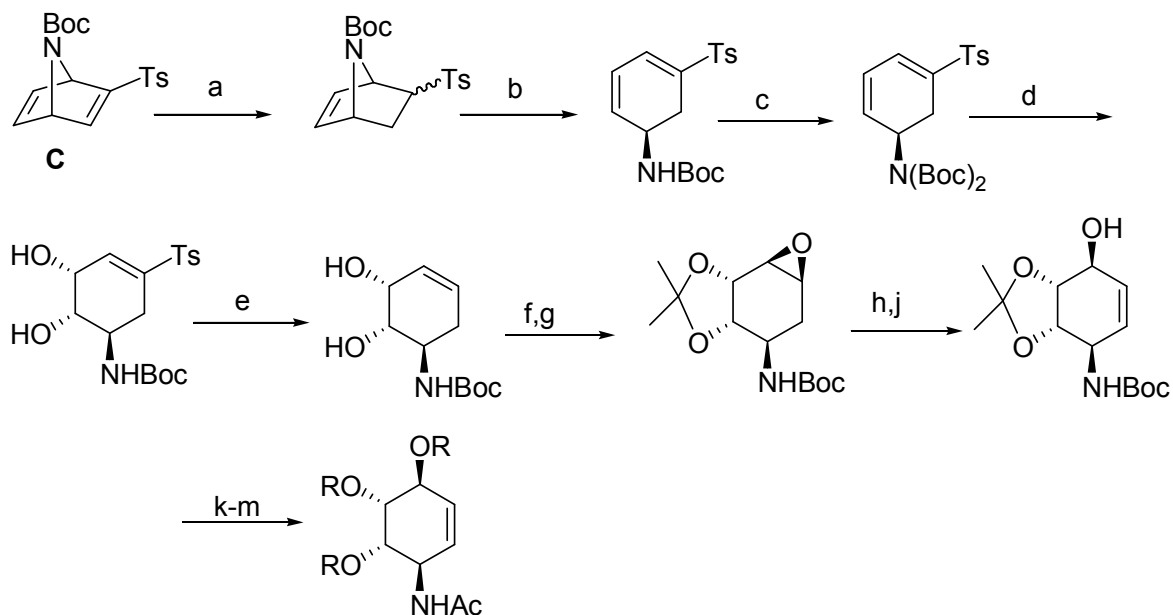
Literatürde sentezi gerçekleştirilen çok sayıda aminokonduritol ve analogları vardır. Nakajima ve arkadaşları, 1962’de ilk kez başarılı bir şekilde çıkış bileşiği olarak **A** ve **B** bileşiklerini kullanarak rasemik aminokonduritol A-1, B-1, C-4 ve F-4 sentezini (NAKAJİMA, 1962) gerçekleştirmişlerdir (şema 2.1).



a) PhCO_3H , CHCl_3 , rt, b) kristalizasyon ile ayırma, c) MeOH , NH_3 , d) Ac_2O , Pridin.

Şema 2.1: Aminokonduritol A-1, B-1, C-4 ve F-4 sentezi

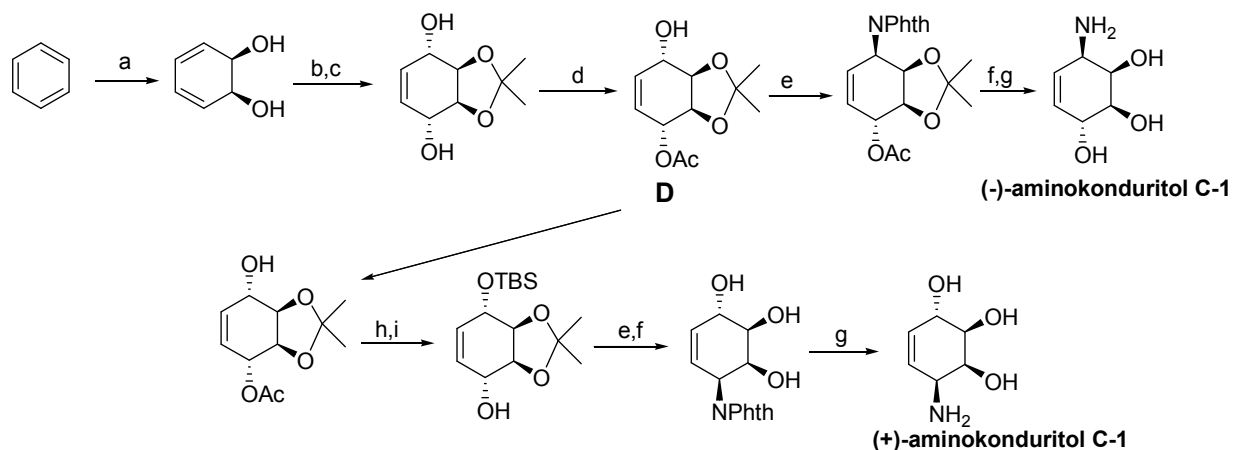
Altenbach ve diğerleri (1982) tarafından ilk kez sentezlenen **C** bileşiğini, çıkış bileşiği olarak kullanan Leung-Toung ve arkadaşları (1994,1998), aminokonduritol A-1, C-1, D-1 ve F-1’in sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu bileşiklerin sentez basamakları şema 2.2’de verilmiştir.



a) NaBH_4 , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$; b) LHMDS , THF , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; c) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP , MeCN ; d) OsO_4 - NMO , NaHCO_3 , $t\text{-BuOH}$, H_2O , THF , rt ; e) 6% Na/Hg , Na_2HPO_4 , MeOH-THF , $-12\text{ }^\circ\text{C}$; f) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, Me_2CO , $p\text{-TsOH}$, rt ; g) $m\text{-CPBA}$, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 ; h) $(\text{PhSe})_2$, $n\text{-BuLi}$, THF ; j) (i) H_2O_2 , DIPEA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) THF , reflüks k) TFA , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ l) NH_3/MeOH ; m) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyr.}$, DMAP .

Şema 2.2: Aminokonduritol A-1, C-1, D-1 ve F-1'in sentez basamağı

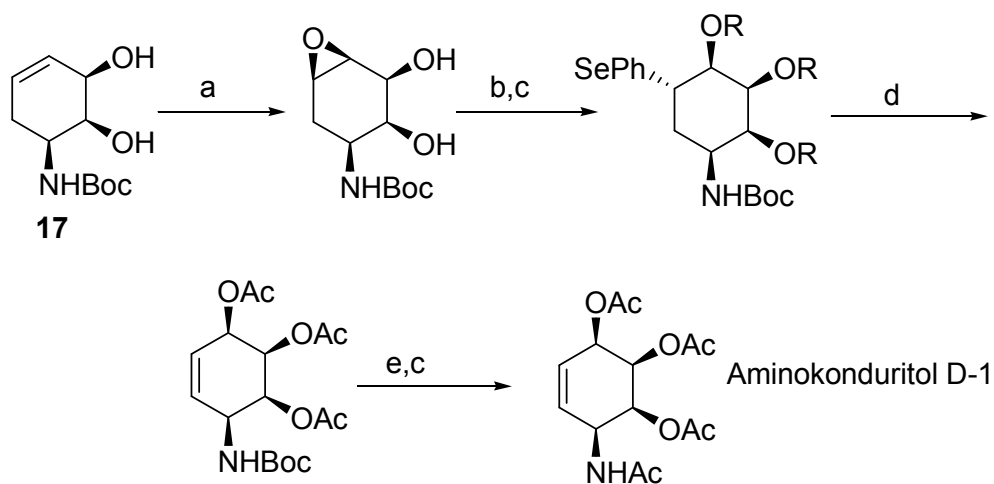
Johnson ve arkadaşları (1992), Aminokonduritol C-1'in ilk sentezini 1992 yılında gerçekleştirmişlerdir. Benzenin mikrobiyal oksidasyonu sonucu elde edilen sikloheksa-3,5-dien-1,2-diol'ün asidik şartlarda $(\text{MeO})\text{CMe}_2$ ile muamelesi ile mezo-2,3-O-izopropilidenkonduritol A elde edilmiştir. Bu bileşik, *Pseudomonas cepacia* lipazın enzimatik reaksiyonu ile monoasetatına dönüştürülmüştür. Elde edilen bileşiğin (D) Mitsunobu (1981) reaksiyonu sonucu aminokonduritol C-1 sentezlenmiştir (şema 2.3).



a) *Pseudomonas putida*; b) 2,2-dimetoksipropan, p-TsOH; c) O₂, (NH₂)₂CS; d) *Pseudomonas cepacia lipaz* (Amano P-30), izopropilasetat, 55°C; e) PPh₃, phthalimid, DEAD, PhMe, 0 °C, 1 saat; f) p-TsOH, MeOH, reflüks; g) %40 aq. MeNH₂; h) TBSCl, Imd, DMF; i) K₂CO₃, MeOH.

Şema 2.3: Aminokonduritol C-1'in sentez basamağı

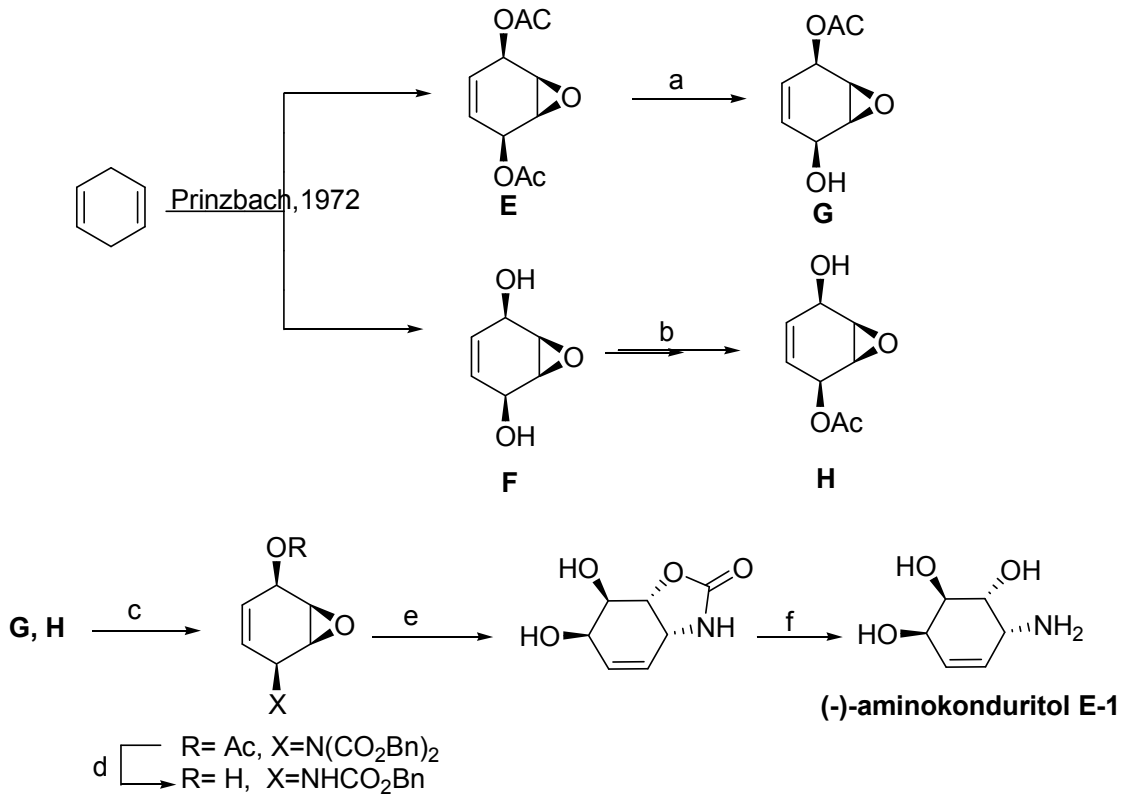
Aminokonduritol D analoglarından aminokonduritol D-1'in sentezini, ilk olarak Muchowski ve arkadaşları (ALTENBACH, 1982) cis-diol (E)'nin rasemik karışımını kullanılarak gerçekleştirmişlerdir (şema 2.4).



m-CPBA, NaCO₃, CH₂Cl₂; b) (Ph)₂Se, n-BuLi, THF; c) Ac₂O/ Pridin, DMAP; d) H₂O₂, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C, THF, ısı; e) 5 N HCl/ısı

Şema 2.4: Aminokonduritol D-1'in sentez basamağı

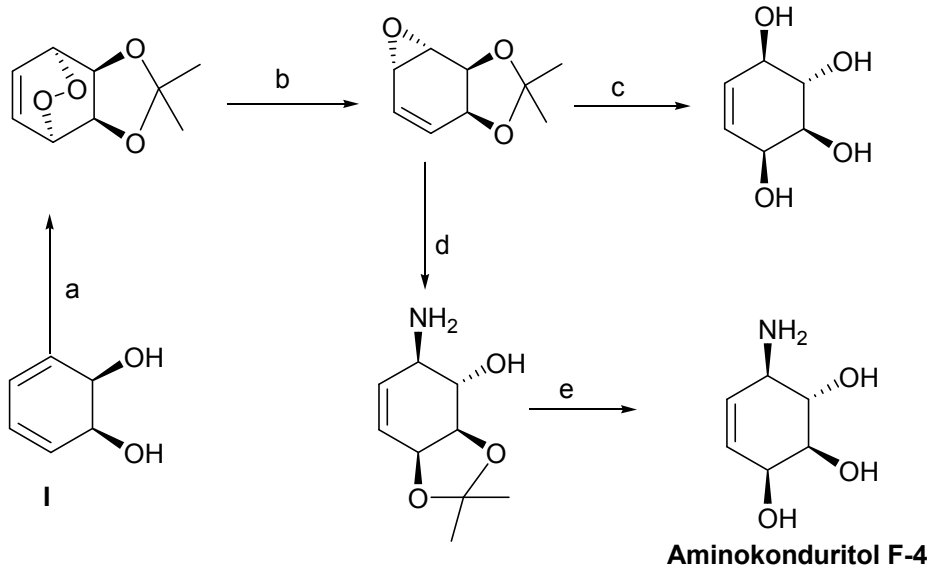
Prinzbach ve arkadaşları, 1,4-sikloheksadienden başlayarak (-)aminokonduritol E-1'in sentezini yakın zamanda rapor etmişlerdir (SPIELVOGEL, 2000). Çıkış bileşiği olarak epoksi-diasetat ve diol'ün hazırlanışı (E-F) 1972'de, aşağıdaki yöntemle sentezlenmiştir (PRINZBACH, 1972; SCHWESINGER, 1975; KELLER, 1979). Aminokonduritol E-1'in sentez basamağı şema 2.5'de verilmiştir.



a) n-hegzan, 0,2 N pH 7 posfat tamponu, SP 523 (%4 w/w),rt; b) TBME-vinil asetat, Lipozyme IM (%5 w/w), rt;
 c) nükleofil HN(CO₂Bn)₂, PPh₃, DEAD, THF, rt; d) NH₃/ MeOH, rt; e) AcOH, H₂O, 110 ° C;
 f) Ba(OH)₂, 50 °C.

Şema 2.5: Aminokonduritol E-1'in sentez basamağı

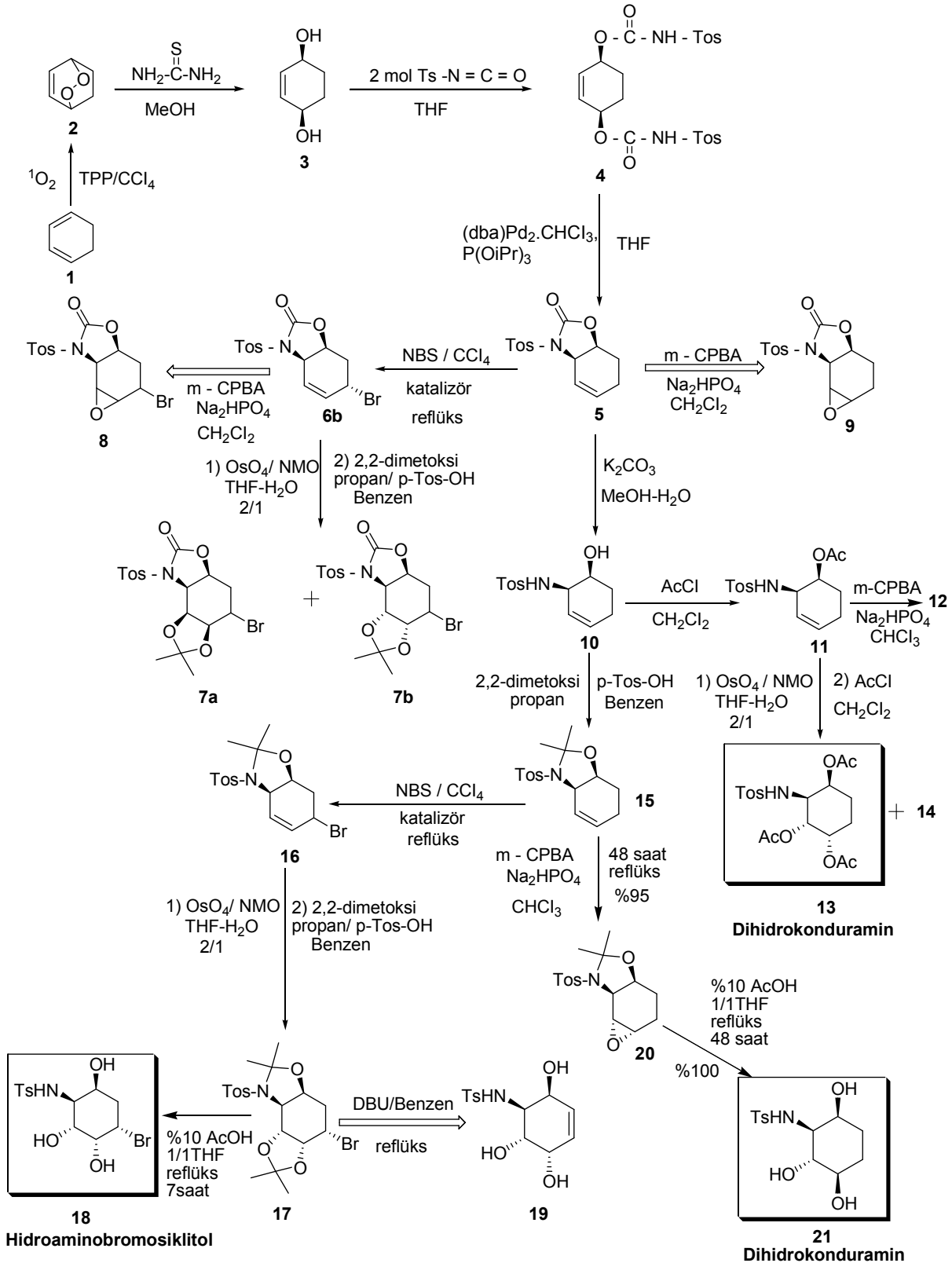
Aminokonduritol F-4'ün rasemik sentezi ilk kez Nakajima (1962) ve diğerleri tarafından gerçekleştirilmiştir. Balcı ve çalışma arkadaşları ise çıkış bileşiği olarak sikloheksendiolü (**I**) kullanarak stereospesifik Aminokonduritol F-4 sentezini gerçekleştirmişlerdir (şema 2.6).



a) (i) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, p-TsOH; (ii) O_2 , TPP, hv, CCl_4 , 4 saat; b) CHCl_3 , POEt_3 , $0^\circ\text{C} - \text{rt.}$, 1 saat; c) (i) 1 N H_2SO_4 , 1 saat ; (ii) BaCO_3 , 10 dak. ; d) NH_3/MeOH , rt, 24 saat; e) (i) 1 N H_2SO_4 , rt, 3 saat; (ii) BaCO_3 , 10 dak.

Şema 2.6: Aminokonduritol F-4'ün sentez basamağı

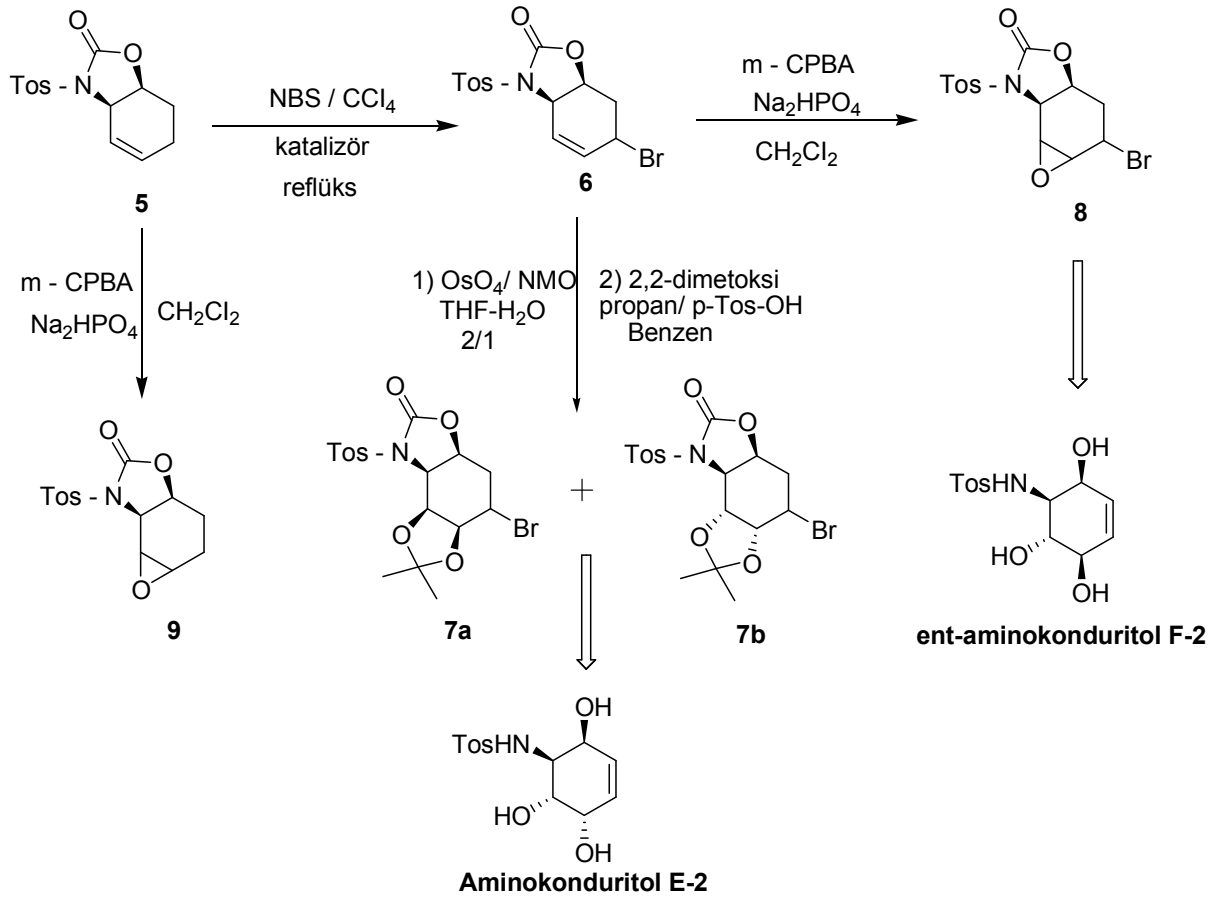
Literatürde sentezi bilinmeyen Aminokonduritol E-2 ve *ent*-Aminokonduritol F-2 bileşiklerin total sentezinin amaçlandığı bu çalışmada; 1,3-sikloheksadien bileşiğinden çıkılarak Dihidrokonuramin izomerleri (**13**, **21**) ve Hidroaminobromosiklitol (**18**) bileşikleri sentezlendi.



Şema 2.7: Çalışmada sentezi gerçekleştirilen moleküller ve sentez basamakları

BÖLÜM 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Aminokonduritol E-2 ve *ent* **Aminokonduritol F-2**'nin sentezi için çıkış bileşiği olarak (3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in (**5**) kullanılacaktır (şema 3.1).

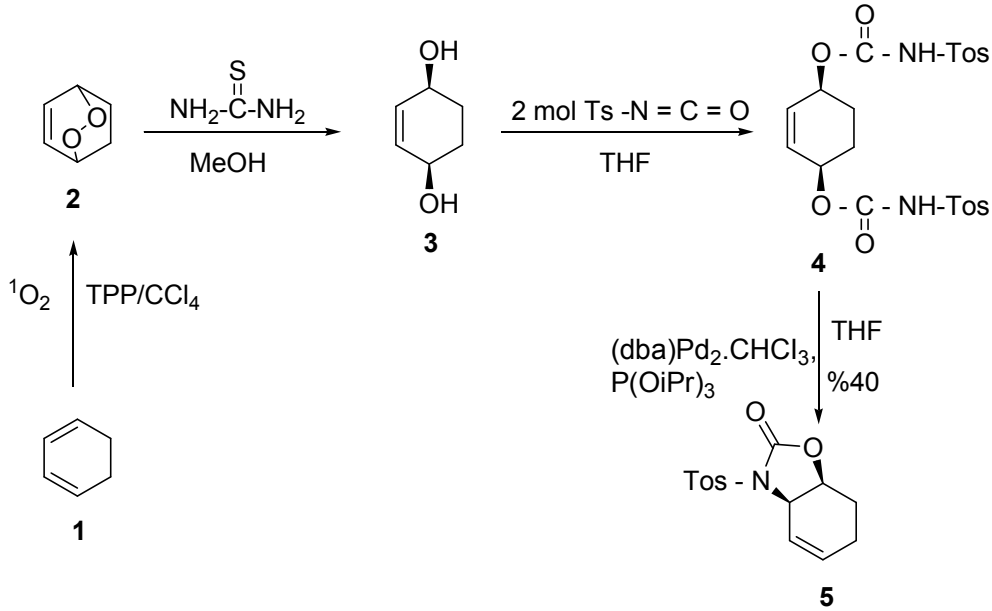


Şema 3.1: Aminokonduritol E-2 ve *ent* Aminokonduritol F-2'nin sentez basamağı

3.1. (3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in (**5**) sentezi

2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en'in (**2**) sentezi için çıkış bileşiği olarak 1,3-siklohezadien (**1**) kullanıldı. Bu amaçla 1,3-siklohezadienin CCl₄'deki çözeltisine sensitizer olarak Tetrafenilporfirin (TPP) ilave edildi. Elde edilen bu çözeltinin fotooksjenasyonu sonucu, 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en (**2**) elde edilerek kolon kromatografisiyle saflaştırılıp yapısı ¹H-NMR ile belirlendi. Cis-1,4-dihidroksi-2-siklohekzen bileşiğinin (**3**) sentezi için çıkış bileşiği olarak 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en bileşiği (**2**) kullanıldı. Bu amaçla **2** bileşiği metanolde

çözüldü ve tiyoüre ile oksijen-oksijen bağı koparılarak cis-1,4-dihidroksi-2-sikloheksen bileşiği (**3**) elde edildi. Süzme ile saflaştırılıp yapısı $^1\text{H-NMR}$ ile belirlendi.

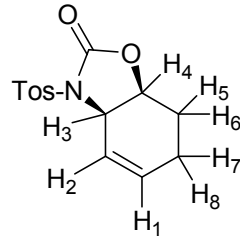


Şema 3.2: 5 Bileşiğinin sentez basamağı

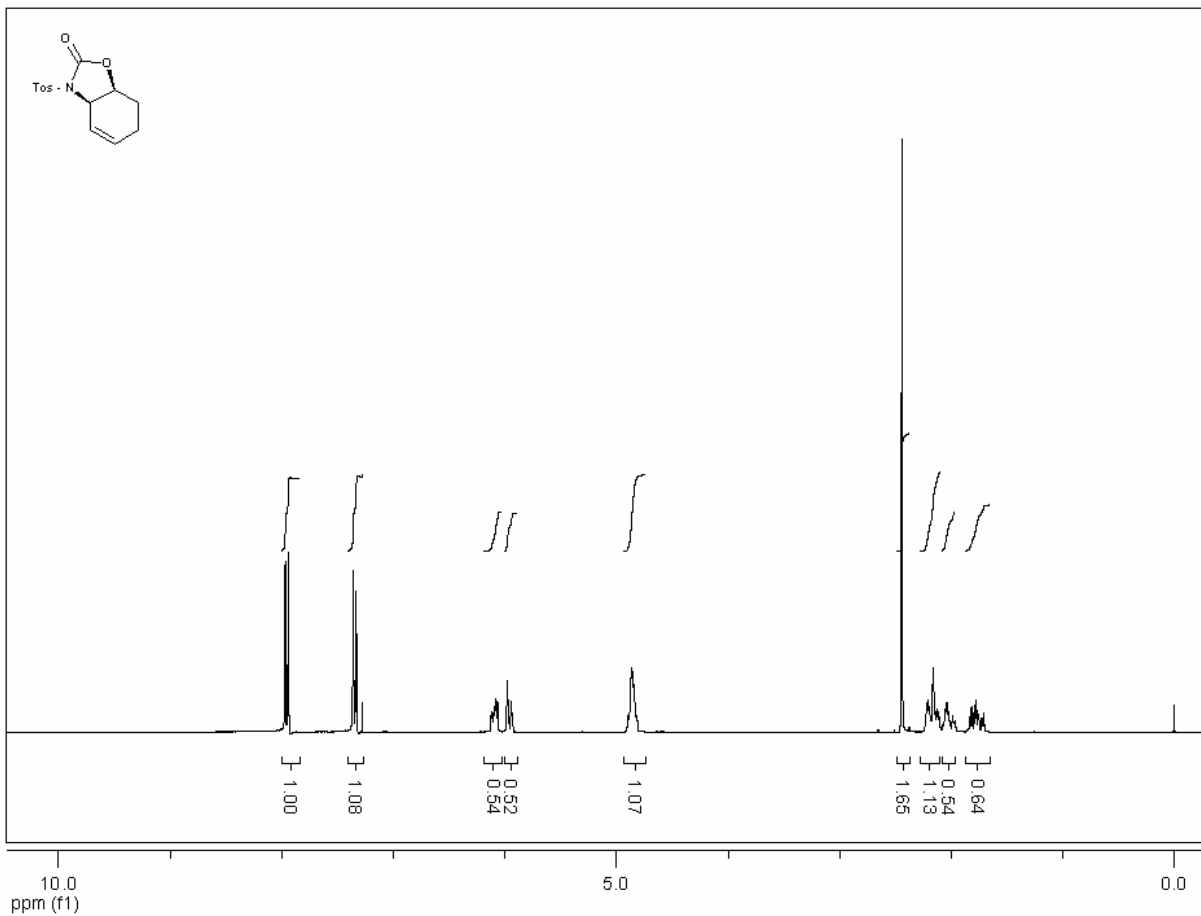
(3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in (**5**) sentezi için çıkış bileşiği olarak cis-1,4-dihidroksi-2-sikloheksen (**3**) kullanıldı. Bu amaçla **3** bileşiği, azot atmosferi altında THF' de çözüldü. Bu çözeltiyeye oda sıcaklığında Tosilizosiyanat damla damla ilave edildikten sonra 2 saat THF' nin kaynama sıcaklığında reflüks edilerek **4** bileşiğine dönüştürüldü. Daha sonra azot atmosferi altında hazırlanan Pd(0) katalizörü aynı reaksiyon ortamına katıldı ve 2 saat $0\text{ }^\circ\text{C}$ ' de karıştırıldı. Aynı karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Oluşan ürün karışımının çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı ve karışım kolon kromatografisi ile saflaştırılarak (3aR,7aS)-3-tosil- 3, 3a, 7, 7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in (**5**) sentezi gerçekleştirildi (TROST, 1998). Yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisi ile belirlendi.

Şekil 3.1'de görülen **5** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta = 1.6\text{-}2.6\text{ ppm}$, $\delta = 4.8\text{-}6.2\text{ ppm}$ ve $7.2\text{-}8.0\text{ ppm}$ arasında üç farklı pik grubu görülmektedir. $\delta = 1.6\text{-}2.6\text{ ppm}$ arasındaki pik grubunda metilenik ($-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$) protonlar mevcuttur. Bu pik grubunda singlet piki, $\delta = 7.2\text{-}8.0\text{ ppm}$ arasında rezonans olan tosil grubunun metiline aittir. $\delta = 4.8\text{-}6.2\text{ ppm}$ ' deki pikler, molekülde bulunan çift bağ protonları ile azot ve oksijen atomlarının bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonlarına aittir. Tosil grubunun $-\text{CH}-$ protonları ise $\delta = 7.2\text{-}8.0\text{ ppm}$ arasında rezonans

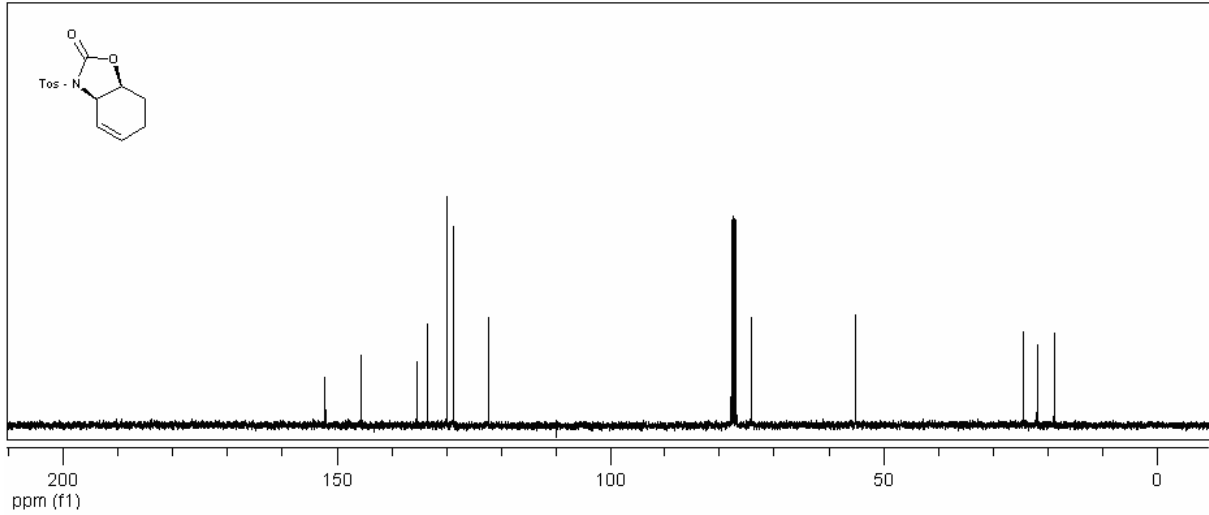
olmuştur. **5** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ve kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:



Çift bağ protonlarından **H₂** protonu, H₁ protonu ($J= 10.25$) ve H₃ protonu ($J= 11.7$) ile etkileşerek $\delta= 6.09-6.12$ ppm (dd, 1H) arasında rezonans olmuş, **H₁** protonu, H₂ protonu ve H_{7,8} protonu ($J= 12.3$) ile etkileşerek $\delta= 5.93-5.97$ ppm'de (dt, 1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu, H₄ protonu ($J= 15.0$) ile etkileşmiş, **H₄** protonu ise H₅ protonu ($J= 10.8$) ve H₆ protonu ($J= 12.6$) ile etkileşerek ve H₃ protonu ile çakışarak $\delta= 4.81-4.89$ ppm (m, 2H) arasında rezonans olmuştur. Metilenik protonlar (**H₅**, **H₆**, **H₇**, **H₈**) ($J= 10.55$) ise birbirleri ile etkileşerek $\delta= 1.70-2.05$ ppm (m, 4H)' arasında rezonans olmuştur.



Şekil 3.1: **5** Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



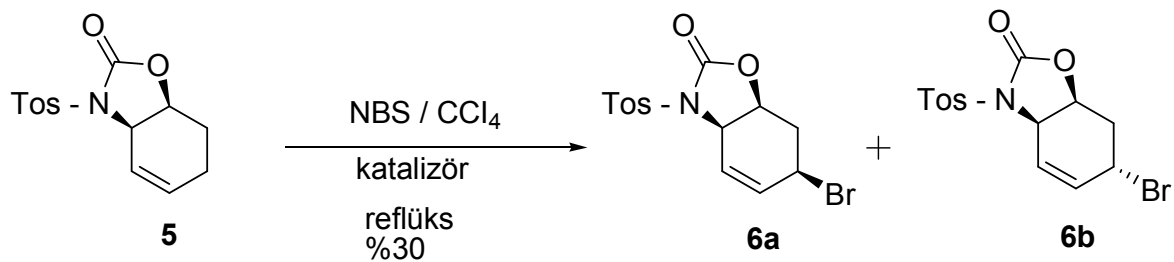
Şekil 3.2: 5 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 3.2’de 5 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 12 farklı karbon görülmektedir. Bu karbonlardan çift bağ karbonuna komşu metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbon $\delta= 18.84$ ppm’de, oksijenin bağlı olduğu karbona komşu diğer metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbon $\delta= 21.90$ ppm’de ve tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbon ise $\delta= 24.41$ ppm’de rezonans olmuştur. Karbamat halkasındaki azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 55.04$ ppm’de, rezonans olurken oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ise $\delta= 74.18$ ppm’de rezonans olmuştur. Moleküldeki çift bağ karbonlarından metilenik karbona komşu olan karbon $\delta= 122.35$ ppm’de, azot atomunun bağlı olduğu karbona komşu çift bağ karbonu ise $\delta= 133.49$ ppm’de rezonans olurken tosil grubundaki $-\text{CH}-$ karbonları $\delta= 128.72-129.94$ ppm’de rezonans olmuştur. Ayrıca, tosil grubundaki kuarternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta= 135.44$ ppm’de, metil grubunun bağlı olduğu kuarternar karbon $\delta= 145.66$ ppm’de rezonans olurken, karbamat halkasındaki karbonil karbonu ise $\delta= 152.14$ ppm’de rezonans olmuştur.

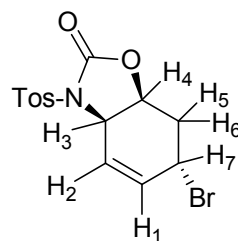
3.2. (3aR,7aS) - 6 -bromo - 3 - tosil - 3, 3a, 7, 7a - tetrahydrobenzo(d)oksazol-2(6H)-1 bileşiğinin(6) sentezi

(3aR,7aS)-6-bromo-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo(d)oksazol-2(6H)-1 bileşiğinin (6) sentezi için çıkış bileşiği olarak (3aR,7aS)-3-tosil- 3, 3a, 7,7a-tetrahydrobenzo[d]oksazol-2(6H)-1 (5) kullanıldı. Bu amaçla 5 bileşiği CCl_4 ’ de çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, NBS (1mol/1,2 mol) katıldı ve azot atmosferinde CCl_4 ’ün kaynama sıcaklığında 30 dak. reflux edildikten sonra, içerisine bir miktar katalizör (Benzoil peroksit) katılarak 6 saat reflux edildi (ODA, 1998). Elde edilen reaksiyon karışımı, bir süre buz dolabın da

bekletilerek NBS' den geriye kalanlar çöktürülerek süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilerek CaCl_2 ' de kurutuldu. Tekrar çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ürün karışımının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alındı. Sentezi gerçekleştirilen **6** molekülünün iki izomeri oluşacağı (**6a** ve **6b**) tahmin ediliyordu. Ancak ürün karışımının $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan reaksiyon sonucu tek ürün olduğu gözlemlendi. Ürün karışımı (**5** ve **6b** bileşikleri) CH_2Cl_2 /hekzan'da kristallenmeye bırakıldı. Oluşan **6b** molekülü, çıkış molekülünden (**5**) kristallendirilerek ayrıldı. Oluşan **6b** molekülünün yapısı $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu ile belirlendi.

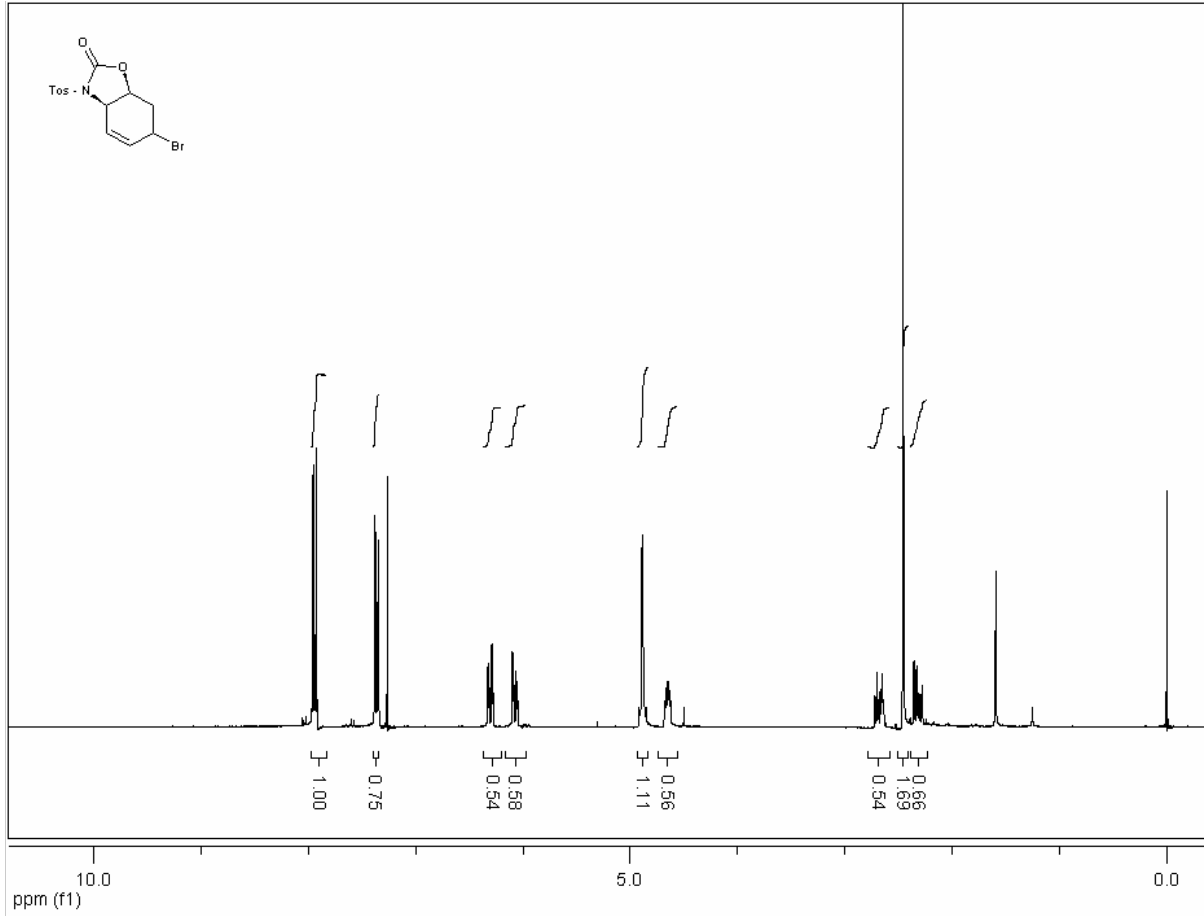


5 molekülünün alilik brominasyonu sonucu elde edilen **6b** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.3'de görülmektedir. Molekül asimetrik olmasından dolayı spektrumda üç farklı pik grubunda beş farklı sinyal görülmektedir. Bu pikler $\delta = 2.2\text{-}2.8$ ppm'de metilenik $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -protonlarına, $\delta = 4.6\text{-}5.0$ ppm'de çift bağ protonlarına ve bromun bağlı olduğu $-\text{CH}$ -protonlarına, $\delta = 7.2\text{-}8.0$ ppm'deki pikler ise tosil grubundaki $-\text{CH}$ -protonlarına aittir. Karbamat halkası sikloheksan halkasına endo pozisyonda olmasından dolayı, çift bağa komşu metilenik karbondaki brom atomunun stereo kimyası karbamat halkasıyla zıt pozisyonadadır. Bu durumu etkileşme sabitleri ve kimyasal kayma değerleri göstermiştir.



Buna göre, çift bağ protonlarından **H₁** protonu ($J = 10.25$), **H₂** ve **H₇** protonu ($J = 7.3$) ile etkileşerek $\delta = 6.28\text{-}6.32$ ppm'de (dd, 1H) rezonans olurken, **H₂** protonu, **H₁** ve **H₃** protonu ($J = 10.55$) ile etkileşerek $\delta = 6.04\text{-}6.10$ ppm'de (dd, 1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu, **H₂** ve **H₄**

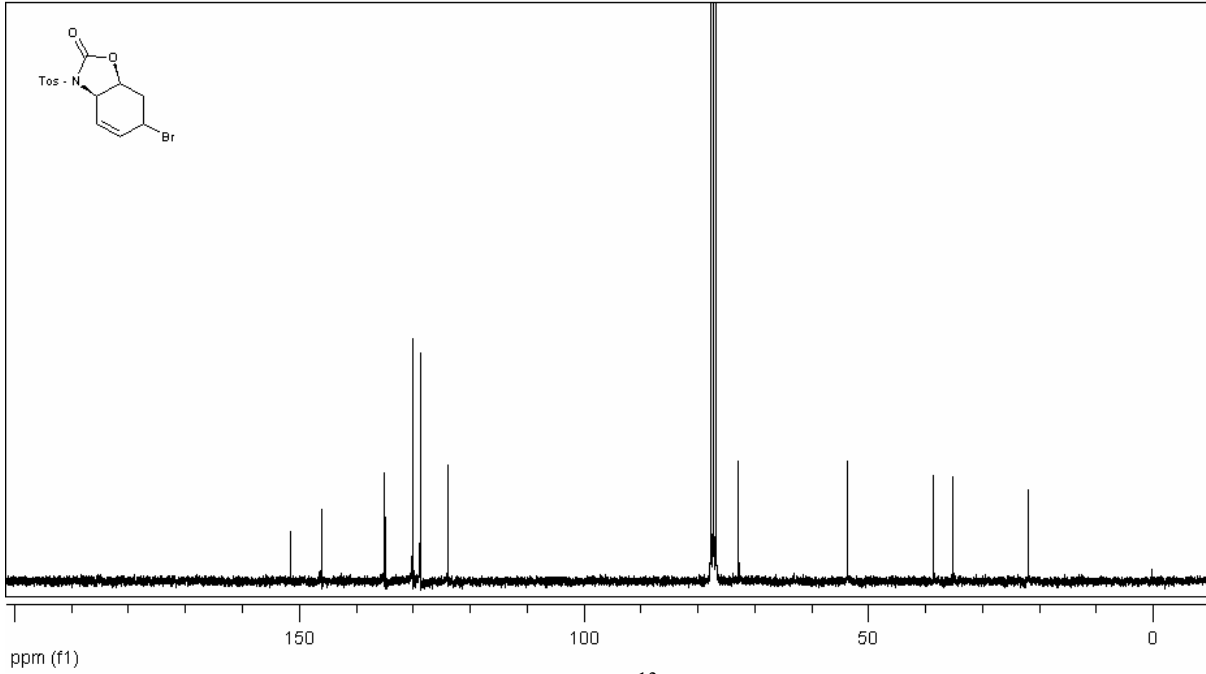
protonu ($J= 4.9$), **H**₄ protonu, H_{5,6} protonu ($J= 7.9$) ve H₃ protonu ile etkileşerek $\delta= 4.62-4.63$ ppm'de (m, 2H) aynı yerde rezonans olmuştur. Metilenik protonlar **H**_{5,6}, H₄ ve H₇ protonu ($J= 9.6$) ile etkileşerek $\delta= 2.27-2.44$ ppm'de (AB sistemi 2H) rezonans olmuştur. **H**₇ protonu ise çift bağ protonlarından H₁ protonu ve metilenik protonlar H_{5,6} ile etkileşerek $\delta= 4.62-4.64$ ppm'de (m,1H) rezonans olmuştur.



Şekil 3.3: **6b** Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 3.4'de **6b** bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 12 farklı karbon görülmektedir. Molekülde iki farklı metilenik karbon vardır. Bu karbonlardan metilenik (-CH₂-) karbonu $\delta= 35.19$ ppm'de, tosil grubundaki metilenik (-CH₃) karbon ise $\delta= 22.01$ ppm'de rezonans olmuştur. Karbamat halkasındaki azot atomunun bağlı olduğu karbon atomu $\delta= 38.61$ ppm'de, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ise $\delta= 72.84$ ppm'de rezonans olmuştur. Brom atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 53.78$ ' de rezonans olurken, sikloheksan halkasındaki çift bağ karbonları $\delta= 123.88-135.08$ ppm'de rezonans olmuştur. Tosil grubundaki -CH- karbonları $\delta= 128.77-130.12$ ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca, tosil

grubundaki kuarternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta = 134.78$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuarternar karbon $\delta = 146.13$ ppm'de rezonans olurken, karbamat halkasındaki karbonil karbonu ise $\delta = 151.46$ ppm'de rezonans olmuştur.

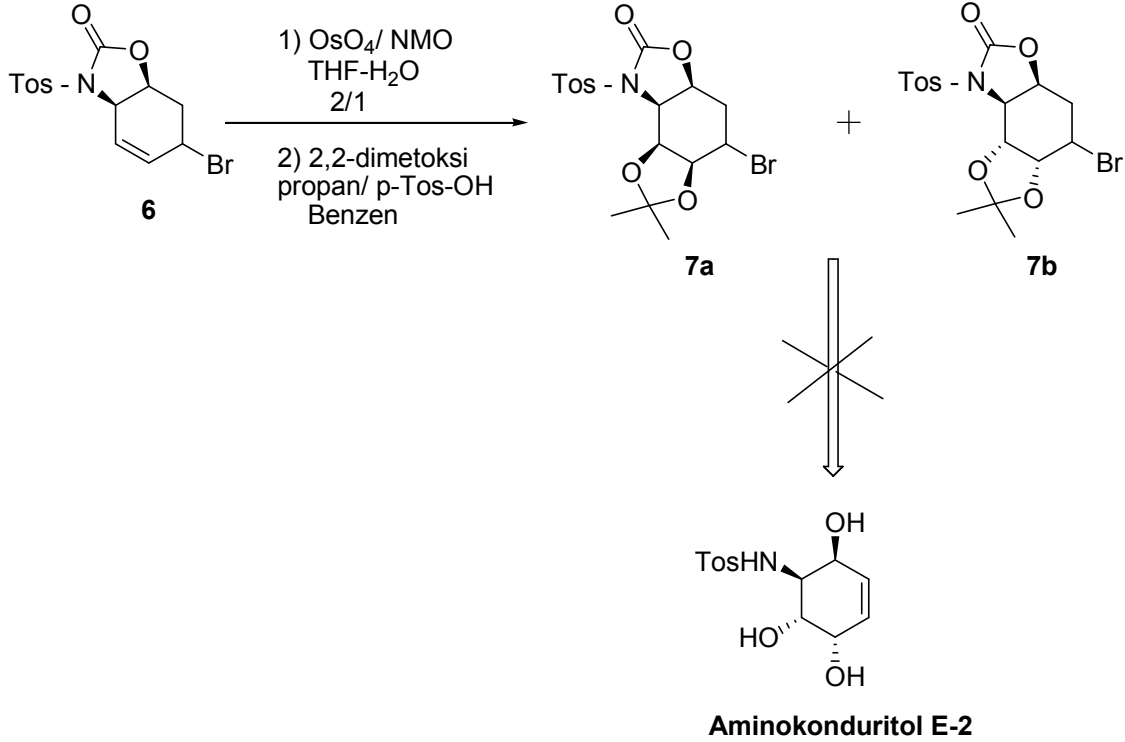


Şekil 3.4: **6b** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

3.3. (7) Bileşiğinin sentezi

Aminokonduritol E-2 bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği olarak (7) kullanılacaktır. Bu amaçla THF- H_2O ' da NMO (N-metil morfolin oksit) çözülüp üzerine azot atmosferi altında THF'de çözülmüş OsO_4 ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, **6** molekülü ilave edilerek -5°C (tuz-buz)'de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: NaHSO_3 +florosil ve su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde selitin bulunduğu bir krozedden süzülde (TROST, 1993). Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım CH_2Cl_2 'de çözüldü ve içerisine 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH katılarak 10 saat karıştırıldı. Karışım bazik Al_2O_3 üzerinden süzülde ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Böylece hidroksit grupları ketaline dönüştürüldü. Oluşan ürün karışımının ^1H -NMR spektrumu alındığında **7a** ve **7b** izomerlerinin oluştuğu gözlemlendi. Bu izomerlerin yaklaşık olarak 1/1 oranında oluşması ve verimin çok düşük olması, ayrıca ayırma yöntemleri kullanılarak

birbirinden ayırlamaması nedeniyle, bu sentez stratejisi sonucu **Aminokonduritol E-2** bileşiği sentezlenemedi (şema 3.3).

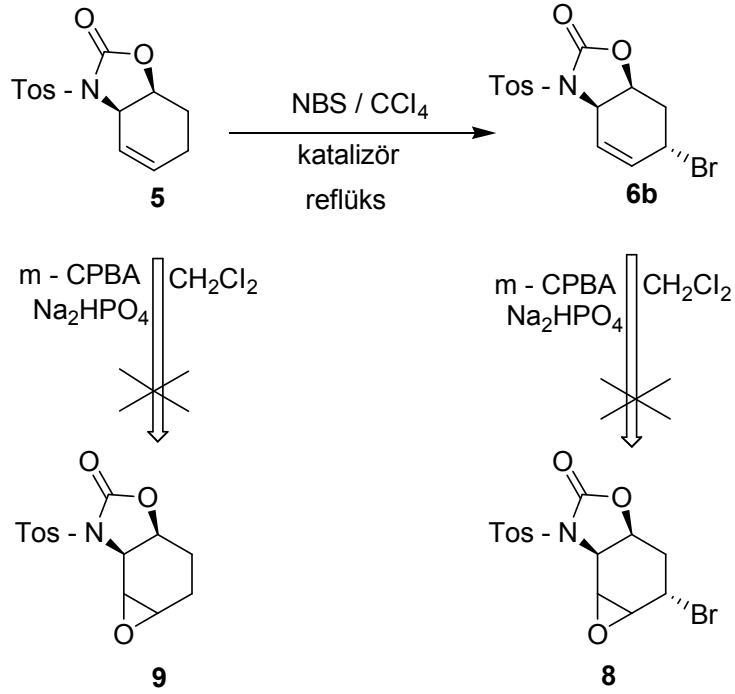


Şema 3.3: Aminokonduritol E-2 bileşiği sentez basamağı

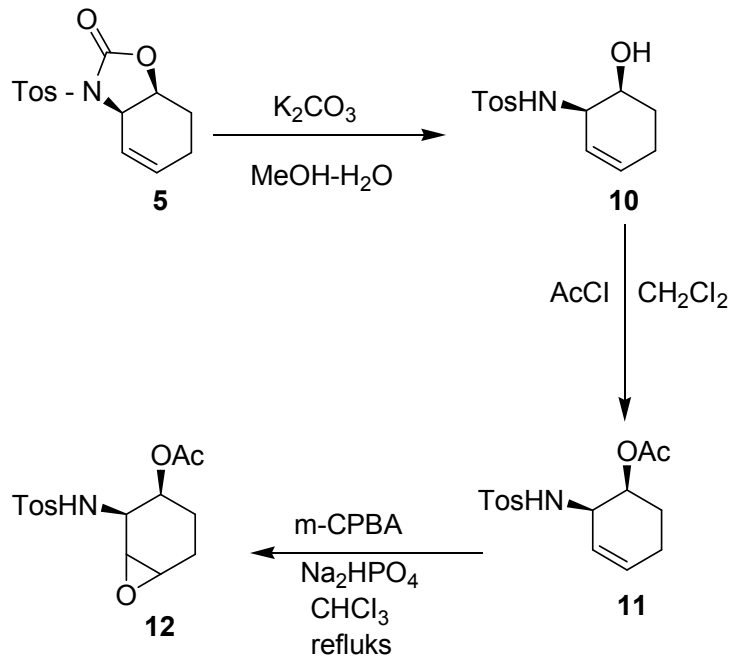
3.4. (8) ve (9) Bileşiklerinin sentezi

ent Aminokonduritol F-2'nin sentezi için çıkış bileşiği olarak (8) kullanılacaktır. Bu amaçla yapılan reaksiyonda **6b** molekülü çıkış bileşiği olarak kullanıldı (şema 3.4) **6b** molekülü, CH₂Cl₂'de çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, m-CPBA/Na₂HPO₄ katıldı ve oda sıcaklığında 4 gün karıştırıldı. Saflaştırma işleminden sonra alınan ¹H-NMR spektrumu sonucuna göre epoksitlemenin olmadığı görüldü. Aynı molekül reaksiyon şartları değiştirilerek CHCl₃'da çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, m-CPBA/Na₂HPO₄ katıldı ve CHCl₃'un kaynama sıcaklığında 2 gün reflüks edildi. Yine alınan ¹H-NMR spektrum sonucuna göre epoksitlemenin olmadığı anlaşıldı. Aynı yöntem **5** molekülünden **9** molekülünü sentezlemek içinde kullanıldı. Yine çift bağın epoksitlenmediği görüldü. **5** ve **6b** molekülündeki çift bağın epoksite dönüşmemesinin nedeni, molekülde bulunan karbamat halkasının ve çift bağa alilik pozisyonda bağlı hacimce büyük brom

atomunun, çift bağ üzerinde siterik etki oluşturması olabilir. Bunu doğrulamak için şema 3.5’de gösterilen reaksiyonlar yapıldı.

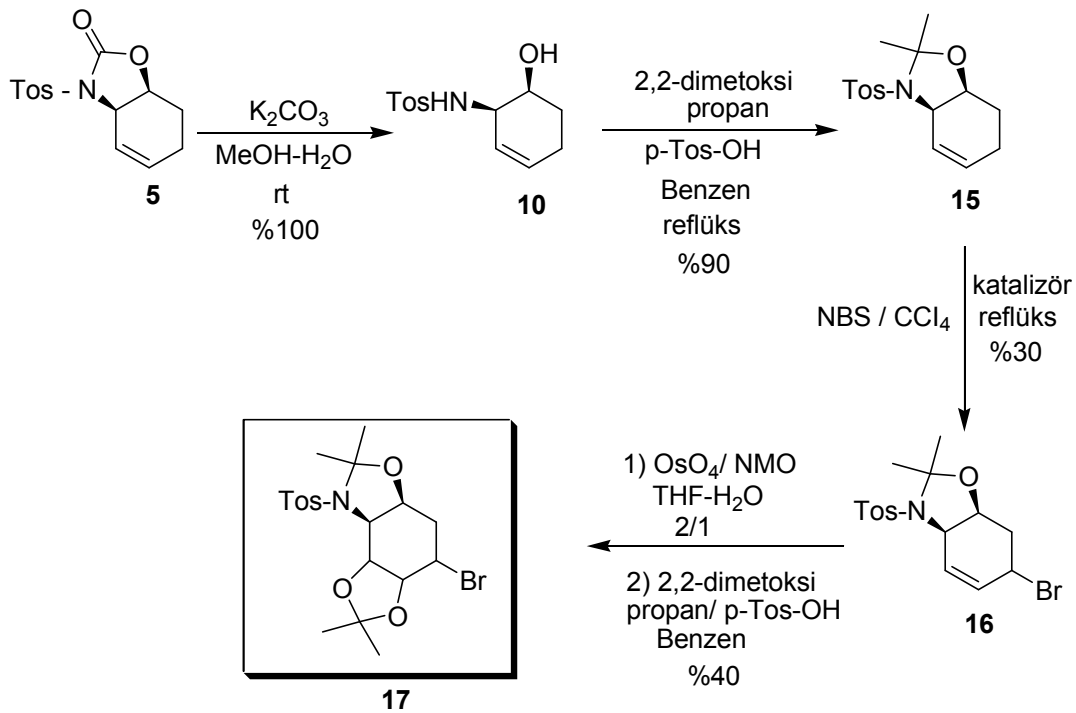


Şema 3.4: *ent* Aminokonduritol F-2’nin sentez basamağı



Şema 3.5: Epoksitleme basamağı

Çıkış bileşiği olarak sentezlenen **5** molekülündeki karbamat halkası, K_2CO_3 / MeOH-H₂O ile açılarak -OH grubu asetatlandırıldı (TROST, 1993) ve **11** molekülü elde edildi. **11** molekülü $CHCl_3$ 'da çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, m-CPBA/ Na_2HPO_4 katıldı ve $CHCl_3$ 'un kaynama sıcaklığında 2 gün reflüks edildi (ANGELAUD, 1999). Saflaştırma işleminden sonra alınan ¹H-NMR spektrumu sonucuna göre epoksitletmenin olduğu görüldü. Bu durum, molekülde karbamat halkası ve alilik pozisyonda hacimce büyük brom atomu çift bağ üzerinde siterik etki oluşturduğunu göstermektedir. Literatürde bu tür moleküllerin epoksitletmesi için triflorasetik anhidrit ve %90 lık H₂O₂ kullanılmaktadır (TROST, 1993). Reaksiyon ortamında %90 lık H₂O₂ oluşturmak için sistemimizin olmayışı ve patlama riski büyük olduğundan epoksitleme için bu yöntem kullanılmadı. Böylece, *ent* **Aminokonduritol F-2**'nin sentezi gerçekleştirilemedi. Bu nedenlerden dolayı Aminokonduritol E-2 ve *ent* Aminokonduritol F-2'nin sentez stratejisi değiştirilmiştir (şema 3.6). Buna göre, şema 3.6'daki sentez basamakları takip edilerek Aminokonduritol E-2 ve *ent*-Aminokonduritol F-2'nin sentezi hedeflendi.

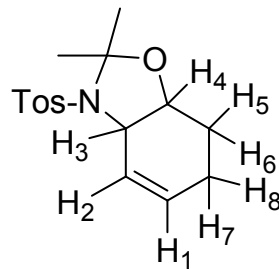


Şema 3.6: Aminokonduritol E-2 sentez basamağı

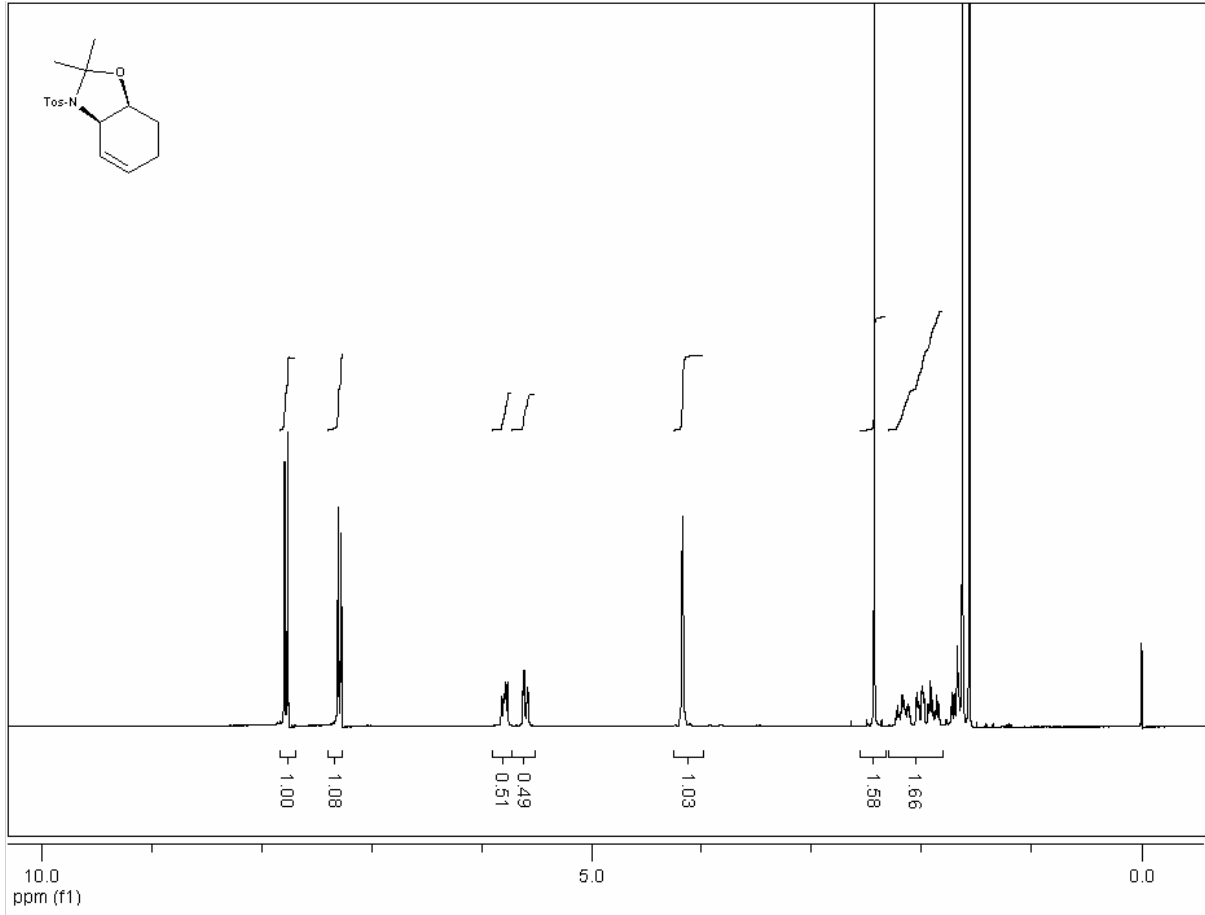
3.5. (3aR,7aS)-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol(15)'ün sentezi

Çıkış bileşiği olarak sentezlenen (**5**) molekülü, metanol de çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, K_2CO_3 katılarak oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Çözelti asetik asitle hidroliz edildikten sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve **10** molekülü elde edildi (TROST, 1993). Elde edilen **10** molekülü kuru benzende çözüldü ve magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 2,2-dimetoksi propan ve katalizör olarak p-TosOH katılarak 4 saat benzenin kaynama sıcaklığında reflüks edildi ve ketaline dönüştürüldü. Karışım, doymuş Na_2CO_3 ile yıkandı ve $MgSO_4$ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve **15** molekülü elde edildi (ANGELAUD, 1999). Yapısı 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu ile belirlendi.

Şekil 3.5'de görülen **15** bileşiğinin 1H -NMR spektrumunda $\delta= 1.4-2.6$ ppm, $\delta= 4.0-6.0$ ppm ve $\delta= 7.2-8.0$ ppm arasında üç farklı pik grubu görülmektedir. $\delta= 1.4-2.6$ ppm, arasındaki pik grubunda metilenik ($-CH_2-$, $-CH_3$) protonlar mevcuttur. Bu gruptaki piklerden $\delta= 2.2-2.6$ ppm'deki singlet piki, $\delta= 7.2-8.0$ ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline, $\delta= 1.4-1.8$ ppm'deki singlet pikleri ise ketal metilenik ($-CH_3-$) protonlarına aittir. $\delta= 4.0-6.0$ ppm'deki piklerden $\delta= 4.0-4.2$ ppm'deki pik, azot ve oksijen atomlarının bağlı olduğu $-CH-$ protonlarına, $\delta= 5.4-6.0$ ppm'deki pikler ise molekülde bulunan çift bağ protonlarına aittir. Tosil grubunun $-CH-$ protonları ise $\delta= 7.2-8.0$ ppm arasında rezonans olmuştur. **15** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:

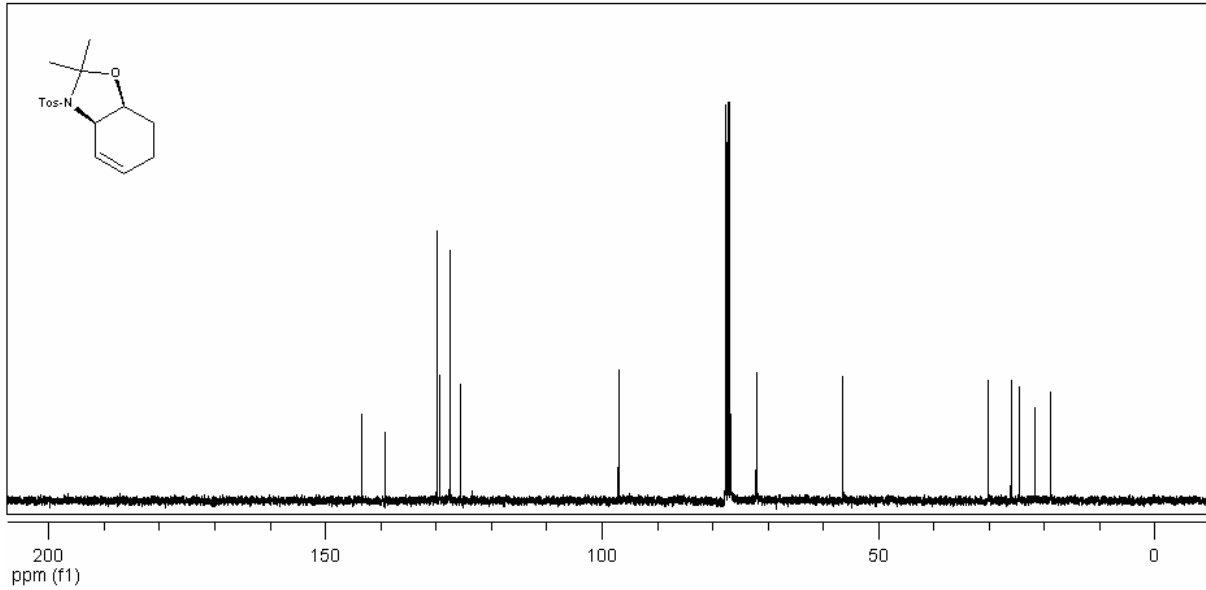


Çift bağ protonlarından **H₁** protonu, **H₂** protonu ($J= 10.20$) ve **H₇** protonu ($J= 9.90$) ile etkileşerek $\delta= 5.75-5.82$ (dt,1H) ppm'de rezonans olurken, **H₂** protonu **H₁** protonu ile etkileşerek $\delta= 5.57-5.63$ ppm'de (d, 1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu ve **H₄** protonu, **H₂** ve metilenik protonlardan etkileşmeyerek $\delta= 4.16$ ppm'de (s, 2H) rezonans olmuştur. Metilenik protonlar **H_{5,6}**, **H_{7,8}** protonları ($J= 14.90$) ile etkileşerek $\delta= 1.65-2.22$ ppm'de (m, 4H) rezonans olmuştur.



Şekil 3.5: 15 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

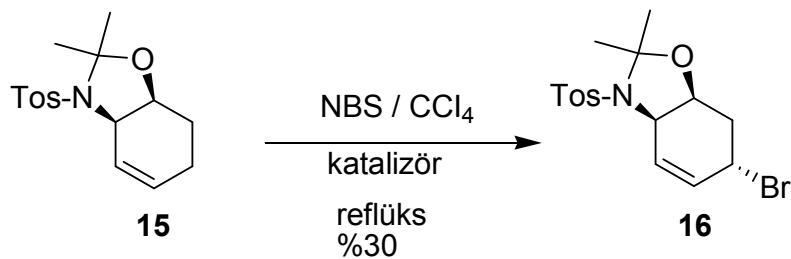
Şekil 3.6'da 15 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 14 farklı karbon görülmektedir. Metilenik bölgede 5 karbon sinyali görülmektedir. Bu karbonlardan çift bağ karbonuna komşu metilenik (-CH₂-) karbon δ = 18.94 ppm'de, oksijenin bağlı olduğu karbona komşu diğer metilenik (-CH₂-) karbon δ = 30.15 ppm'de ve tosil grubundaki metilenik (-CH₃) karbon ise δ = 21.76 ppm'de rezonans olurken, ketal metilenik (-CH₃) karbonları ise δ = 24.58-26.03 ppm'de rezonans olmuştur. Azot atomunun bağlı olduğu karbon δ = 56.50 ppm'de, rezonans olurken, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ise δ = 72.11 ppm'de rezonans olmuştur. Moleküldeki çift bağ karbonlarından metilenik karbona komşu olan karbon δ = 125.55 ppm'de, azot atomunun bağlı olduğu karbona komşu çift bağ karbonu ise δ = 129.28 ppm'de rezonans olurken, tosil grubundaki -CH- karbonları δ = 127.52-129.81 ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca, tosil grubundaki kuarternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon δ = 139.12 ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuarternar karbon δ = 143.44 ppm'de rezonans olurken, ketal kuarternar karbonu ise δ = 97.01 ppm'de rezonans olmuştur.



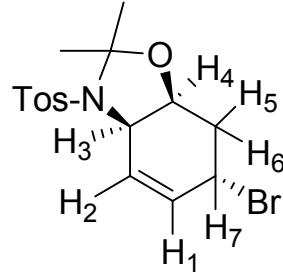
Şekil 3.6: **15** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

3.6. (3aR,7aS)-6-bromo-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol(**16**)'ün sentezi

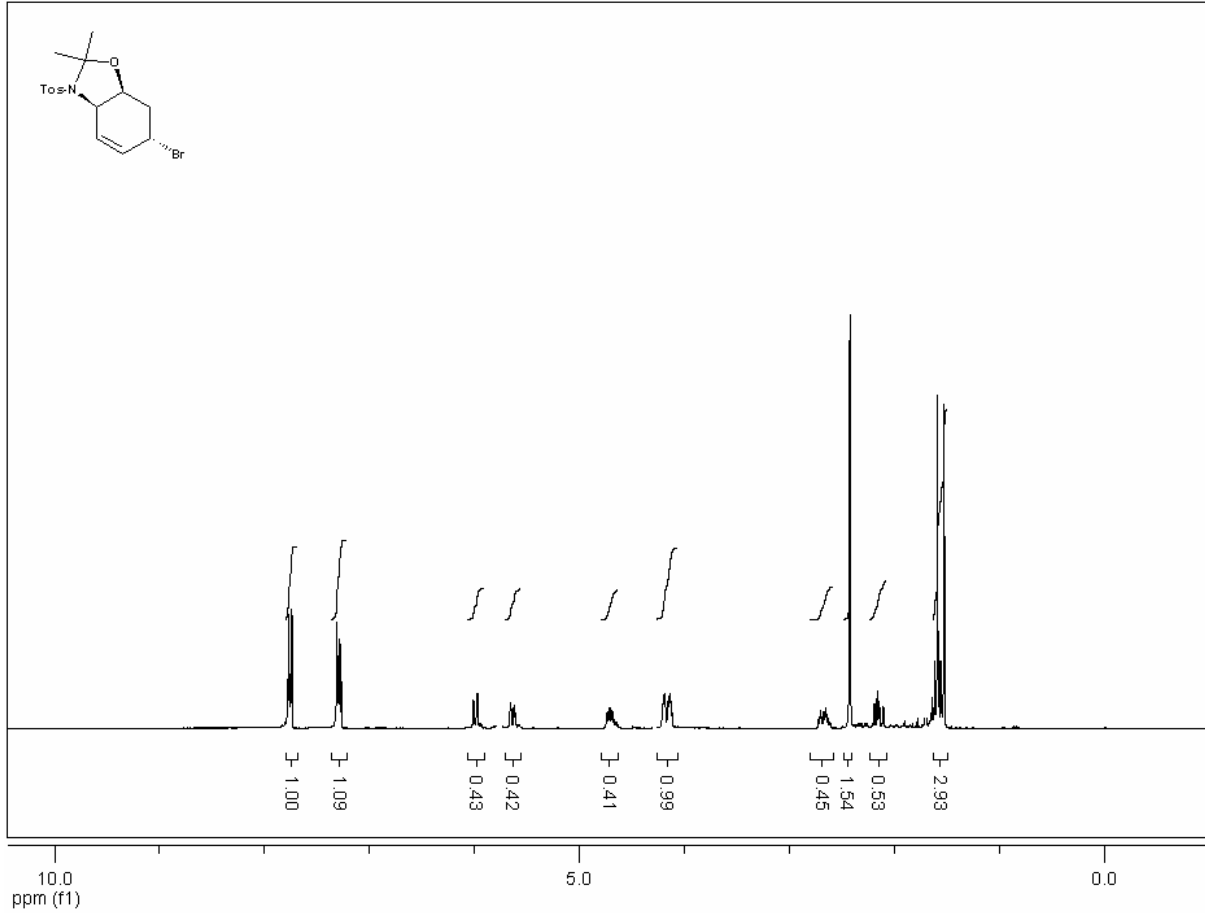
(3aR,7aS)-6-bromo-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol(**16**)'ü sentezlemek için **15** molekülü CCl_4 ' çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, azot atmosferinde NBS katılarak CCl_4 'ün kaynama sıcaklığında 30 dak. reflüks edildikten sonra, bir miktar katalizör (Benzoil peroksit) katıldı ve 6 saat reflüks edildi (ODA, 1996). Elde edilen ürün karışımı süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım CH_2Cl_2 ile ekstraksiyon edilerek MgSO_4 ile kurutuldu. Karışım CCl_4 /hekzan'da kristallenmeye bırakıldı. Oluşan **16** molekülü, tek ürün olarak çıkış molekülünden (**15**) kristallendirilerek ayrıldı. Yapısı ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu ile belirlendi.



Şekil 3.7'de görülen **16** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta= 1.4-2,8$ ppm, $\delta= 4.0-6.2$ ppm ve $\delta= 7.2-7.8$ ppm arasında üç farklı pik grubu görülmektedir. $\delta= 1.4-2.8$ ppm, arasındaki pik grubunda metilenik ($-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$) protonlar mevcuttur. Bu gruptaki piklerden $\delta= 2.4$ ppm'deki singlet piki, $\delta= 7.2-8.0$ ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline, $\delta= 1.4-1.8$ ppm'deki singlet pikleri ketal metilenik protonlarına, $\delta= 2.0-2.8$ ppm'deki pikler ise metilenik $-\text{CH}_2-$ protonlarına aittir. $\delta= 4.0-6.2$ ppm' deki piklerden $\delta= 4.0-4.4$ ppm'deki pikler, azot ve oksijen atomlarının bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonlarına, $\delta= 4.6-4.8$ ppm'deki pik, bromun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonuna, $\delta= 5.6-6.2$ ppm'deki pikler ise molekülde bulunan çift bağ protonlarına aittir. Tosil grubunun $-\text{CH}-$ protonları ise $\delta= 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olmuştur. Molekülde bulunan protonların birbirleri ile etkileşme sabitleri ve kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:

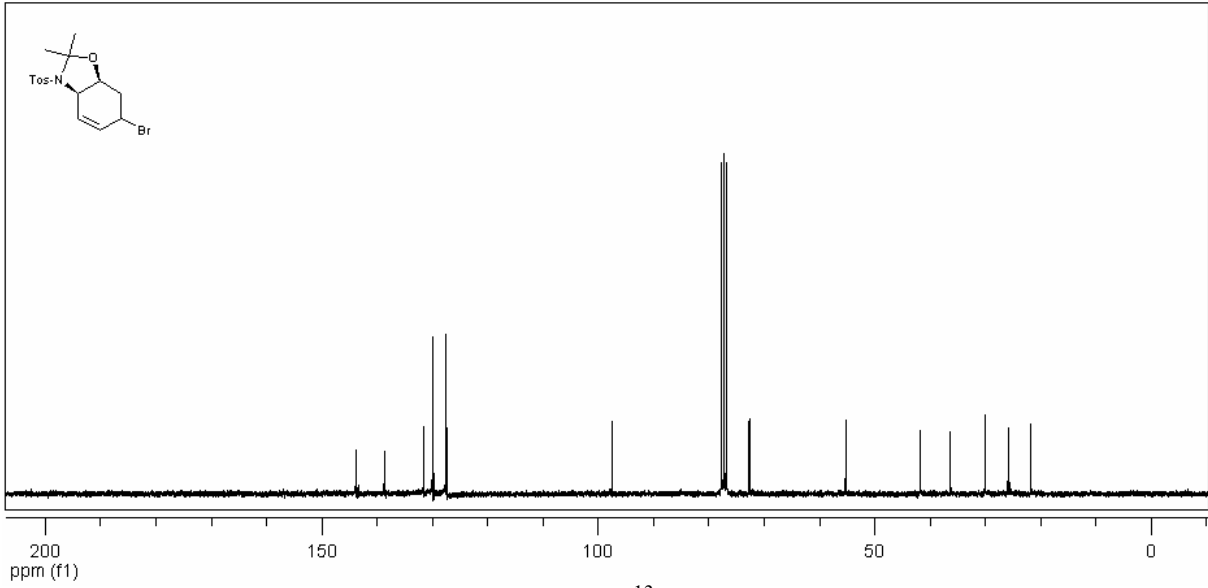


Çift bağ protonlarından **H₁** protonu ($J= 10.60$), **H₂** ve **H₇** protonu ($J= 10.55$) ile etkileşerek $\delta= 5.97-6.01$ (dd,1H) ppm' de rezonans olurken, **H₂** protonu, **H₁** ve **H₃** protonu ($J=10.8$) ile etkileşerek $\delta= 5.60-5.64$ ppm'de (dd, 1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu, **H₂** ve **H₄** protonu ($J= 4.1$) ile etkileşerek $\delta= 4.18-4.21$ ppm' de (m, 1H) rezonans olurken, **H₄** protonu **H_{5,6}** ($J= 6.44$) ve **H₃** protonu ile etkileşerek $\delta= 4.13-4.17$ ppm (m, 2H)'de birbirine yakın yerde rezonans olmuştur. Metilenik protonlar **H_{5,6}**, **H₄** ve **H₇** protonu ($J= 10.25$) ile etkileşerek $\delta= 2.27-2.44$ ppm'de (AB sistemi 2H) rezonans olmuştur. **H₇** protonu ise çift bağ protonlarından **H₁** protonu ve metilenik protonlar **H_{5,6}** ile etkileşerek $\delta= 4.62-4.64$ ppm aralığında (m,1H) rezonans olmuştur.



Şekil 3.7: 16 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 3.8’de 16 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 14 farklı karbon atomu görülmektedir. Metilenik bölgede 4 karbon sinyali görülmektedir. Bu karbonlardan oksijenin bağlı olduğu karbona komşu metilenik (-CH₂-) karbon $\delta = 36.34$ ppm’de ve tosil grubundaki metilenik (-CH₃) karbon, $\delta = 21.79$ ppm’de, ketal metilenik (-CH₃) karbonları ise $\delta = 25.85-30.11$ ppm’de rezonans olmuşlardır. Brom atomunun bağlı olduğu karbon $\delta = 41.85$ ppm’derezonans olurken azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta = 55.24$ ppm’de, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 72.70$ ppm’de rezonans olmuştur. Moleküldeki çift bağ karbonlarından brom atomunun bağlı olduğu karbona komşu olan çift bağ karbonu $\delta = 127.42$ ppm’de, azot atomunun bağlı olduğu karbona komşu çift bağ karbonu ise $\delta = 131.62$ ppm’de rezonans olurken, tosil grubundaki -CH- karbonları $\delta = 127.55-129.97$ ppm’de rezonans olmuşlardır. Ayrıca, tosil grubundaki kuaternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta = 138.53$ ppm’de, metil grubunun bağlı olduğu kuaternar karbon $\delta = 143.86$ ppm’de rezonans olurken, ketal kuaternar karbonu ise $\delta = 97.58$ ppm’de rezonans olmuştur.

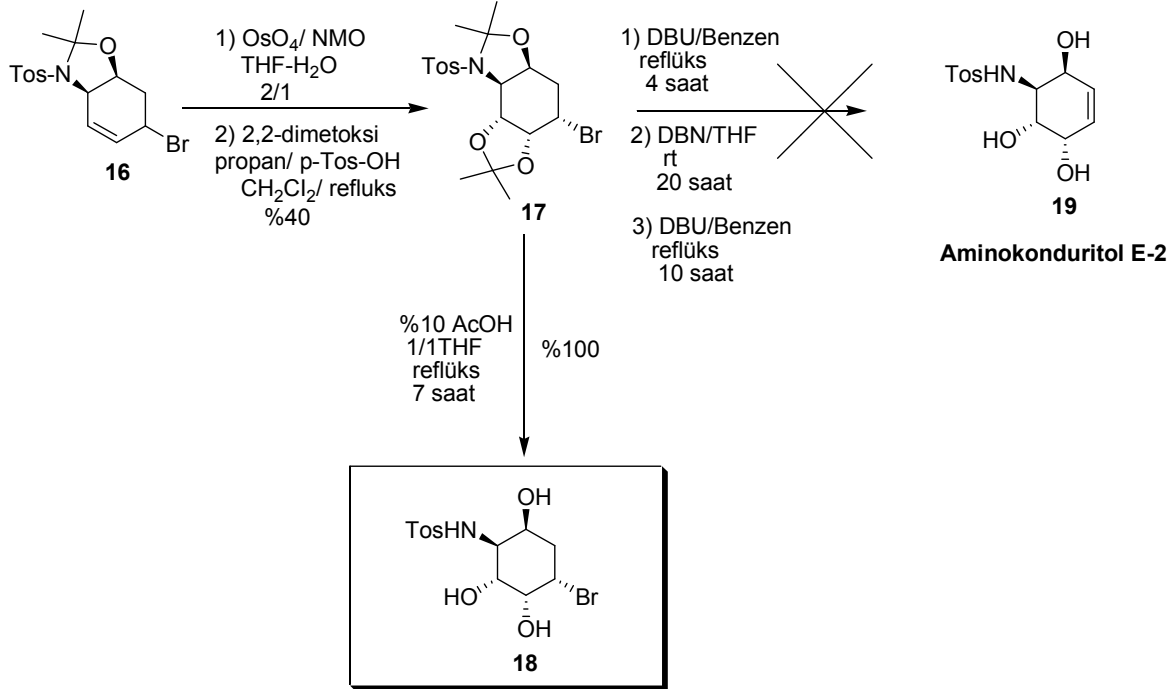


Şekil 3.8: **16** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

3.7. (17), (18) ve (19) Bileşiklerinin sentezi

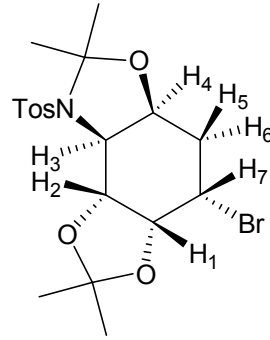
Aminokonduritol E-2 bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği olarak (**17**) kullanılacaktır. Bu amaçla, THF- H_2O ' da NMO (N-metil morfolin oksit) çözülüp üzerine azot atmosferi altında THF'de çözülmüş OsO_4 ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, **16** molekülü ilave edilerek -5°C (tuz-buz)'de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: NaHSO_3 + florosil ve su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde selitin bulunduğu bir krozedden süzülde (TROST, 1993). Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım, CH_2Cl_2 'de çözüldü ve 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH katılarak ketallendirildi. Karışım bazik Al_2O_3 üzerinden süzülde ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Böylece **17** bileşiği tek ürün olarak sentezlendi ve yapısı ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY ve NOESY spektrumu ile belirlendi. **17** molekülünde bulunan ketal grupları, %10 AcOH ile THF de hidroliz edilerek (ANGELAUD, 1999), glikosidaz inhibitörü olarak kullanılan N-((1S,6S)-4-bromo-2,3,6-trihidrosisikloheksil)-4-metilbensülfonamid (**18**) molekülüne dönüştürüldü ve yapısı ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve DEPT spektrumu ile belirlendi. **17** molekülünde bulunan brom atomunun eliminasyonu sonucu, Aminokonduritol E-2 (**19**) molekülünün sentezi hedeflenmişti. Ancak, iki farklı baz kullanılarak üç farklı şartlarda (şema 3.7) brom eliminasyon basamağı

oluşturulamadı. Yapılan reaksiyonlar sonucu **17** molekülü düzenlenerek istenmeyen ürünlere dönüşmüştür.

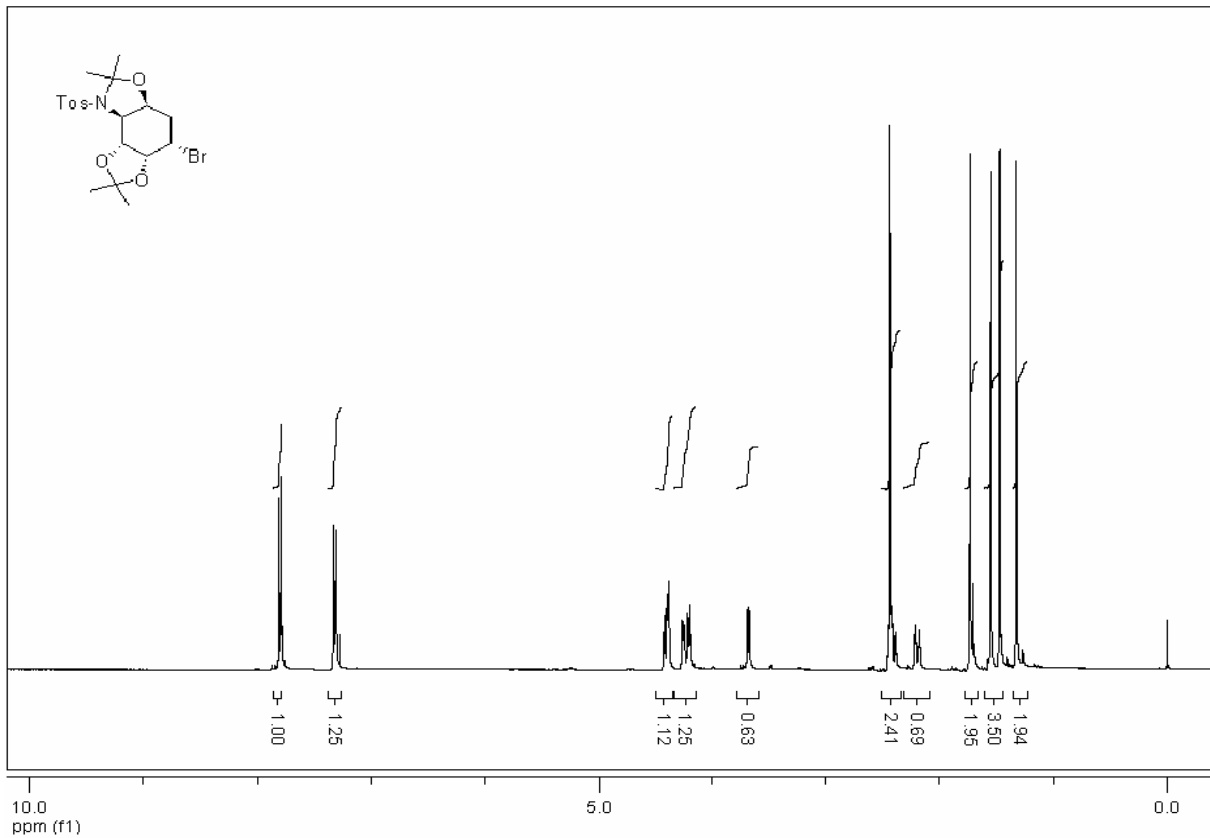


Şema 3.7: Hidroaminobromosiklitol ve Aminokonduritol E-2 sentez basamağı

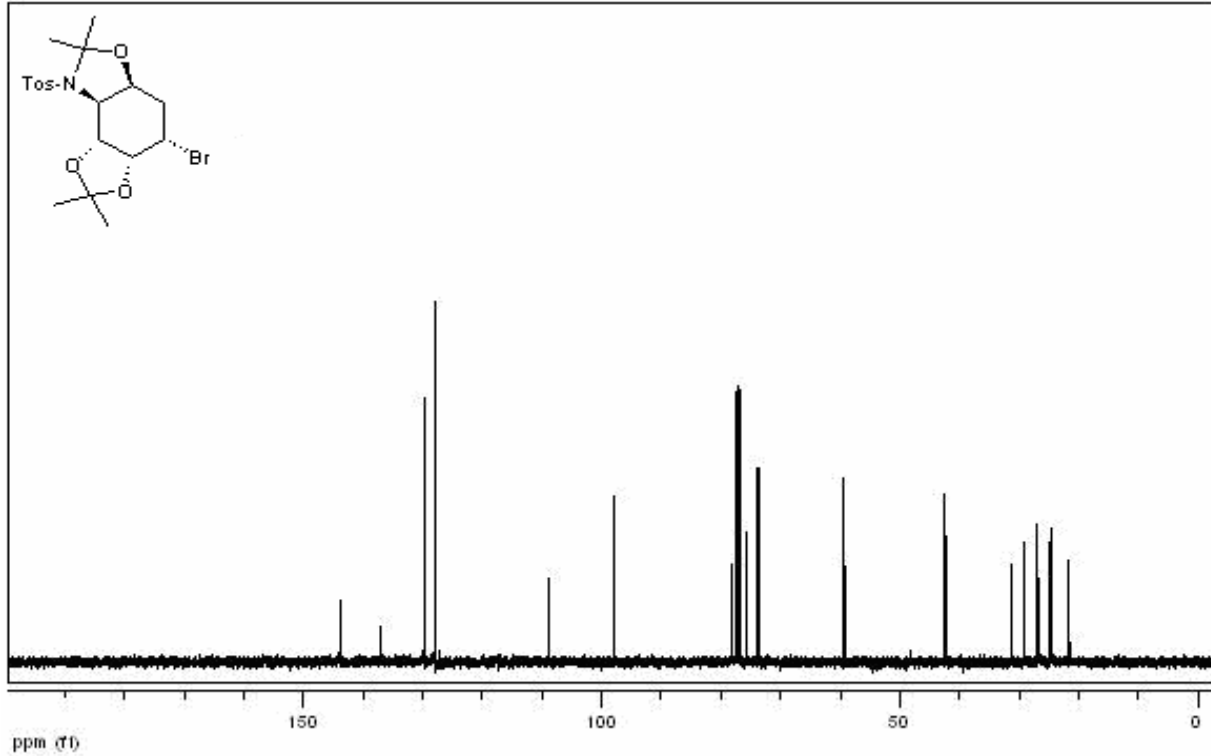
Şekil 3.9'da görülen **17** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak δ= 1.2-1.8 ppm, δ= 2.0-2.6 ppm, δ= 2.6-4.6 ppm ve δ= 7.2-7.8 ppm arasında 4 farklı pik grubu görülmektedir. δ= 1.2-1.8 ppm arasındaki pik grubunda ketal metilenik (-CH₃) protonlar, δ= 2.0-2.6 ppm arasındaki pik grubunda metilenik (-CH₂-, -CH₃) protonları mevcuttur. Bu pik grubunda δ= 2.4 ppm'deki singlet piki, δ= 7.2-7.8 ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline aittir, δ= 2.0-2.6 ppm'deki pikler ise metilenik (-CH₂-) protonlarına aittir. δ= 2.6-4.6 ppm arasındaki pik grubunda azot, oksijen ve brom atomlarının bağlı olduğu -CH- protonları rezonans olmuştur. Tosil grubunun -CH- protonları ise δ= 7.2-7.8 ppm arasında rezonans olmuştur. **17** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:



H₁ protonu ($J= 6.15$), **H₂** protonu ve **H₇** ($J= 6.45$) protonu ile etkileşerek $\delta= 4.38-4.40$ (m, 1H) ppm' de rezonans olmuştur. **H₂** protonu ise **H₁** ve **H₃** ($J= 7.03$) protonu ile etkileşerek $\delta= 4.20- 4.23$ ppm arasında (dd,1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu, **H₂** ve **H₄** ($J= 6.7$) protonu ile etkileşerek $\delta= 4.17-4.19$ ppm arasında (dd, 1H) rezonans olurken, **H₄** protonu, **H₃** ve **H_{5,6}** protonu ($J= 9.6$) ile etkileşerek $\delta= 3.64-3.67$ ppm'de (dt, 1H) rezonans olmuştur. Metilenik **H_{5,6}** protonu ($J= 8.8$), **H₇** protonu ve **H₄** protonu ile etkileşerek $\delta= 2.15-2.20$ ppm'de (AB sistemi, 2H) rezonans olmuştur. **H₇** protonu ise **H₁** ve metilenik protonlarla etkileşerek $\delta= 4.35- 4.37$ (dt, 1H) ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 3.9: 17 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

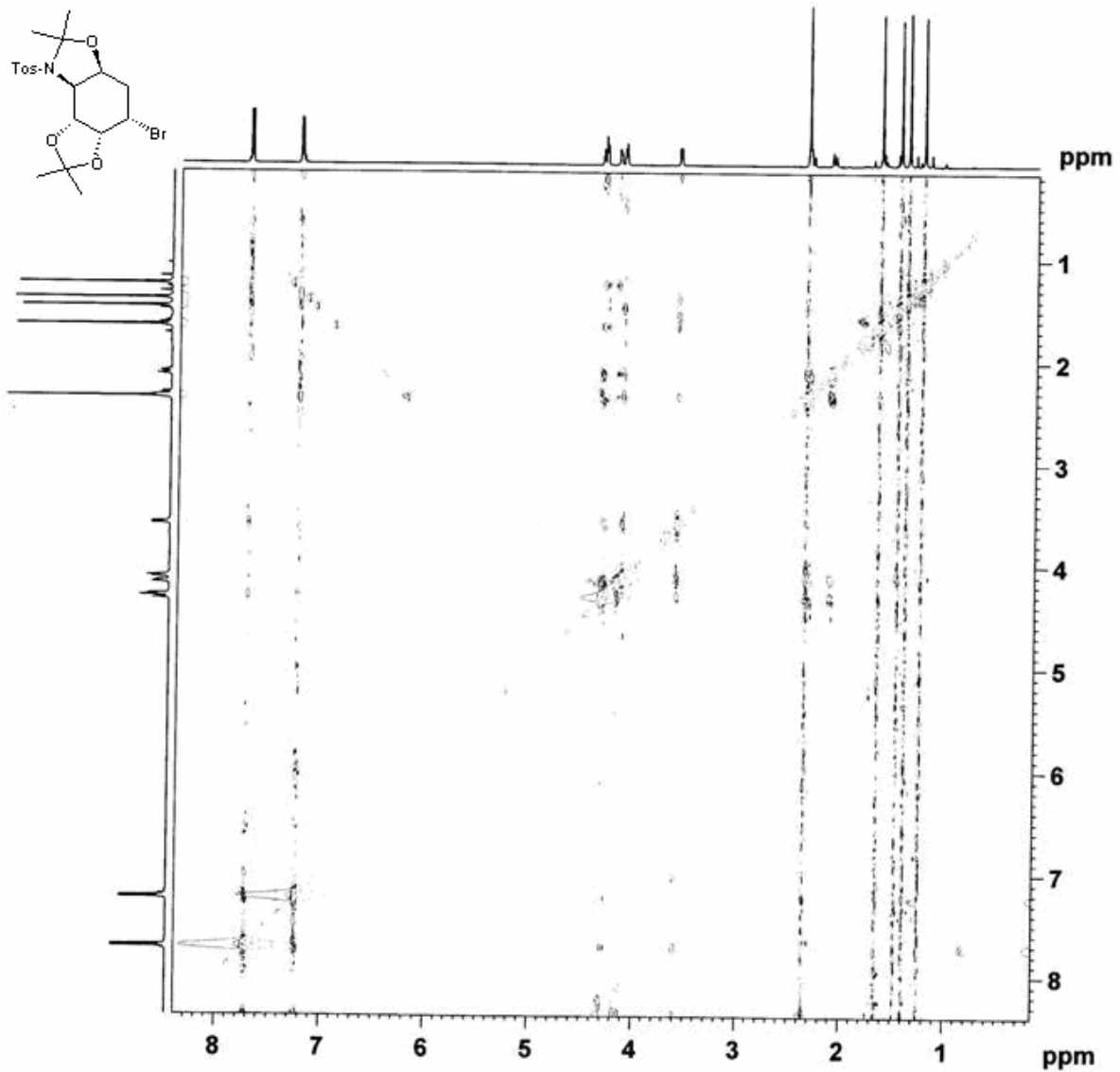


Şekil 3.10: 17 Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 3.10'da 17 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 17 farklı karbon atomu görülmektedir. Metilenik bölgede 6 karbon sinyali görülmektedir. Bu karbonlardan oksijenin bağlı olduğu karbona komşu metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbon $\delta= 31.39$ ppm'de ve tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbon, $\delta= 21.80$ ppm'de, ketal metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonları ise $\delta= 24.88, 25.23, 27.07, 29.27$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Brom atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 42.56$ ppm'de rezonans olurken azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 59.48$ ppm'de, oksijen atomlarının bağlı olduğu karbonlar ise $\delta= 73.95, 75.76, 78.36$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Tosil grubundaki $-\text{CH}-$ karbonları $\delta= 128.14, 129.78$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Ayrıca, tosil grubundaki kuarternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta= 137.20$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuarternar karbon $\delta= 144.12$ ppm'de rezonans olurken, oksijen-azot ketal kuarternar karbonu $\delta= 97.98$ ppm'de, oksijen-oksijen ketal kuarternar karbonu ise $\delta= 109.01$ ppm'de rezonans olmuştur.

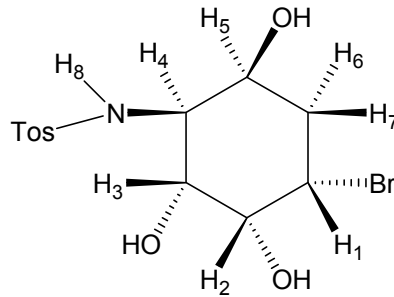
17 molekülündeki grupların stereokimyasını belirlemek amacıyla moleküldeki protonların etkileşme sabitleri incelendiğinde, cis etkileşmenin ve trans etkileşmenin olduğu görülmektedir. Buna göre, moleküldeki H_1 ($J= 6.15$) protonu, H_2 protonu ve H_7 ($J= 6.45$) protonlarının etkileşme sabitleri birbirine çok yakındır. Bu etkileşme değerleri H_1 , H_2 ve H_7 protonlarının birbirine göre cis pozisyonda olduğunu göstermektedir. Moleküldeki H_2 ($J=$

6.15) protonunun etkileşme sabiti ile H₃ (J= 7.03) protonunun etkileşme sabiti birbirinden farklıdır. Bu durum H₂ protonu ile H₃ protonunun trans etkileştiğini göstermektedir. Çünkü protonların cis etkileşme değeri, trans etkileşme değerinden düşüktür. Buna göre, oksijen-oksijen ketal grubu ile brom atomu birbirine göre cis pozisyonda, oksijen ve azotun bağlı olduğu ketal grubu ise trans pozisyondadır. Bu yapıyı NOESY spektrumunda doğrulamaktadır.

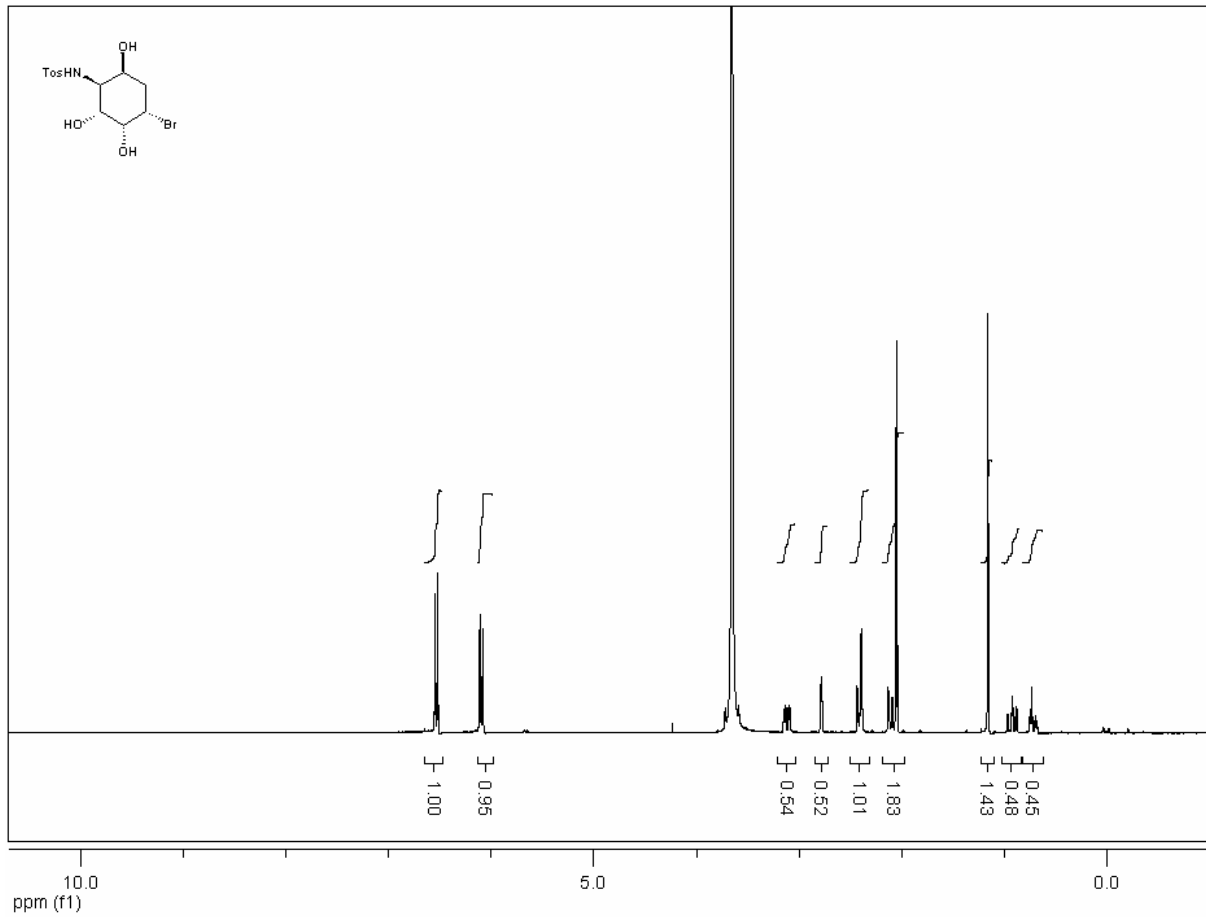


Şekil 3.11: 17 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl₃)

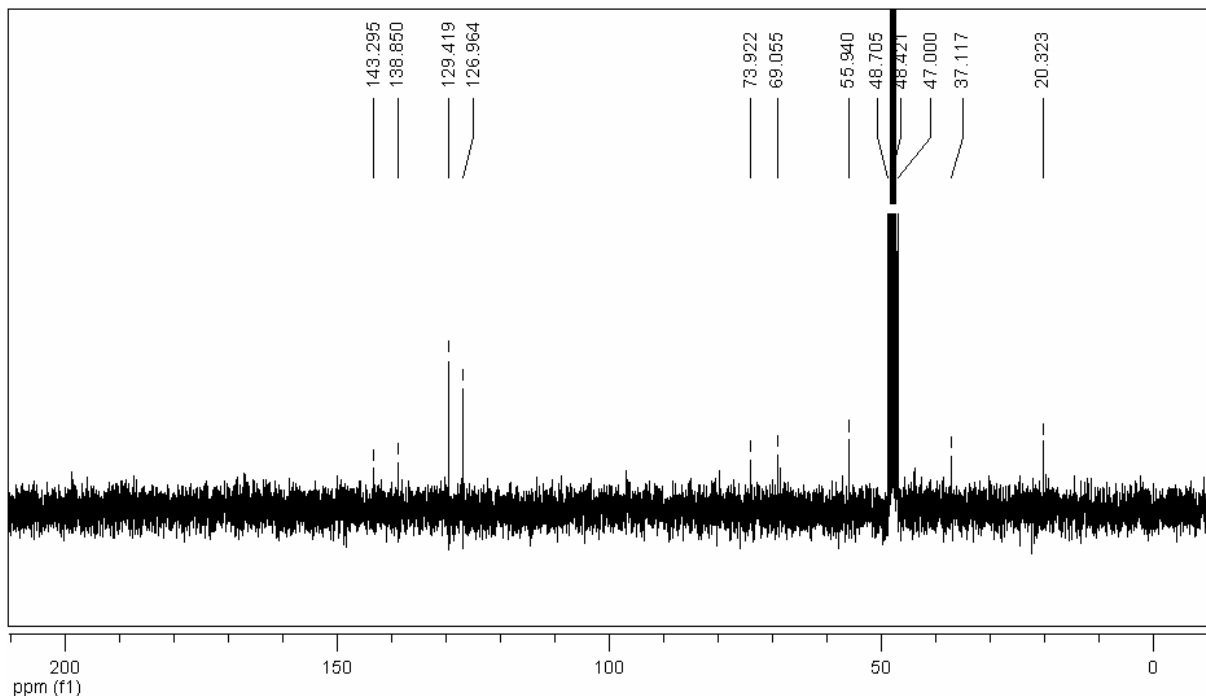
Şekil 3.12'de **17** bileşiğindeki ketal gruplarının hidroliz edilmesi sonucu elde edilen **18** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, yapıyla uyumlu olarak $\delta= 0.5-1.2$ ppm, $\delta= 2.0-2.8$ ppm, $\delta= 3.0-3.8$ ppm ve $\delta= 6.0-6.6$ ppm arasında 4 farklı pik grubu görülmektedir. $\delta= 0.5-1.2$ ppm arasındaki pik grubunda metilenik ($-\text{CH}_2-$) protonlar ile tosil grubuna bağlı metilenik ($-\text{CH}_3$) protonlar mevcuttur. $\delta= 2.0-2.8$ ppm arasındaki bölgede, azot atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonu ile oksijen atomlarının bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonları ve hidroksit grubu protonları rezonans olmuşlardır. $\delta= 3.0-3.8$ ppm arasında ise azota bağlı proton ile brom atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonu rezonans olurken, $\delta= 6.0-6.6$ ppm arasında tosil grubunun $-\text{CH}-$ protonları rezonans olmuştur. **18** bileşiğinde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:



H₁ protonu, **H₂** ($J= 4.40$) ve **H_{6,7}** ($J= 12.88$) protonu ile etkileşerek $\delta= 3.08-3.15$ (dt,1H) ppm' de rezonans olmuş ve **H₂** protonu ile etkileşme sabitinin çok düşük olması, bromun $-\text{OH}$ grubu ile cis olduğunu göstermektedir. **H₂** protonu, **H₁** ve **H₃** ($J= 2.90$) protonu ile etkileşerek $\delta= 2.42-2.43$ ppm arasında (dd,1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu **H₂** ve **H₄** ($J= 12.30$) protonu ile etkileşerek $\delta= 2.08-2.13$ ppm arasında (dd, 1H) rezonans olmuş ve **H₄** protonu, **H₃** ile etkileşerek $\delta= 2.78$ ppm'de (s, 1H) rezonans olurken trans konumdaki **H₅** protonu ile etkileşmemiştir. **H₅** protonu, metilenik protonlar ($J= 10.55$) ile etkileşerek $\delta= 2.39-2.40$ ppm aralığında (t, 1H) ppm'de rezonans olmuştur. Metilenik protonlar ise **H₁** ve **H₅** protonları ile etkileşerek $\delta= 0.87- 0.92$ ppm aralığında (dd, 2H) rezonans olmuştur.



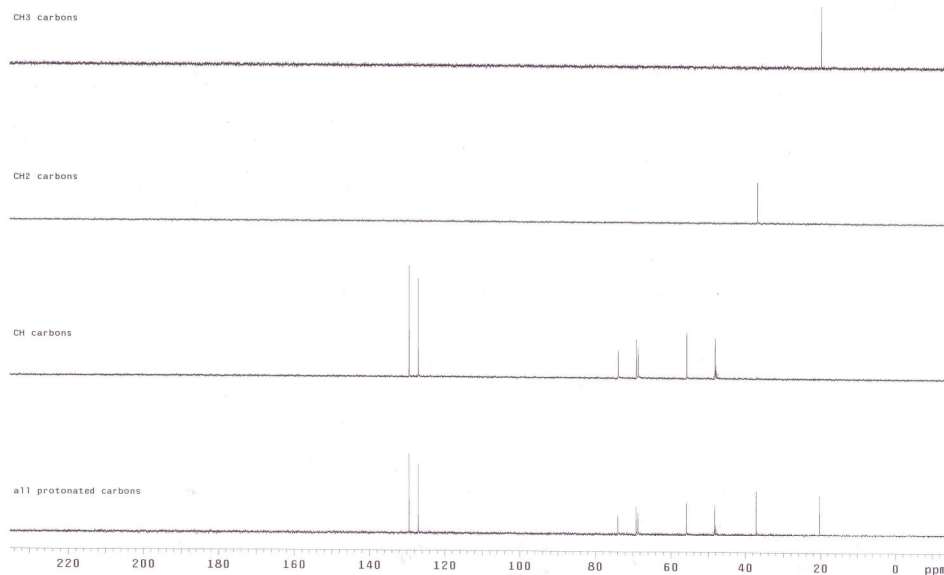
Şekil 3.12: 18 Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CD_3OD)



Şekil 3.13: 18 Bileşiğinin 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CD_3OD)

Şekil 3.13'de **18** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 11 farklı karbon atomu görülmektedir. Bu karbonlardan 6 tanesi, sikloheksan halkasındaki karbonlara, 5 tanesi ise tosil grubundaki karbonlara aittir. Metilenik bölgede 2 karbon sinyali görülmektedir. Bu karbonlardan oksijenin bağlı olduğu karbona komşu metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbon, $\delta = 37.12$ ppm'de ve tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbon, $\delta = 20.32$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Brom atomunun bağlı olduğu karbon $\delta = 48.70$ ppm'de rezonans olurken azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta = 47.00$ ppm'de, metilenik $-\text{CH}_2-$ karbonuna komşu hidroksit grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 55.49$ ppm'de, cis-pozisyondaki hidroksit gruplarının bağlı olduğu karbonlar ise $\delta = 69.06, 73.93$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Tosil grubundaki $-\text{CH}-$ karbonları $\delta = 126.97, 129.43$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Ayrıca, tosil grubundaki kuaternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta = 138.86$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuaternar karbon $\delta = 143.30$ ppm'de rezonans olmuşlardır.

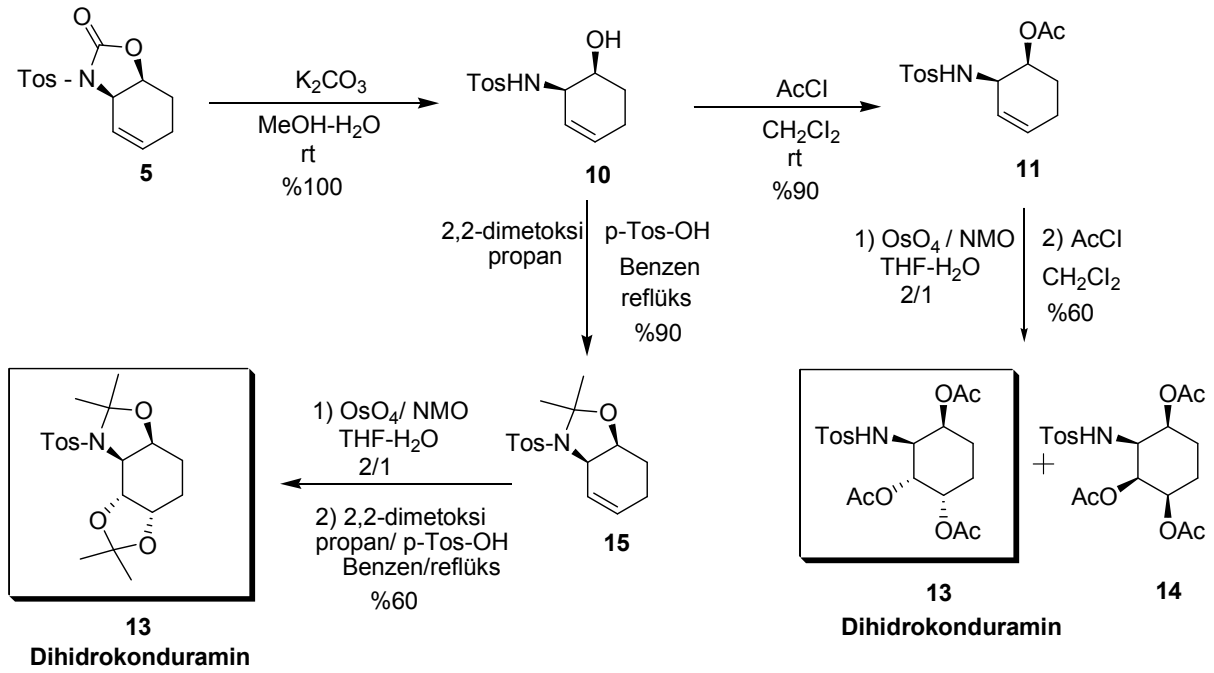
Şekil 3.14'de görülen DEPT spektrumu, **18** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumundaki karbon sayılarını ve kimyasal kayma değerlerini desteklemektedir. DEPT spektrumunda kuaternar karbonlar gözükmemektedir.



Şekil 3.14: **18** Bileşiğinin 300 MHz DEPT spektrumu (CD_3OD)

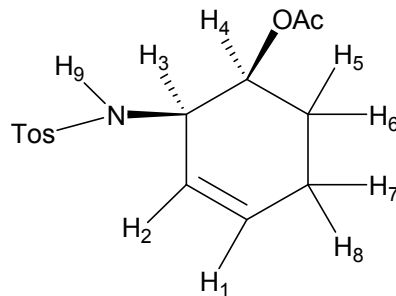
3.8. Dihidrokonduuramin (13)'in sentezi

Dihidrokonduuramin (13)'in sentezi için 5 molekülündeki karbamat halkası, $K_2CO_3 / MeOH-H_2O$ ile açılarak -OH grubu asetatlandırıldı ve 11 molekülü elde edildi. 11 molekülündeki çift bağı oksidasyonu amacıyla, THF- H_2O karışımında NMO(N-metil morfolin oksit) çözülüp üzerine azot atmosferi altında THF'de çözünmüş OsO_4 katıldı. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, 11 molekülü ilave edilerek $-5\text{ }^\circ C$ (tuz-buz)'de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: $NaHSO_3$ + florosil ve su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde selitin bulunduğu bir krozeden süzüldü. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için moleküllerdeki hidroksit grupları CH_2Cl_2 'de, $AcCl$ ile asetatına dönüştürülerek dihidrokonduuramin (13) ve (14) molekülleri sentezlendi ve yapısı 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu ile belirlendi (şema 3.8). Ayrıca, dihidrokonduuramin (13) bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği olarak 15 kullanıldı. Bu amaçla, yukarıdaki yöntem uygulanarak çift bağı oksidasyonu gerçekleştirildi. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım, benzende çözüldü ve 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH katılarak reflüks edildi. Karışım, doymuş Na_2CO_3 çözeltisiyle yıkandı ve $MgSO_4$ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 13 bileşiği tek ürün olarak sentezlendi. Böylece 13 bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği 11'in kullanılması sonucu iki ürün (13 ve 14) oluşurken, çıkış bileşiği olarak 15'in kullanılması sonucu 13 bileşiği stereospesifik tek ürün olarak sentezlendi ve yapısı 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve NOESY spektrumu ile belirlendi (Ek Şekil 23, 24).

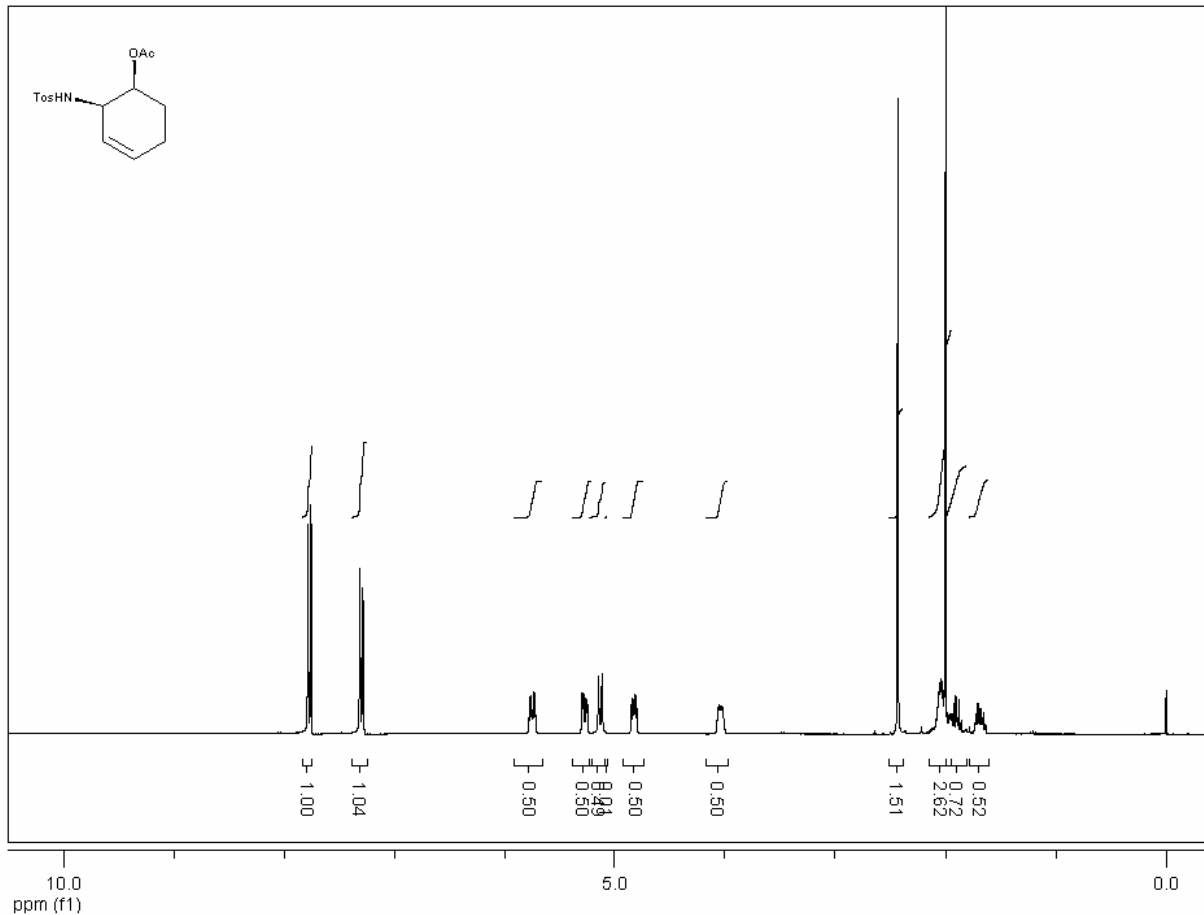


Şema 3.8: Dihidro-konduramin sentez basamağı

Şekil 3.15'de görülen **11** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta = 1.6-2.6$ ppm, $\delta = 4.0-6.0$ ppm ve $7.2-7.8$ ppm arasında yapıyla uyumlu üç farklı pik grubu görülmektedir. $\delta = 2.0$ ppm'deki singlet piki, asetat grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) protonlara, $\delta = 1.6-2.2$ ppm arasındaki pikler metilenik ($-\text{CH}_2-$) protonlara, $\delta = 2.4$ ppm'deki singlet piki ise $\delta = 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline aittir. $\delta = 4.2$ ppm'deki pik azot atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonuna, $\delta = 4.8$ ppm'deki pik, oksijen atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonuna, $\delta = 5.2$ ppm'deki pik azot atomuna bağlı protona aittir. $\delta = 5.2-5.8$ ppm arasında ise molekülde bulunan çift bağ protonları rezonans olmuştur. Tosil grubunun $-\text{CH}-$ protonları ise $\delta = 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olmuştur. **11** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:

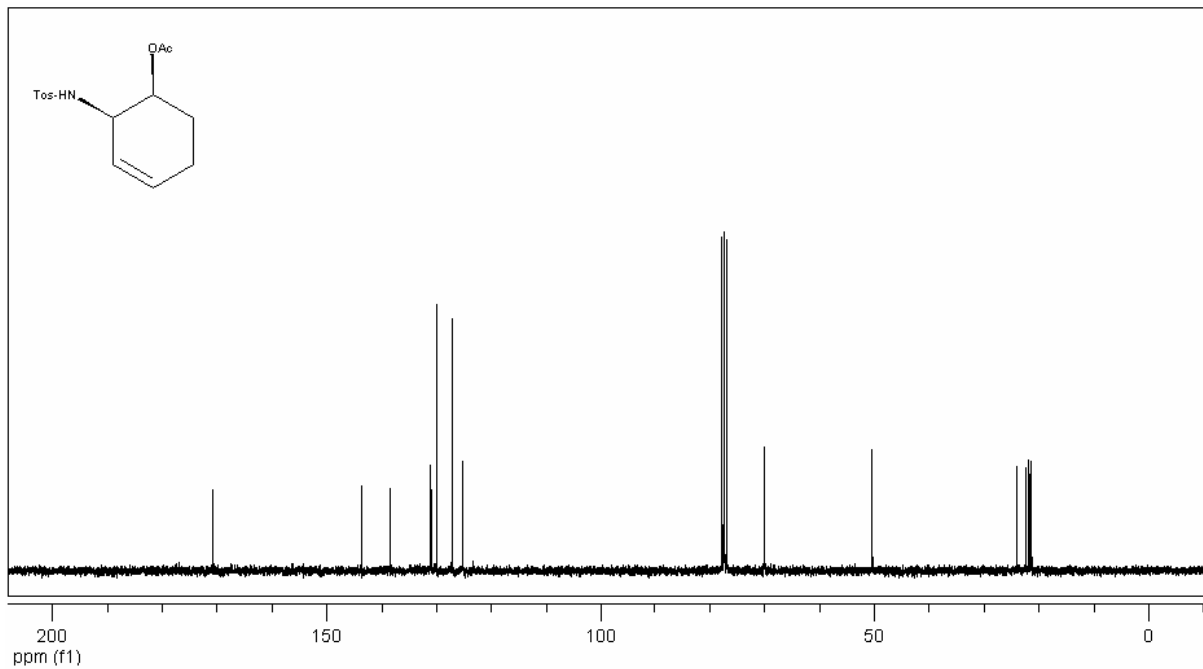


Çift bağ protonlarından **H**₁ protonu, H₂ (J= 8,20) protonu ve H_{7,8} (J= 9,90) protonu ile etkileşerek $\delta= 5.72-5.77$ ppm' de (dt,1H) rezonans olurken, **H**₂ protonu, H₁ protonu ile etkileşerek $\delta= 5.25-5.30$ ppm' de (d, 1H) rezonans olmuştur. **H**₃ protonu H₄ (J= 8,5) protonu ve H₉ protonu (J= 9,0) ile etkileşerek $\delta= 4.01-4.05$ ppm' de (m, 1H) rezonans olurken, **H**₄ protonu H_{5,6} (J= 8,50) protonu ve H₃ protonu ile etkileşerek $\delta= 4.79-4.82$ ppm' de (dt, 1H) rezonans olmuştur. Metilenik protonlar **H**_{5,6}, H₄ ve H_{7,8} (J= 12,00) protonu ile etkileşerek $\delta= 2.00-2.07$ ppm' de (m, 2H) rezonans olmuştur. **H**_{7,8} protonu ise çift bağ protonlarından H₁ protonu ve metilenik protonlar H_{5,6} ile etkileşerek $\delta= 1.65-1.99$ ppm aralığında (m, 2H) rezonans olmuştur.



Şekil 3.15: 11 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

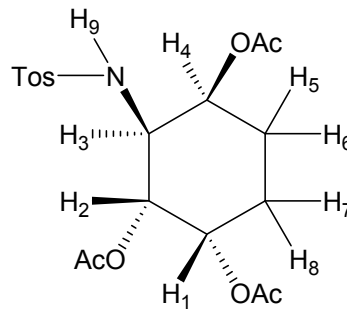
Şekil 3.16'da **11** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 13 farklı karbon görülmektedir. Metilenik bölgedeki 4 karbon pikinden çift bağ karbonuna komşu metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbon $\delta= 21.34$ ppm'de, oksijenin bağlı olduğu karbona komşu diğer metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbon $\delta= 23.99$ ppm'de ve tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbon ise $\delta= 22.41$ ppm'de rezonans olurken, asetat metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonu ise $\delta= 21.78$ ppm'de rezonans olmuştur. Azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 50.36$ ppm'de rezonans olurken, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon ise $\delta= 70.00$ ppm'de rezonans olmuştur. Moleküldeki çift bağ karbonlarından metilenik karbona komşu olan karbon $\delta= 125.16$ ppm'de, azot atomunun bağlı olduğu karbona komşu çift bağ karbonu $\delta= 131.04$ ppm'de rezonans olurken, tosil grubundaki $-\text{CH}-$ karbonları $\delta= 127.15-129.99$ ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca, tosil grubundaki kuaternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta= 138.36$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuaternar karbon $\delta= 143.70$ ppm'de rezonans olurken, asetat kuaternar karbonu ise $\delta= 170.81$ ppm'de rezonans olmuştur.



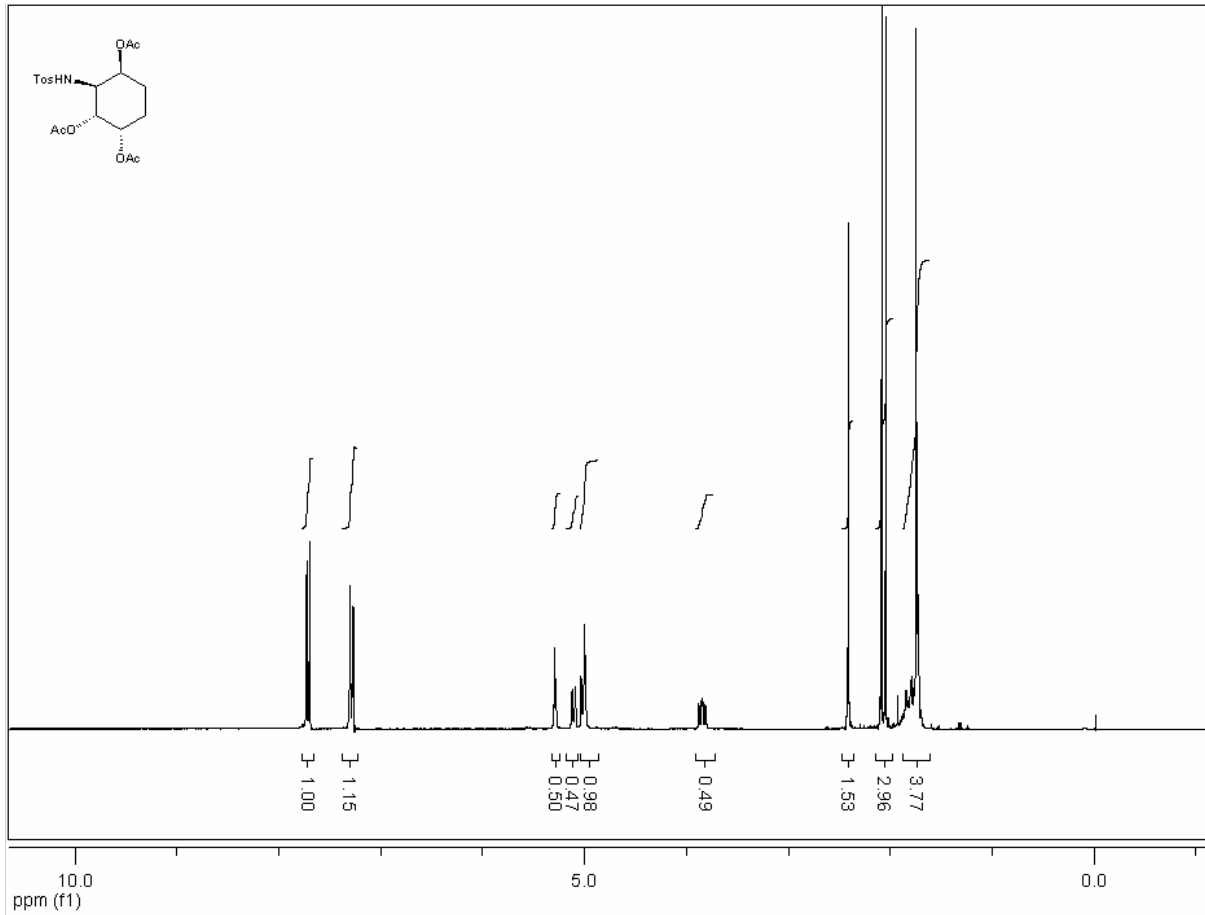
Şekil 3.16: **11** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 3.17'de görülen **13** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\delta= 1.6-2.6$ ppm, $\delta= 3.8-4.0$ ppm, $\delta= 4.8-5.4$ ppm ve $\delta= 7.2-7.8$ ppm arasında yapıyla uyumlu 4 farklı pik grubu görülmektedir. $\delta= 1.6-2.2$ ppm'deki singlet pikleri, üç asetat grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) protonlara, $\delta= 1.6-2.0$ ppm arasındaki pikler metilenik ($-\text{CH}_2-$) protonlara, $\delta= 2.4$ ppm'deki singlet piki ise

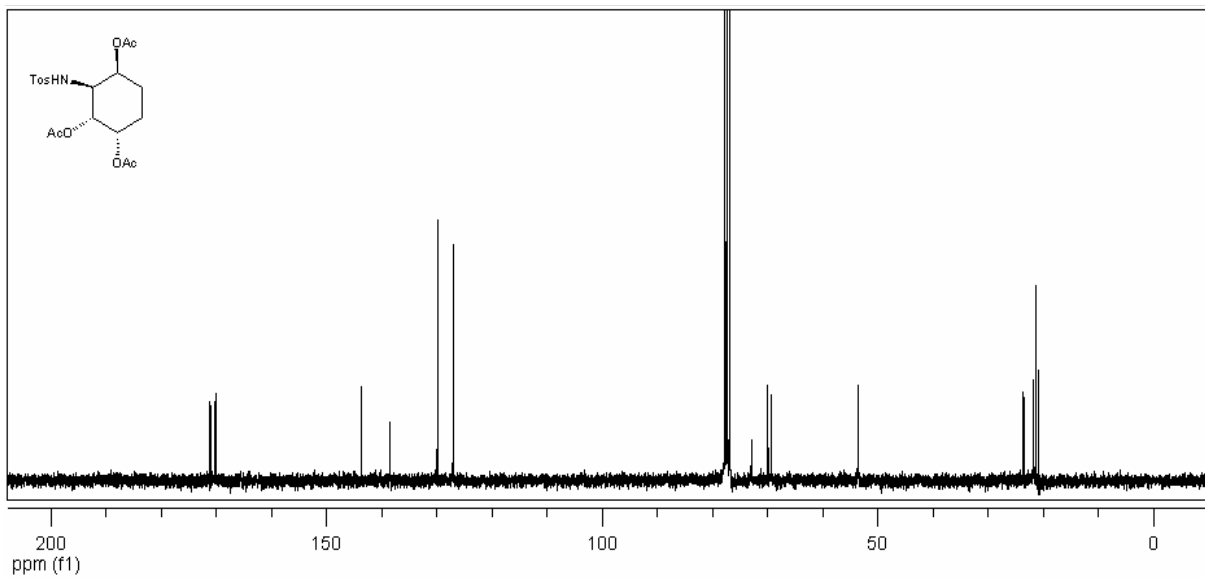
$\delta = 7,2-7,8$ ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline aittir. $\delta = 3,8-4,0$ ppm' deki pik azot atomunun bağlı olduğu -CH- protonuna, $\delta = 4,8-5,4$ ppm'deki pikler ise, oksijen atomlarının bağlı olduğu -CH- protonlarına ve $\delta = 5,2$ ppm'deki pik azot atomuna bağlı protona aittir. Tosil grubunun -CH- protonları ise $\delta = 7,2-7,8$ ppm arasında rezonans olmuştur. **13** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:



H₁ protonu, H₂ (J= 3.22) protonu ve H_{7,8} (J= 5.8, 2.6) protonu ile etkileşerek $\delta = 5.28-5.29$ ppm'de (dt,1H) rezonans olurken, **H₂** protonu, H₁ ve H₃ (J= 10.83) protonu ile etkileşerek $\delta = 4.98-5.02$ ppm arasında (dd,1H) rezonans olmuştur. **H₃** protonu, H₂, H₄ (J= 2.93) ve H₉ (J= 9.80) protonları ile etkileşerek $\delta = 3.80-3.84$ ppm arasında (ddd, 1H) rezonans olurken, **H₄** protonu H₃ ve H_{5,6} (J= 10.53) protonu ile $\delta = 4.99-5.03$ ppm'de (dt, 1H) rezonans olmuştur. **H₉** protonu ise H₃ protonu ile etkileşerek $\delta = 5.09-5.12$ ppm'de (d, 1H) rezonans olmuştur. Metilenik **H_{5,6}** protonu H₄ protonu ve H_{7,8} (J= 12.3) protonu ile etkileşerek $\delta = 1.76-1.80$ ppm'de (m, 2H) rezonans olmuştur. **H_{7,8}** protonu ise H₁ ve metilenik protonlarla etkileşerek $\delta = 1.82-1.92$ ppm'de (m, 2H) rezonans olmuştur.



Şekil 3.17: 13 Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

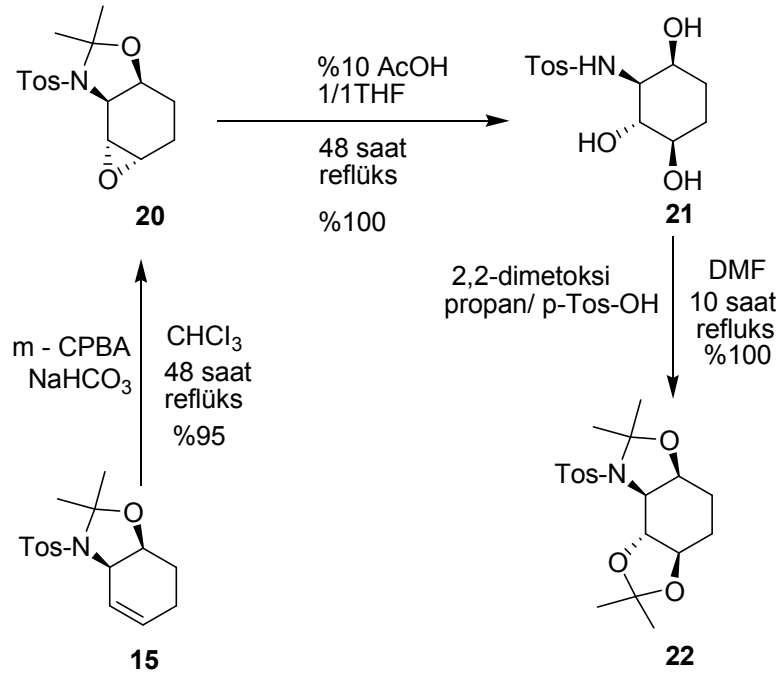


Şekil 3.18: 13 Bileşiğinin 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

Şekil 3.18'de **13** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 16 farklı karbon piki görülmektedir. Metilenik bölgede $\delta= 23.58, 23.47, 21.74, 21.28, 20.76$ ppm'de metilenik $-\text{CH}_2-$ karbonları ile asetat grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonlar ve tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbon rezonans olmuştur. Azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 53.55$ ppm'de, rezonans olurken, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon atomları ise $\delta= 72.86, 69.93, 69.26$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Tosil grubundaki $-\text{CH}-$ karbonları $\delta= 127.04-129.90$ ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca, tosil grubundaki kuaternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta= 138.56$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuaternar karbon $\delta= 143.77$ ppm'de rezonans olurken, asetat kuaternar karbonları ise $\delta= 170.03, 170.27, 171.13$ ppm'de rezonans olmuşlardır.

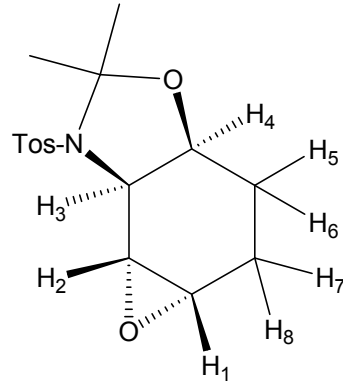
3.9. Dihidrokonduuramin (**21**)'in sentezi

Dihidrokonduuramin'in (**21**) sentezi için **15** molekülü CHCl_3 'da çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiliye, m-CPBA/ Na_2HPO_4 katıldı ve CHCl_3 'un kaynama sıcaklığında 2 gün reflüks edildi. Saflaştırma işleminden sonra alınan ^1H -NMR spektrumu sonucuna göre yüksek verimle tek ürün olarak **20** molekülü sentezlendi. **20** molekülünde bulunan ketal gubu ve epoksit gubu, %10 AcOH ile THF de hidroliz edilerek dihidrokonduuramin (**21**) molekülü tek ürün olarak yüksek verimle sentezlendi. Yapısı, ^1H -NMR ve APT spektrumu ile belirlendi. Molekülde bulunan grupların stereokimyasını belirlemek amacıyla, **21** molekülü, DMF'de çözüldü ve hidroksit grupları 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH ile ketaline dönüştürülerek **22** molekülü sentezlendi. Yapısı ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve NOESY spektrumu ile belirlendi (şema 3.9).

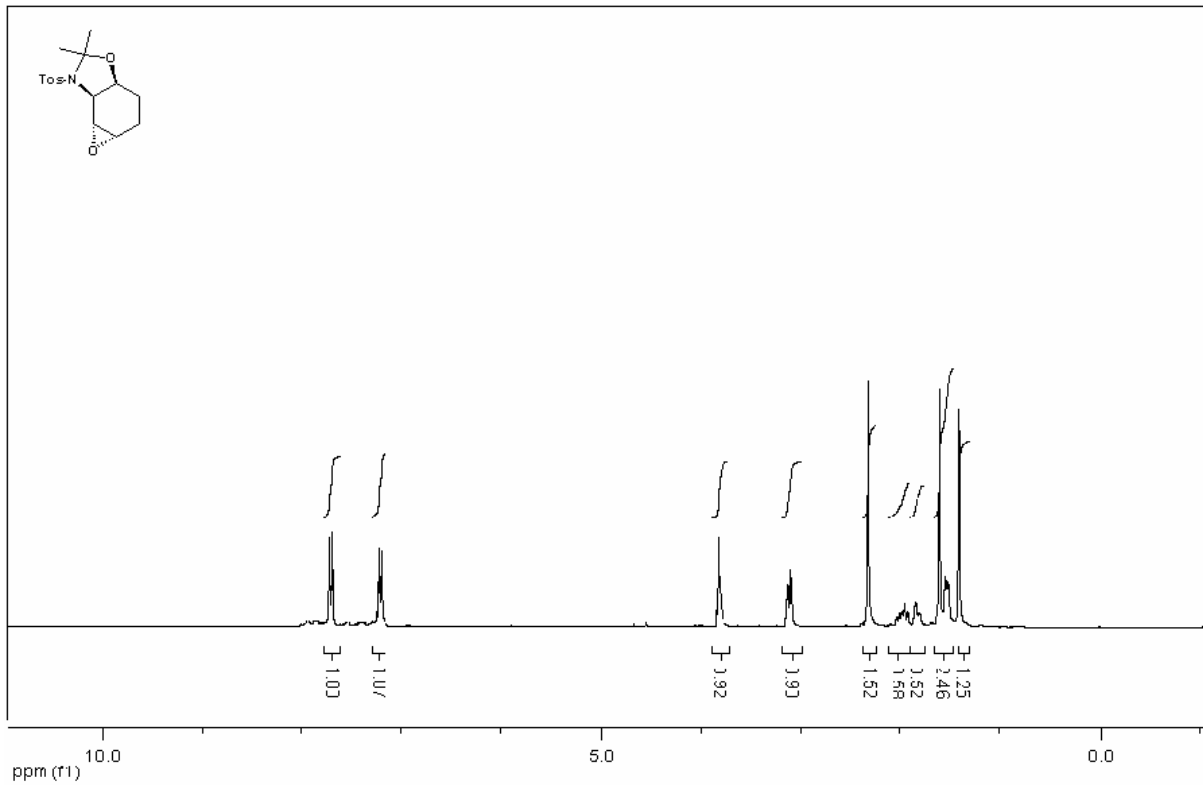


Şema 3.9: Dihidroconduramin sentez basamağı

Şekil 3.19'da görülen **20** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yapıyla uyumlu olarak $\delta = 1.4-2.4$ ppm, $\delta = 3.0-4.0$ ppm ve $\delta = 7.2-7.8$ ppm arasında üç farklı pik grubu görülmektedir. $\delta = 1.4-2.4$ ppm, arasındaki pik grubunda metilenik ($-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_3$) protonlar mevcuttur. Bu gruptaki piklerden $\delta = 2.2-2.4$ ppm'deki singlet piki, $\delta = 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline, $\delta = 1.4-1.8$ ppm'deki singlet pikleri ketal metilenik ($-\text{CH}_3$) protonlara, $\delta = 1.4-2.2$ ppm'deki pikler ise metilenik ($-\text{CH}_2-$) protonlara aittir. $\delta = 3.0-4.0$ ppm' deki piklerden $\delta = 3.0-3.2$ ppm'deki pik, epoksit oksijenininin bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonlarına, $\delta = 3.8-4.0$ ppm'deki pik ise azot ve oksijen atomlarınının bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonlarına aittir. Tosil grubunun $-\text{CH}-$ protonları ise $\delta = 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olmuştur. **20** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri şu şekildedir:

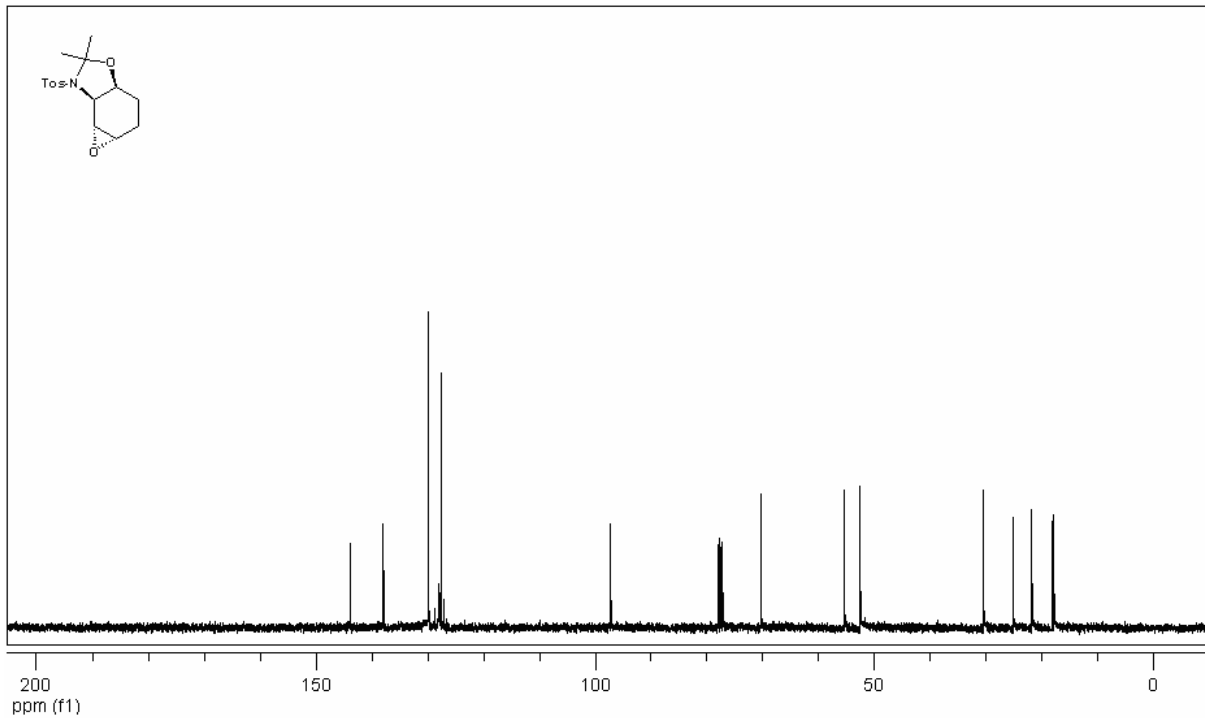


H₁ protonu, **H₂** ($J= 3.81$) ve **H_{7,8}** ($J= 14.06$) protonu ile etkileşerek $\delta= 3.18-3.19$ (dd,1H) ppm' de rezonans olmuş ve **H₂** protonu sadece **H₁** ile etkileşerek $\delta= 3.19-3.23$ ppm arasında (d,1H) rezonans olmuştur. **H₃** ve **H₄** protonları diğer protonlar ile etkileşmeyip $\delta= 3.90$ ppm' de (s, 2H) rezonans olmuştur. **H_{5,6}** protonları, **H_{7,8}** ($J= 7.91$) protonları ile etkileşerek $\delta= 1.60-1.65$ ppm'de (t, 2H) rezonans olmuştur. Metilenik proton **H_{7,8}**, **H_{5,6}** ve **H₁** protonu ile etkileşerek $\delta= 1.89-2.06$ (dt, 2H) ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 3.19: 20 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

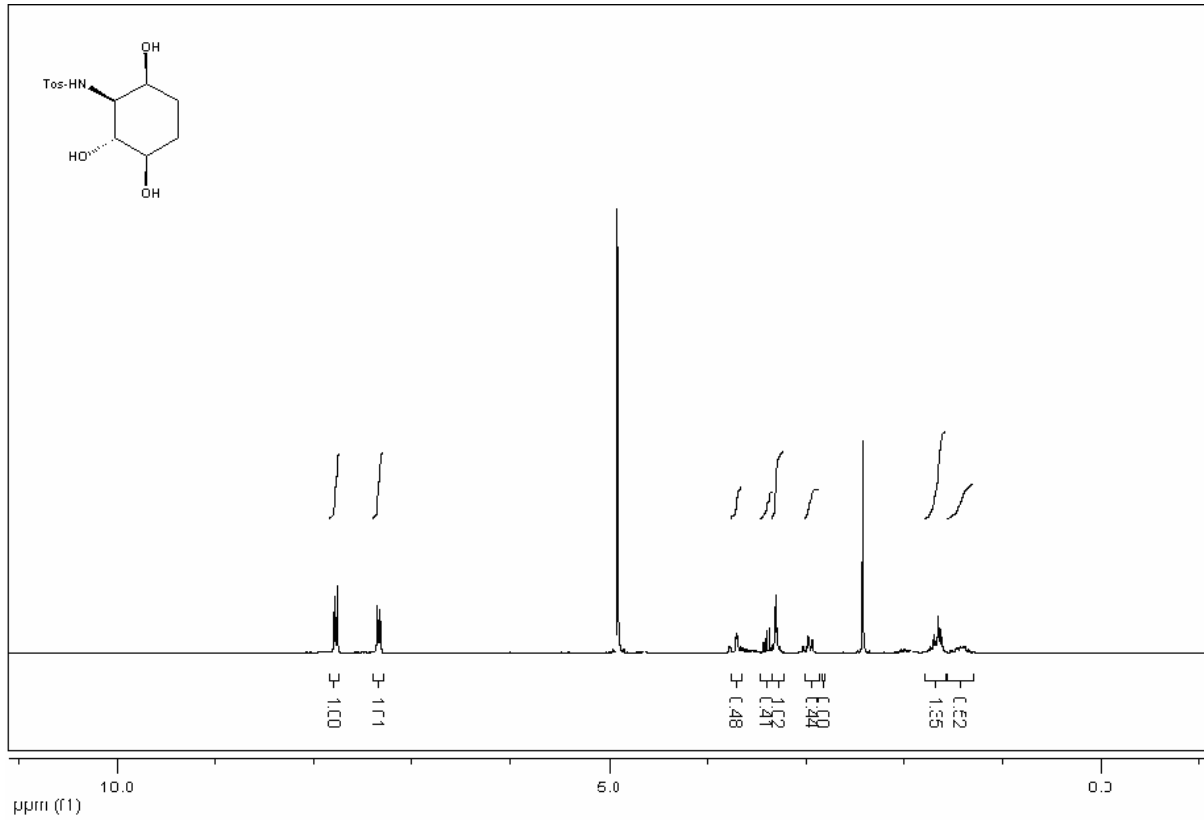
Şekil 3.20'de, **20** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 14 farklı karbon sinyali görülmektedir. Metilenik bölgede 5 karbon sinyalinden $\delta= 21.69, 18.11, 17.76$ ppm'de rezonans olanlar ketal metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonları ve tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonudur, $\delta= 30.37, 25.05$ ppm'de ise metileni ($-\text{CH}_2-$) karbonları rezonans olmuşlardır. Azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 52.40$ ppm'de, rezonans olurken, oksijen atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 70.12$ ppm'de rezonans olmuştur. Moleküldeki epoksit karbonları $\delta= 55.23, 52.53$ ppm'de rezonans olurken, tosil grubundaki $-\text{CH}-$ karbonları $\delta= 127.66-129.75$ ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca, tosil grubundaki kuaternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta= 137.94$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuaternar karbon $\delta= 143.85$ ppm'de rezonans olurken, ketal kuaternar karbonu $\delta= 97.27$ ppm'de rezonans olmuştur.



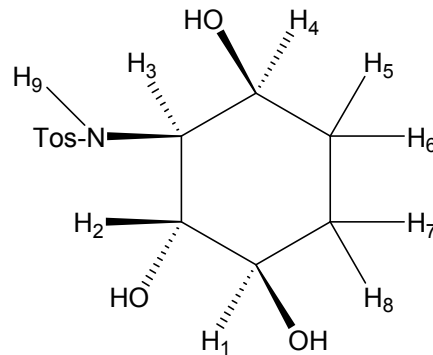
Şekil 3.20: **20** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 3.21'de görülen **21** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\delta= 1.2-2.6$ ppm, $\delta= 2.8-3.8$ ppm ve $\delta= 7.2-7.8$ ppm arasında yapıyla uyumlu 3 farklı pik grubu görülmektedir. $\delta= 1.2-1.8$ ppm'deki multiplet pikleri metilenik ($-\text{CH}_2-$) protonlara, $\delta=2.4$ ppm'deki singlet pik, $\delta= 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olan tosil grubunun metiline aittir. $\delta= 2.8-3.0$ ppm'de azot atomunun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonu, $\delta= 3.2-3.4$ ppm arasında, iki hidroksit grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}-$ protonları ile azot atomuna bağlı olan proton rezonans olmuştur. $\delta= 3.6-3.8$ ppm

arasında ise üçüncü hidroksit grubunun bağlı olduğu -CH- protonu rezonans olmuştur. Hidroksit gruplarının protonları, CD₃OD protonları ile aynı yerde rezonans olmuştur. Tosil grubunun -CH- protonları ise $\delta = 7.2-7.8$ ppm arasında rezonans olmuştur. **21** molekülünde bulunan protonların birbiriyle etkileşme sabitleri ile kimyasal kayma değerleri aşağıdaki şekildedir:

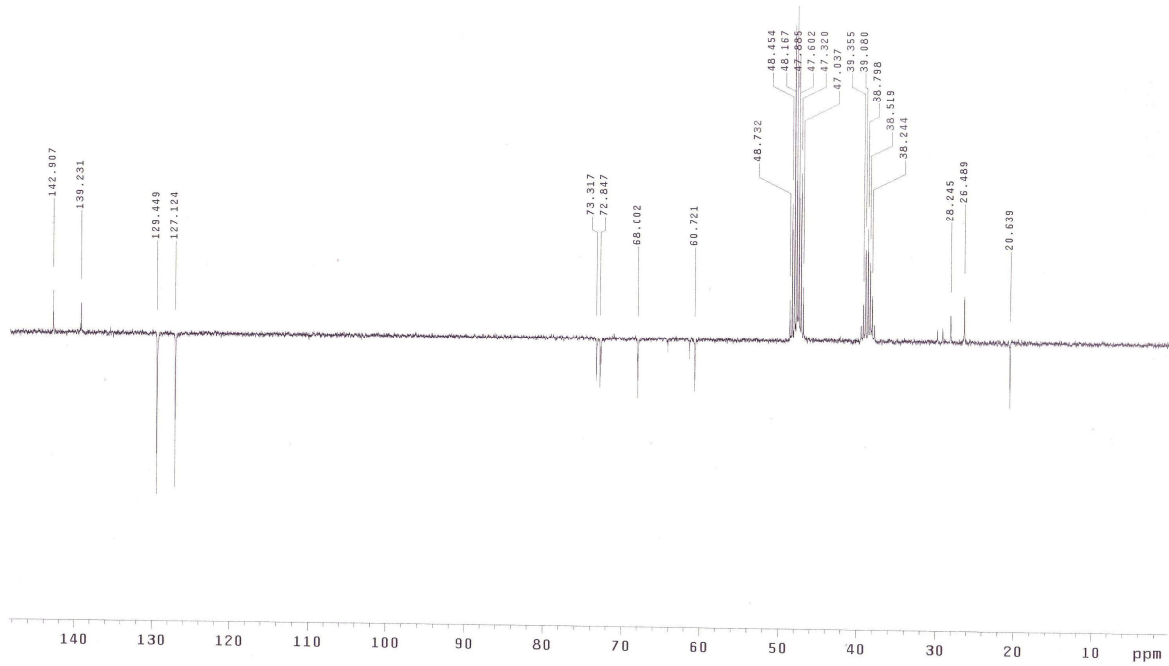


Şekil 3.21: **21** Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD)



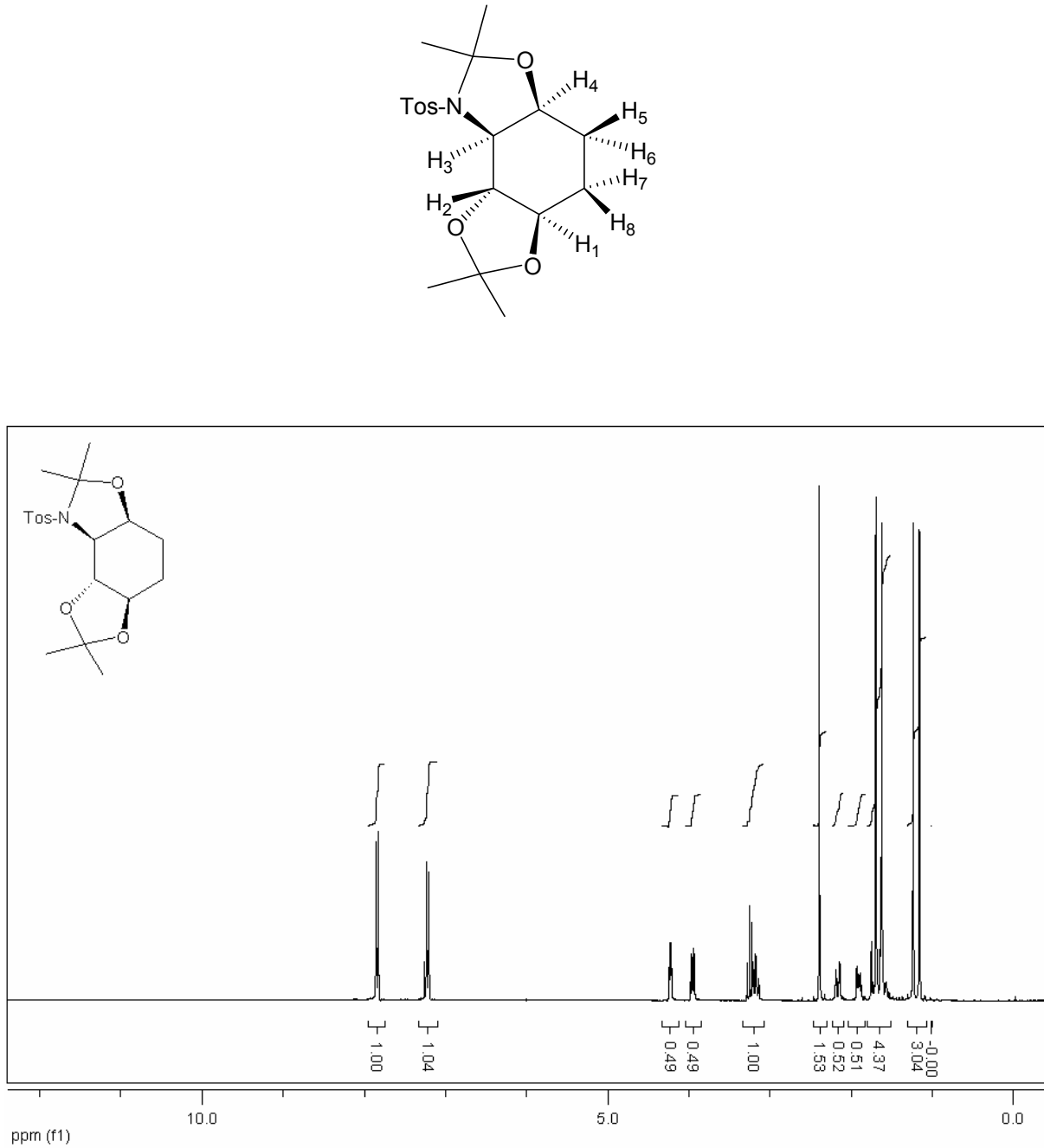
H₁ protonu, H₂ ($J = 11.4$) ve H_{7,8} protonu ($J = 10.84$) ile etkileşerek $\delta = 3.62-3.76$ (dt, 1H) ppm' de rezonans olurken **H**₂ protonu, H₁ ve H₃ ($J = 2.93$) protonu ile etkileşerek $\delta = 3.29-3.31$ ppm

arasında (dd, 1H) rezonans olmuştur. **H**₃ protonu, H₂ ve H₄ (J= 2.63) protonu ile etkileşerek $\delta= 2.93-2.94$ ppm arasında (dd, 1H) rezonans olurken, **H**₄ protonu, H₃ ve H_{5,6} (J=9.08) protonu ile $\delta= 3.30-3.31$ ppm'de (dt, 1H) rezonans olmuştur. Metilenik **H**_{5,6} protonları, H₄ protonu ve H_{7,8} (J= 11,42) protonları ile etkileşerek $\delta= 1.61-1.67$ ppm'de (m, 2H) rezonans olmuştur. **H**_{7,8} protonu ise H₁ ve H_{5,6} metilenik (-CH₂-) protonlarla etkileşerek $\delta= 1.36-1.45$ ppm' de (m, 2H) rezonans olmuştur.



Şekil 3.22: **21** Bileşiğinin 300 MHz APT spektrumu (CD₃OD+DMSO)

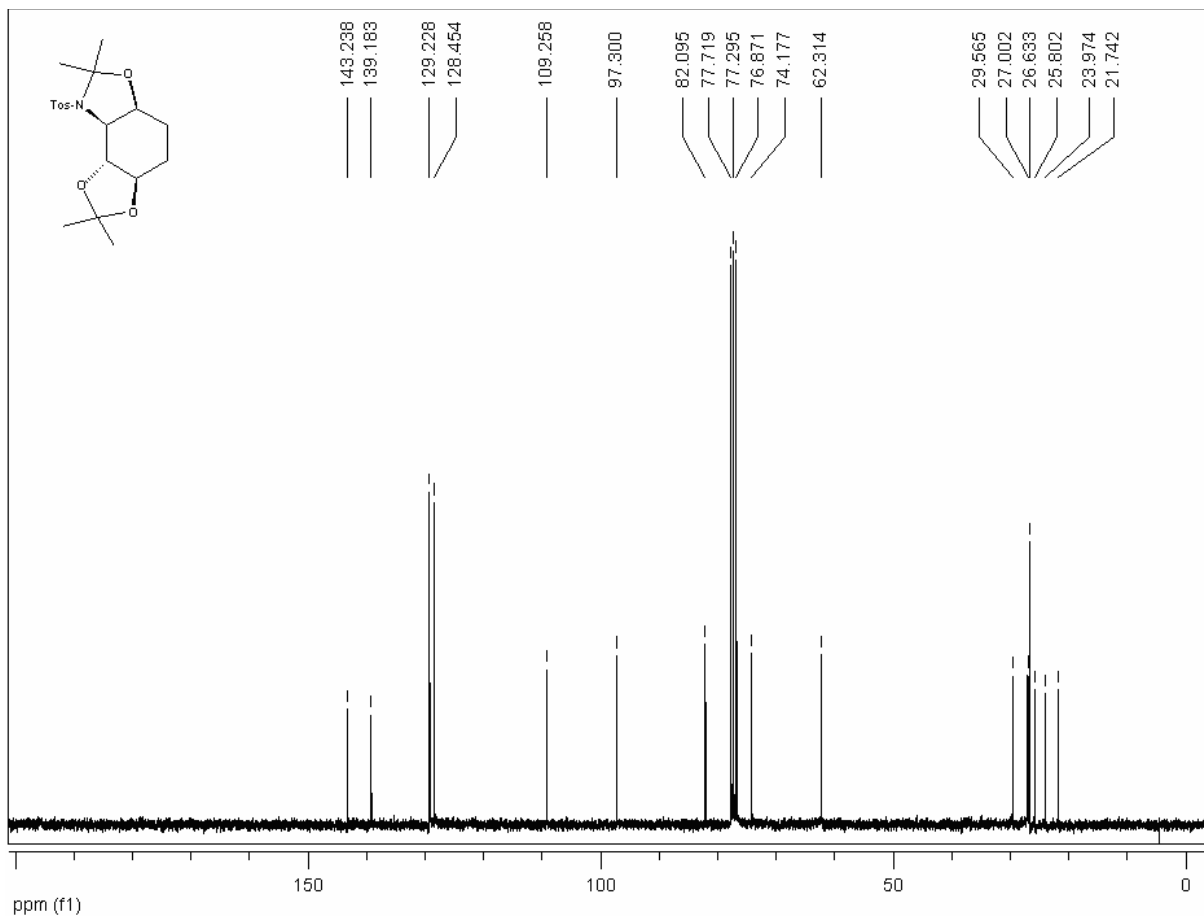
Şekil 3.22'de **21** bileşiğinin APT spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 11 farklı karbon piki görülmektedir. APT spektrumunda -CH₃ ve -CH- karbonları aşağı, -CH₂- ve kuarternar karbonları is yukarı alanda rezonans olurlar. Metilenik bölgede, $\delta= 28.24, 26.48$, ppm'de iki -CH₂- metilenik karbon, ve $\delta= 20.63$ ppm'de tosil grubundaki metilenik (-CH₃) karbon rezonans olmuştur. Azot atomunun bağlı olduğu -CH- karbonu $\delta= 60.72$ ppm'de rezonans olurken, azot atomuyla cis pozisyonda olan hidroksit grubunun bağlı olduğu -CH- karbonu $\delta= 68.00$ ppm'de rezonans olmuştur. Trans pozisyondaki hidroksit gruplarının bağlı olduğu karbonlar ise $\delta= 73.31-72.84$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Tosil grubundaki -CH- karbonları $\delta= 129.44-127.12$ ppm'de rezonans olurken, tosil grubundaki kuarternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta= 139.23$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuarternar karbon ise $\delta= 142.90$ ppm'de rezonans olmuşlardır.



Şekil 3.23: 22 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 3.23'de 22 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda, H₁ protonu, H₂ (J= 8.78) ve H_{7,8} (J= 11.71) protonları ile etkileşerek J= 3.21-3.28 ppm'de (1H, dt) rezonans olurken, H₂ protonu, H₁ ve H₃ (J= 8.78) protonları ile etkileşerek J= 3.93-3.97 ppm'de (1H, dd) rezonans olmuştur. H₃ protonu H₂ ve H₄ (J= 2.92) protonları ile etkileşerek J= 4.21-4.24 ppm'de (1H, dd) rezonans olurken, H₄ protonu H₃ ve H_{5,6} (J= 9.37) protonları ile etkileşerek J= 3.14-3.20 ppm'de (1H, dt) rezonans olmuştur. Metilenik protonlardan H_{5,6} protonları, H₄ ve H_{7,8} (J=

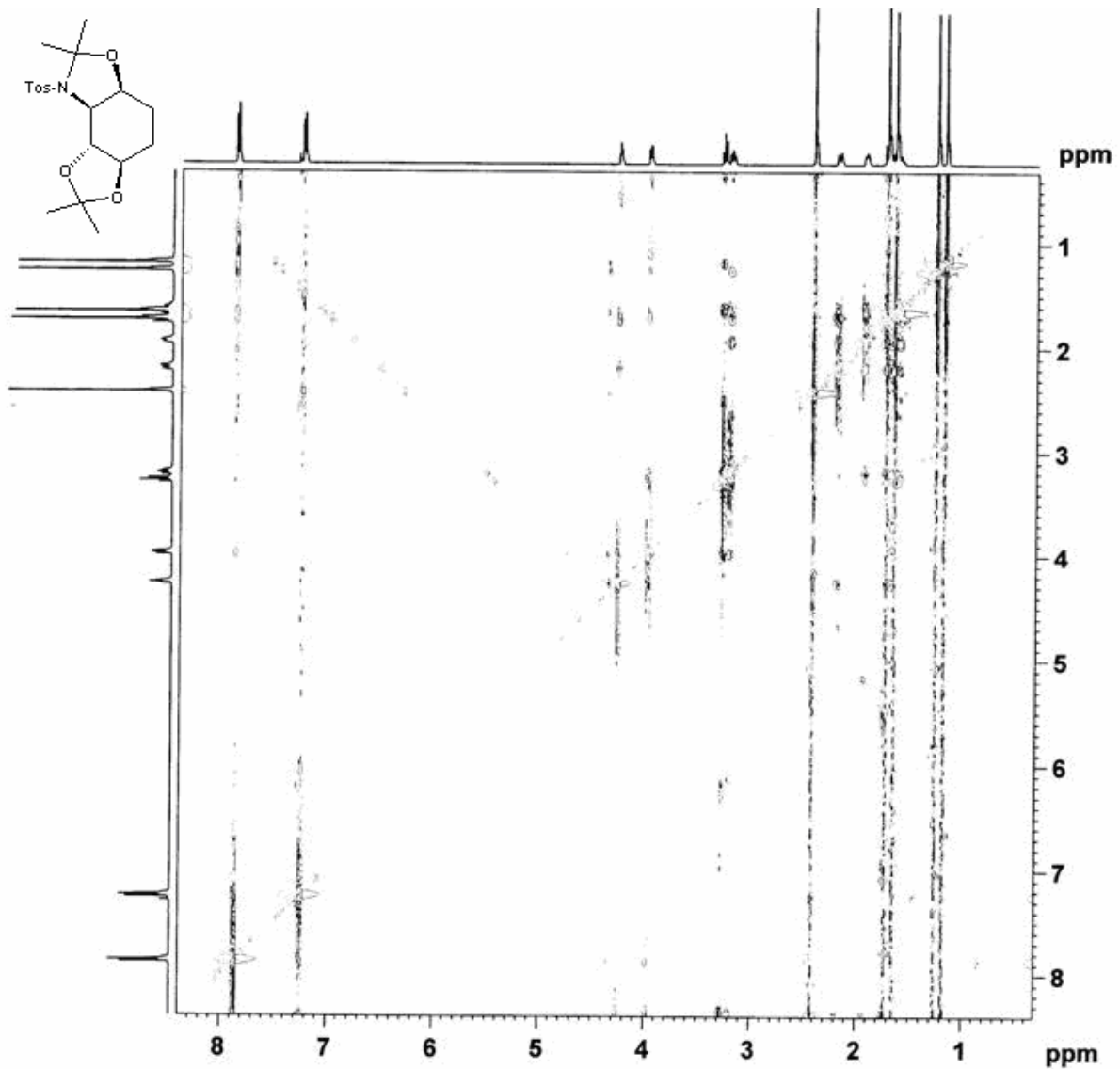
9.95) protonları ile etkileşmiş, diğer metilenik $H_{7,8}$ ($J= 11.71$) protonlar ise H_1 ve $H_{5,6}$ protonları ile etkileşerek $J= 1.60-2.18$ ppm'de (4H, m) rezonans olmuştur. **22** molekülünde bulunan protonların etkileşme sabitleri incelendiğinde, molekülde hem cis etkileşmeler hem de trans etkileşmeler söz konusudur. Bu değerlere göre, H_1 ($J= 8.78$) protonu, H_2 protonu ile H_2 protonu da H_3 ($J= 8.78$) protonu ile trans, H_3 ($J= 2.92$) protonu H_4 protonu ile cis etkileşmiştir. Bu durumda moleküldeki H_2 protonu, H_3 ve H_1 protonlarına göre trans pozisyonundadır. Moleküldeki grupların stereokimyasının doğruluğunu **NOESY** spektrumu da desteklemektedir.



Şekil 3.24: **22** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 3.24'de **22** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak 17 farklı karbon atomu görülmektedir. Metilenik bölgede 7 karbon sinyali görülmektedir. Bu karbon sinyalleri, metilenik ($-\text{CH}_2-$) karbonlarına, tosil grubundaki metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonuna ve ketal metilenik ($-\text{CH}_3$) karbonlarına aittir. Bunlar sırasıyla $\delta= 21.74, 23.97, 25.80, 26.63, 27.00$ ve 29.56 ppm'de rezonans olmuşlardır. Azot atomunun bağlı olduğu karbon $\delta= 62.31$ ppm'de

rezonans olurken, oksijen atomlarının bağlı olduğu karbonlar ise $\delta = 74.17, 76.87, 82.09$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Tosil grubundaki -CH- karbonları $\delta = 128.45, 129.22$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Ayrıca, tosil grubundaki kuarternar karbonlardan kükürtün bağlı olduğu karbon $\delta = 139.18$ ppm'de, metil grubunun bağlı olduğu kuarternar karbon $\delta = 143.18$ ppm'de rezonans olurken, oksijen-azot ketal kuarternar karbonu $\delta = 97.30$ ppm'de, oksijen-oksijen ketal kuarternar karbonu ise $\delta = 109.25$ ppm'de rezonans olmuştur.



Şekil 3.25: 22 Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu ($CDCl_3$)

BÖLÜM 4. BULGULAR

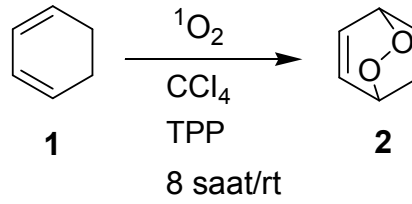
4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

- Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH
- Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı.
- ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.
- Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi. Çözücülerin tamamı reaksiyon öncesinde yüksek düzeyde saflaştırıldı (FURNISS, 1989, PERRIN, 1982).
- Moleküllerin erime noktası tayininde BI-9100 marka cihaz kullanıldı.

4.2. Deneysel Çalışmalar

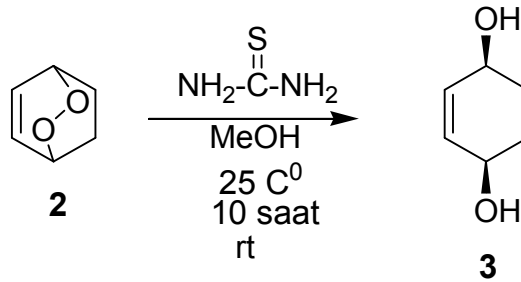
4.2.1. 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en'in (2) Sentezi

2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en'in (2) sentezi için çıkış bileşiği olarak 1,3-siklohezadien(1) kullanıldı. Bu amaçla 5 g (62,5 mmol) 1,3-siklohezadien 100 ml'lik iki boyunlu bir balona alınarak 100 ml CCl_4 'de çözüldü. Bu çözeltiliye 10 mg sensitizer olarak tetrafenilporfirin (TPP) ilave edildi. Oda sıcaklığında magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiden yavaş bir akımla kuru oksijen geçirilirken sistem 150 watt'lık ışıldak lambası ile ışınlandırıldı. Reaksiyon 8 saatte tamamlandı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım 40 g silika gel ihtiva eden kolondan CHCl_3 /hekzan (40/60) çözücü karışımı ile ayrıldı. İlk fraksiyonlarda TPP ayrılırken, daha sonraki fraksiyonlardan 3,5 g (31,25 mmol) %70 verimle doymamış endoperoksit (2) elde edildi ve yapısı ^1H -NMR ile belirlendi.



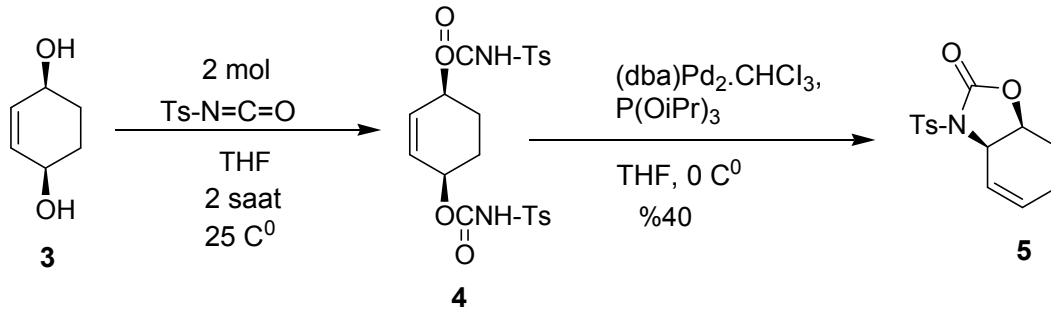
4.2.2. cis-1,4-dihidroksi-2-siklohekzen'in (3) Sentezi

cis-1,4-dihidroksi-2-siklohekzen bileşiğinin (3) sentezi için çıkış bileşiği olarak 2,3-Dioksabisiklo[2.2.2]okt-5-en bileşiği (2) kullanıldı. Bu amaçla 3 g 2 bileşiği, 100 ml'lik balonda 50 ml metanolde çözüldü ve içerisine eşdeğer miktarda tiyüre ilave dildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 10 saatte tamamlandı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı, karışımdaki kükürt süzme ile saflaştırıldı ve oksijen-oksijen bağı koparılarak kantitatif olarak cis-1,4-dihidroksi-2-siklohekzen bileşiği (3) elde edildi. Yapısı $^1\text{H-NMR}$ ile belirlendi.



4.2.3. (3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in (5) Sentezi

(3aR,7aS)-3-tosil-3,3a,7,7a-tetrahydrobenzo[d]oxazol-2(6H)-1'in sentezi için çıkış bileşiği olarak cis-1,4-dihidroksi-2-siklohekzen (3) kullanıldı. Bu amaçla önce 5 g (43,8 mmol) 3 bileşiği, azot atmosferi altında kuru THF' de çözüldü ve magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye oda sıcaklığında 17,3 g (87,7 mmol) tosilizosiyanatla reaksiyona sokuldu ve 2 saat karıştırılarak (%90 verimle 20 g) 4 bileşiğine dönüştürüldü. Daha sonra azot atmosferi altında hazırlanan Pd(0) katalizörü aynı reaksiyon ortamına katıldı 2 saat 0 °C' de karıştırıldı ve aynı karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Oluşan reaksiyon karışımının çözücüsü vakumla uzaklaştırıldı ve karışım kolon kromatografisi EtOAc/Hekzan (20/80) ile saflaştırılarak CHCl_3 /hekzan' da kristallendirildi (Erime No:135-137 °C). Saflaştırma sonunda 4,6 g (15,74 mmol) %40 verimle 5 bileşiği elde edildi. Yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ile belirlendi.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

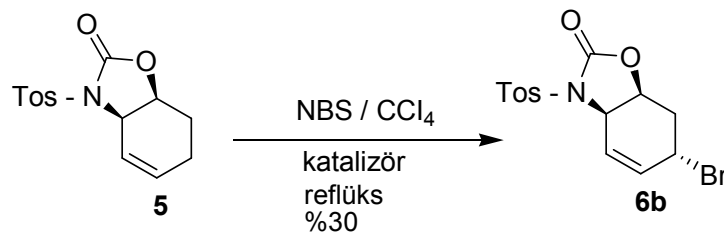
δ= 6.09-6.12 (1H, dd, J=11.7 Hz), 5.93-5.97 (1H, dt, J=10.25, 12.3 Hz), 4.81-4.89 (2H, m), 1.70-2.05 (4H, m, J=10.55 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ= 152.15, 145.67, 135.46, 133.50, 129.95, 128.75, 122.36, 74.19, 55.05, 24.41, 21.96, 18.84.

4.2.4. (3aR,7aS) - 6 -bromo - 3 - tosil - 3, 3a, 7, 7a - tetrahydrobenzo(d)oksazol-2(6H)-1 Bileşiminin (6) sentezi

2 g (6,82 mmol) çıkış bileşiği (**5**) 100 ml iki boyunlu balona alınarak 50 ml CCl₄' de çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, 1,7 g (9,55mmol) NBS katılarak azot atmosferinde CCl₄'ün kaynama sıcaklığında 30 dakika reflüks edildikten sonra, içerisine bir miktar katalizör (benzoil peroksit) katıldı ve 6 saat reflüks edildi. Elde edilen reaksiyon karışımı, bir süre buzdolabın da bekletilerek NBS' den geriye kalanlar çöktürülerek süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek MgSO₄ ile kurutuldu. Ürün karışımı CH₂Cl₂/hekzan' da kristallenmeye bırakıldı. Oluşan **6** molekülü, çıkış molekülünden (**5**) kristallendirilerek (Erime No: 173-174 °C) %30 verimle 0,76 g(2,05 mmol) ayrıldı. Oluşan **6** molekülünün yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile belirlendi.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

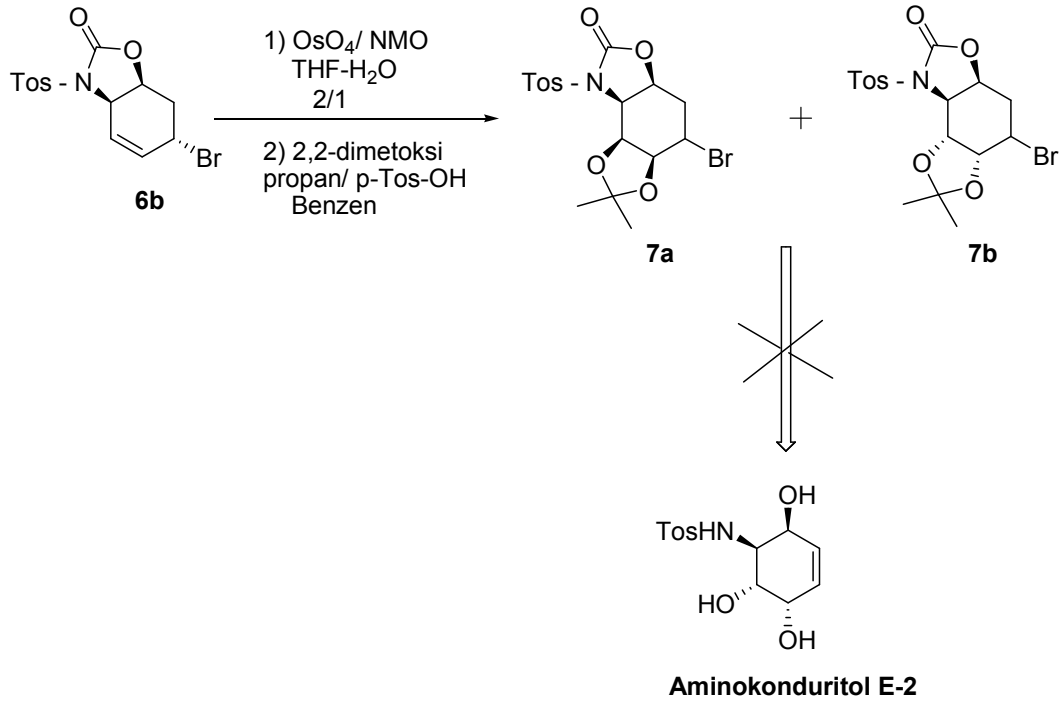
δ = 6.28-6.32 (1H, dd, J=10.25, 7.3 Hz), 6.04-6.10 (1H, dd, J=10.55 Hz), 4.62-4.63 (2H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 2.27-2.44 (2H, AB sistemi, J=9.6 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ = 151.46, 146.13, 135.08, 134.78, 130.12, 128.77, 123.88, 72.84, 53.78, 38.61, 35.19, 22.01.

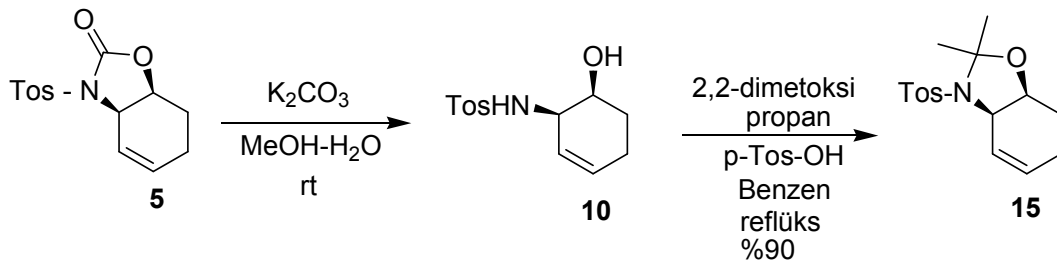
4.2.5. (7) Bileşiğinin sentezi

Aminokonduritol E-2 bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği olarak (7) kullanılacaktır. Bu amaçla THF-H₂O (5 ml/2,5 ml) da 0,85 g NMO (N-metil morfolin oksit) çözülüp üzerine azot atmosferi altında THF’de çözülmüş 4,28 mg OsO₄ (2ml) ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, 500 mg (1,34 mmol) **6** molekülü ilave edilerek -5 °C (tuz-buz)’de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: 0,125 g NaHSO₃+ 1,12 g florosil ve 4 ml su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde 5 g selitin bulunduğu bir krozedden süzüldü. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım CH₂Cl₂’de çözüldü ve içerisine 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH katılarak 10 saat karıştırıldı. Karışım bazik Al₂O₃ üzerinden süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Böylece hidroksit grupları ketaline dönüştürüldü. Oluşan ürün karışımının ¹H-NMR spektrumu alındığında **7a** ve **7b** izomerleri olmak üzere iki ürünün oluştuğu gözlemlendi. Bu izomerler çok düşük verimle yaklaşık olarak 1/1 oranında oluştu. Oluşan izomerlerde ketal grubunun ve brom atomunun olması nedeniyle bu iki izomer, kolon ve ince tabaka kromatografisi ile birbirinden ayrıştırılamadı. Ayrıca bu iki izomer kristallendirme yöntemi ile de birbirinden ayrıştırılamadı. Bu sentez strateji sonucunda Aminokonduritol E-2 bileşiğini sentezlemek için bir sonraki basamağa geçilemedi ve sentez stratejisi değiştirildi.



4.2.6. (3aR,7aS)-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol (15)'ün sentezi

Çıkış bileşiği olarak sentezlenen **5** molekülünden 2 g (6,83 mmol) alınarak 100 ml'lik balonda 40 ml metanol de çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, 1,7 g (12,3 mmol) K₂CO₃ katılarak oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Karışım asetik asitle hidroliz edildikten sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 1,8 g (6,82 mmol) **10** molekülü elde edildi. Elde edilen **10** molekülü, kuru benzende çözüldü ve magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, 2,2-dimetoksi propan ve katalizör olarak p-TosOH katılarak 4 saat benzenin kaynama sıcaklığında reflüks edilerek ketaline dönüştürüldü. Karışım, doymuş Na₂CO₃ çözeltisiyle yıkandı ve MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %90 verimle 1,9 g (6,13 mmol) **15** molekülü elde edildi. Eter/hekzan'da (Erime No: 109-110 °C) kristallendirildi. Yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu ile belirlendi.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

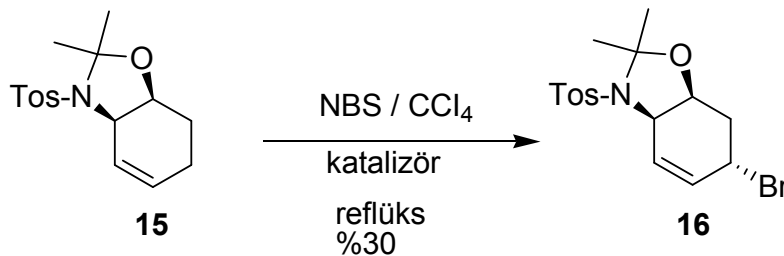
δ = 5.75-5.82 (1H, dt, J=10.20, 9.90 Hz), 5.57- 5.63 (1H, d,), 4.16 ppm' de (2H, s), 1.65-2.22 ppm' de (4H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ = 143.46, 139.12, 129.81, 129.28, 127.52, 125.55, 97.01, 72.11, 56.50, 30.15, 26.03, 24.58, 21.76, 18.94.

4.2.7. (3aR,7aS)-6-bromo-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol (16)'ün sentezi

(3aR,7aS)-6-bromo-2,2-dimetil-3-tosil-2,3,3a,6,7,7a-hekzahidrobenzo[d]oksazol (16)'ü sentezlemek için 2 g (6,5 mmol) **15** molekülünü iki boyunlu 100 ml'lik balona alınarak 40 ml CCl₄' çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, azot atmosferi altında 1,4 g (7,8 mmol) NBS katılarak CCl₄'ün kaynama sıcaklığında 30 dak. reflüks edildikten sonra, bir miktar katalizör (benzoil peroksit) katıldı ve 6 saat reflüks edildi. Elde edilen ürün karışımı süzülür. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışımın ¹H-NMR spektrumundan **15** molekülünün tamamen **16** molekülüne dönüşmediği anlaşıldı. Karışımındaki **16** molekülü ayırma esnasında bozduğundan, karışım CCl₄/hekzan' da kristallenmeye (Erime No:127-128 °C) bırakıldı. Oluşan **16** molekülü, çıkış molekülünden (**15**) tek ürün olarak %30 verimle 0,75 g (1,94 mmol) ayrıldı. Yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu ile belirlendi.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

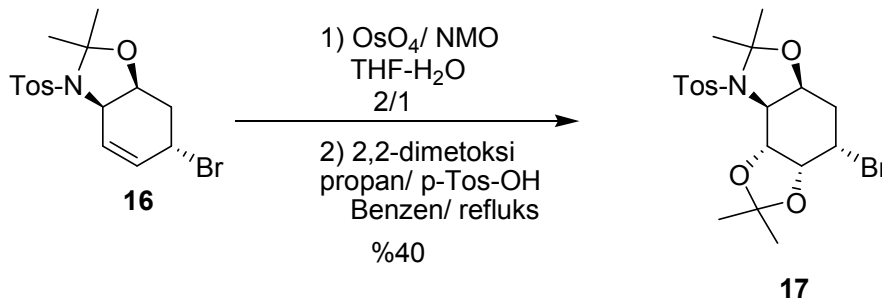
δ = 5.97-6.01 (1H, dd, J=10.60, 10.55 Hz), 5.60-5.64 (1H, dd, J=10,8 Hz), 4.62-4.64 (1H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 4.13-4.17 (2H, m), 2.27-2.44 (2H, AB sistemi, J=10,25 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ = 143.86, 138.53, 131.62, 129.97, 127.55, 127.42, 97.58, 72.70, 55.24, 41.85, 36.34, 30.11, 25.85, 21.79.

4.2.8. (17) Bileşğinin sentezi

17 bileşğini sentezlemek için 50 ml'lik iki boyunlu balonda 5 ml/2,5 THF-H₂O karışımında 0,85 g NMO (N-metil morfolin oksit) çözüldü ve üzerine azot atmosferi altında THF'de çözülmüş 4,28 mg OsO₄ (2ml) ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, 517 mg (1,34 mmol) **16** molekülü ilave edilerek -5 °C (tuz-buz)'de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: 0,125 g NaHSO₃ + 1,12 g florosil ve 4 ml su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde 5 g selitin bulunduğu bir krozeden süzöldü. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım 40 ml kuru benzende çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, 20 ml 2,2-dimetoksi propan ve 20 mg p-TosOH katalizör olarak katıl ve 4 saat benzenin kaynama sıcaklığında reflüks edildi. Böylece, hidroksit grupları ketaline dönüştüröldü. Karışım bazik Al₂O₃ üzerinden süzöldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **17** molekülü tek ürün olarak %40 verimle 0,245 g (0,53 mmol) elde edildi ve CH₂Cl₂/hekzan' da kritallendirildi (Erime No:183-185 °C). Yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, COSY, DEPT ve NOESY spektrumu ile belirlendi.



17 bileşiği için**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)**

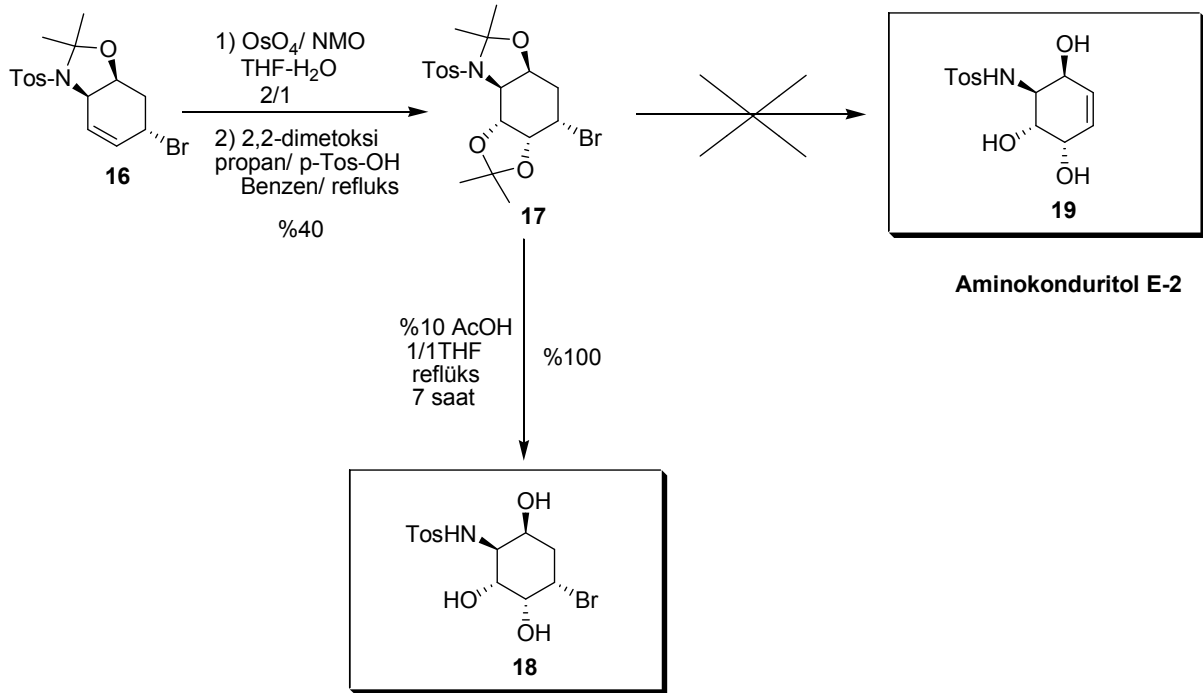
δ = 4.38-4.40 (1H, m), 4.35- 4.37 (1H, dt), 4.20- 4.23 (1H, dd, J= 7.03 Hz), 4.17-4.19 (1H, dd, J= 6.7 Hz), 3.64-3.67 (1H, dt, J=9.6 Hz), 2.15-2.20 (2H, AB sistemi, J= 8.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ = 144.12, 137.20, 129.78, 128.14, 109.01, 97.98, 78.36, 75.76, 73.95, 59.48, 42.56, 31.39, 29.27, 27.07, 25.23, 24.88, 21.80.

4.2.9. (18) ve (19) Bileşiklerinin sentezi

Hidroaminobromosiklitol (18) ve Aminokonduritol E-2 (19) bileşiklerinin sentezi için çıkış bileşiği olarak **17** kullanıldı. 0,2 g **17** molekülü 50 ml'lik balonda 20 ml %10 AcOH-THF (1/1)'de çözüldü ve 7 saat reklüks edildi. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve molekülde bulunan ketal grupları hidroliz edilerek, glikosidaz inhibitörü olarak etki gösteren N-((1S,6S)-4-bromo-2,3,6-trihidrosisikloheksil)-4-metilbenzenülfonamid (**18**) %100 verimle 0,165 g elde edildi. Yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, COSY spektrumu ile belirlendi.



18 Bileşiği için:

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm)

δ = 3.08-3.15 (1H, dt, J=4.40, 12.88 Hz), 2.78 (1H, s), 2.42-2.43 (1H, dd, J=12.30), 2.39-2.40 (1H, t, J=10.55), 2.08-2.13 (1H, dd), 0.87- 0.92 (2H, dd).

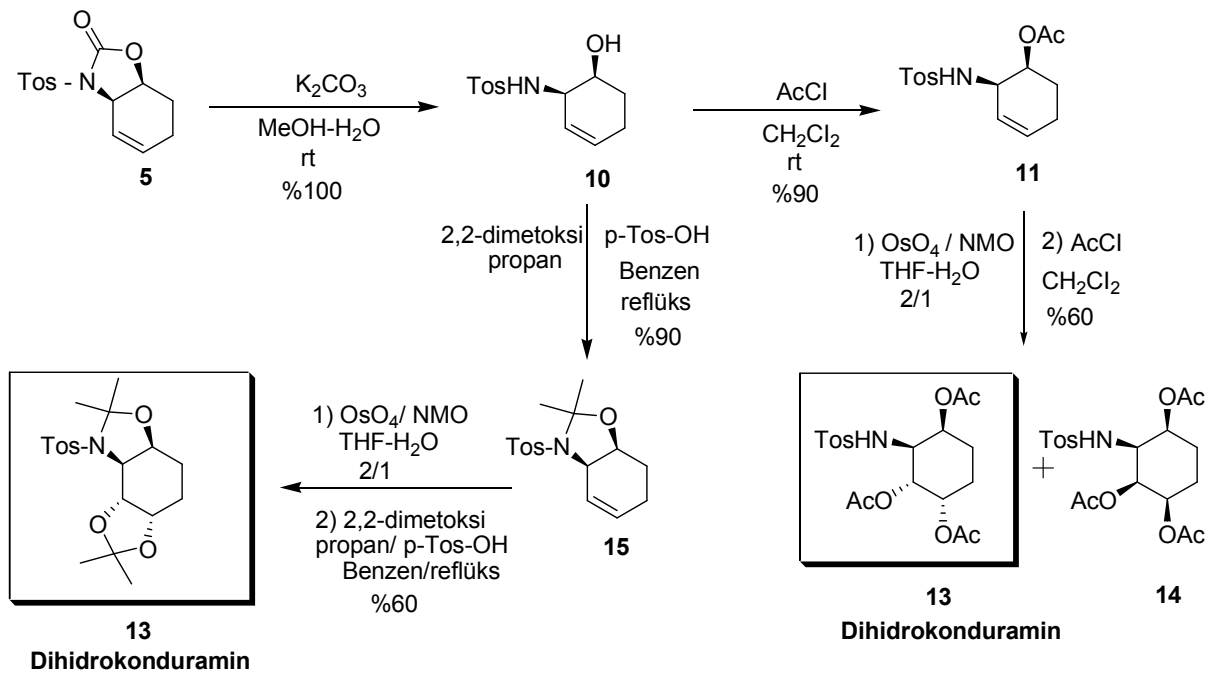
¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD, ppm)

δ = 143.30, 138.86, 129.43, 126.97, 73.93, 69.06, 55.94, 48.70, 47.00, 37.12, 20.32.

Aminokonduritol E-2 (19) bileşiğini sentezlemek için 0,1 g (0,217 mmol) **17** bileşiği 20 ml benzende çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 0,063 ml DBU (0,434 mmol) ilave edilerek benzenin kaynama sıcaklığında 4 saat reflüks edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün karışımı eterde çözüldü ve doymuş NH₄Cl çözeltisiyle quench edildi. Karışım eterle ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumu sonucu **17** molekülünde brom eliminasyonu olmadığı ve molekül düzenlenerek istenmeyen ürünlere dönüştüğü gözlemlendi. Brom eliminasyon basamağı, DBN/THF çözücüsünde oda sıcaklığında 20 saat ve DBU/Benzen çözücüsünde 10 saat reflüks edilerek yapıldı. Yine eliminasyon reaksiyonu olmadığı görüldü.

4.2.10. Dihidrokonuramin (13)'in sentezi

Dihidrokonuramin (13)'in sentezi için çıkış bileşiği olarak sentezlenen **5** molekülünden 3 g (10,26 mmol) alınarak 100 ml'lik balonda 50 ml metanol de çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiliye 2,55 g (18,45 mmol) K_2CO_3 katılarak oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Çözelti asetik asitle hidroliz edildikten sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 2,7 g (10,23mmol) **10** molekülü elde edildi. 10 molekülünde bulunan -OH grubunu asetatlama için 2,7 g(10,23 mmol) **10** molekülü 30 ml CH_2Cl_2 'de çözüldü ve magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiliye 10 ml AcCl ilave edilerek 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı ve %90 verimle 2,8 g (9,10 mmol) **11** molekülü elde edildi. Eter/hekzan'da kristallendirildi (Erime No: 108-109 °C). Yapısı 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu ile belirlendi.



11 Bileşiği için:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)

δ = 5.72-5.77 (1H, dt, J= 8.20, 9.90 Hz), 5.25-5.30 (1H, d), 4.01-4.05 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, dt, J= 8.50 Hz), 2.00-2.07 (2H, m), 1.65-1.99 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ = 170.81, 143.70, 138.36, 131.04, 129.99, 127.15, 125.16, 70.00, 50.36, 23.99, 22.41, 21.78, 21.34.

Dihidrokonunduramin (**13**)'in sentezi için çıkış bileşiği olarak **11** molekülü kullanıldı. Bu amaçla THF-H₂O'(10 ml/5 ml) da 4,10g NMO (N-metil morfolin oksit) çözülüp üzerine azot atmosferi altında 5 ml THF'de çözülmüş 20,6 mg OsO₄ ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, 2 g (6,47 mmol) **11** molekülü ilave edilerek -5 °C (tuz-buz)'de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: 0,250 g NaHSO₃ + 2,4 g florosil ve 8 ml su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde 10 g selitin bulunduğu bir krozeden süzüldü. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım 40 ml CH₂Cl₂'de çözüldü ve magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye 15 ml AcCl ilave edilerek 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı %60 verimle 1,65 g(3,8 mmol) ürün karışımı **13** ve **14** molekülleri elde edildi. Karışımın ¹H-NMR spektrumuna göre ürünlerden 13 molekülünün %95 oranında, 14 molekülünün ise %5 oranında olduğu gözlemlendi. Ürün karışımından 13 molekülü CH₂Cl₂/hekzan' da kristallendirilerek ayrıldı (Erime No:120-122 °C). 14 izomerinin miktarı çok az olduğundan saf olarak elde edilemedi. 13 molekülünün yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve COSY spektrumu ile belirlendi. Ayrıca, dihidrokonunduramin (**13**) bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği olarak **15** kullanıldı. Bu amaçla, THF-H₂O'(10 ml/5 ml) da 4,12g NMO (N-metil morfolin oksit) çözülüp üzerine azot atmosferi altında 5 ml THF'de çözülmüş 20,74 mg OsO₄ ilave edildi. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma, 2 g (6,51 mmol) **15** molekülü ilave edilerek -5 °C (tuz-buz)'de 12 saat karıştırıldı. Buna ilave olarak oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra karışıma: 0,250 g NaHSO₃ + 2,4 g florosil ve 8 ml su ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Karışım daha sonra içerisinde 10 g selitin bulunduğu bir krozeden süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan ürün karışımının yapısını belirlemek için karışım, kuru benzende çözüldü ve 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH katılarak 4 saat benzenin kaynama sıcaklığında reflüks edildi. Karışım, doymuş Na₂CO₃ çözeltisiyle yıkandı ve MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %80 verimle 1,98 g (5.19 mmol) **13** molekülü tek ürün olarak elde edildi. CHCl₃/hekzan'da kristallendirildi. Yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve NOESY spektrumu ile belirlendi. Böylece **13** bileşiğinin sentezi için çıkış bileşiği **11**' in kullanılması sonucu iki ürün (**13** ve **14**) oluşurken, çıkış bileşiği olarak **15**'in kullanılması sonucu **13** molekülü tek ürün olarak sentezlendi. **13**

molekülünün tek ürün olarak oluşmasının nedeni, **15** molekülünde bulunan halkanın çift bağ üzerinde siterik etki oluşturmasından kaynaklanabilir.

13 Bileşiği için:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

δ= 5.28-5.29 (1H, dt, J= 3.22, 5.8 ve 2.6 Hz), 4.98-5.02 (1H, dd, J= 10.83 Hz), 4.99-5.03 (1H, dt, J= 10.53 Hz), 3.80-3.84 (1H, ddd, J= 2.93 Hz), 1.82-1.92 (2H, m), 1.76-1.80 (2H, m, J= 12.3 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ= 171.13, 170.27, 170.03, 143.77, 138.56, 129.90, 127.04, 72.86, 69.93, 69.26, 53.54, 23.58, 23.47, 21.74, 21.28, 20.76.

4.2.11. Dihidroonduramin (21)' in sentezi

Dihidroonduramin'in (21) sentezi için 1g (3,25 mmol) **15** molekülü 50 ml'lik balona alınarak 25 ml CHCl₃'da çözüldü. Magnetik olarak karıştırılan bu çözeltiye, 1,74 g (6,5 mmol) m-CPBA ve 1,24 g (8,6 mmol) Na₂HPO₄ katıldı ve CHCl₃'un kaynama sıcaklığında 48 saat reflüks edildi. Ürün karışımına doymuş Na₂S₂O₃ çözeltisi eklendi ve sulu çözelti CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonucu elde edilen karışım, doymuş Na₂CO₃ çözeltisi ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörle uzaklaştırıldı. Alınan ¹H-NMR spektrumu sonucuna göre epoksitlenmenin olduğu ve %95 verimle tek ürün olarak 1 g (3,09 mmol) **20** molekülü elde edildi. Eter/hekzanda kristallendirildi (Erime No: 115-117 °C). Yapısı, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu ile belirlendi.

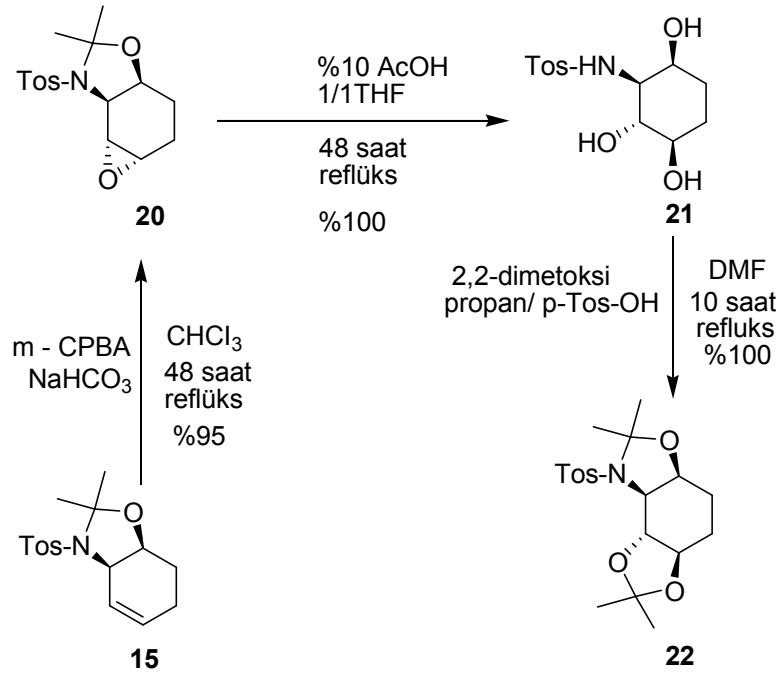
20 Bileşiği için:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

δ= 3.90 (2H, s), 3.19-3.23 (1H, d, J= 3.81, 14.06), 3.18-3.19 (1H, dd, J= 3.81, 14.06), 1.89-2.06 (2H, dt), 1.60-1.65 (2H, t, J= 7.91).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

$\delta = 143.85, 137.94, 129.75, 127.66, 97.27, 70.12, 55.23, 52.53, 52.40, 30.37, 25.05, 21.69, 18.11, 17.76.$



20 molekülünde bulunan ketal grubu ve epoksit grubunu, hidroksit gruplarına dönüştürmek için, 1 g (3,09 mmol) **20** molekülü, 50 ml'lik balonda 20 ml %10 AcOH- THF (1/1)'de çözüldü ve 48 saat reflüks edildi. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve molekülde bulunan ketal grubu ile epoksit grubu hidroliz edilerek dihidrokonduramin (**21**) bileşiği tek ürün olarak yüksek verimle elde edildi. Metanol/eter'de kristallendirildi (Erime No: 222-225 °C). Yapısı, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu ile belirlendi. Molekülde bulunan grupların stereokimyasını belirlemek amacıyla **21** molekülü DMF'de çözülerek 2,2-dimetoksi propan/p-TosOH ile 10 saat reflüks edildi. Karışım eter ile ekstrakte edildi ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve molekülde bulunan gruplar ketallendirilerek **22** molekülüne dönüştürüldü. Yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve NOESY spektrumu ile belirlendi (Ek Şekil 29, 30).

21 Bilesiği için:**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)**

δ= 3.62-3.76 (1H, dt, J= 11.4, 10.84), 3.30-3.31 (1H, dt, J= 9.08), 3.29-3.31 (1H, dd, J= 2.93), 2.93-2.94 (1H, dd, J= 2.63), 1.61-1.67 (2H, m, J= 11.42), 1.36-1.45 (2H, m).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ= 142.90, 139.23, 129.44, 127.12, 73.31, 72.84, 68.00, 60.72, 28.24, 26.48, 20.63.

22 Bilesiği için:**¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)**

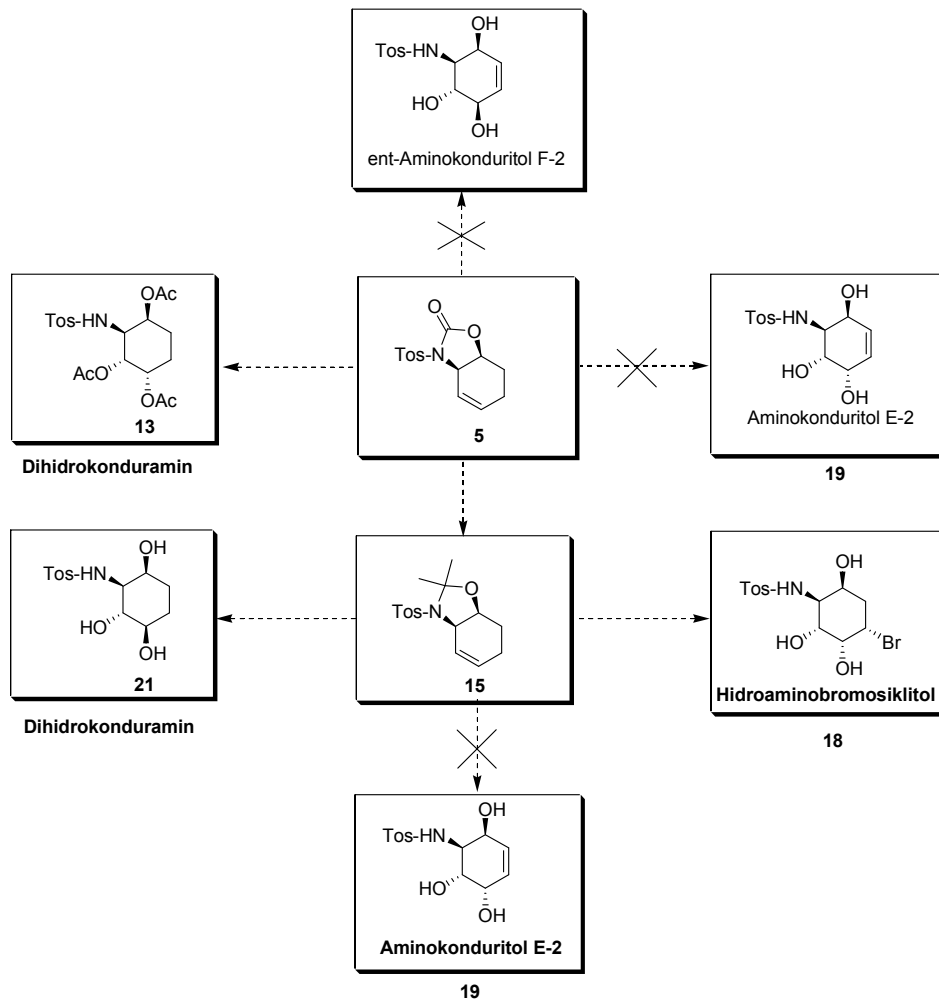
δ= 4.21-4.24 (1H, dd, J= 2.92), 3.93-3.97 (1H, dd, J= 8.78), 3.21-3.28 (1H, dt, J= 8.78, 11.71), 3.14-3.20 (1H, dt, J= 9.37), 1.60-2.18 (4H, m, J= 11.71, 9.95).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm)

δ=143.23, 139.18, 129.22, 128.45, 109.25, 97.30, 82.09, 76.87, 74.17, 62.31, 29.56, 27.00, 26.63, 26.63, 25.80, 23.97, 21.74.

BÖLÜM 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Konduritoller, çeşitli biyolojik aktif moleküllerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Aminokonduritoller ve analogları ise amino ve diamino siklitollerin sentezinde önemli ara maddelerdir. Bazı aminokonduritollerin, glikozidaz enzimini inhibe edici aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Aminokonduritoller aynı zamanda birçok doğal olarak bulunan biyolojik aktif birleşiklerin yapısal elamanıdır. Aminoglikozit antibiyotiklerinin bir kısmı, aminosiklitoller ve diaminosiklitoler, aminokonduritoller ve onların analoglarından elde edilirler. Aminokonduritol ve analoglarından elde edilen bileşikler, birçok hastalığa ilaç etkisi göstereceği düşünüldüğünden, yüksek verimle ve kısa yöntemle sentezi önem kazanmaktadır. Literatürde sentezi bilinmeyen Aminokonduritol E-2 ve *ent*-Aminokonduritol F-2 bileşiklerinin sentezinin amaçlandığı bu çalışmada, Dihidrokonuraminin iki izomeri (**13**, **21**) ile Hidroaminobromosiklitol (**18**) bileşikleri ilk kez sentezlenmiştir.



Literatürde sentezi bilinmeyen Aminokonduritol E-2 ve *ent*-Aminokonduritol F-2 bileşiklerinin sentezinin amaçlandığı bu çalışmada, **1** molekülünden dört basamakla **5** molekülü, **5** molekülünün alilik brominasyonu sonucunda **5** ve **6** molekülünden oluşan ürün karışımı sentezlendi. **6** molekülündeki brom atomundan dolayı ürün karışımı, kromatografik yöntemle birbirinden ayıramadı. Çünkü **6** molekülü ayırma esnasında bozularak istenmeyen ürünlere dönüşmektedir. Çıkış molekülünden kristallendirme yöntemi ile ayrıştırılan **6** molekülündeki çift bağın oksidasyonu sonucu, yaklaşık olarak 1/1 oranında **7a** ve **7b** olmak üzere iki izomeri oluştu. İki izomerin oluşması, karbamat halkasıyla brom atomunun stereo kimyasının birbirine göre zıt pozisyonda olduğunu spektroskopik veriler göstermektedir. Oluşan **7a** ve **7b** izomer karışımının verimi bir sonraki basamağa geçecek kadar yüksek olmamıştır. Bunun nedeni, **7a** ve **7b** izomer karışımı için çıkış bileşiği olarak kullanılan **6** molekülünde, oksidasyonun gerçekleşeceği çift bağın bir tarafında hacimce büyük brom atomu, diğer tarafında ise karbamat halkası olmasından kaynaklanmaktadır. Bu gruplarında birbirlerine göre zıt pozisyonda olması, çift bağın oksidasyonu için siterik etki oluşturmaktadır. Ayrıca, karbamat halkasındaki karbonil grubu oksidasyon aşamasında istenmeyen ürünlerin oluşumuna sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, **6** molekülünden yaklaşık olarak 1/1 oranında oluşan **7a** ve **7b** izomer karışımının verimi de düşük olmaktadır. Bir sonraki basamağa geçebilmek için **6** molekülünden oluşan **7a** ve **7b** izomer karışımını kromatografik yöntemle birbirinden ayırmak mümkün olmamıştır. Çünkü izomerlerde bulunan brom atomu ayırma esnasında molekülünden ayrılarak istenmeyen ürünlere dönüşmektedir. Bu durum, bir sonraki basamakta **Aminokonduritol E-2** molekülünün sentezini engellemiştir. *ent* **Aminokonduritol F-2**'nin sentezi için **8** molekülü çıkış bileşiği olarak kullanılacaktır. Ancak, **6** molekülündeki çift bağ, m-CPBA ile **8** molekülüne dönüştürülemedi. Aynı yöntem **5** molekülünden **9** molekülünü sentezlemek içinde kullanıldı. Yine çift bağın epoksitlemediği görüldü. **5** ve özellikle brom atomunun moleküle bağlanması sonucu oluşan **6** molekülündeki çift bağın epoksite dönüşmemesinin nedeni, molekülde bulunan grupların çift bağ üzerinde siterik etki oluşturmalarıdır. Bunu doğrulamak için **5** molekülü, karbamat halkası açılarak **11** molekülüne dönüştürüldü. **11** molekülü, aynı yöntemle m-CPBA ile reaksiyona sokularak epoksitlendirildi. Bu durum, moleküldeki çift bağ üzerinde, siterik etkinin olduğunu göstermektedir. Literatürde bu tür moleküllerin epoksitlendirilmesi için triflorasetik anhidrit ve %90 lık H₂O₂ kullanılmaktadır (TROST, 1993). Reaksiyon ortamında %90 lık H₂O₂ oluşturmak için sistemimizin olmayışı ve patlama riski büyük olduğundan epoksitleme için bu yöntem kullanılmadı. Ayrıca, **5** ve **6** molekülleri, metanol içerisinde (

%30 $H_2O_2 + NaHCO_3$) yöntemi kullanılarak da epoksitlendirilemedi. Böylece, *ent* Aminokonduritol F-2'nin sentezi gerçekleştirilemedi. Bu sentez basamağında, **11** molekülünün oksidasyonu sonucu **Dihidroonduramin (13)** sentezlenmiştir.

Aminokonduritol E-2 ve *ent* Aminokonduritol F-2'nin sentezini gerçekleştirmek amacıyla, molekülde bulunan çift bağın oksidasyon basamağında karbamat halkasındaki karbonil grubunun etkisini ortadan kaldırmak için sentez stratejisi değiştirilerek **5** molekülü **15** molekülüne dönüştürüldü. **15** molekülünün alilik brominasyonu sonucu yine düşük verimle **16** molekülü sentezlendi. **16** molekülündeki çift bağın oksidasyonu sonucu elde edilen molekülün ketalline dönüştürülmesiyle **17** molekülü sentezlendi. Bu molekülün yapısı, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, DEPT ve NOESY spektrumu ile belirlendi. Alınan spektroskopik ölçümlerde, protonların etkileşme sabitleri ve kimyasal kayma değerleri, molekülde bulunan ketal gruplarının birbirlerine göre zıt konumda, brom atomunun ise exo pozisyonda olan ketal grubuyla aynı yönde olduğunu göstermiştir. **17** molekülündeki ketal gruplarının hidrolizi sonucu **18** bileşiği sentezlendi. **Hidroaminobromosiklitol (18)** bileşiğinin kimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesi bilinmemektedir. **17** molekülündeki brom atomunun eliminasyonu ile aminokonduritol E-2'nin sentezi gerçekleştirilecekti. Literatürde, bu tür moleküldeki brom eliminasyonu için DBU ve DBN bazları çeşitli şartlarda kullanılmaktadır. Literatürdeki benzer örnekleri gibi, **17** molekülündeki brom eliminasyon reaksiyonu, iki farklı çözücüde (benzen/reflüs/4saat, benzen/reflüs/10 saat, THF/odasıcaklığı/20 saat) üç farklı sıcaklıkta yapıldı. Alınan spektroskopik ölçümler, brom eliminasyon reaksiyonunun olmadığı ve molekülün düzenlenerek istenmeyen ürünlere dönüştüğünü göstermiştir. Böylece, Aminokonduritol E-2'nin sentezi gerçekleştirilemedi. Bu sentez basamağında, **15** molekülünün epoksidasyonu sonucu **20** bileşiği, bu bileşikdeki ketal ve epoksit grubunun AcOH ile açılması sonucu **Dihidroonduramin (21)** molekülü, ayrıca **15** molekülündeki çift bağın oksidasyonu sonucu yüksek verimle tek ürün olarak **Dihidroonduramin (13)** molekülü de sentezlenmiştir. Bu çalışmanın sonunda 1,3-sikloheksadien bileşiğinden çıkılarak sentezi gerçekleştirilen Dihidroonduramin izomerleri (**13, 21**) ve Hidroaminobromosiklitol (**18**) bileşiklerinin yapıları; 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, DEPT, APT ve NOESY spektrumları ile belirlenmiştir.

Bu çalışmanın sonunda elde edilen bileşiklerin biyolojik aktiflikleri, bu bileşikler ile azo şekerlerin bağlanma reaksiyonlarından elde edilen yeni biyolojik aktif bileşiklerin sentezi, çalışmada elde edilen bileşikler kullanılarak, diamino konduritoler ile literatürde bilinen yöntemlerden farklı olarak epibatidin analoglarının sentezinde gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

ALLEMAN, S., Vogel, P., Regioselective and Stereoselective Thioamination Of 7-Oxabicyclo[2.2.1]Hept-5-En-2-Yl Derivatives, *Synlett*, 10, 801-802, (1993).

ALTENBACH, H.J., Blech, B., Marco, J.A., Vogel, E., 7-Azanorbornadiene, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 21, 778-778, (1982).

ANGELAUD, R., Babot, O., Charvat, T., Landais, Y., Desymmetrization of Cylohexadienylsilanes. Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Access to Sugar Mimies, *J. Org. Chem.*, 64, 9613-9624, (1999).

BADIO, B., Garraffo, H.M., Plummer, C.V., Padgett, W. L., Daly, J. W., Synthesis and Nicotinic Activity of Epiboxidine: An Isoxazole Analogue of Epibatidine, *Eur. J. Pharmacol.*, 321, 2, 189-194, (1997).

BADIO, B., Daly, J.W., Epibatidine, a Potent Analgesic and Nicotinic Agonist, *Mol. Pharm.*, 45, 4, 563-569, (1994).

BALCI, M., Synthesis of Conduritols and Related Compounds, *Pure Appl. Chem.*, 69, 1, 97-104, (1997).

BALCI, M., Sütlübeyaz, Y., Saçen, H., Conduritols and Related Compounds, *Tetrahedron*, 46, 11, 3715-3742, (1990).

BRAUN, H., Burger, W., Kresze, G., Schmidtchen, F.P., Vaerman, J.L., Viehe, H.G., Synthesis of Chiral Aminocyclitols Via Epoxyepimination, *Tetrahedron Asymmetry*, 1, 6, 403-415, (1990).

CARLESS, H.A.J., The Use of Cyclohexa-3,5-Diene-1,2-Diols In Enantiospecific Synthesis, *Tetrahedron Asymmetry*, 3, 7, 795-826, (1992).

CLOUTDOVRAL, B., Stage, T.K., Uhlenbeck, O.C., Neomycin Inhibition of the Hammerhead Ribozyme Involves Ionic Interactions, *Biochemistry*, 34, 35, 11186-11190, (1995).

DALY, J.W., Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin, *J. Nat. Prod.*, 61, 1, 162-172, (1998).

DESJARDINS, M., LAllemand, M.C., Freeman, S., Hudlicky, T., Abboud, K.A., Synthesis and Biological Evaluation of Conduritol and Conduramine Analogs, *J.Chem. Soc., Perkins Trans.1*, 5, 621-628, (1999).

FISHER, M., Huangfu, D., Shen, T.Y., Guyenet, P.G., Epibatidine, an Alkaloid from the Poison Frog *Epipedobates Tricolor*, is a Powerful Ganglionic Depolarizing Agent, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 270, 2, 702-707, (1994).

FURNISS, B. S., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Edn., Longman, Harlow, England, (1989).

GULTEKIN, M.S., Celik, M, Balci, M., Cyclitols: Conduritols and Related Compounds, *Curr. Org. Chem.*, 8, 13, 1159 -1186, (2004).

GUNTHA, S., Mereyala, B., Stereospecific Route for the Synthesis of 1,5-Lactams - Synthesis of (2s,3s,4r,5r)-Methyl-3,4,5-Triphenyl-Methylenoxy-6-Oxo-Piperidine-2-Carboxylate, *Tetrahedron Lett.*, 35, 27, 4869-4870, (1994).

HANESSIAN, S., Wang, J., Hydrophilic Analogs of (R,R)-Diaminocyclohexane Dichloroplatinum (Dach) and the Influence of Relative Stereochemistry on Antitumor-Activity, *Can. J. Chem*, 71, 12, 2102–2108, (1993).

HENDRIX, M., Alper, P.B., Priestley, E.S., Wong, C.H., Hydroxyamines as a New Motif for the Molecular Recognition of Phosphodiester: Implications for Aminoglycoside-RNA Interactions, *Angew Chem. Int. Ed.*, 36, 95-98, (1997).

HUDLICKY, T., Entwistle, D. A., Pitzer, K.K., Thorpe, A., Modern Methods of Monosaccharide Synthesis from Non-Carbohydrate Sources, *J. Chem. Rev.*, 96, 3, 1195-1220, (1996).

HUDLICKY, T., Reed, J. W.; *Advances In Asymmetric Synthesis*; Vol.1, JAI, London, (1995). Pp:271.

HUDLICKY, T., Rouden, J., Luna, H., Allen, S., Microbial Oxidation of Aromatics In Enantiocontrolled Synthesis .2. Rational Design Of Aza Sugars (Endo-Nitrogenous) - Total Synthesis of (+)-Kifunensine, Mannoijirimycin, and Other Glycosidase Inhibitors , *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 12, 5099-5107, (1994).

HUDLICKY, T., Nugent, T., Giffith, W. Chemoenzymatic Synthesis of D-Erythro-C-18-Sphingosines and L-Threo-C-18-Sphingosines, *J. Org. Chem.*, 59, 26, 7944-7946, (1994).

HUDLICKY, T., Rouden, J., Luna, H., Rational Design of Aza Sugars Via Biocatalysis - Mannoijirimycin and Other Glycosidase Inhibitors, *J.Org.Chem.*, 58, 5, 985-987, (1993).

HUDLICKY, T., Cebulak, M., *Cyclitols and Their Derivatives. A Handbook of Physical, Spectral and Synthetic Data*; VCH: New York, (1993).

HUDLICKY, T., Luna, H., Olivio, H.F., Andersen, C., Nugent, T., Price, J.D., Biocatalysis as the Strategy of Choice in the Exhaustive Enantiomerically Controlled Synthesis of Conduritols , *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1*, 12, 2907-2917, (1991).

JOHNSON, C.R., Golebiowski, A., Sundram, H., Miller, M.W., Dwaihy, R.L., Synthesis of (+)-1-Deoxygalactonoijirimycin and a Related Indolizidine, *Tetrahedron Lett.*, 36, 5, 653-654, (1995).

JOHNSON, C.R., Ple, P.A., Su, L., Heeg, M.J., Adams, J.P., Enantioselective Syntheses of

Conduramines From Benzene by Microbial Oxidation, Enzymatic Asymmetrization and Resolution in Organic Media, *Synlett*, 5, 388- 390, (1992).

JOTTERAND, N., Vogel, P., Stereoselective Synthesis of New Conduramines and Aminocyclitol Derivatives, *Synlett*, 11, 1237, (1998).

KELLER, R., Schwesinger, R., Fritsche, W., Schneider, H.W., Hunkler, D., Prinzbach, H., Tris-hetero- σ -homobenzenes, *Chem. Ber.*, 112, 3347, (1979).

KNAPP, S., Sebastian, M.J., Ramanathan, H., Total Synthesis of (+/-)-Fortamine and (+/-)-2-Deoxyfortamine, *J. Org. Chem.*, 48, 24, 4786-4788, (1983).

KRESZE, G., Dittel, W., Melzer, H., Polyhydroxyamino Compounds Via Diene Synthesis With Nitroso-Compounds .6. Syntheses of Inosamine Derivatives, *Liebigs Ann. Chem.*, 2, 224-232, (1981).

LEUNG-TOUNG, R., Liu, Y., Muchowski, J.M., Wu, Y.L., Synthesis of Conduramines from N-Tert-Butoxycarbonylpyrrole, *J. Org. Chem.*, 63,10, 3235-3250, (1998).

LEUNGTOUNG, R., Liu, Y., Muchowski, J.M., Wu, Y.L., Synthesis of (+/-)-Conduramines from Pyrrole, *Tetrahedron Lett.*, 35, 11,1639-1642, (1994).

LI, T.C., Qian, C.G., Eckman, J., Huang,D.F., Shen, T.Y., The Analgesic Effect of Epibatidine and Isomers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3, 12, 2759-2764, (1993).

LYSEK, R., Vogel, P., Synthesis of amino-and Diaminoconduritols and Their Applications, *Tetrahedron*, 62, 12, 2733-2768, (2006).

MCINTHOSH, M.C., Weinreb, S.M., An Approach to Total Synthesis of (+)-Lycoricidine, *J. Org. Chem.*,28, 18, 4823-32, (1993).

MEI, H. Y., Galan, A.A., Halim, N. S., Mack, D.P., Moreland, D.W., Sanders, K.B., Truong, H.N., Czarnik, A.W., Inhibition of an Hiv-1 Tat-Derived Peptide Binding to Tar RNA by Aminoglycoside Antibiotics , *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 5, 22, 2755-2760, (1995).

MITSUBU, O., The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural-Products, *Synthesis*, 1, 1-28, (1981).

MOAZED, D., Noller, H.F., Interaction of Antibiotics With Functional Sites in 16s Ribosomal-RNA , *Nature*, 327, 6121, 389-394, (1987).

MULER, K.H., Kaiser, C., Pillat, M., Zipperer, B., Froom, M., Fritz, H., Hunkler, D.; Prinzbach, H., Cis,trans-Oxaaza-Bis-Sigma-Homobenzenes - 4h-1,4-Oxazocines, *Chem. Ber.*, 116, 7, 2492-2523, (1983).

NAKAJIMA, M., Hasegawa, A., Kurihara, N., *Chem. Ber.*, 95, 2708, (1962).

NAKAJIMA, M., Hasegawa, A., Kurokawa, T., *Liebigs Ann. Chem.*, 689, 229, (1965).

NAKAJIMA, M., Kurihara, N., Hasegawa, A., Kurokawa, T., *Liebigs Ann. Chem.*, 689, 243, (1965).

ODA, M., Kawase, T., Kurata, H., 1,3,5-cyclooctatriene, *Organic Synthesis*, 73, 240-245, (1996)

OGAWA, S., Ashiura, M., Uchida, C., Watanabe, S., Yamakazi, C., Yamagishi, K., Inokuchi, Synthesis of potent beta-D-glucocerebrosidase inhibitors: N-alkyl-beta-valienamines, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 929-932, (1996).

PAUL, B.J., Willis, J., Martinot, T.A., Gihiviriga, I., Abboud, K.A., Hudlicky, T., Synthesis, Structure, and Biological Evaluation of Novel N- And O-Linked Diinositols, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 35, 10416-10426, (2002).

PAULSEN, H., Heiker, F.R., Cyclitol Reactions .5. Synthesis of Enantiomerically Pure Valienamine from Quebrachitol, *Liebigs Ann. Chem.*, 12, 2180-2203, (1981).

PERRIN, D. D., Armarego, W. L. F., Perrin, D. R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edn., Pergamon Pres, Oxford, England, (1982).

PITZER, K., Hudlicky, T., The Synthesis of 4-Amino-4-Deoxy-D-Mannose and Glucosamine - A New Methodology for The Design of Homochiral Amino-Sugars from Noncarbohydrate Precursors , *Synlett*, 8, 803-805, (1995).

POSTERNAK, T., *The Cyclitols*, Holden-Day, San Francisco, (1965).

PRINZBACH, H., Schwesinger, R., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, 11, 942, (1972).

QIAN, C.G., Li, T. C., Shen, T. Y., Libertine-Garahan, L., Eckman, J., Biftu, T., Ip, S., Epibatidine is a Nicotinic Analgesic, *Eur. J. Pharmacol.*, 250, 3, R13-R14, (1993).

RINEHART, K.L. Jr., Shield, L.S., In Aminocyclitols Antibiotics; Rinehart, K.L., Jr., Suami, T., Eds.; ACS Symposium Series 125; ACS: Washington, DC, **1980**; p 1.

RINEHART, K.L. Jr., Stroshane, R.M., *J. Antibiotics*, 29,319, (1976).

SCHILLING, S., Rinner, U., Chan, C., Ghiviriga, I., Hudlicky, T., Structure Assignment of Aminoconduritols by N-15 NMR Correlation Spectroscopy; Synthesis of a Positional Isomer of 7-Deoxypancratistatin, *Can. J. Chem.*, 79, 11,1659-1667, (2001).

SCHUBERT, J., Schwesinger, R., Knothe, L., Prinzbach, H., Aminoglycoside Antibiotics - Fortamine Aglyca Total Synthesis, Optical Resolution, Chemical Modifications, *Liebigs Ann. Chem.*, 12, 2009-2052, (1986).

SCHWESINGER, R., Keller, R., Prinzbach, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 14, 633, (1975).

SEARS, P., Wong, C.H., Mechanism-Based Inhibition of Carbohydrate-Mediated Biological Recognitions, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 11, 1161-1170, (1998).

SPANDE, T.F., Garraffo, H.M., Edwards, M.W., Yeg, H.J.C., Pannell, L., Daly, J.W., Epibatidine - A Novel (Chloropyridyl) Azabicycloheptane With Potent Analgesic Activity from an Ecuadorian Poison Frog, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 9, 3475-3478, (1992).

SPIELVOGEL, D., Kammerer, J., Keller, M., Prinzbach, H., From Cycloolefins to Chiral, Polyfunctionalized Linear C-6/C-12 Building Blocks - Biocatalysis, (-)-Conduramine E, *Tetrahedron Lett.*, 41, 41, 7863-7867, (2000).

STAGE, T.K., Hertel, K.J., Uhlenbeck, O.C., Inhibition of the Hammerhead Ribozyme by Neomycin, *RNA*, 1,1, 95-101, (1995).

TROST, B.M., and Daniel, E. P., Enhanced Enantioselectivity in the Desymmetrization of Meso-Biscarbamates, *J. Org. Chem.*, 63, 1339-1341, (1998).

TROST, M.T., Van Vranken, L.D, J. A General Synthetic Strategy toward Aminocyclopentitol Glycosidase Inhibitors. Application of Palladium Catalysis to the Synthesis of Allosamizoline and Mannostatin A, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 444-458, (1993).

VONAHSSEN, U., Davies, J., Schroeder, R., Noncompetitive Inhibition of Goup-I Intron Rna Self-Splicing by Aminoglycoside Antibiotics, *J. Mol Biol.*, 226, 4, 935-941, (1992).

VERTESY, L., Fehlhaber, H.W., Schulz, A., The Trehalase Inhibitor Salbostatin, a Novel Metabolite from *Streptomyces-Albus*, Atcc21838, *Angew, Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 18, 1844-1846, (1994).

WANG, H., Tor, Y., RNA-Aminoglycoside Interactions: Design, Synthesis, and Binding of "Amino-Aminoglycosides" to RNA , *Angew, Chem., Int. Ed.*, 37, 1, 109-111, (1998).

WANG, H., Tor, Y., Electrostatic Interactions in RNA Aminoglycosides Binding, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 37, 8734-8735, (1997).

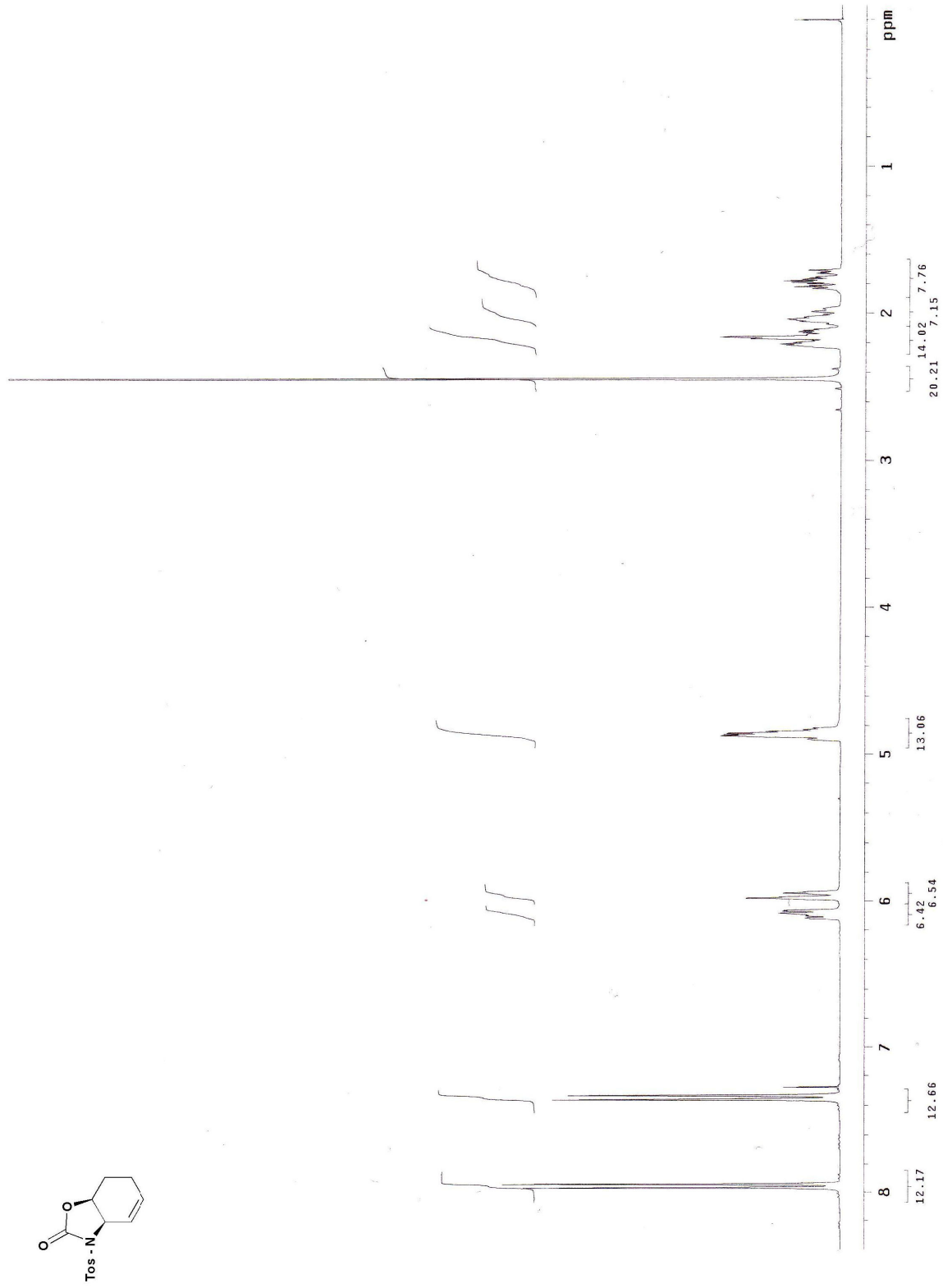
WEI, Z.L., George, C., Kozikowski, A.P., Synthesis of 5-endo-, 5-exo-, 6-endo- and 6-exo-Hydroxylated Analogues of Epibatidine, *Tetrahedron Lett.*, 44, 19, 3847-3850, (2003).

WERSTUCK, G., Zapp, M.L., Gen, M.R., A Non-Canonical Base Pair Within the Human Immunodeficiency Virus Rev-Responsive Element is involved in Both Rev and Small Molecule Recognition, *Chem. Biol.*, 3, 2, 129-137, (1996).

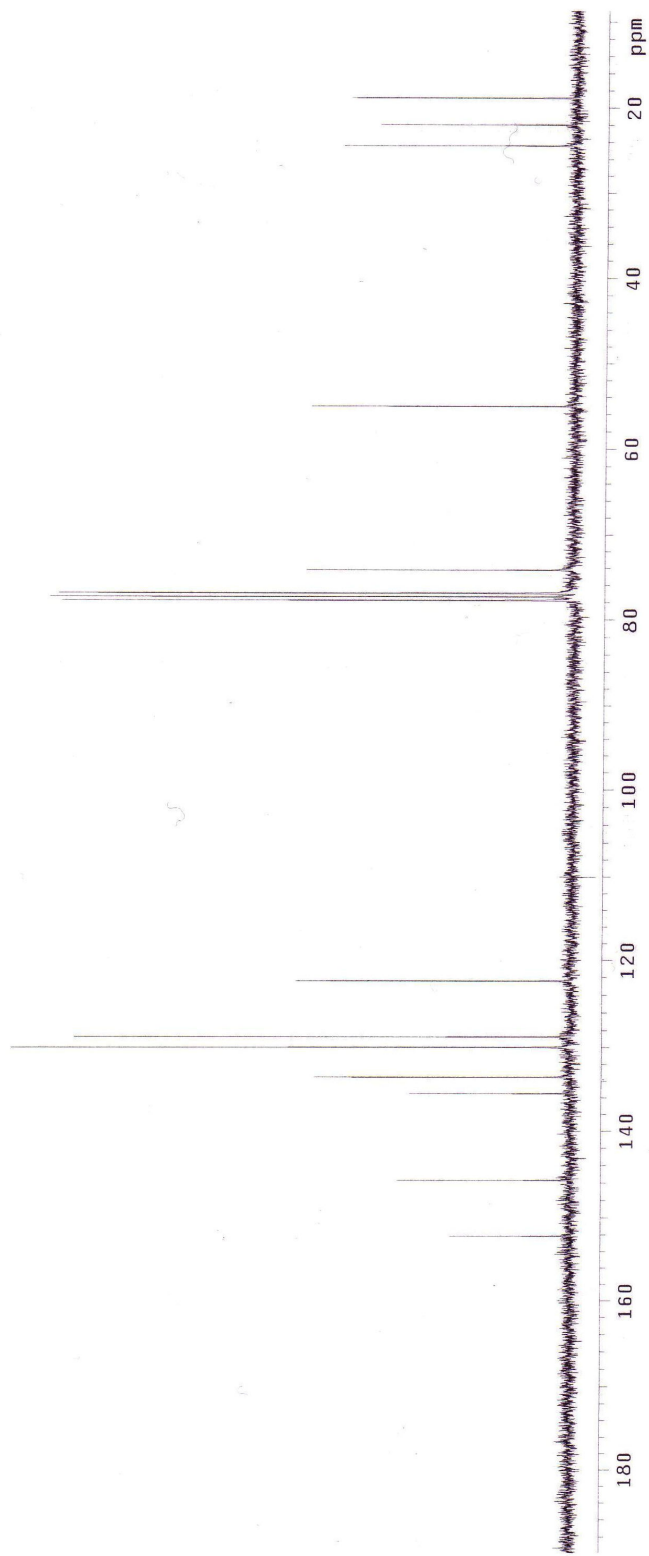
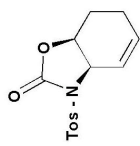
ZAPP, M.L., Stern, S., Gen, M.R., Small Molecules That Selectively Block Rna-Binding of Hiv-1 Rev Protein Inhibit Rev Function and Viral Production, *Cell*, 74, 6, 969-978, (1993).

ZHANG,C., Ballay, C.J., Trudell, M. L., 2-Bromoethynyl aryl sulfones as versatile dienophiles: a formal synthesis of epibatidine, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 6, 675-676, (1999).

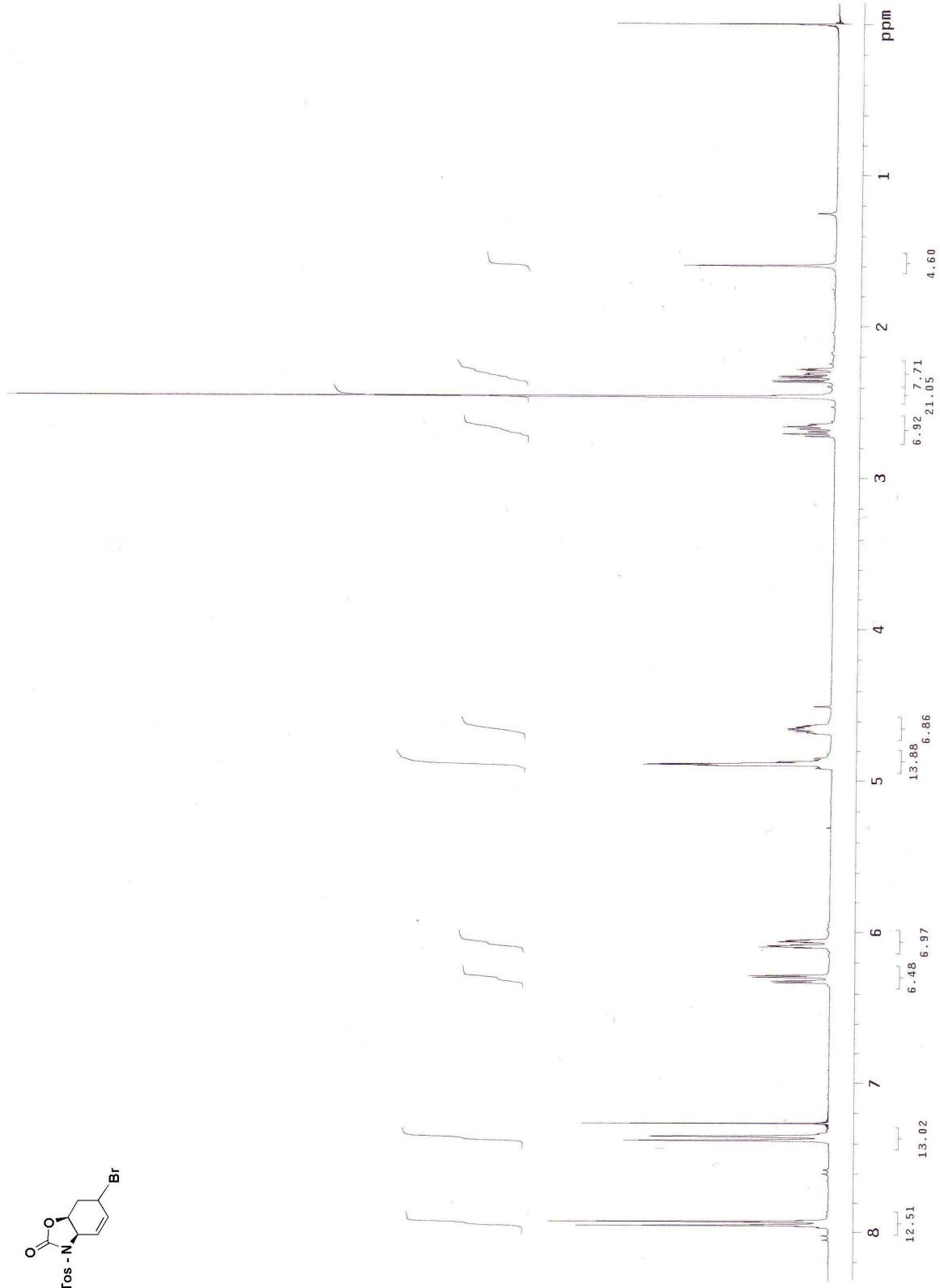
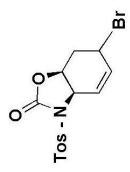
EK ŞEKİLLER



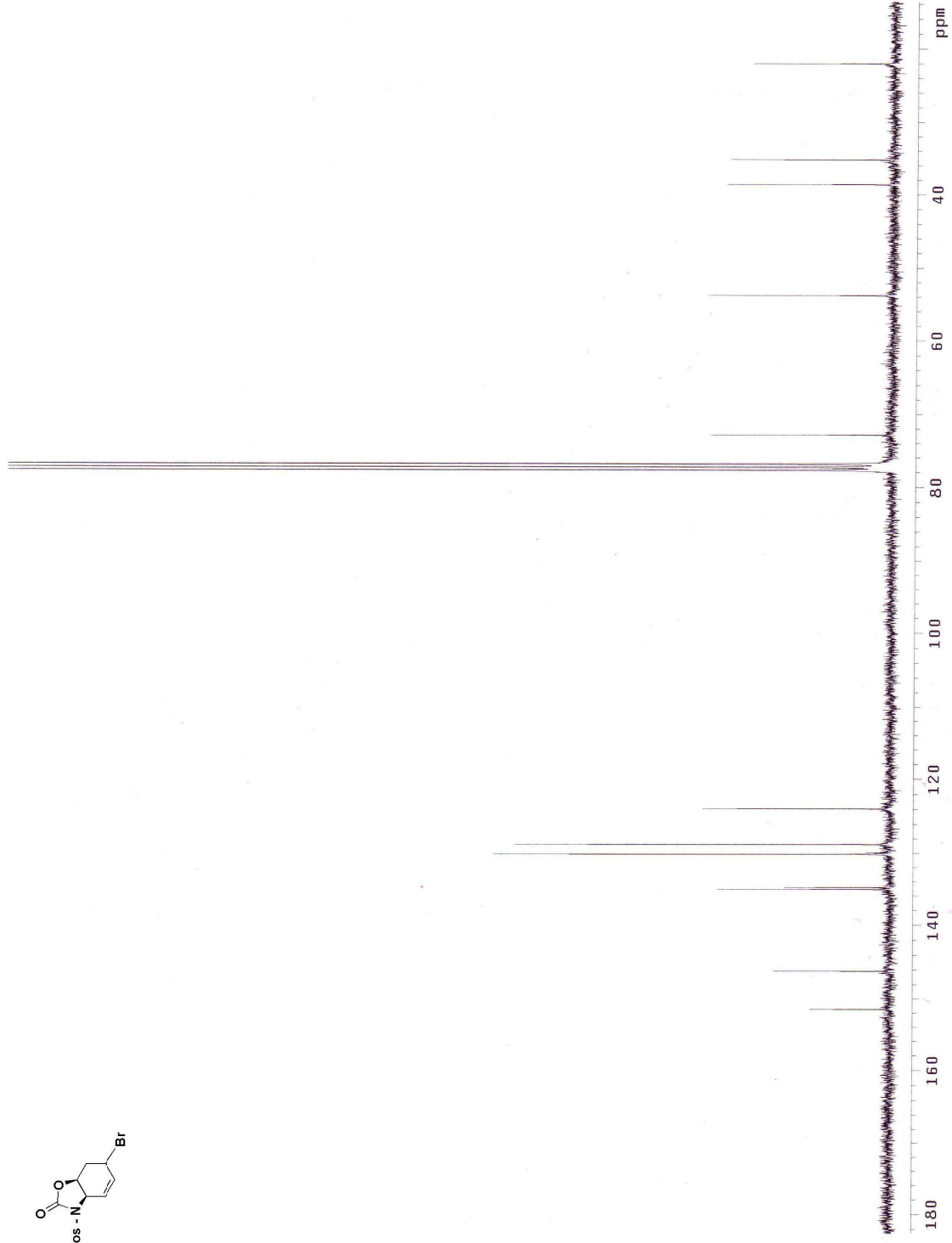
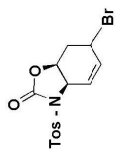
Ek Şekil 1: 5 Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



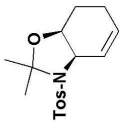
Ek Şekil 2: **5** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



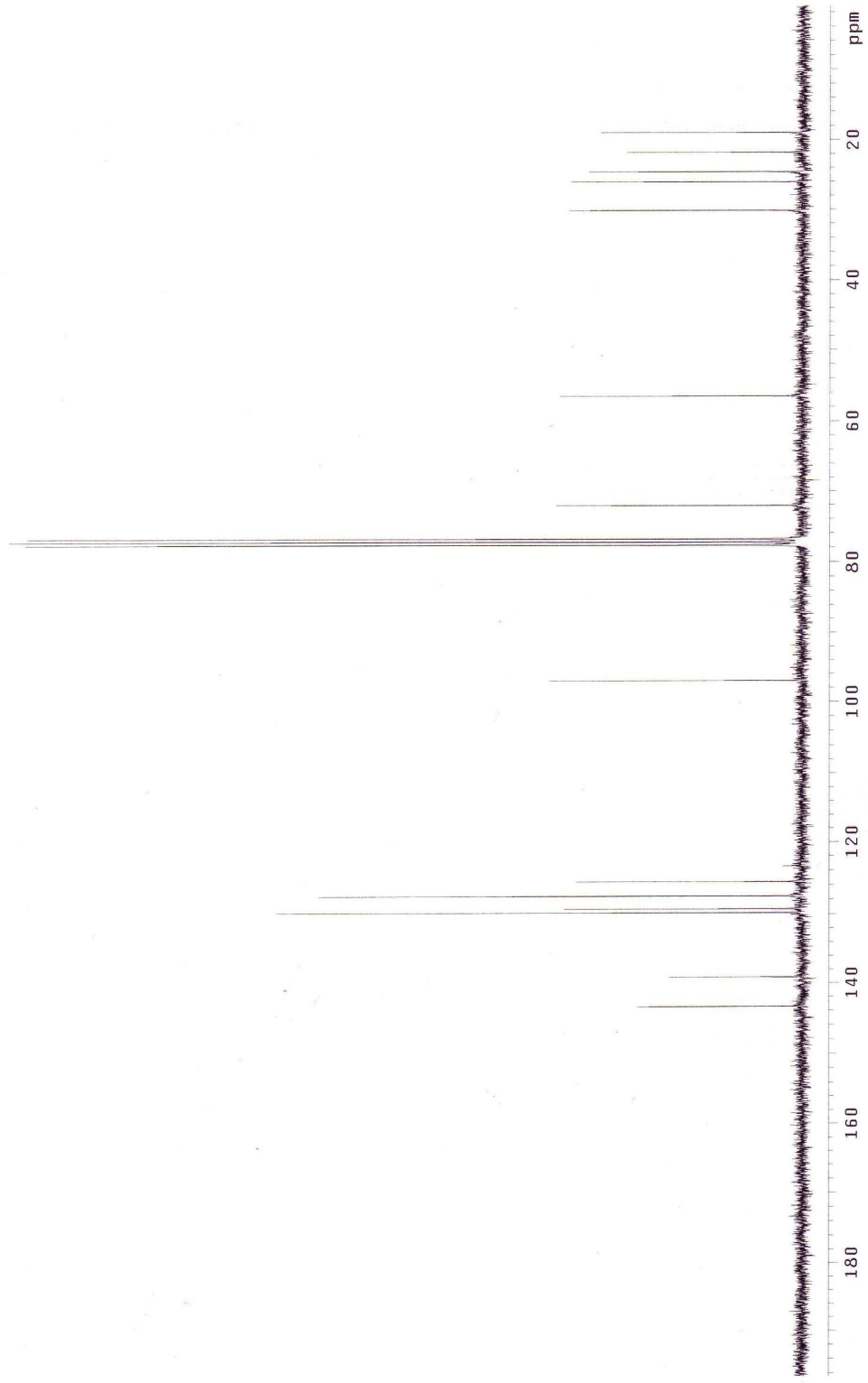
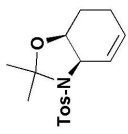
Ek Şekil 3: **6b** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



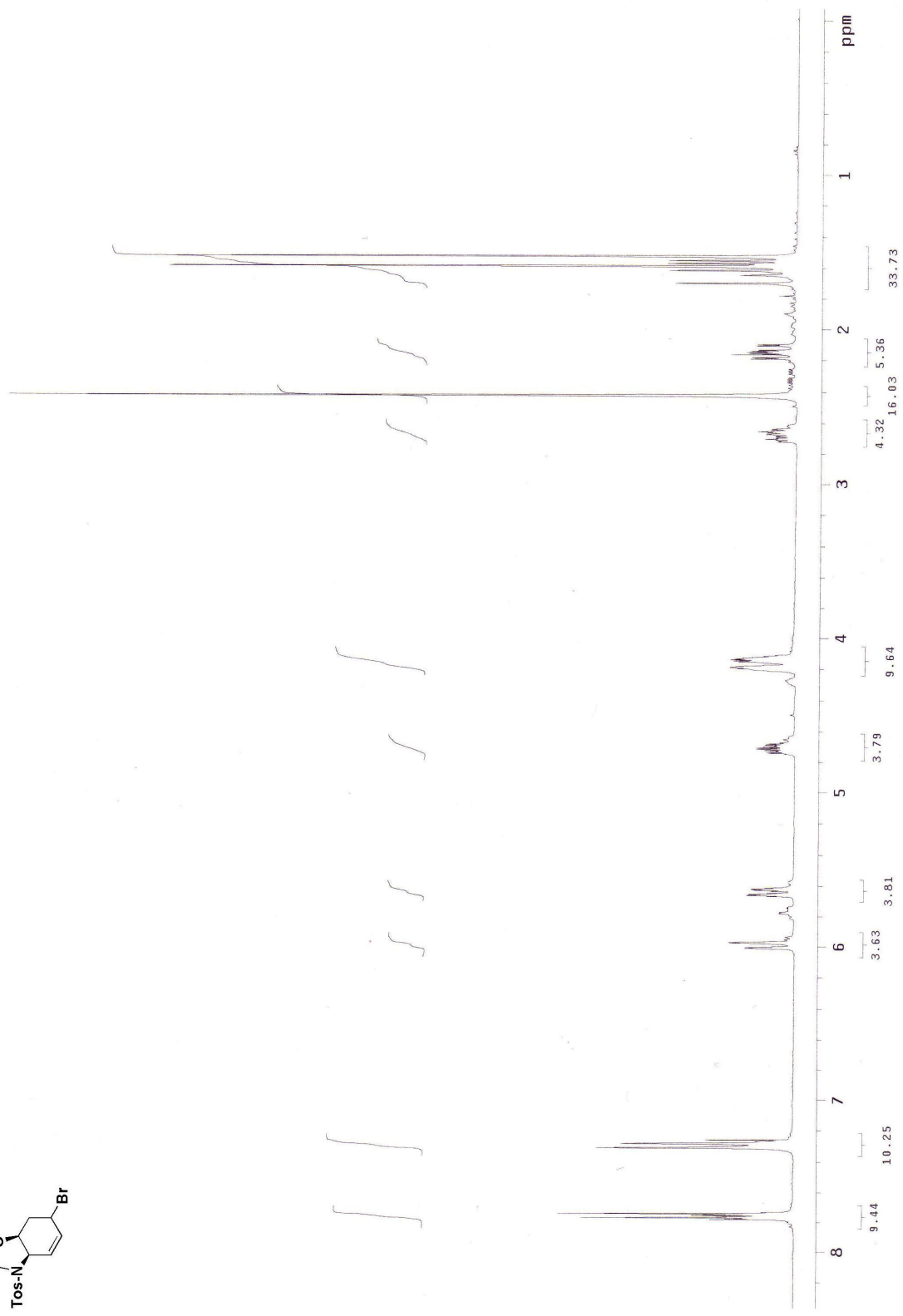
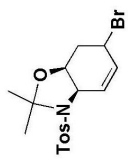
Ek Şekil 4: **6b** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



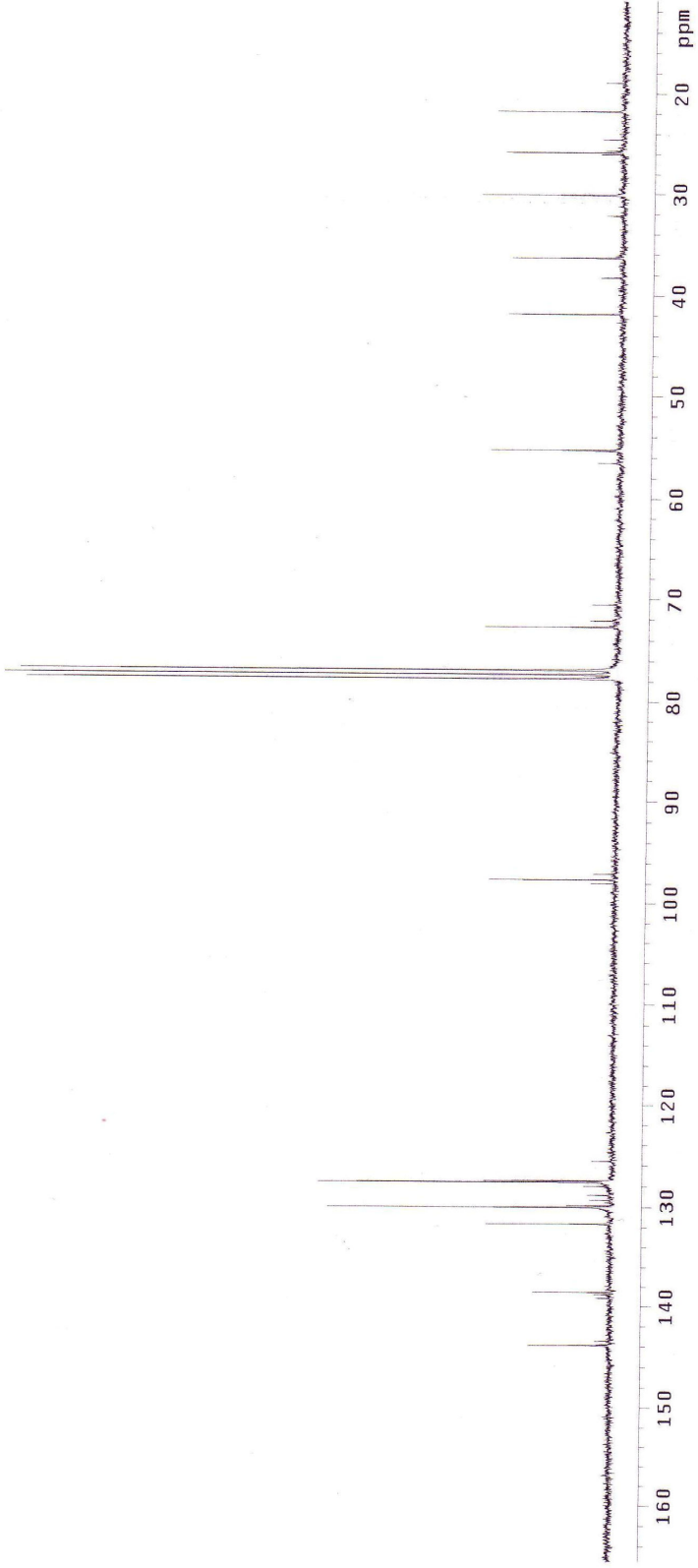
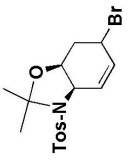
Ek Şekil 5: **15** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



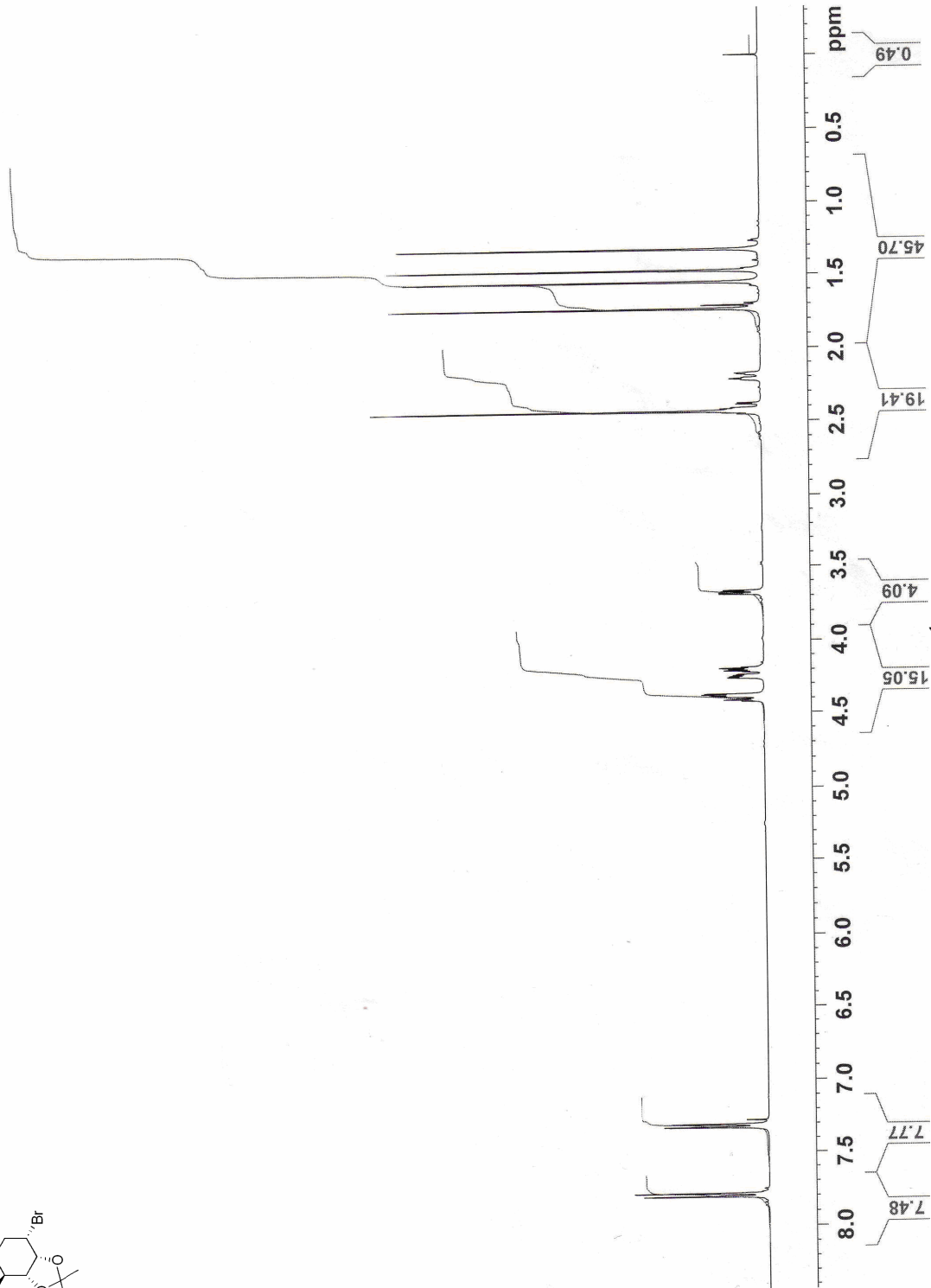
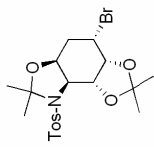
Ek Şekil 6: **15** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



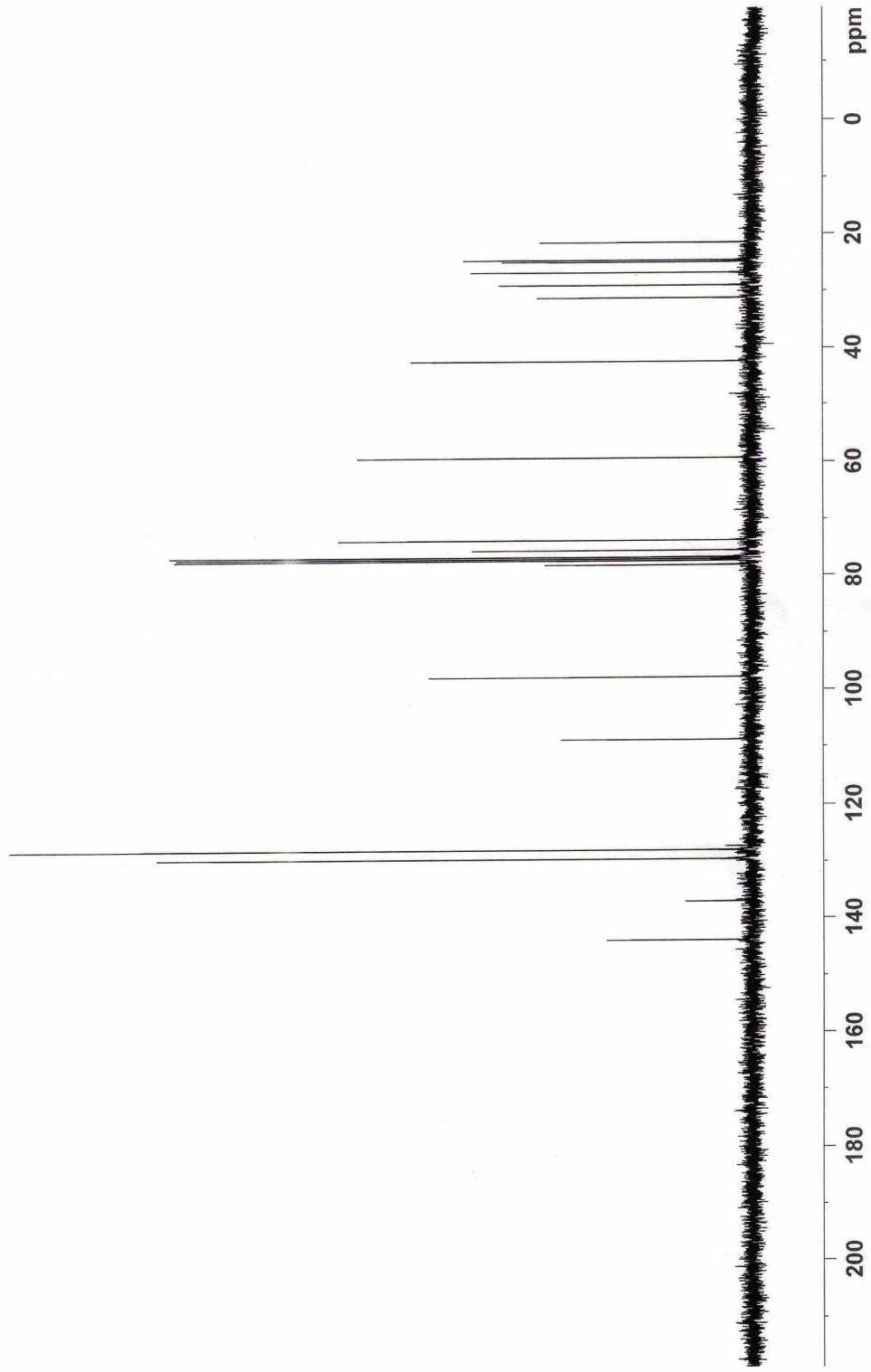
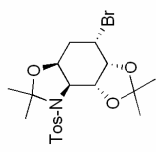
Ek Şekil 7: **16** Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



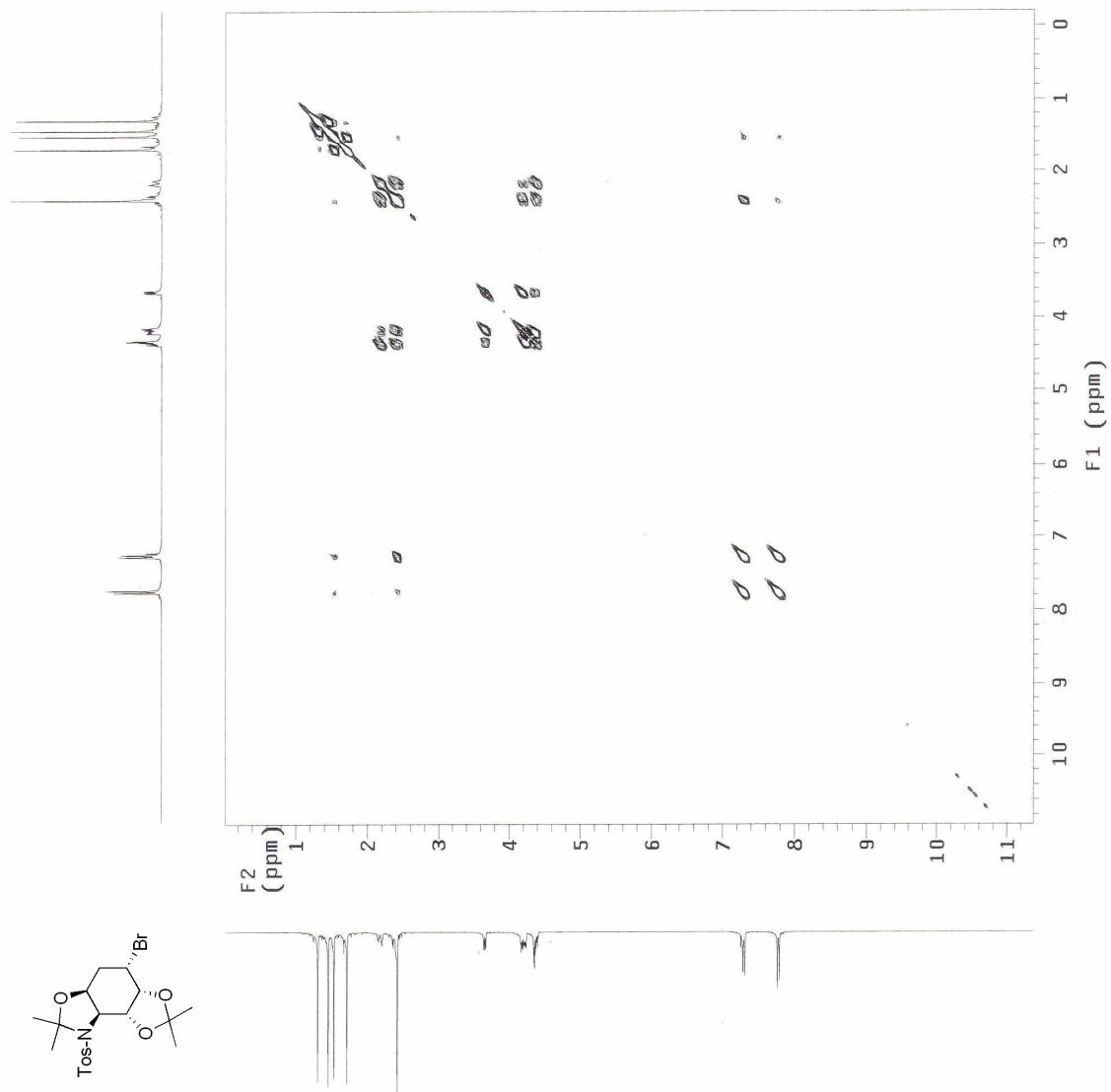
Ek Şekil 8: **16** Bileşiğinin 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).

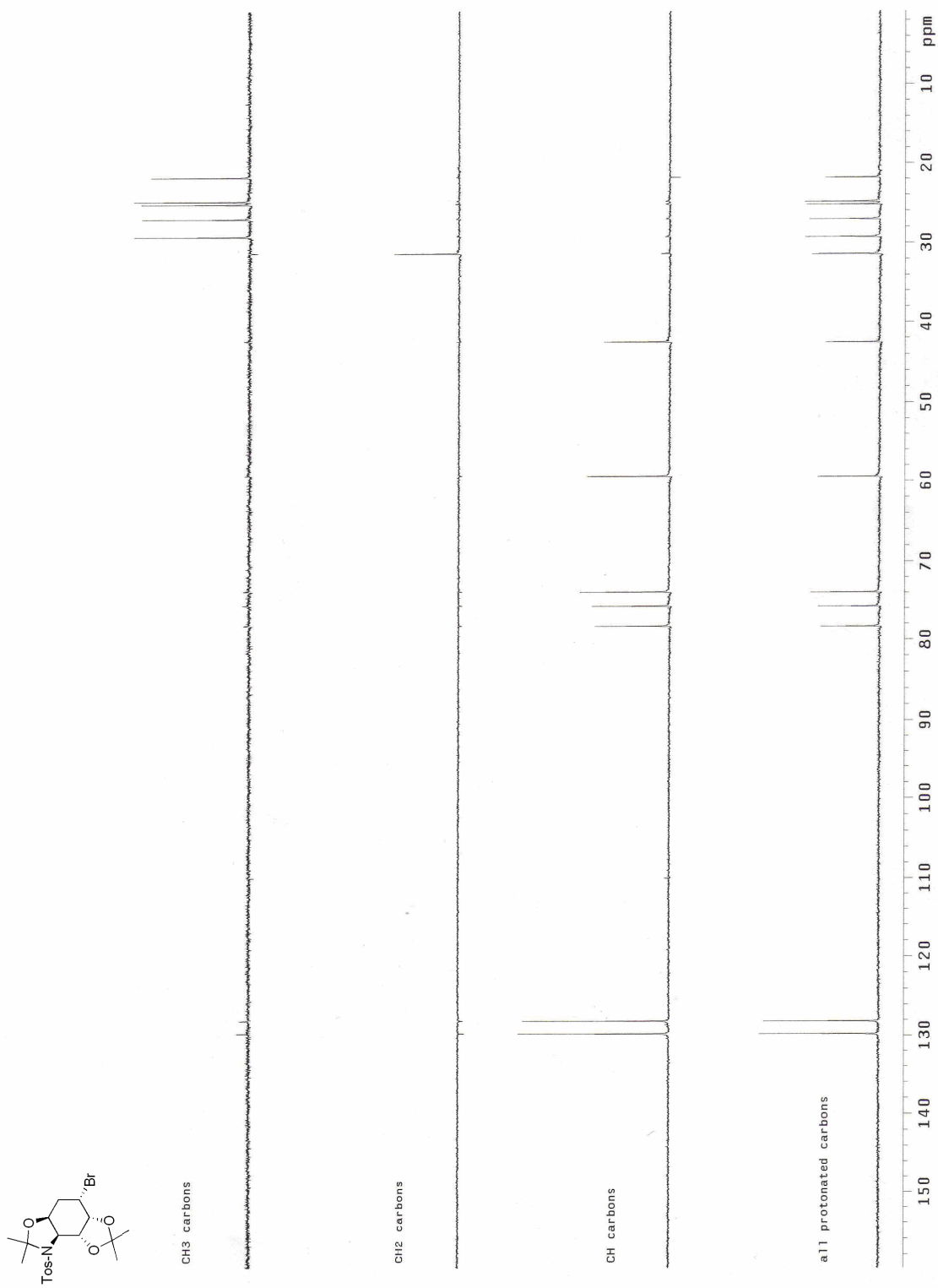


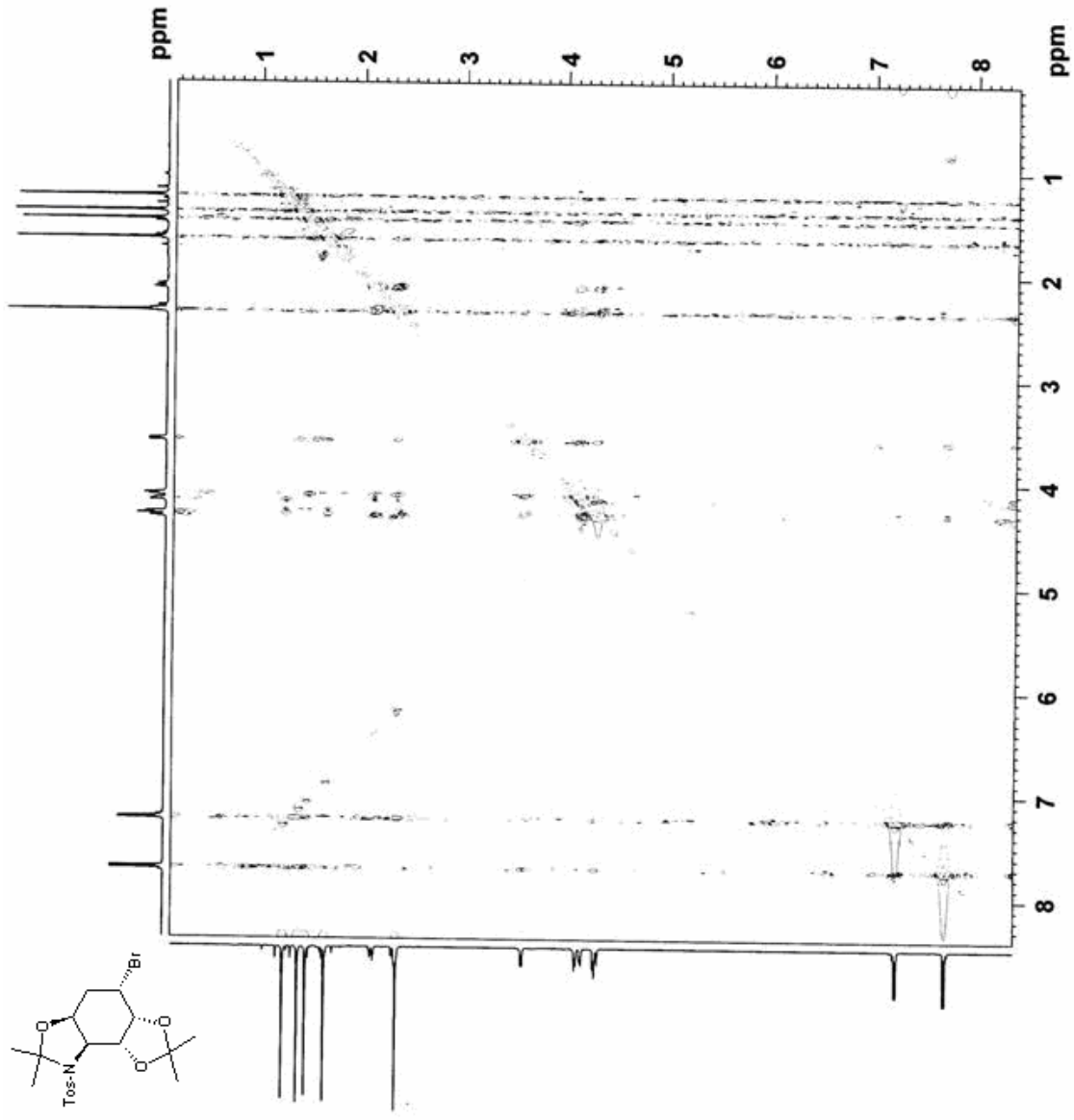
Ek Şekil 9: **17** Bileşiğinin 300 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



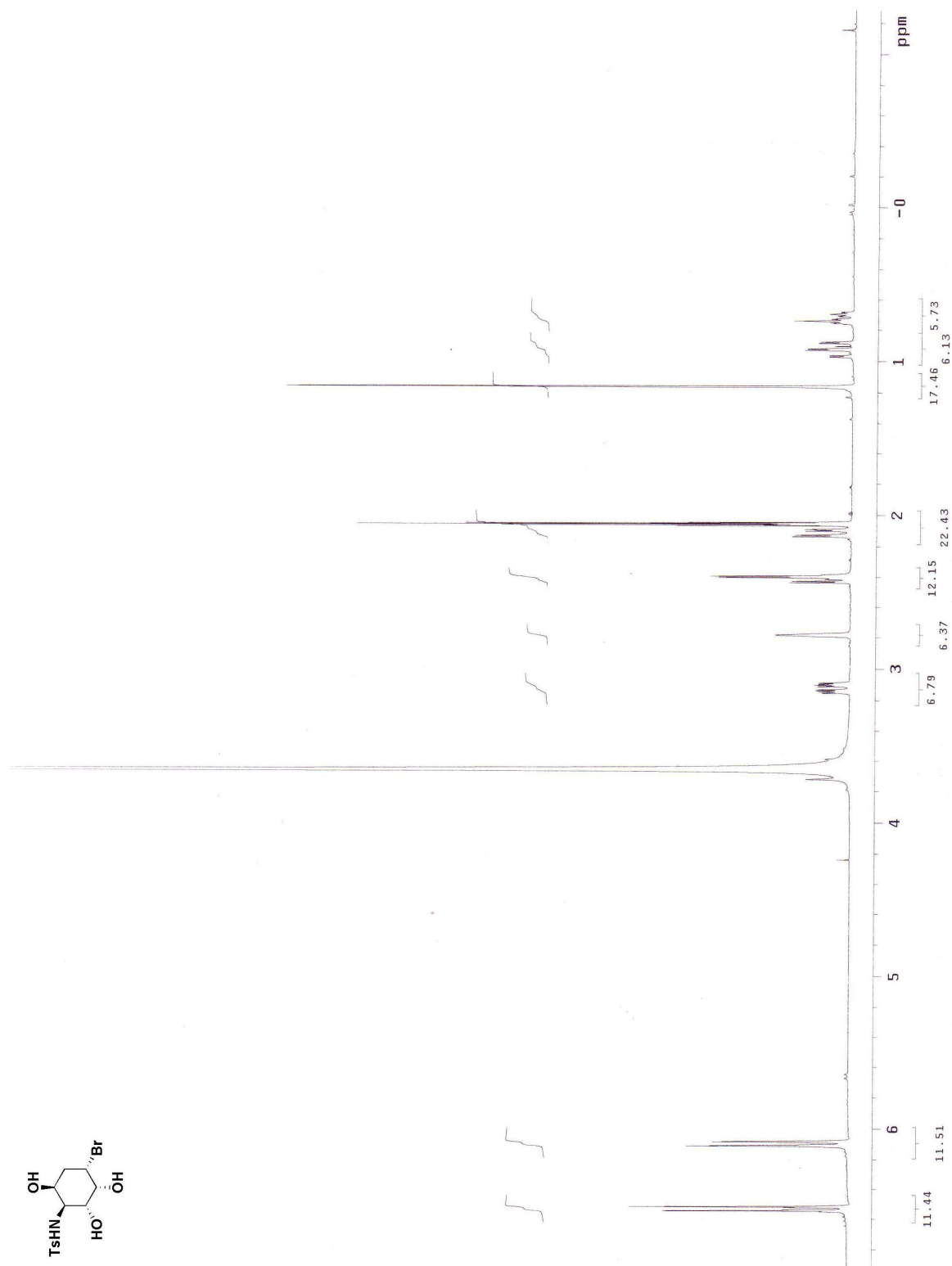
Ek Şekil 10: **17** Bileşiğinin 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl₃).

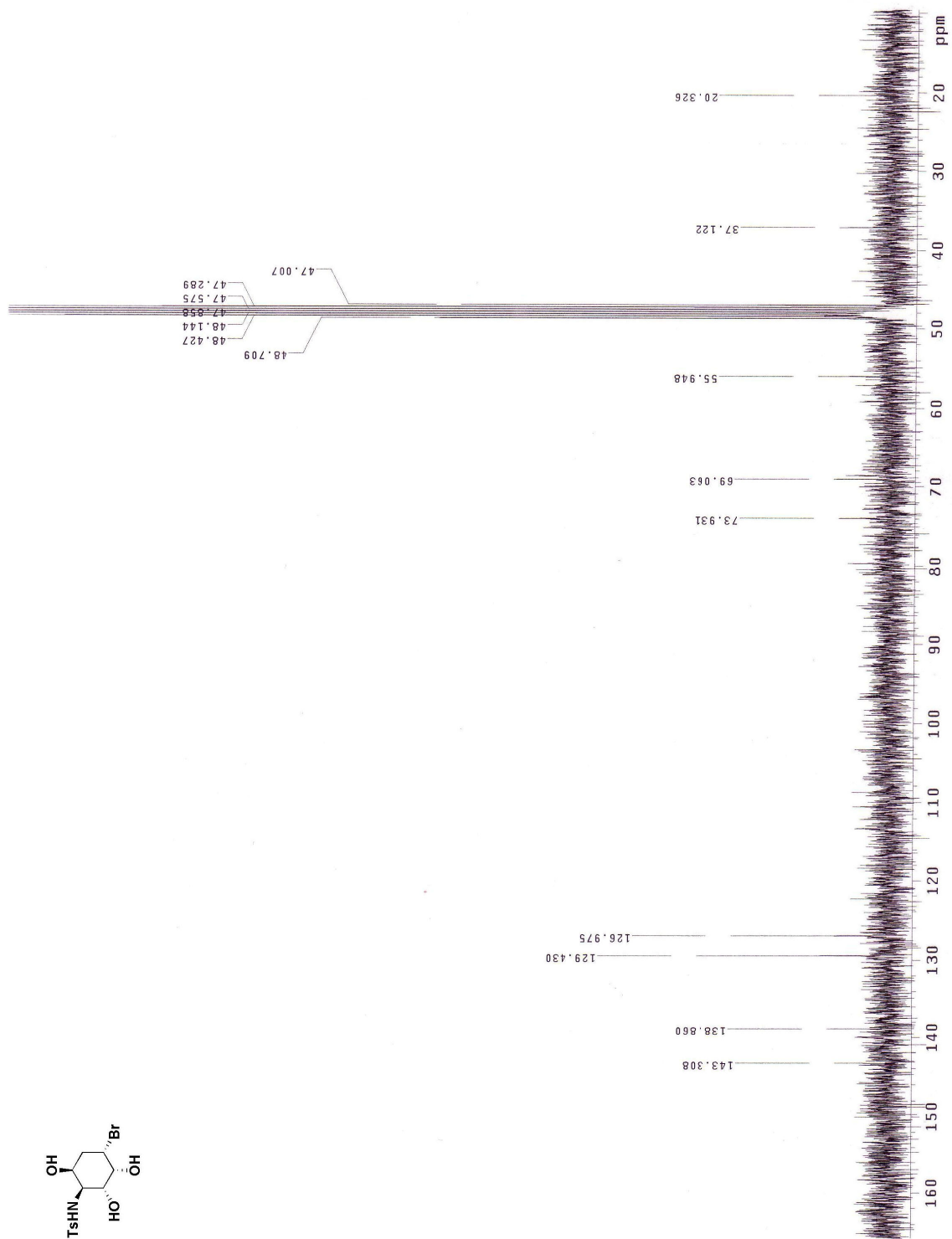
Ek Şekil 11: **17** Bileşiğinin 300 MHz COSY spektrumu (CDCl₃).

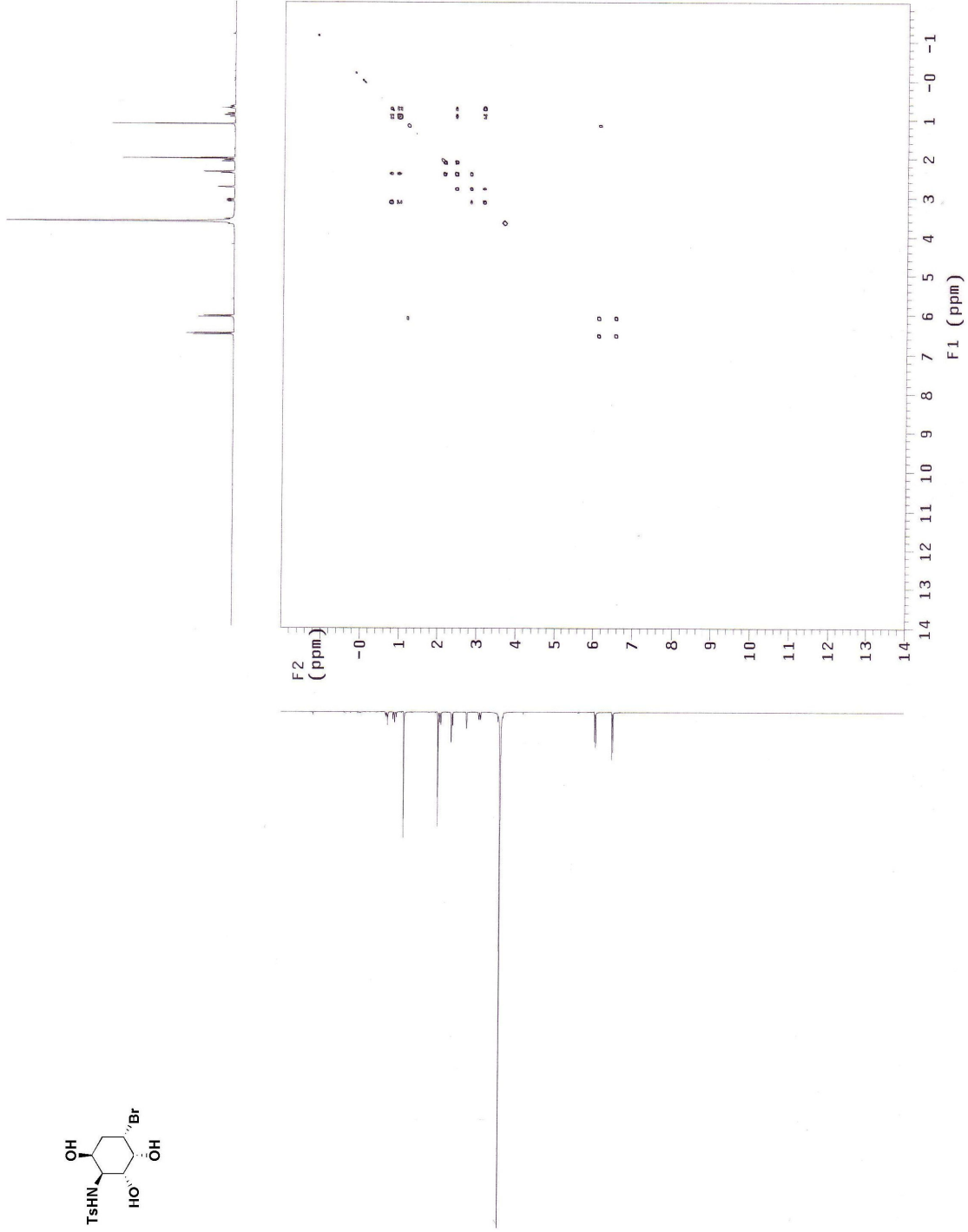
Ek Şekil 12: 17 Bileşiğinin 300 MHz DEPT spektrumu (CDCl₃).



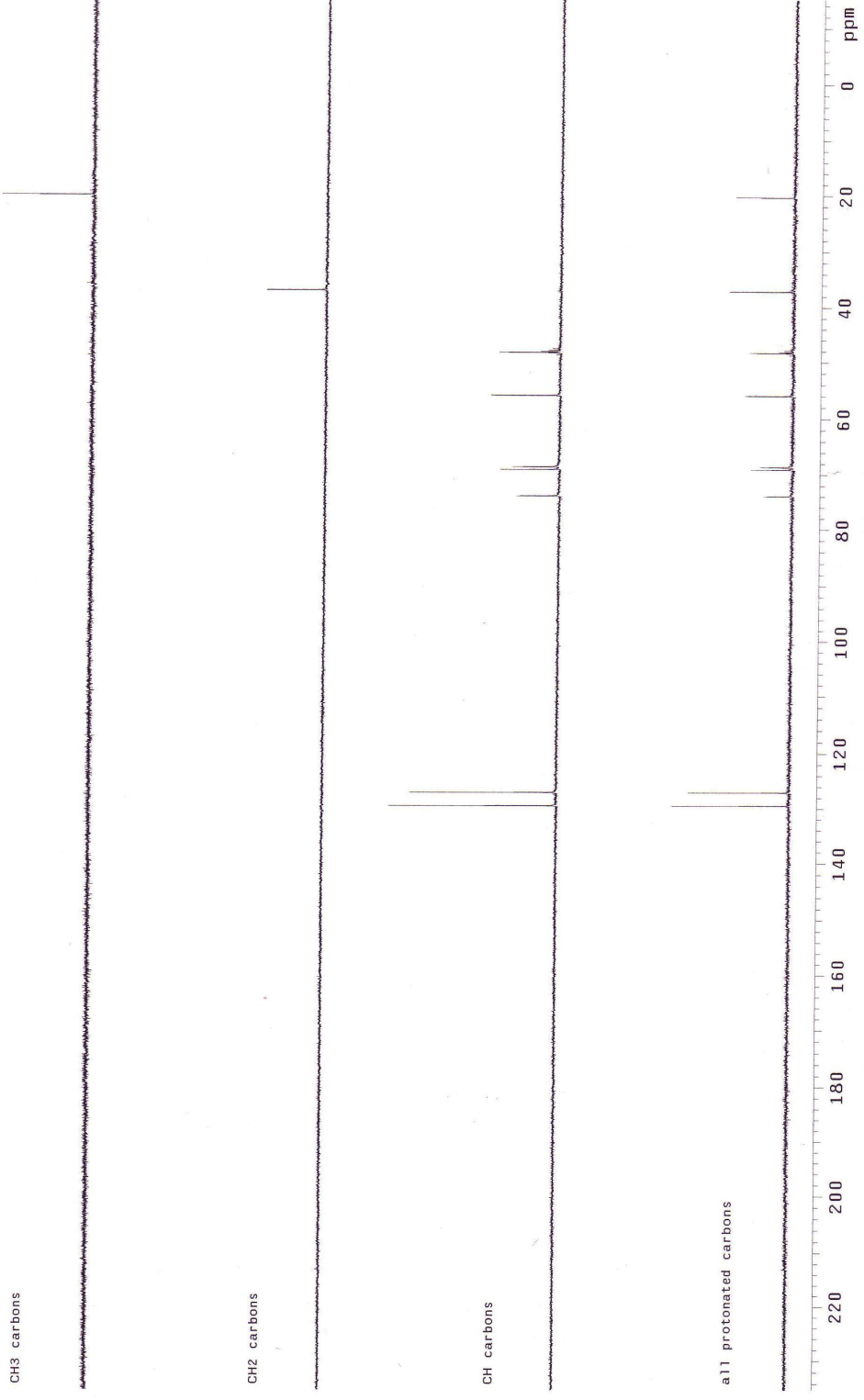
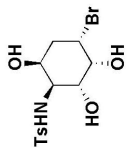
Ek Şekil 13: 17 Bileşiminin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl₃).

Ek Şekil 14: **18** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CD_3OD).

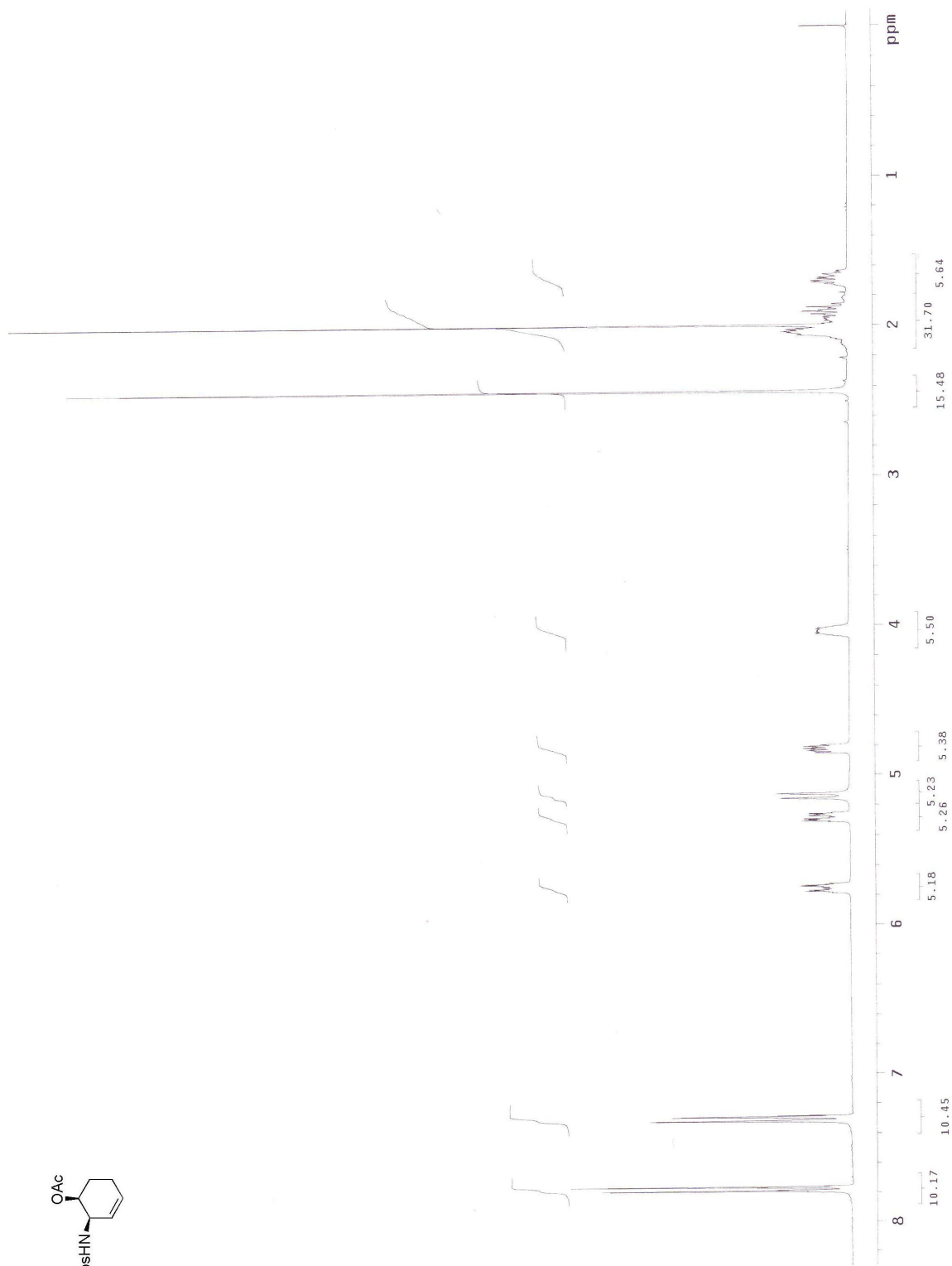
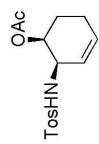
Ek Şekil 15: **18** Bileşiğinin 75 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CD₃OD).



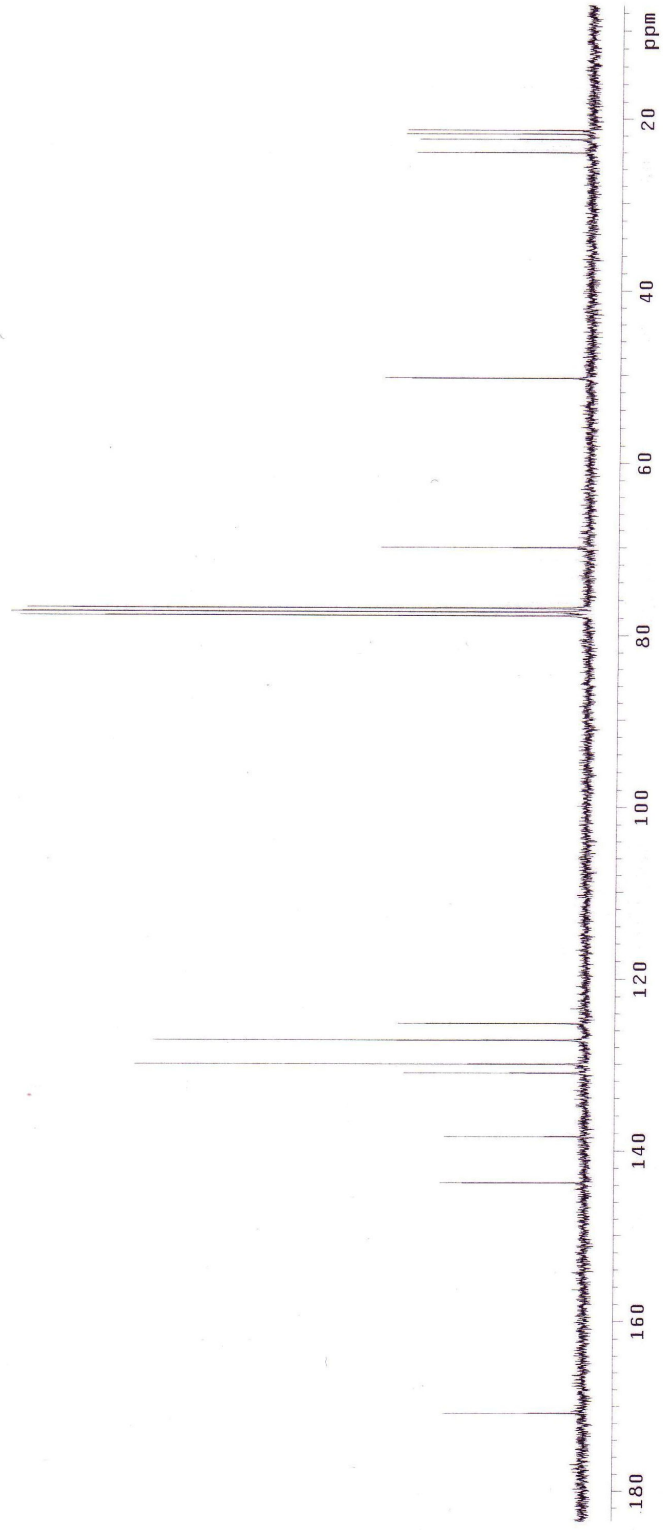
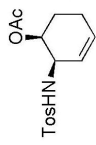
Ek Şekil 16: **18** Bileşiğinin 300 MHz COSY spektrumu (CD₃OD).



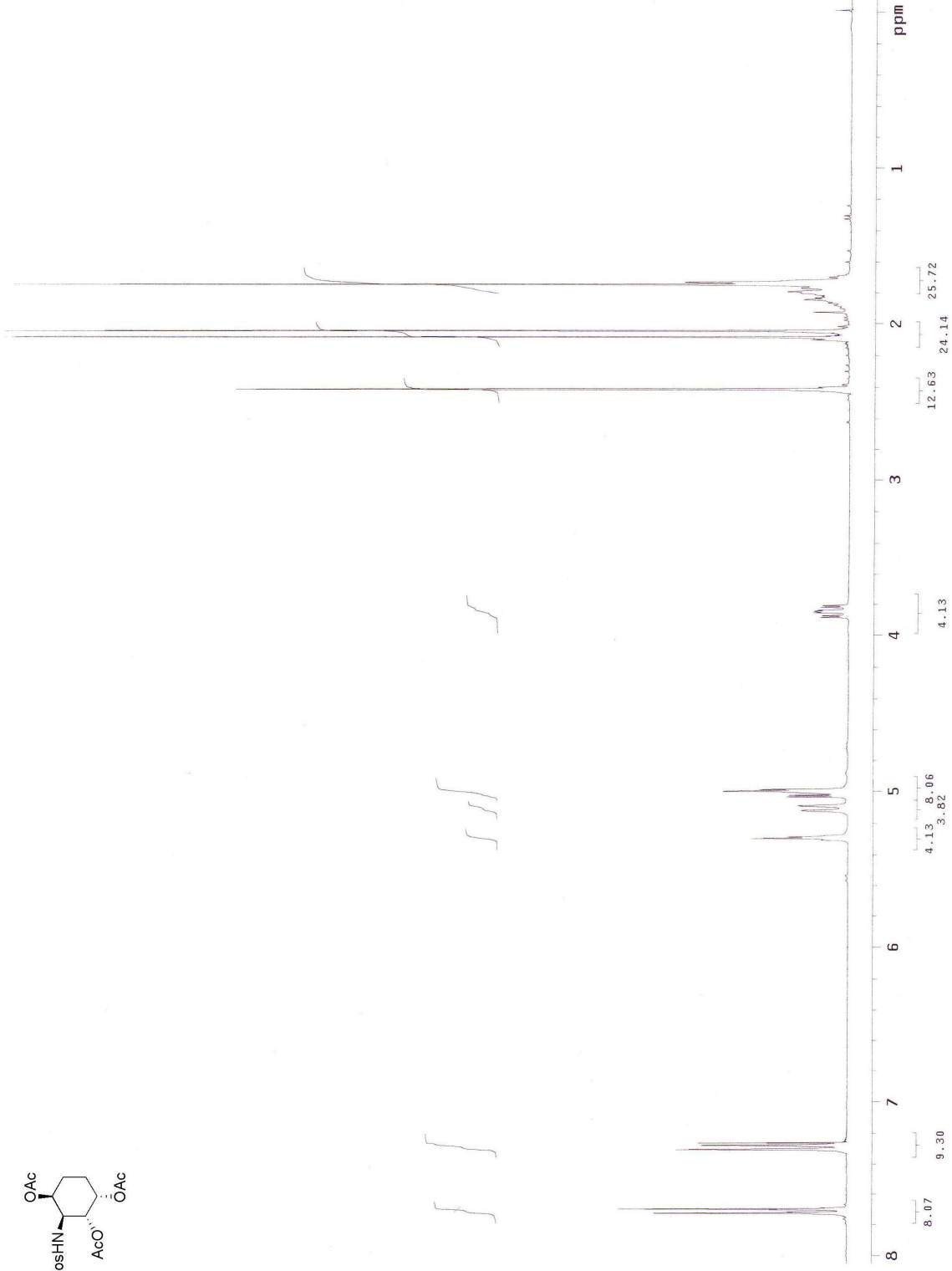
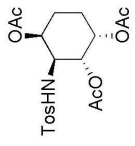
Ek Şekil 17: **18** Bileşiğinin 300 MHz DEPT spektrumu (CD₃OD).



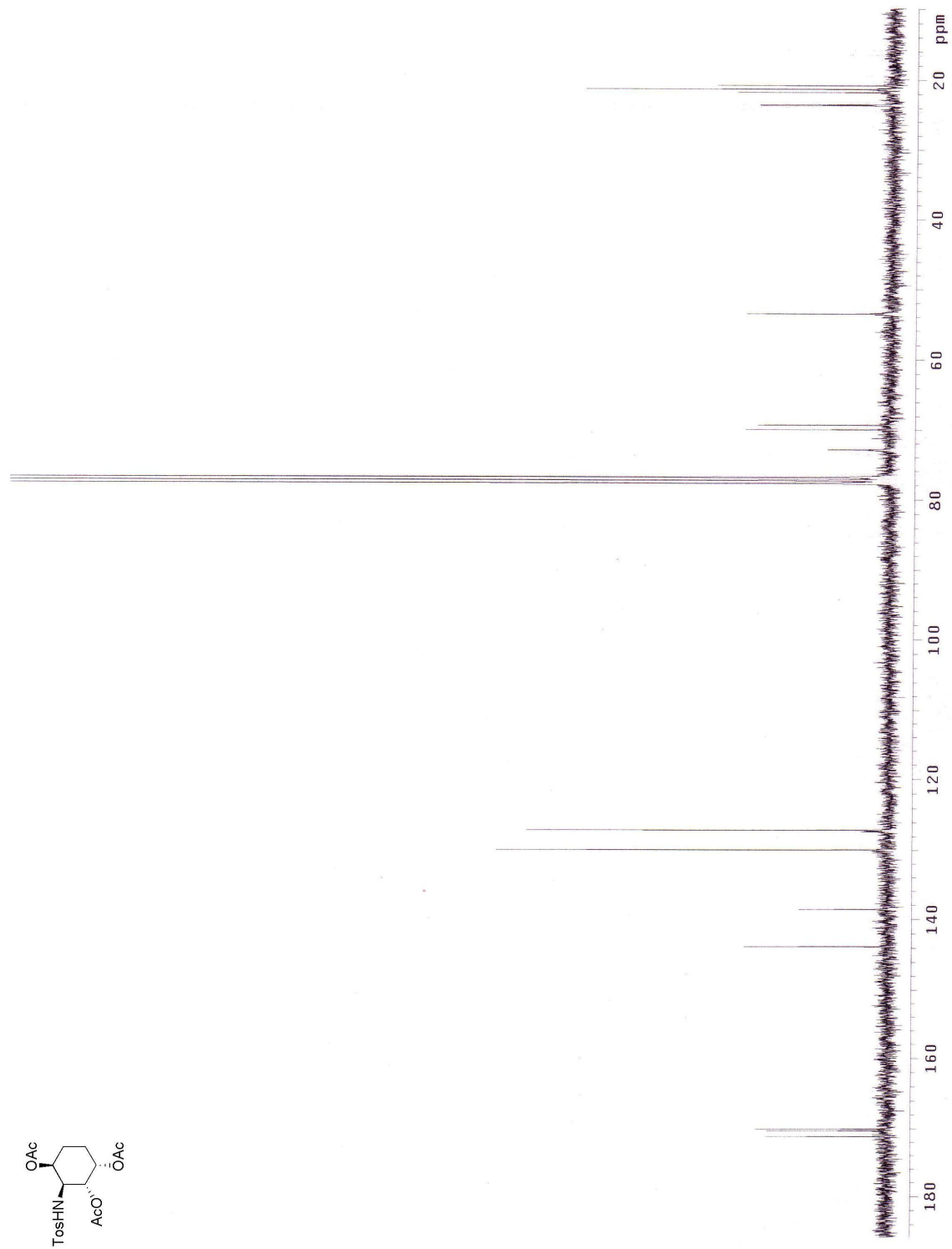
Ek Şekil 18: **11** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



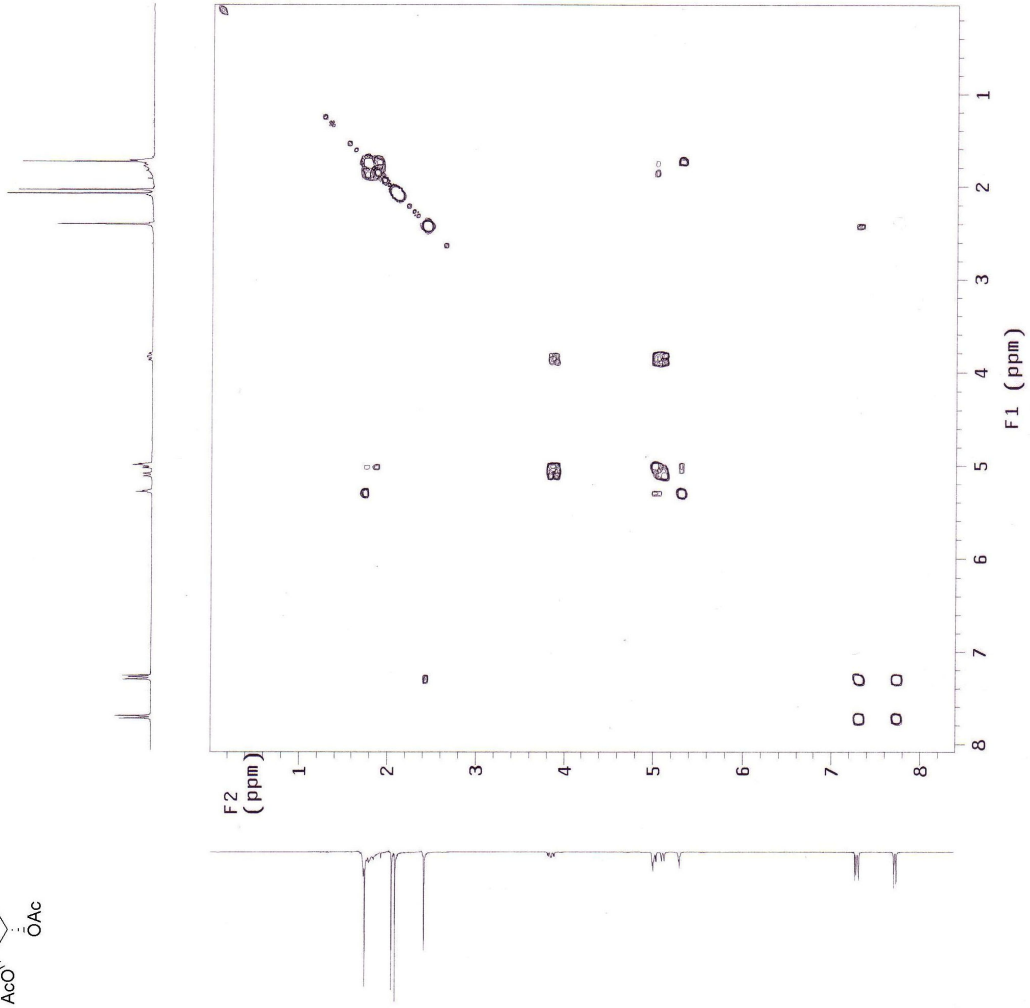
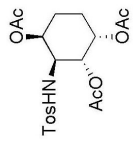
Ek Şekil 19: **11** Bileşiğinin 75 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



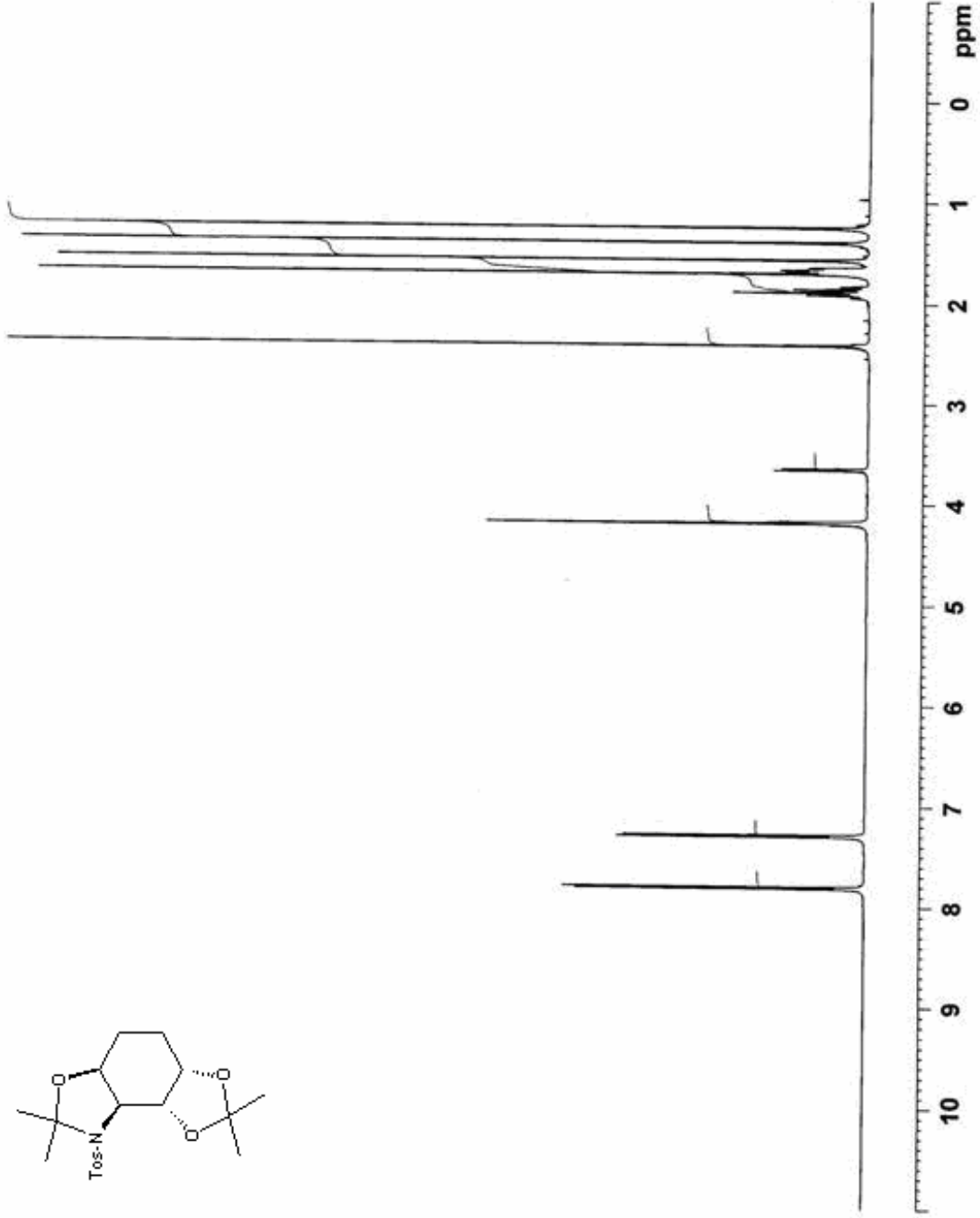
Ek Şekil 20: **13** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



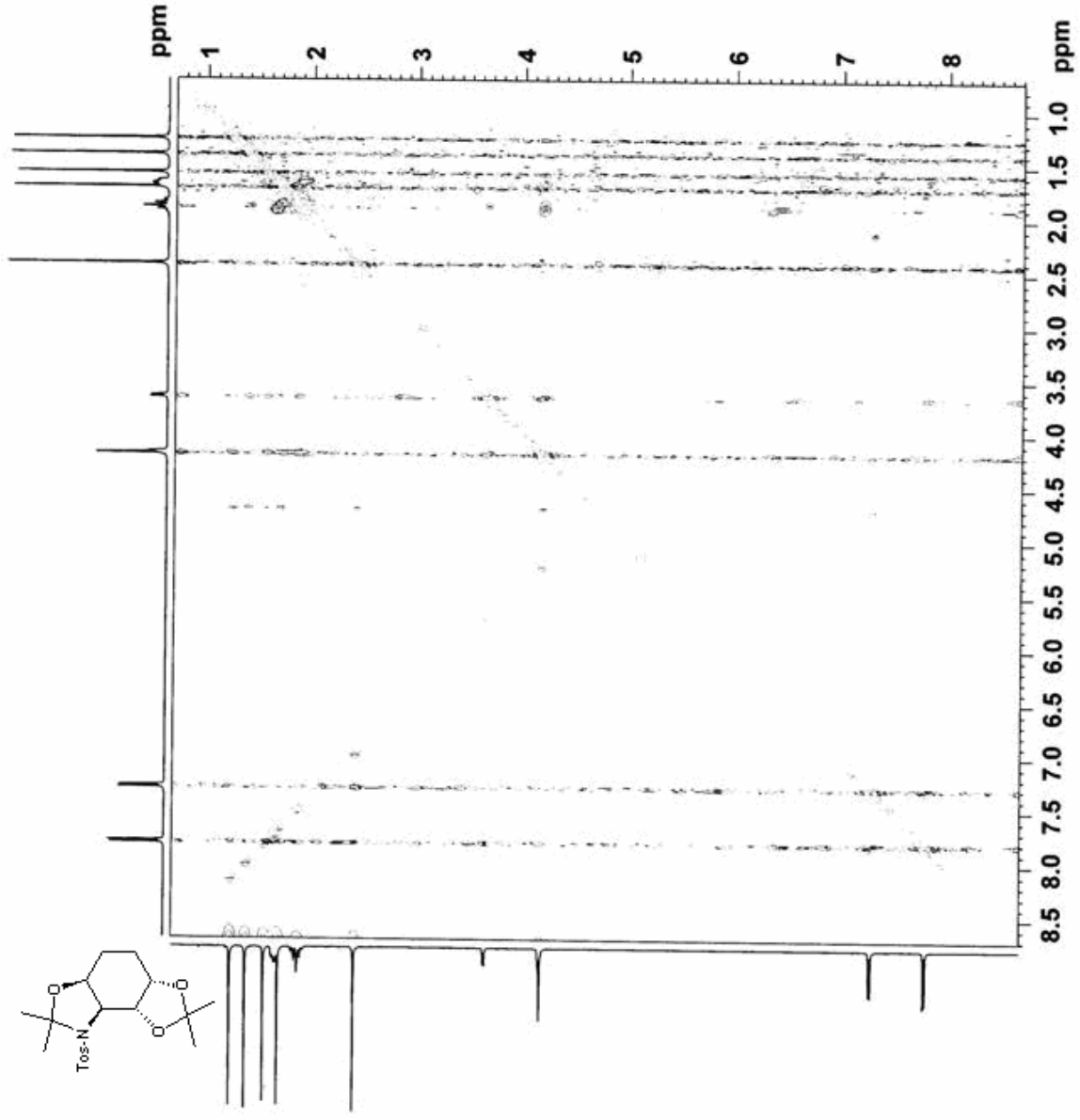
Ek Şekil 21: **13** Bileşiğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



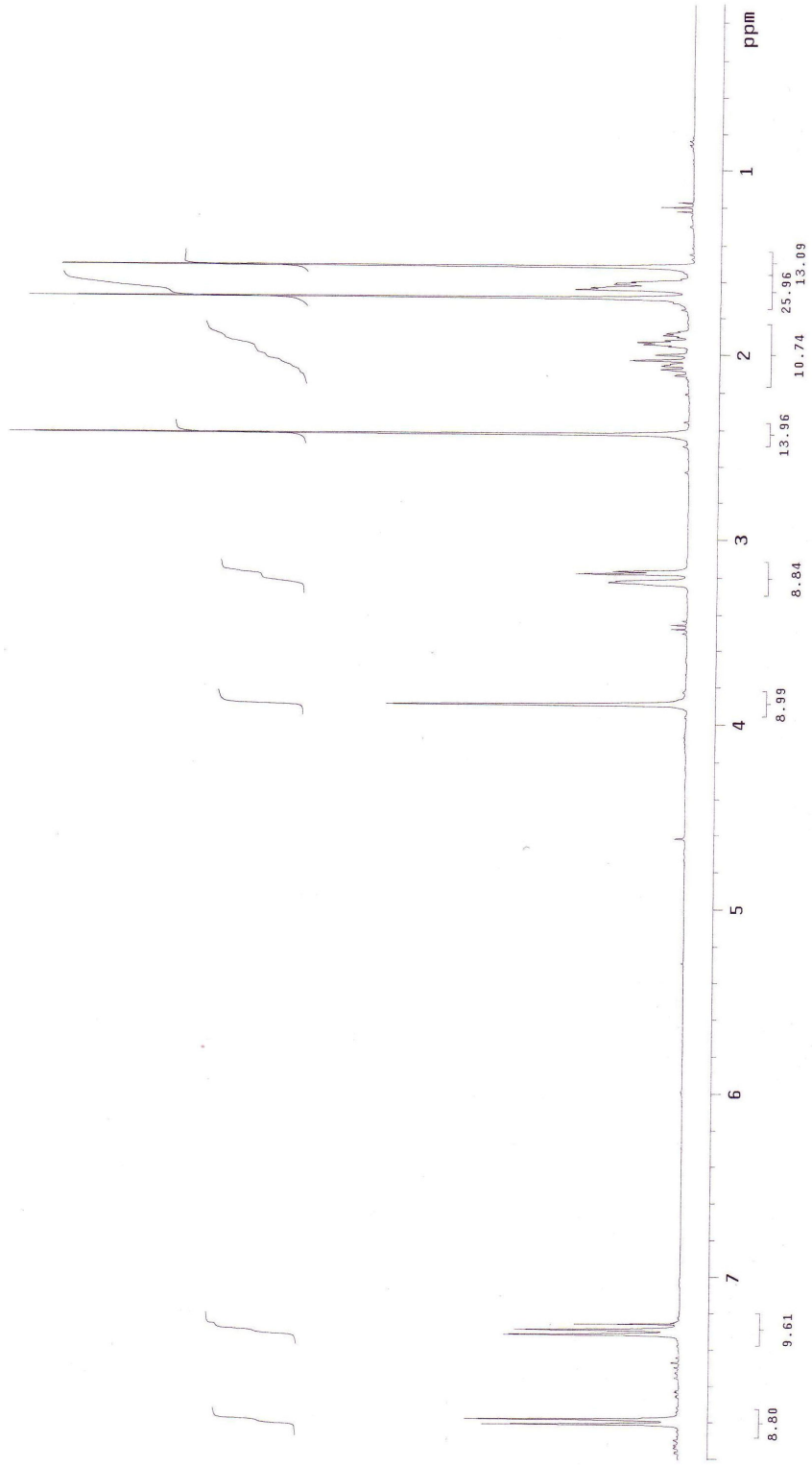
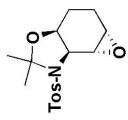
Ek Şekil 22: **13** Bileşiğinin 300 MHz COSY spektrumu (CDCl₃).



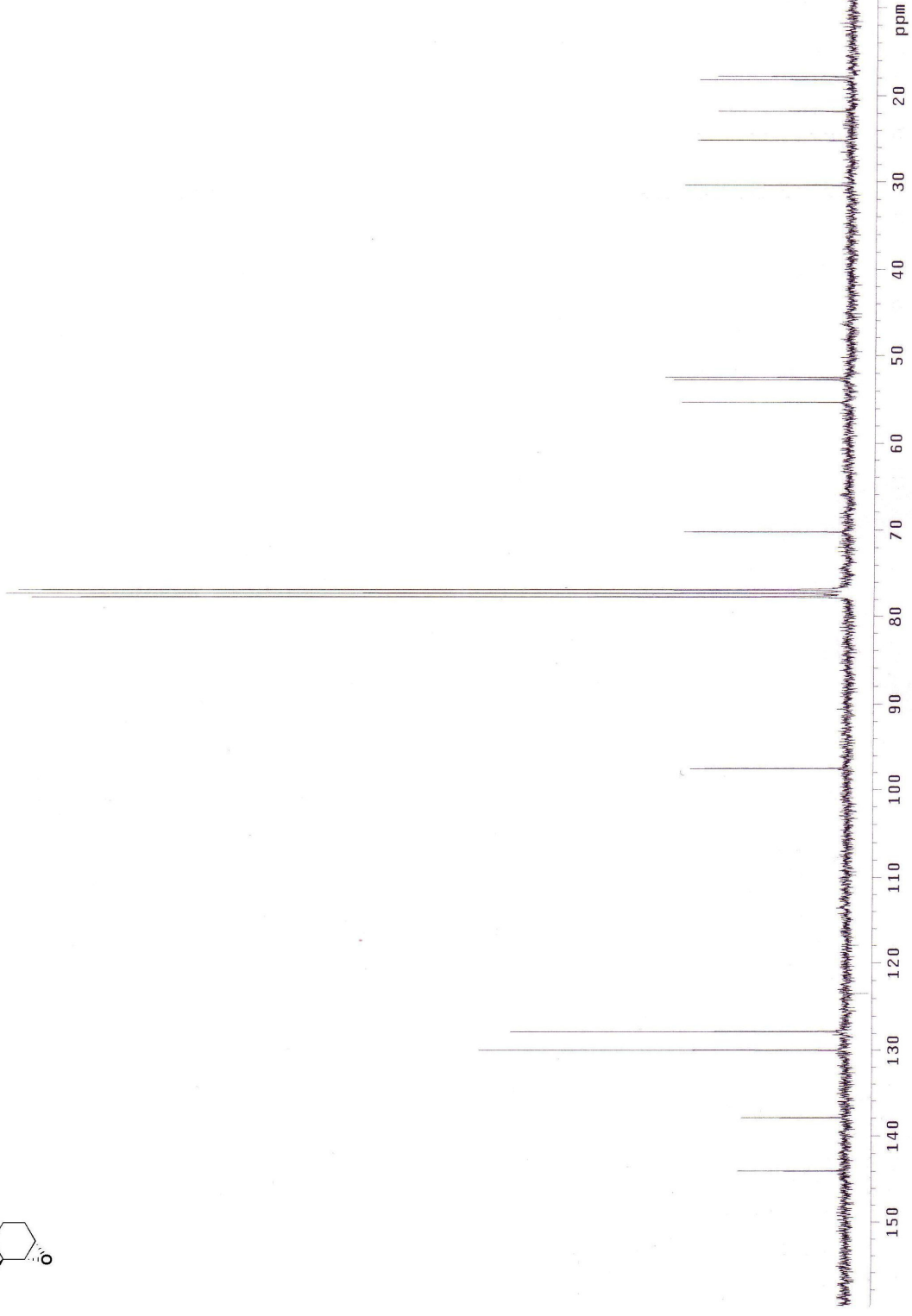
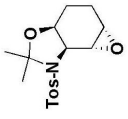
Ek Şekil 23: **13** Bileşiğinin 500 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃).



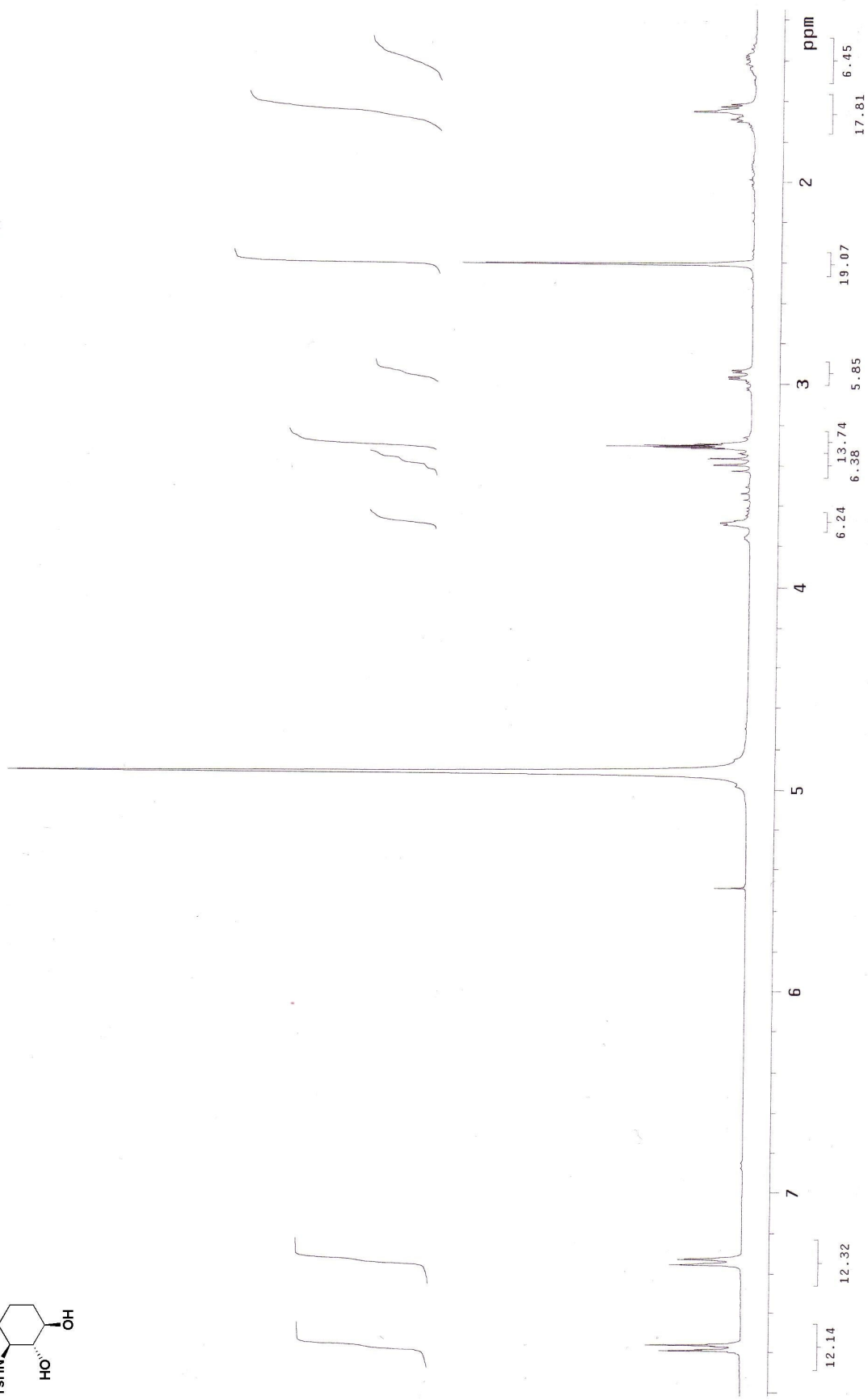
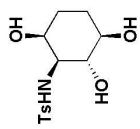
Ek Şekil 24: **13** Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl₃).



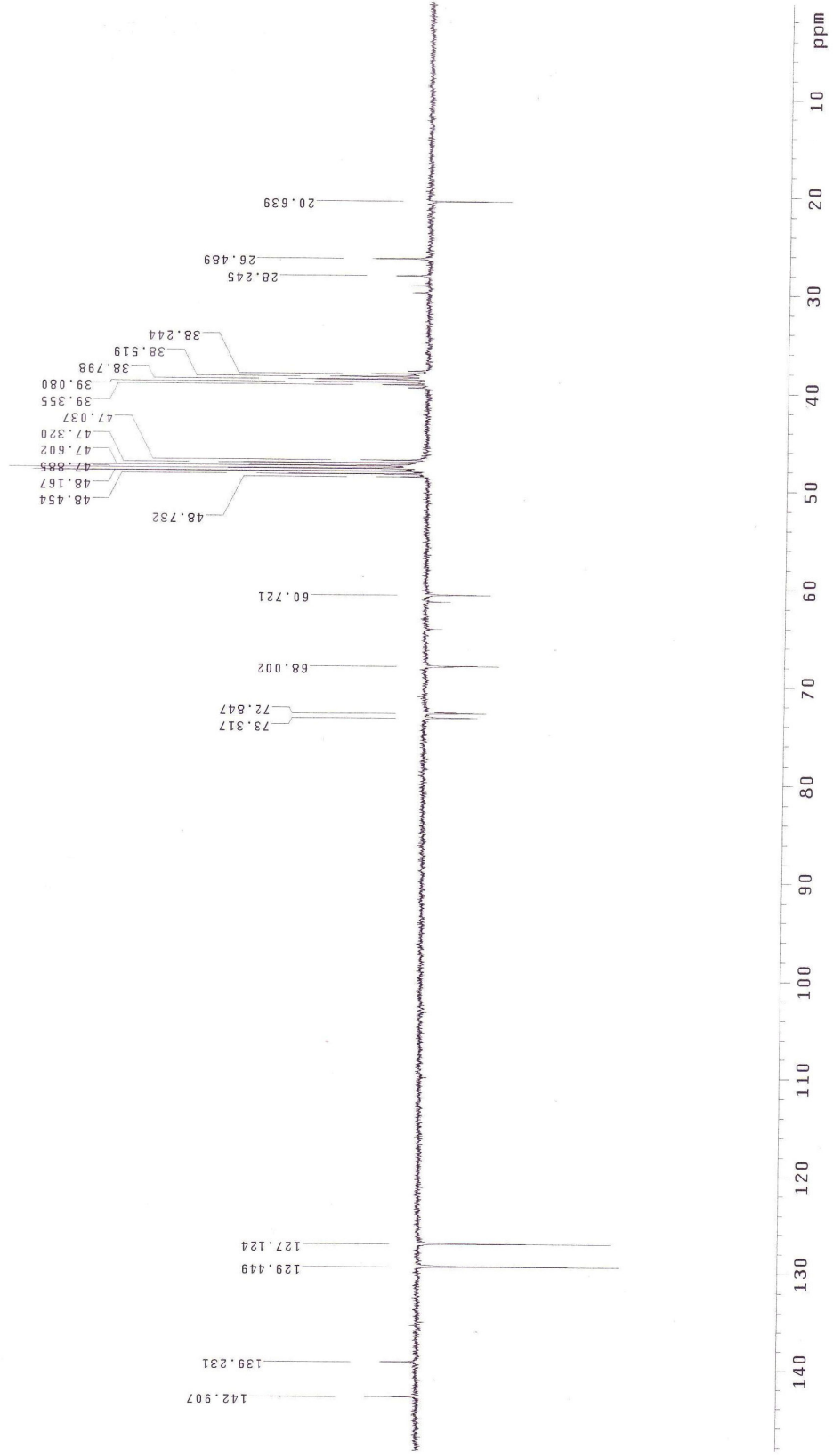
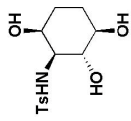
Ek Şekil 25: **20** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).



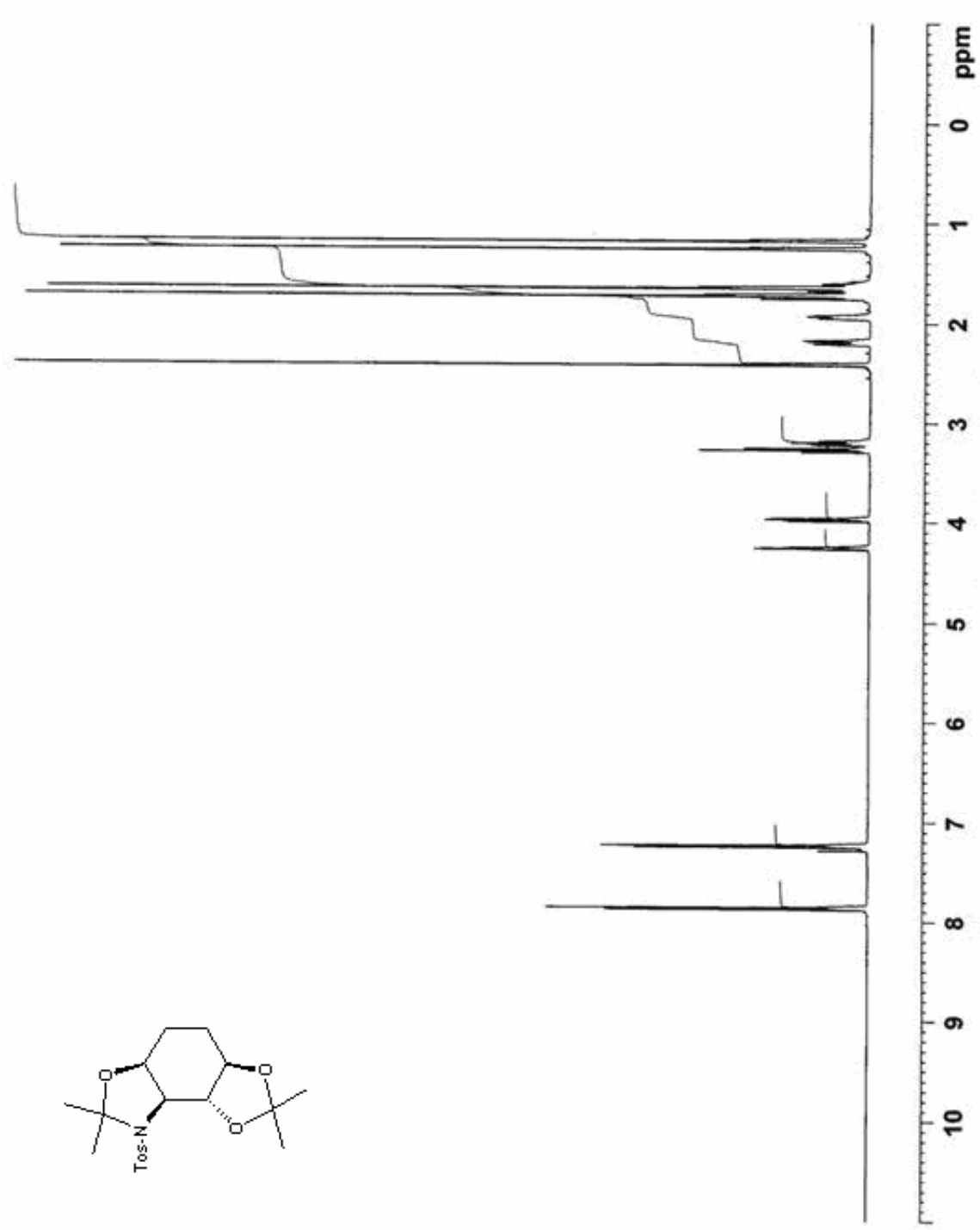
Ek Şekil 26: **20** Bileşğinin 75 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3).



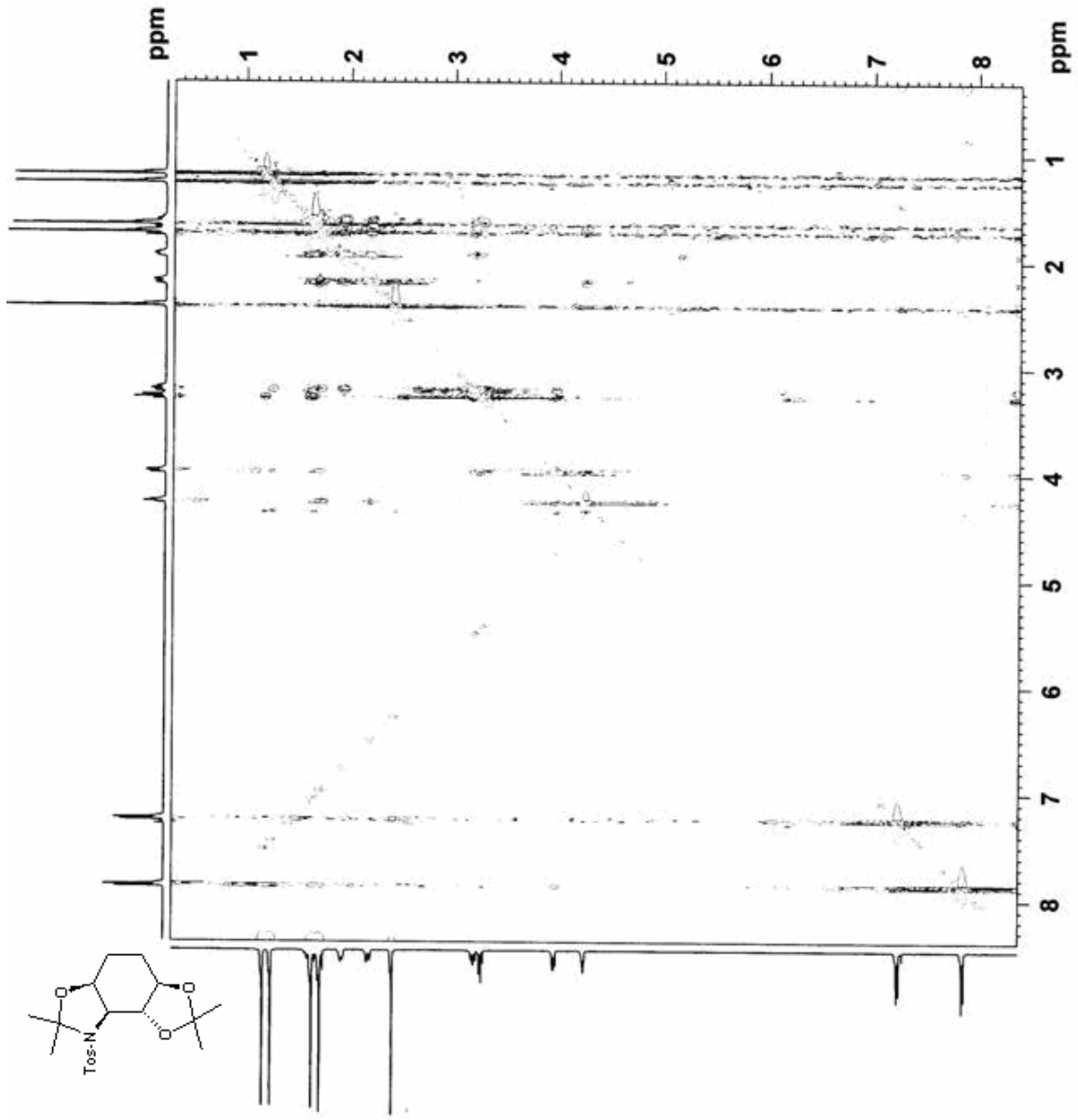
Ek Şekil 27: **21** Bileşiğinin 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CD_3OD)



Ek Şekil 28: **21** Bileşiğinin 300 MHz APT Spektrumu (CD₃OD + DMSO).



Ek Şekil 29: **22** Bileşiğinin 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3).

Ek Şekil 30: **22** Bileşiğinin 500 MHz NOESY spektrumu (CDCl₃).

**TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje No: 106T374
Proje Başlığı: AMİNOKONDURİTOL E-2 ve <i>ent</i> -AMİNOKONDURİTOL F-2'NİN TOTAT SENTEZİ
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Yrd. Doç. Dr. N. İzzet KURBANOĞLU Yrd. Doç. Dr. Şenol BEŞOLUK Yrd. Doç. Dr. Mustafa ZENGİN
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Sakarya Üniversitesi Eğitim Fakültesi HENDEK/ SAKARYA
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: TÜBİTAK - Atatürk Bulvarı No:221 06100 Kavaklıdere / ANKARA
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01.09.2006 – 01.09.2008
Özet: Konduritoller, çeşitli biyolojik aktif moleküllerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılırlar. Aminokonduritoller ve analogları, amino ve diamino siklitollerin sentezinde önemli ara maddelerdir. Aminokonduritoller birçok doğal olarak bulunan biyolojik aktif birleşiklerin yapısal elamanıdır. Aminoglikozit antibiyotiklerinin bir kısmı, aminosiklitol, diaminosiklitol, aminokonduritol ve onların analoglarından elde edilirler. Aminokonduritol ve analoglarından elde edilen bileşikler, birçok hastalığa ilaç etkisi göstereceği düşünüldüğünden, yüksek verimle ve kısa yöntemle sentezi önem kazanmıştır. Bu çalışmada, 1,3-sikloheksadien bileşiğinden çıkılarak Dihidroonduramin ve Hidroaminobromosiklitol bileşikleri sentezlendi.
Anahtar Kelimeler: Konduritol, Aminokonduritol, Aminobromosiklitol
Projeden Yapılan Yayınlar: Sentezi gerçekleştirilen moleküllerin elementel analizi yapıldıktan sonra yayınlanması için uluslararası dergilere gönderilecektir. Ayrıca proje kapsamında TÜBİTAK'ın Turk J Chem 32 (2008), 685-692 sayılı dergisinde yayınlanan "Production of (S)-(-)-1-(1'-Naphthyl) Ethanol by Rhodotorula glutinis Isolate Using Ram Horn Peptone" başlıklı makalede TÜBİTAK'a teşekkür edilmiştir.