

Siklohekzen ve Sikloheksadienlerden Bromosiklitollerin Sentezi

Syntheses of Bromocyclitos via Cyclohexene and Cyclohexadienes

Hülya ÇELİK¹

Süleyman GÖKSU²

Hasan SEÇEN²



¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ağrı, Türkiye

²Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum, Türkiye



Bu makale birinci yazarın üçüncü yazar danışmanlığında tamamlanmış yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

Geliş Tarihi/Received 08.10.2024
Revizyon Tarihi/Revised 30.10.2024
Kabul Tarihi/Accepted 18.11.2024
Yayın Tarihi/Publication 23.11.2024
Date

Sorumlu Yazar/Corresponding author:

Hülya Çelik,

E-mail: hycelik@agri.edu.tr

Cite this article: Çelik H, Göksu S, Seçen H. Syntheses of Bromocyclitos via Cyclohexene and Cyclohexadienes. *J Atakim. Chem.* 2024;4(2):51-58.



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License.

ÖZ

Siklitoller, önemli biyolojik aktiviteleri nedeniyle yoğun şekilde araştırılan bileşiklerdir. Bu çalışmada, siklohekzen, 1,3-sikloheksadien ve 1,4-sikloheksadien temel alınarak yeni bromosiklitol analoglarının sentezi gerçekleştirildi. *cis*-Hidroksilleme, asetilleme ve alilik bromlama reaksiyonları ile siklitol analogu ürünler elde edildi. Elde edilen ürünlerin yapıları aydınlatıldı ve oluşum mekanizmaları detaylı bir şekilde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Bromosiklitol, sentez, 1,3-sikloheksadien, 1,4-sikloheksadien, *cis*-hidroksilleme, N-bromsüksünimit.

ABSTRACT

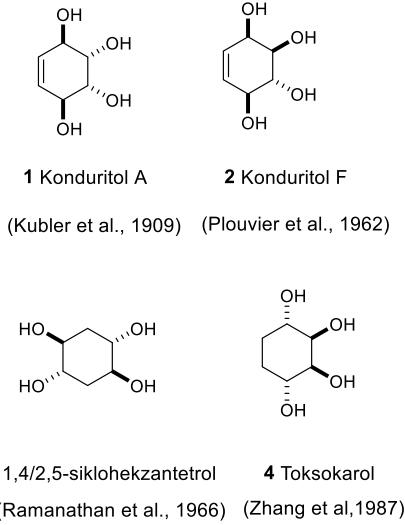
Cyclitols are compounds that have been intensively researched due to their important biological activities. In this study, new bromocyclitol analogues were synthesized based on cyclohexene, 1,3-cyclohexadiene and 1,4-cyclohexadiene. Cyclitol analogues were obtained by *cis*-hydroxylation, acetylation and allylic bromination reactions. The structures of the obtained products were elucidated and their formation mechanisms were discussed in detail.

Keyword: Bromocyclitol, synthesis, 1,3-cyclohexadiene, 1,4-cyclohexadiene, *cis*-hydroxylation, N-bromsuccinimide.

GİRİŞ

Siklitoller, en az üç hidroksi grubu içeren ve hidroksi gruplarının farklı halka karbon atomlarına bağlı olduğu sikloalkanlardır. Altı hidroksi grubu içeren inositoller (sikloheksan-1,2,3,4,5,6-hekzaol), beş hidroksi grubu içeren kuarsitoller (siklopentan-1,2,3,4,5-pentaol), 4 hidroksil grubu içeren konuritoller (5-siklohekzen-1,2,3,4-tetraoller) ve farklı yapılarda olabilen sikloheksantetraoller siklitollerin doğada bulunan başlıca örnekleridir. İlk konuritol, 1908 yılında Kübler¹ tarafından *Marsdenia condurango* bitkisinden izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda, Dangschat ve Fischer'in² çalışmaları ile bu bileşiğin yapısı (1,4/2,3)-sikloheks-5-en-1,2,3,4-tetraol (konuritol-A, **1**) olarak tanımlanmıştır¹ (Şekil 1).

Tropikal Asclepiadaceae familyası üzerine yapılan sistematik bir inceleme, *Marsdenia abyssinica*, *M. zambesica*, *M. erecta*, *M. angiensis* ve *Dragea falknerae* türlerinin de konuritol-A (**1**) içerdiğini göstermiştir.³ 1962'de Plouvier⁴, *Chrysanthemum leucanthemum*'dan, L-leucanthemitol adını verdiği optikçe aktif bir konuritol izomeri elde etmiştir. Yapısı (1,2,4/3)-sikloheks-5-en-1,2,3,4-tetraol olarak belirlenen bu konuritol izomeri, konuritol-F (**2**) olarak adlandırılmıştır. Konuritol-A (**1**), tabiatta çok sınırlı bir dağılım göstermesine rağmen, konuritol-F (**2**) eser miktarda da olsa yeşil bitkilerde daha yaygın olarak bulunur.⁵



Şekil 1. Konduritol-A, konduritol-F, 1,4/2,5-cyclohexane-tetraol, toksokarol.

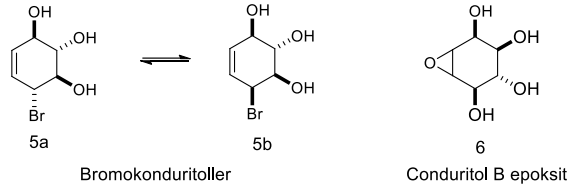
Tabiatta sikloheksantetraol yapısına sahip bileşikler de izole edilmiştir. Bunlardan ilki, 1,4/2,5-sikloheksantetraol (**3**) olup, Ramanathan ve arkadaşları⁶ tarafından *Monocrysis lutheri* adlı bir deniz alginden izole edilerek fiziksel özellikleri rapor edilmiştir. Craigie ve arkadaşları⁷ da bu doğal ürünü, *Porphyridium* türü bir algden elde etmişlerdir. Zhang ve Zhang⁸, Çin halk hekimliğinde kırık-çıkık, beze, rahim ağzı (cervix uteri) ülseri ve kanserleri, akciğer ve rektum tedavisinde kullanılan bir drog olan *Toxocarpus* türünden 1,4/2,3-sikloheksantetraol (Toksokarol) (**4**) yapısında bir doğal ürün izole etmiş ve bu bileşiği 'toksokarol' olarak adlandırmışlardır.⁸

Pek çok konduritol türevi, glikosidaz enzimlerinin potansiyel inhibitörü olmaları bakımından ilgi çekmiş ve bu bileşiklerin sentezi üzerine birçok çalışma yapılmıştır.⁵

Glukosidazlar⁹, sindirim sisteminde önemli rollerine sahip enzimlerdir. Ana işlevleri, nişastanın sindirimi sırasında oluşan kısa zincirli şeker moleküllerinden serbest glukoz açığa çıkarmaktır. Glikosidazların inhibisyonu sonucunda kısa zincirli glikoz molekülleri kolaylıkla parçalanamayacağı için kan şekerinin ani yükselmesi önlenir. Bu bağlamda, konduritol ve türevlerinin kan şekerini düşürücü ajanlar olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür. Kensho ve arkadaşları¹⁰, koşan deney farelerine 1 g/kg dozda glukoz ile birlikte 1 mg/kg dozda konduritol-A (**1**) verdiklerinde, konduritol-A (**1**) verilen hayvanlarda kan şekerinin 120 dakika içinde hızla düştüğünü göstermiştir.

Konduritolun birçok türevi olmasına rağmen, biyolojik

amaçlı çalışmalarda yaygın olarak kullanılan iki sentetik konduritol türevi vardır. Bunlar, bromokonduritol olarak adlandırılan bir diastereomer karışımı (**5a** ve **5b**) ile konduritol-B epoksit (**6**)'dır (Şekil 2).



Şekil 2. Bromokonduritol-B (**5a**) ve bromokonduritol-F (**5b**) ve konduritol-B epoksit (**6**).

Tunicamycin, swainsonine, bromokonduritol ve 1-desoksinojirimisin varlığında, *Murine sarcoma* L-1 indüklü akciğer metastazı oluşturma potansiyeli araştırılmıştır. Murine sarcoma L-1 hücrelerinin inkübasyonu sırasında, her 20-24 saatte bu bileşiklerin 0.5 µg/mL dozunda ortama ilavesi takip edilmiş ve akciğer kolonizasyonunun dikkate değer ölçüde önlendiği gözlemlenmiştir.¹¹

Bromokonduritol ile tedavi edilen enfekte tavuk embriyo hücrelerinden bulaşıcı tavuk vebası virüsünün salınımının engellendiği¹², ayrıca bromokonduritolün influenza ve sindbis virüsleri üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir.¹³ Trudel ve arkadaşları (1988), bromokonduritolün glukozidaz II'yi inhibe ederek, myoblast hücrelerinin yüzeyine yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin taşınmasını engellediğini ve böylece hücre füzyonunu baskıladığını bildirmişlerdir.¹⁴ Diğer bir çalışmada, bromokonduritol, glukozidaz II'yi inhibe ederek, HIV-1 virüsünün konak hücredeki zarf glikoproteinlerinin olgunlaşmasını engellemiş ve bu nedenle mannozidaz inhibitörlerinin aksine, komplemana bağlı enfeksiyon artışını önlemiştir.¹⁵

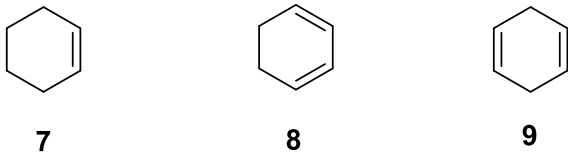
Silber ve arkadaşları, bromokonduritolün enfektif Junin virüsü üretimini ve viral protein ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir.¹⁶

Literatürde en yaygın kullanılan bromokonduritol sentezi, Legler tarafından geliştirilmiştir.⁹ Bu sentezde, konduritol B, %48'lik HBr ile karanlıkta 20 saat karıştırılır; çözelti desikatörde kuruluğa kadar bekletilir ve ardından ham ürünün kristallendirilmesi ile bromokonduritol karışımı elde edilir. Kristallendirme sırasında, etanol içinde bekletildiğinde bromokonduritoler **5a** ve **5b** birbirine dönüşebilmektedir. Bu bileşiklerin sudaki yarı ömrü oldukça kısadır ve yaklaşık 30 dakika sürer.

Guo ve arkadaşları¹⁷, dilyum tetraklorokuprat ve dilyum tetrabromonikelatin siklohekzen epoksitlerle reaksiyonları sonucunda, yeni bromokonduritol analoglarını yüksek yer seçicilik ve stereoseçicilikte hazırlamışlardır.

Baran ve arkadaşları¹⁸, furan ve vinilen karbonatın bir endo siklokatılma ürününün BBr₃ ile açılmasından stereoseçici olarak bromokonduritol sentezi için başarılı bir yöntem geliştirmişlerdir.

Bu çalışmada, çıkış maddesi olarak siklohekzen (**7**), 1,3-siklohekzadien (**8**) ve 1,4-siklohekzadien (**9**) kullanılarak bromokonduritol analogu yeni bromosiklitollerin sentezlenmesi amaçlanmıştır (Şekil 3). Araştırmanın hipotezi, alkenlerin çift bağlarına komşu metilen (CH₂) gruplarının bulunmasından dolayı, N-bromosüksinimid ile alilik konumlardan bromlanarak bromokonduritol analoglarının oluşturulabileceği öngörüsüne dayanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Siklohekzen (**7**) ve 1,3-siklohekzadien (**8**) ve 1,4-siklohekzadien (**9**).

YÖNTEMLER

Siklohekzen (**7**)'nin NBS ile bromlanması

10.00 g (0.12 mol) siklohekzen (**7**), 250 mL'lik iki boyunlu bir balona konularak 150 mL CCl₄ içinde çözüldü ve üzerine 21.7 g (0.12 mol) N-bromosüksinimid (NBS) ilave edildi. Çözelti, yağ banyosu içinde ısıtıldı ve kaynamaya başladığında radikal başlatıcı olarak 50 mg azo-izobutironitril (AIBN) eklendi. Reaksiyon karışımı iki saat boyunca geri soğutucuda kaynatıldı. Reaksiyon bittikten sonra, katı kısımlar filtre edilerek süzüldü. Süzüntüye 5 g katı NaHCO₃ ilave edilip, oda sıcaklığında 15 dakika boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Katı kısımlar süzgeç kağıdında süzülerek ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü, evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün, su vakumu altında damıtılarak 3-bromosiklohekz-1-en (**10**) elde edildi (16 g, %84). Renksiz Sıvı.¹⁹

(*R/S*)-3-Bromosiklohekz-1-en (**10**): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 5.77 (dt, 1H, *J* = 10.2, 3.4), 4.77 (m, 1H), 2.23-1.62 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃ 50 MHz) δ 132.6, 131.0, 50.1, 34.7, 26.7, 20.6. Bileşik **10**'un ¹H ve ¹³C NMR spektral verileri literatürdeki kayıtlı verilerle uyumludur.¹⁹

3-Bromosiklohekz-1-en (**10**)'un *cis*-Hidroksillenmesi

5.00 g (0.031 mol) 3-bromosiklohekz-1-en (**10**), 250 mL %95'lik EtOH içinde çözüldü. Çözelti, üç boyunlu bir balona alındı ve dıştan -5 °C'ye soğutuldu. Çözelti, mekanik karıştırıcı ile hızla karıştırılırken, 4.90 g (0.031 mol) KMnO₄ ve 7.64 g (0.031 mol) MgSO₄'ın sudaki çözeltisi 5 saat boyunca yavaş yavaş eklendi. Sıcaklık -15 °C'ye düşürüldü ve 15 saatlik ilave karıştırmadan sonra katı ürün filtre edilerek atıldı. Çözeltideki su ve alkol, 50 mL kalana kadar evaporatörde (20 mm Hg, 55°C) buharlaştırıldı. Organik kısım, etil asetatla (3 x 100 mL) ekstrakte edildi. Etil asetat fazları birleştirilip Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Etil asetatın evaporatörde (20 mm Hg, 35°C) uzaklaştırılmasıyla 4.00 g 3-bromosiklohekzan-1,2-diol (**11**) olarak elde edildi (%66).

rel-(1*S*,2*S*,3*S*)-3-bromosiklohekzan-1,2-diol (**11**): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.90 (s, OH), 3.96 (dt, 1H, *J* = 5.1, 3.0 Hz), 3.74 (dt 1H, *J* = 8.5, 4.2) 3.36 (dd 1H, *J* = 8.5, 3.0), 1.90-1.21 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃ 50 MHz) δ 79.0, 73.1, 34.5, 33.3, 21.3. Bileşik **11**'in ¹H ve ¹³C NMR spektral verileri literatürdeki kayıtlı verilerle uyumludur.²⁰

cis-Diol **11**'in Ketallenmesi

4.9 g (25.13 mmol) bromodiol (**11**), 100 mL'lik dibi yuvarlak bir balonda 50 mL benzen içinde çözüldü. Üzerine 3.49 g (33.55 mmol) 2,2-dimetoksiopropan ilave edildi. Ardından, 50 mg p-TsOH eklenip çözelti, 90 °C yağ banyosu içinde azeotropik distilasyon sistemiyle 12 saat boyunca karıştırılarak kaynatıldı. 5.36 g BaCO₃ ilave edilip 10 dakika karıştırıldıktan sonra katı kısım filtre edilerek atıldı. Çözücünün evaporatörde (20 mm Hg, 50°C) uzaklaştırılması ile 4.7 g *ketal* **12** elde edildi (%80).

rel-(3*aS*,4*S*,7*aS*)-4-Brom-2,2-dimetilheksahidro-1,3-benzo[*d*][1,3]dioksol (**12**): ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 4.19 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.29-2.00 (m, 2H), 1.80-1.14 (m, 3H), 1.46 (s, CH₃), 1.30 (s, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃ 50 MHz) δ 111.0, 83.0, 76.3, 56.0, 36.0, 31.0, 29.0, 28.1, 23.0. ¹H ve ¹³C NMR spektral verileri literatürdeki kayıtlı verilerle uyumludur.²⁰

1,3-Siklohekzadien (**8**)'in OsO₄ Katalizörlüğünde *cis*-Hidroksillenmesi

1.69 g (12.5 mmol) N-metilmorfolin-N-oksit monohidrat (NMO·H₂O), 3 mL suda çözüldü ve iki boyunlu 100 mL'lik bir balona alındı. Balon dışardan tuz-

buz banyosuyla $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu. N_2 atmosferi altında, 6 mg OsO_4 'ün 1 mL asetonda hazırlanan çözeltisi ilave edildi. İki boyunlu balondaki karışımın üzerine, yine azot atmosferi altında ve tuz-buz banyosunda aynı sıcaklıkta, 6 mL asetonda çözülmüş 2 g (12.5 mmol) 1,3-sikloheksadien (**8**) ilave edildi. Reaksiyon, manyetik karıştırıcı ile 24 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda, karışıma 0.2 g NaHSO_3 , 2 g florosil ve 4 mL su ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Karışım 3 g selitten süzüldü. Süzüntüdeki su, amonyum sülfat ile doyurulduktan sonra HCl ile pH=2'ye ayarlandı. Çözelti etil asetatla ekstrakte edildi (3 x 200 mL). Birleştirilen etil asetat fazları, MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücü, evaporatörde (200 mm Hg, $35\text{ }^{\circ}\text{C}$) uzaklaştırıldı ve *cis*-diol **14** elde edildi (1.184 g, %83). Yağ.²¹

rel-(1*S*,2*R*)- sikloheks-3-en-1,2-diol (**14**): $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 5.79 (dt, 1H, $J = 10.0, 3.3$ Hz), 5.66 (dt, 1H, $J = 10.0, 3.9, 2.0$), 4.06 (m, 1H), 3.75 (dt, 1H, $J = 9.0, 4.0$), 2.24-1.61 (m, 4H) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 132.7, 129.2, 70.8, 68.4, 27.6, 25.6. ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri literatürdeki kayıtlı verilerle uyumludur.²²

cis-Diol **14**'ün Asetillenmesi

1.184 g sikloheks-3-en-1,2-diol (**14**) (10.39 mmol), 3 mL piridin içinde çözüldü. Üzerine 3.178 g (31.1 mmol) asetik anhidrit ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 1 M'lık 40 mL HCl çözeltisi ilave edilerek karışım 2-3 dakika karıştırıldı, ardından CCl_4 ile ekstrakte edilerek diasetat **15** elde edildi (1.367 g, %75). Yağ.²¹

rel-(1*R*,2*S*)-Sikloheks-3-en-*cis*-1,2-diol diasetat (**15**): $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (dt, 1H, $J = 9.9, 3.6$ Hz), 5.65 (ddt, 1H, $J = 9.9, 4.4, 2.2$ Hz) 5.37 (m 1H) 5.03 (dt, 1H, $J = 10.5, 3.6$ Hz) 2.37-1.68 (m, 4H), 2.00 (6H, 2x CH_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 50 MHz) δ 171.7, 171.6, 134.4, 125.4, 71.1, 68.1, 25.8, 24.9, 22.8 (2C).

Sikloheks-3-en-1,2-diol diasetat (**15**)'in NBS ile Reaksiyonu

0.231 g (1.2 mmol) sikloheks-3-en-1,2-diol diasetat (**15**), 20 mL CCl_4 içinde 50 mL'lik dibi yuvarlak bir balona alındı. Molar eşdeğer miktarda, 0.219 g N-bromosüksinimid (NBS) (1.2 mmol) ve katalitik miktarda (10 mg) AIBN ilave edildi. Karışım, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de yağ

banyosunda 2 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı filtre edilerek katı kısımlar atıldı. Süzüntüye 500 mg katı NaHCO_3 ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. Karışımındaki katı kısımlar süzgeç kağıdından süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla ham ürün karışımı elde edildi. Bu ürün karışımı, silikajel ihtiva eden bir kolonda %5'lik etilasetat-hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı 3-bromosikloheks-4-en-1,2-diol diasetat (**16**) elde edildi (0.278 g, %83).

rel-(1*S*,2*S*,3*S*)-3-bromosikloheks-4-en-1,2-diol diasetat (**16**): $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.78 (ddm, 1H, $J = 10.0, 1.5$ Hz) 5.70 (dt, 1H, $J = 10.0, 3.5$ Hz) 5.66 (ddd, 1H, $J = 7.4, 5.4, 2.2$ Hz), 5.26 (dd, 1H, $J = 5.0, 2.2$ Hz) 4.56 (dm, 1H, $J = 5.0, 1.5$ Hz) 2.55 (dm, 1H, $J = 18.2$ Hz) 2.38 (dm, 1H, $J = 18.2$ Hz), 2.06 (CH_3), 2.02 (CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 50 MHz) δ 171.4, 171.3, 128.9, 128.5, 75.1, 68.7, 46.3, 30.0, 22.8, 22.7.

1,4-Sikloheksadien (**9**)'un Hidroksilenmesi

Yukarıda 1,3-sikloheksadien (**8**)'in *cis*-hidroksilasyonu için tarif edilen yöntem, 1,4-sikloheksadien (**9**)'a uygulanarak sikloheks-4-en-1,2-diol (**17**) %50 verimle elde edildi. Yağ.²³

rel-(1*R*,2*S*)-sikloheks-4-en-1,2-diol (**17**): $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (m, 2H) 3.92 (m, 2H) 2.30 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 125.7 (2C), 70.9 (2C), 33.0 (2C). ^1H ve ^{13}C NMR Spektral verileri literatürde verilen değerlerle uyumludur.²⁴

Diol **17**'nin Asetillenmesi

Ac_2O /Piridin ile sikloheks-3-en-*cis*-1,2-diol (**14**)'ün asetillenmesi için daha önce tarif edilen yöntem, 4-sikloheksen-1,2-diol (**17**)'e tatbik edilerek %50 verimle sikloheksen-4-en-1,2-diol diasetat (**18**) elde edildi. Yağ.²¹

rel-(1*R*,2*S*)-sikloheksen-4-en-1,2-diol diasetat (**18**): $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 5.45 (m, 2H) 4.99 (m 2H) 2.21 (m, 4H) 1.90 (s, 2x CH_3) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 50 MHz) δ 171.8 (2C), 125.5 (2C), 70.6 (2C), 30.3 (2C), 22.9 (2C). ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektral verileri literatürdeki verilen verilerle uyumludur.²⁵

Sikloheksen-4-en-1,2-diol diasetat (**18**)'in NBS ile Bromlanması

Yukarıda 3-sikloheksen-*cis*-1,2-diol diasetat (**7**)'nin NBS

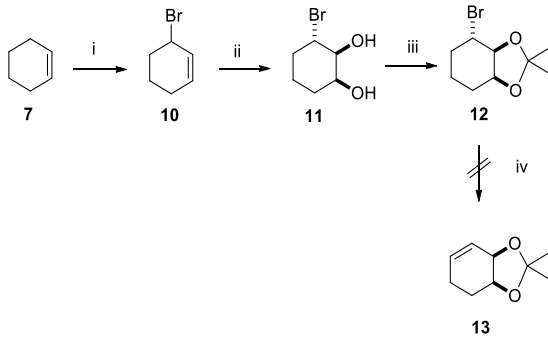
ile alilik bromlanması için tarif edilen yöntem, 4-sikloheksan-1,2-diasetat (**18**)'e uygulanarak bir ürün karışımı elde edildi. Silikajel ihtiva eden kolonda %5'lik etilasetat-hekzan ile kolon kromatografisi yapıldı. Bu işlem sonucunda ürünlerden biri olarak (123/6)-3,6-dibromocycloheks-4-en-1,2-diol diasetat (**19**)'un oluştuğu tespit edildi.

2 molar eşdeğer NBS ile tekrarlanan reaksiyondan elde edilen ürün karışımının NMR analizi **18**'in %96 verimle ürünlere dönüştüğünü ve 2:1 oranında yapısı aydınlatılmayan bir ürün ile dibrom **19**'un oluştuğunu gösterdi.

rel-(1*R*,2*S*,3*R*,6*R*)-3,6-dibromsikloheks-4-en-1,2-diol diasetat (**19**): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 2.8, 1.9 Hz) 5.88 (ddd, 1H, *J* = 10.1, 2.8, 2.0 Hz) 5.52 (dd, 1H, *J* = 4.4, 2.2 Hz) 5.33 (dd, 1H, *J* = 6.7, 2.2 Hz) 5.03 (ddd, 1H, *J* = 4.4, 2.8, 1.9 Hz) 4.67 (ddd, 1H, *J* = 6.7, 2.8, 2.0 Hz), 2.15 (s, CH₃) 2.09 (s, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 171.8, 171.7, 130.7, 130.4, 75.2, 69.9, 45.3, 45.1, 22.7, 22.7.

SONUÇLAR ve TARTIŞMA

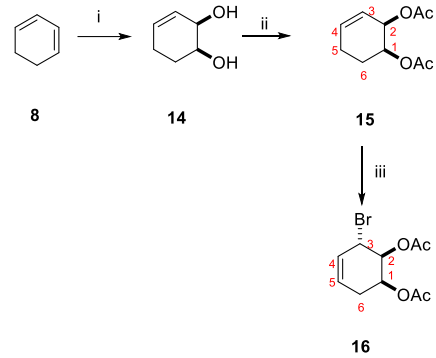
Bu çalışmada bromosiklitol analoglarının hazırlanması için sikloheksan (**7**), 1,3-sikloheksadien (**8**) ve 1,4-sikloheksadien (**9**) olmak üzere üç farklı çıkış maddesi kullanıldı.



Şekil 4. i) NBS, AIBN (cat.), CCl₄, geri kaynatma, 2 saat, %84. ii) KMnO₄/MgSO₄, EtOH, -15 °C, 20 saat, %66. iii) 2,2-dimetoksipropan, P-TsOH (kat.), benzen, 90 °C, 12h, % 80. iv) DBU, benzen, 90 °C, 24 h.

İlk sentez stratejisinde (Şekil 4), başlangıç maddesi olarak sikloheksan (**7**) kullanıldı. Alkenlerin radikalik olarak alilik pozisyonlardan bromlanması için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri Wohl-Ziegler bromlama tepkimesidir.²⁶ Tepkimede alilik hidrojenleri olan alkenler, CCl₄ içinde, radikal başlatıcı olarak AIBN varlığında NBS ile geri kaynatma işlemine maruz bırakılır. Bu yöntem takip edilerek sikloheksan (**7**)'nin radikalik

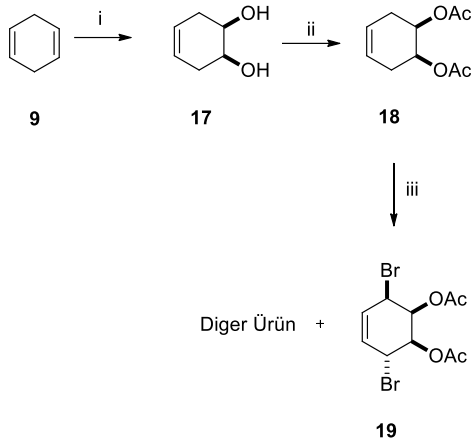
olarak bromlanması gerçekleştirildi ve 3-bromsikloheksan (**10**) elde edildi. Sonraki aşamada ise 3-bromsikloheksan (**10**), KMnO₄ ile soğukta muamele edilerek *cis*-diol **11** elde edildi. Bileşik **11**'in ¹H NMR spektrumunda H-C(2)OH δ=3.36 ppm'de rezonans olmakta ve *J* = 8.5, 3.0 Hz değerlerine sahip dd pikleri vermektedir. Bu değerler, yapıdaki C(2)'deki OH ile C(3)'deki Br'nin *trans* olduğunu göstermektedir. Bundan sonradaki aşamada C(3)'deki brom, HBr şeklinde elimine edilerek bir alken bağı oluşturulması amaçlandı. OH hidrojenlerinin asidikliği (pKa ~ 15-16); CH hidrojenlerinin asidikliğinden (pKa ~ 50) daha fazla olduğundan bu eliminasyonun serbest OH gruplarının varlığında yapılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle eliminasyon yapılabilmesi için *cis*-diol p-TsOH katalizörlüğünde 2,2-dimetoksipropan ile muamele edilerek ketal **12** elde edildi. Takip eden adımda HBr eliminasyonu için ketal **12**, benzen içinde etkili bir baz olan 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU) ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Ham ürünün ¹H NMR spektrumu incelendiğinde alken **13**'ün yanında başka ürünlerin de oluştuğu anlaşıldı. Ürün sayısı çok fazla olduğundan, ürünlerin ayrılması ve yapılarının tanımlanması yapılamadı ve amaçlanan bromosiklitol analoglarının sentezi için 2. stratejiye geçildi.



Şekil 5. i) OsO₄ (cat.), NMO, Aseton/H₂O, 0 °C → 25 °C, daha sonra NaHSO₃, 24 saat, %83. ii) Ac₂O, Piridin, 20 °C, 24 saat, %75. iii) NBS, AIBN (cat.), CCl₄, geri kaynatma, 2 saat, NBS/AIBN, CCl₄, 2 saat, %83.

İkinci sentez stratejisinde (Şekil 5) çıkış maddesi olarak 1,3-sikloheksadien (**8**) kullanıldı. Literatürde *cis*-diol sentezi için yaygın olarak kullanılan OsO₄/NMO yöntemi takip edilerek²⁷ 1,3-sikloheksadien (**8**), OsO₄ katalizörlüğünde N-metil-morfolin oksit (NMO) ile muamele edildi ve bu reaksiyon sonucunda *cis*-diol **14** elde edildi. *cis*-Diol **14**, piridin içinde asetik anhidrit ile muamele edilerek *cis*-diasetat **15** elde edildi. *cis*-Diasetatın alilik olarak bromlanması için Wohl-Ziegler

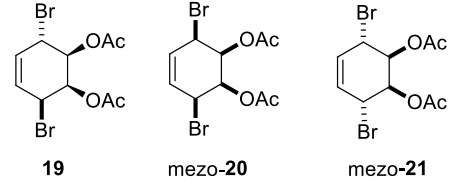
bromlama tepkimesi uygulandı ve bromodiasetat **16** sentezlendi. Bromo diasetatın yapısında, asetat grupları ile brom grubunun 1,2/3 şeklinde *trans* yapıda olduğu çift rezonans deneyleri ile aydınlatıldı. Bileşik **16**'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-C(2)OAc hidrojenin $J = 5 \text{ Hz}$ ve 2.2 Hz olarak rezonans olması BrC(3)/C(2)OAc kuruluşunun *trans* olduğunu göstermektedir. Bileşik **16**'da bromun 5 pozisyonu yerine 3 pozisyonuna bağlanması, tepkimenin radikalik ara ürün üzerinden ilerlemesinden kaynaklanmaktadır.



Şekil 6. i) OsO_4 (cat.), NMO, Aseton/ H_2O , $0 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 25 \text{ }^\circ\text{C}$, daha sonra NaHSO_3 , 24 saat, %50. ii) Ac_2O , Piridin, $20 \text{ }^\circ\text{C}$, 24 saat, % 96. iii) NBS, AIBN (cat.), CCl_4 , geri kaynatma, 2 saat, (**19**: \sim %30).

Üçüncü sentez stratejisinde (Şekil 6) çıkış maddesi olarak 1,4-sikloheksadien (**9**) kullanıldı. 1,4-sikloheksadien (**9**)'un OsO_4/NMO ile *cis*-hidroksillenmesi *cis*-diol **17**'yi, *cis*-diol'ün asetillenmesi de *cis*-diasetat **18**'i oluşturdu. *cis*-Diasetat **18**'in 1 molar eşdeğer NBS ile bromlanması ile bir ürün karışımı içinde minör bir ürün olarak dibromür **19**'un oluştuğu gözlemlendi. **19**'un $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları molekülde $2\times\text{CH}(\text{OAc})$, $2\times\text{CHBr}$ ve bir $\text{CH}=\text{CH}$ grubu olduğunu ve molekülün asimmetrik olduğunu göstermektedir (6 farklı halka karbonu). Molekülün yapısının aydınlatılması için $^1\text{H-NMR}$ çift rezonans deneyleri ile 6 farklı halka hidrojeninin hepsi ayrı ayrı ışınıldı ve diğer hidrojenlerdeki değişimler izlendi. Bromlara bağlı olan hidrojenler ışınıldıklarında $\text{CH}=\text{CH}$ hidrojenlerinin etkilendiği ve sinyal görünümlerinin basitleştiği görüldü. Bu değişme bromların alken ikili bağı ile komşu olduklarını göstermektedir. Bu durumda başlangıçta yapıdaki asetatların *cis* olduğu dikkate alındığında her iki bromun da asetatlara *cis* olması halinde *mezo-20* ve her iki bromun da asetatlara *trans* olması halinde *mezo-21* yapısının oluşacağı ve böylece her iki yapının da ayna simetrisine sahip olacağı açıktır.

Bu durumda simetrinin bozulması için tek alternatif kalmaktadır ve bu da asimmetrik *cis/trans* **19** yapısıdır (Şekil 7). HETCOR NMR spektrumunun yapıyla uyumlu olduğu ve ileri çift rezonans deneylerinin de yapıyı desteklediği görülmüştür.



Şekil 7. Diasetat **18**'in dibromlanması ile oluşması mümkün olan dibromodiasetat yapıları.

cis-Diasetat **8**'in 2 molar eşdeğer NBS ile yapılan bromlama tepkimesinde ise tepkimenin yüksek bir verimle ürün karışımına dönüştüğü, ürün karışımında yapısı aydınlatılmayan bir ürün ile dibromür **19**'un 2:1 oranında oluştuğu belirlendi.

Sonuç olarak basit ve klasik reaksiyonlarla bromosikloheksandiolün hazırlanması için 3 farklı yöntem geliştirildi. Bu yöntemlerin ilkinde sikloheksen (**7**)'den bromodiol ve bromoketal türevleri hazırlandı. İkinci yaklaşımımızda 1,3-sikloheksadien (**8**)'den çıkılarak bromosiklitol türevi **16** elde edildi. 1,4-sikloheksadien **9**'dan çıkılarak da dibromo siklitol türevi **19** elde edilmiş oldu.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için gerekmiyor.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Veri Toplanması ve İşlenmesi, Analiz ve Yorum, Literatür Taraması, Kaynaklar, Makale Yazımı: Hülya Çelik. Veri Toplanması ve İşlenmesi, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı: Süleyman Göksu. Fikir; Tasarım, Denetleme, Makale Yazımı: Hasan Seçen.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan ederler.

Ethics Committee Approval: There is no need to ethical approval for this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Data Collection and Processing-Analysis and Interpretation, Literature, Writing Manuscript: Hülya Çelik. Data Collection and/or Processing, Analysis and Interpretation, Writing Manuscript: Süleyman Göksu. Concept, Design, Supervision, Writing Manuscript: Hasan Seçen.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declare that they have not received any financial support for this study.

KAYNAKLAR

- Kübler K, Chemistry of condurango bark. *Arch Pharm.* 1909; 246, 620-660.
- Dangschat G, Fischer HOL. Über die konstitution des condurits und über einige Cyclohexan-tetrole. *Naturwissenschaften.* 1939; 27: 756-757.
- Kindl H, Hoffmann-Ostenhof O, Cyclites: biosynthesis, metabolism, and occurrence. *Fortschrit Chem Organ Naturst.* 1966; 24:149.
- Plouvier V. A new cyclitol, leucanthemitol, isolated from *Chrysanthemum leucanthemum*. Studies on some other anthemia. *Compt Rend hebd Se'Acad Sci Paris.* 1962; 255:360-362.
- Balci M, Sütbeyaz Y, Seçen H, Conduritol and related compounds. *Tetrahedron.* 1990; 46:3715-3742.
- Ramanathan, JD, Craigie JS, McLachlan J, et al. The occurrence of D-(+)-1425-cyclohexanetetrol in *Monochrysis lutheri* droop. *Tetrahedron Lett.* 1966; 7: 1527-1531.
- Craigie JS, McLachlan, J, Tocher RD. Some neutral constituents of the Rhodophyceae with special reference to the occurrence of the floridosides. *Can J Bot.* 1968; 46:605-611.
- Zhang Z, Zhang M. Crystal and molecular structure of natural product toxocarol. *Jiegou Huaxue (J. Struc. Chem.)* 1987; 6:128-131. *Chem Abstr.* 1988, 108:167846.
- Legler G. Glucosidases. In: *Methods in Enzymology.* Academic Press, 1977; 368-381.
- Kensho L, Yamashita F, Nagai T, et al. Use of conduritol to inhibit increase of blood sugar level. *Eur.Pat. Appl. EP,* 474, 358, 1990, *Chem. Abstr.* 116:248434.
- Pulverer G, Beuth J, Ko, HL, et al. Glycoprotein modifications of sarcoma L-1 tumor cells by tunicamycin, swainsonine, bromoconduritol or 1-desoxynojirimycin treatment inhibits their metastatic lung colonization in Balb/c-mice. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988, 114:217-220.
- Datema R, Romero PA, Legler, G, et al. Inhibition of formation of complex oligosaccharides by the glucosidase inhibitor bromoconduritol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982; 79:6787-6791
- Datema R, Romero A, Rott R, et al. On the role of oligosaccharide trimming in the maturation of Sindbis and influenza virus. *Arch Virol.* 1984 ; 81:25-39.
- Trudel, GC, Herscovics AH, Paul C. Inhibition of myoblast fusion by bromoconduritol. *Biochem Cell Biol.* 1988; 66:1119-1125.
- Montefiori DC; Robinson Jr WE, Mitchell WM. Antibody-independent, complement-mediated enhancement of HIV-1 infection by mannosidase I and II inhibitors. *Antiviral Res.* 1989; 11:137-146.
- Silber AM, Candurra NA, Damonte EB. The effects of oligosaccharide trimming inhibitors on glycoprotein expression and infectivity of Junin virus. *FEMS Microbial Lett.* 1993, 109:39-43.
- Guo ZX, Haines AH, Taylor, RJK. The reaction of dilithium tetrachlorocuprate and dilithium tetrabromonickelate with unsaturated epoxides - the preparation of novel analogs of the antiviral agent, bromoconduritol. *Synlett.* 1993; 607-608.
- Baran A, Kazaz C, Seçen H, Sütbeyaz Y. Synthesis of haloconduritol from an endo cycloadduct of furan and vinylene carbonate. *Tetrahedron.* 2003; 59: 3643-3648.
- Langlois JB, Alexakis, A. Copper-catalyzed asymmetric allylic alkylation of racemic cyclic substrates: application of dynamic kinetic asymmetric transformation (DYKAT). *Adv Synth Catal.* 2010; 352(2-3): 447-457.
- Alvarez E; Nunez MT; Martin, VS. Mild and stereocontrolled synthesis of iodo-and bromohydrins by halogen-tetrakis (isopropoxy) titanium opening of epoxy alcohols. *J Org Chem.* 1990; 55:3429-3431.
- Tschamber T, Backenstrass F, Fritz, H et al. (1992). Catalytic one-pot osmylation of cyclohexadienes: Stereochemical and conformational studies of the resulting polyols. *Helv Chim Acta.* 1992, 75:1052-1060.
- Selander, N, Szabo, KJ. Synthesis of stereodefined substituted cycloalkenes by a one-pot catalytic

boronation–allylation–metathesis sequence. *Adv Synth Catal.* 2008; 350:2045-2051.

23. Donohoe, T J, Mitchell, L, & Waring, M J, et al. Scope of the directed dihydroxylation: Application to cyclic homoallylic alcohols and trihaloacetamides. *Org Biomol Chem.* 2003, 1:2173-2186.
24. Laserna V, Fiorani, G, Whiteoak, CJ, et al. Carbon dioxide as a protecting group: Highly efficient and selective catalytic access to cyclic cis-diol scaffolds. *Angew Chem Int Ed.* 2014; 53: 10416-10419.
25. Uemura S, Ohe K, Fukuzawa S, et al. Dominant cis-diacetoxylation of alkenes with tellurium(IV) oxide and lithium bromide in acetic acid. *J Organomet Chem.* 1986; 316:67-78.
26. Wohl–Ziegler bromination. (n.d.). In *Wikipedia*. Erişim September 30, 2024, from https://en.wikipedia.org/wiki/WohlZiegler_bromination
27. Van Rheen V, Cha, DY, Hartley, WM. Catalytic osmium tetroxide oxidation of olefins: cis-1,2-cyclohexanediol. *Org Synt Coll Vol.* 1988; 6:342.