

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI POLİHİDROKSİ SÜBSTİTÜE HALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ İÇİN YENİ YÖNTEMLERİN
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sümeyye DURMUŞ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Arif BARAN

Şubat 2016

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI POLİHİDROKSİ SÜBSTİTÜE HALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ İÇİN YENİ YÖNTEMLERİN
GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sümeyye DURMUŞ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 02.02.2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr.

Arif BARAN
Jüri Başkanı

Prof. Dr.

Mustafa TAVASLI
Üye

Doç. Dr.

Yusuf ATALAY
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Sümeyye DURMUŞ

02.02.2016

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıőmasını büyük bir titizlik ve disiplin içinde yöneten, çalışma süresince engin bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim saygı değer danıőman hocam Sayın Doç. Dr. Arif BARAN'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalıőmalarımda ve bu tezin baőlangıcından bitimine kadar büyük destekleri olan, bildiklerini paylaőan ve her türlü fedakarlığı gösteren sayın hocalarım doktora ğrencileri Tahir SAVRAN'a, Gökay AYDIN'a ve Arő. Gör. Sedat SEVMEZLER'e teőekkürlerimi bir borç bilirim. Ayrıca laboratuvarda tez aőamasındaki çalıőmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen arkadaőlarım Emel KARAKILIÇ, Zekeriya EKİCİ ve Rüçhan TOPAL'a çok teşekkür ederim.

Son olarak da hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli aile üyelerim; babam Sabri DURMUŞ, annem Necla DURMUŞ, ağabeyim Tarık DURMUŞ ve kardeőim Tamer DURMUŞ'a sonsuz őükranlarımı sunarım.

“Bu alıőma SA Bilimsel Araőtırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiőtir. (Proje no: 2015-50-01-040)”

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLOLAR LİSTESİ	xi
ŞEMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY	xv
BÖLÜM.1.	
GİRİŞ	1
1.1. Karbohidratlar ve Siklohekzan Polioller.....	1
BÖLÜM.2.	
GENEL BİLGİ	6
2.1. Karbaşekerler ve Türevleri için Sentez Yöntemleri.....	6
2.1.1. Diels-Alder katılma yöntemi ile karbaşeker sentezi	6
2.1.2. Halka Kapanma Metatez (RCM) yöntemi ile karbaşeker sentezi..	7
2.1.3. Benzen ve türevlerinden karbaşeker sentezi	10
2.1.4. Kuinik Asitten karbaşeker sentezi.....	12
2.1.5. Norbornen bileşiğinden karbaşeker sentezi	14
2.1.6. Hidroksimetil siklohekzenondan karbaşeker sentezi	16
2.2. Karbaşekerlerin Biyolojik Önemi	16

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	17
3.2. Deneysel Çalışmalar	17
3.2.1. (3a <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7a <i>R</i>)-1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekzahidroizobenzo furan-5-ol (98) ve (3a <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekzahidro-izo-benzo furan-5-ol (99)	18
3.2.2. (3a <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 7a <i>R</i>) -1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekzahidro-izo-benzo furan-5-il- asetat (100) Sentezi	19
3.2.3. (3a <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7a <i>R</i>) -1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekzahidro-izo-benzo furan-5-il- asetat (101) Sentezi	19
3.2.4. (1a <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3a <i>S</i> , 6a <i>R</i> , 6b <i>R</i>)-oktahidrooksireno-[2,3-e]-izobenzofuran -2-il asetat (102) Sentezi	20
3.2.5. (1a <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3a <i>S</i> , 6a <i>R</i> , 6b <i>R</i>)-oktahidrooksireno-[2,3-e]-izobenzofuran 2-ol (103) Sentezi	20
3.2.6. (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-oktahidro-izo-benzofuran-4, 5, 6-triil triasetat (104) Sentezi	21
3.2.7. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-bis-(asetoksi metil)-sikloheksan-1, 2, 3-triil triasetat (105) Sentezi.....	22
3.2.8. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-bis-(hidroksi metil)-sikloheksan-1, 2, 3-triol (106) Sentezi	22
3.2.9. (1a <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3a <i>S</i> , 6a <i>R</i> , 6b <i>S</i>)-oktahidrooksireno-[2,3-e]-izobenzofuran -2-il asetat (107) Sentezi	23
3.2.10. (1a <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3a <i>S</i> , 6a <i>R</i> , 6b <i>S</i>)oktahidrooksireno-[2,3-e]-izobenzofuran -2-ol(108)Sentezi.....	23
3.2.11. (3a <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 7a <i>S</i>)-oktahidro-izo-benzofuran -4, 5, 6 -triil tri asetat (109) Sentezi	24
3.2.12. (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-4, 5-bis (asetoksi metil) sikloheksan-1, 2, 3 -triiltri asetat (110), (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-4, 5-bis-(asetoksi metil) sikloheksan -1, 2, 3- triil-tri-asetat (111) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) -4, 5-bis-(asetoksi metil)- sikloheksan-1, 2, 3-triil triasetat (112) Sentezi	24

3.2.13. (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1, 2, 3-triol (113), (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) -4, 5- bis (hidroksi-metil) sikloheksan -1, 2, 3 - triol (114) ve (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) -4, 5 - bis (hidroksi-metil)sikloheksan- 1,2,3-triol (115) Sentezi	25
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	27
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	36
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR.....	40
EKLER	43
ÖZGEÇMİŞ	61

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

^{13}C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
^1H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Ac_2O	: Asetik anhidrit
AcOH	: Asetik asit
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
b	: Geniş
$^t\text{BuOH}$: Tersiyer bütanol
bs	: Geniş singlet
$^\circ\text{C}$: Santigrat derece
CH_3Cl	: Kloroform
$(\text{CH}_3)_2\text{S}$: Dimetil sülfür
$\text{CH}(\text{OMe})_3$: Trimetoksimetan
$\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$: Monosakkarit'in kapalı formülü
CC	: Kolon kromatografisi
$-\text{CH}_2\text{OH}$: Hidroksimetil grubu
CDCl_3	: Dötero kloroform
CD_3OD	: Dötero metanol
CN	: Nitril
CO	: Karbonmonoksit
CO_2H	: Karboksilik asit
CSA	: Kampforsülfonik asit
Cy	: Sikloheksan
d	: Dublet
D_2O	: Dötero su
DCM, CH_2Cl_2	: Diklorometan, metilen klorür
dd	: Dubletin dubleti

ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dm	: Dubletin multiplleti
DIBAL-H	: Diizobutilalüminyum hidrür
DMAP	: 4-dimetilaminopiridin (<i>N,N</i> -Dimetilpiridin-4-amin)
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamid
ekiv.	: Eşdeğer (ekivalent)
EtOH	: Etanol
Et ₃ N	: Trietil amin
EtOAc	: Etil asetat
g	: Gram
H ⁺	: Asit
H ₂	: Hidrojen gazı
H ₂ O	: Su
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
H ₂ NSO ₃ H	: Sülfamik asit
HCl	: Hidroklorik asit
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HMDS	: Hekzametildisilazan
hν	: Işık
IR	: Kızılötesi spektroskopisi
kat.	: Katalizör
KHMDS	: Potasyum hekzametildisilazid
LiAlH ₄	: Lityum alüminyum hidrür
m	: Multiplet
<i>m</i> -CPBA	: <i>Meta</i> -klor <i>per</i> benzoik asit
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
Me ₂ C(OMe) ₂	: 2,2-dimetoksipropan
MeOH	: Metanol
Me ₂ CO	: Aseton
MeI	: Metil iyodür

MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
MHz	: Mega hertz
NMO (NMMO)	: 4-Metilmorfolin <i>N</i> -oksit
N ₂	: Azot gazı
NaBH ₄	: Sodyum borhidrür
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
NaHSO ₃	: Sodyum bisülfıt
NaI	: Sodyum iyodür
NaOAc.3H ₂ O	: Sodyum asetat trihidrat
NaSO ₄	: Sodyum sülfat
NH ₂	: Amino
NH ₂ OH.HCl	: Hidroksil amin tuzu
NH ₃	: Amonyak
NHAc	: Asetamid
[O]	: Yükseltgenme
OAc	: Asetat
-OH	: Baz
OH	: Hidroksil
OMe	: Metoksi
OsO ₄	: Osmiyum tetroksit
% 10 Pd-C	: Yüzde 10 palladyum-karbon katalizörü
PDC	: Piridinyum dikromat
PhNO ₂	: Nitrobenzen
ppm	: Milyonda bir
<i>p</i> TsOH	: <i>Para</i> -Toluensülfonik asit
RCM	: Halka kapanma metatezi
Ru	: Rutenyum
Rh-Al ₂ O ₃	: Alümina üzerinde Rodyum katalizörü
q	: Kuartet
s	: Singlet
sa	: Saat
t	: Triplet

TBAF	: Tetra- <i>n</i> -butilamonyum florür
TBDMSOTf	: <i>Ter</i> -Bütildimetilsilil trifloromethansülfonat
TBDPS-Cl	: <i>Tersiyer</i> -Bütil difenilklorosilan
TEA	: Trietil amin
TFA	: Trifloroasetik asit
THF	: Tetrahidrofuran
TMANO	: Trimetilamin <i>N</i> -oksit
TMSCl	: <i>Tersiyer</i> metil silil klorür
TPP	: Tetra fenilporpirin
TTIP	: Titanyum tetraizopropoksit
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Kimyasal kayma
%	: Yüzde

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Furanozlar ve Piranozlar	2
Şekil 1.2. D-glukoz yapıları	2
Şekil 1.3. Bazı karbaşekerler (pseudo-yalancı-şekerler) ve onlarla uyumlu gerçek şeker yapıları	4
Şekil 1.4. Karbaşeker 1 ve polisiklik karbaşekerler (2, 3 ve 4)	4

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. Monosakkaritlerin genel isimleri	2
---	---

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. Pseudo-yalancı-şekerlerin (8 ve 9) sentezi	7
Şema 2.2. Halka Kapanma Metatez (RCM) yöntemi ile karbaşeker 15 sentez	7
Şema 2.3. Diallil keto türevinden 17 çıkararak sentezlenen spiro karbaşekerler (18, 19, 20, 21, 22 ve 23)	8
Şema 2.4. Hedef spiro karbaşekerlerin (18, 19, 20, 21, 22 ve 23) sentez basamakları ve reaksiyon şartları	9
Şema 2.5. Benzen ve monosüstitüe benzenlerden karbaşekerlerin eldesi	11
Şema 2.6. Benzen <i>cis</i> -dihidrodiollerden (44, 45, 46 ve 47) karbaşekerlerin (54 ve 61) eldesi	11
Şema 2.7. 67 ve 68 nolu karbaşekerlerin kuinik asitten 16 sentezi	13
Şema 2.8. Kuinik asitten 16 karbaşekerlerin (70 ve 71) sentezi	13
Şema 2.9. 75 ve 76 nolu karbaşekerlerin sentezi	14
Şema 2.10. Çift halkalı karbaşekerlerin (80, 88, 91 ve 92) sentezi.....	15
Şema 2.11. Karbaşeker bazlı inositol 96 'nın sentezi	16
Şema 3.1. 98 ve 99 nolu izomerlerin sentezi	18
Şema 3.2. 100 nolu bileşiğin sentezi.....	19
Şema 3.3. 101 nolu bileşiğin sentezi.....	19
Şema 3.4. 102 nolu bileşiğin sentezi.....	20
Şema 3.5. 103 nolu bileşiğin sentezi.....	20
Şema 3.6. 104 nolu bileşiğin sentezi.....	21
Şema 3.7. 105 nolu bileşiğin sentezi.....	22
Şema 3.8. 106 nolu siklohekzan pentol bileşiğin sentezi.....	22
Şema 3.9. 107 nolu bileşiğin sentezi.....	23
Şema 3.10. 108 nolu epoksi alkol bileşiğin sentezi	23
Şema 3.11. 109 nolu bileşiğin sentezi.....	24
Şema 3.12. 110, 111 ve 112 nolu siklopenta asetat bileşiklerin eldesi.....	24

Şema 3.13. 113 , 114 ve 115 nolu siklopentol bileşiklerin sentezi.....	25
Şema 5.1. Yeni hedef sikloheksan pentollerin (106 , 113 , 114 ve 115) sentez yöntemi	36

ÖZET

Anahtar kelimeler: Siklitoller, sikloheksanpentoller, karbaşekerler, epoksidasyon, *trans*-dihidroksilasyon, halka-açılma reaksiyonları

Sunulan bu çalışmada, (3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hekzahidroizobenzofuran, çeşitli karbaşeker analoglarının sentezi için anahtar bileşik olarak kullanıldı. Başlangıçta, anahtar bileşiğin alken parçası fotooksjenasyona tabi tutuldu ve iki hidroperoksit elde edildi. Onlara herhangi bir saflaştırma yapılmadan hidroperoksitlerin dimetil sülfür varlığında titanyum tetraizopropoksit katalizli indirgenmesi iki alkol izomerini verdi. Daha sonra, onlar piridin içinde Ac₂O ile asetatlandı ve ilgili yapılarıdaki çift bağı *m*-CPBA ile epoksidasyonuna takiben asetat gruplarının CH₃OH içinde NH₃ ile hidrolizi epoksi alkol izomerlerinin oluşumuyla sonuçlandı. Bu izomerler su varlığında asit (H₂SO₄) ile *trans*-dihidroksilasyon reaksiyonuna tabi tutuldu ve serbest hidroksil gruplarının asetillenmesi benzofuran triasetatları oluşturdu. Triasetatların sülfamik asit katalizli furan halkası açılma reaksiyonu ve daha sonra asetat gruplarının amonyak ile hidrolizi hedeflenen karbaşeker bazlı sikloheksan pentollerini verdi. Son olarak bu tezde elde edilen tüm ürünler kromatografik ve kristalografik yöntemler ile ayrıldı ve saflaştırıldı. Ayrıca onların yapıları ¹H-NMR and ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak belirlendi.

DEVELOPMENT OF NEW METHODS FOR THE SYNTHESIS OF SOME POLYHYDROXY SUBSTITUTED CYCLIC COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: Cyclitols, cyclohexanpentols, carbasugars, epoxidation, *trans*-dihydroxylation, ring-opening reactions

In the presented study, (3*aR*,7*aS*)-1,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydroisobenzofuran was used as key compound for the synthesis of various carbasugar analogues. In the beginning, the alkene moiety of the key compound was submitted to photooxygenation and afforded two hydroperoxides. Without any purification of them, reduction of hydroperoxides with titanium tetraisopropoxide catalyzed in the presence of dimethyl sulfide gave two alcohol isomers. Then, they were acetylated with Ac₂O in pyridine and epoxidation of the double bond in the related structures with *m*-CPBA followed by hydrolysis of the acetate groups with NH₃ in CH₃OH resulted in the formation of epoxy alcohol isomers. These isomers were subjected to an *trans*-dihydroxylation reaction with acid (H₂SO₄) in the presence of water and acetylation of the free hydroxyl groups produced benzofuran triacetates. Furan ring-opening reactions of the triacetate products with sulfamic acid catalyzed and the subsequent hydrolysis of the acetate groups with ammonia gave the targeted cyclohexane pentols carbasugar-based. Finally, all products obtained in this thesis were separated and purified by chromatographic and crystallographic methods. Also, the structures of them were determined by using ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Doğal olarak oluşan ve doğadaki çeşitli canlılardan elde edilen maddeler çoğunlukla biyolojik aktivite göstermektedir. Mikrobiyal fermentasyonlar ve bitki ekstraktları gibi doğal kaynaklar taranarak elde edilen farmakolojik olarak aktif yeni ajanlar için yapılan araştırmalar, insan hastalıklarının tedavisinde klinik olarak yararlı birçok ilacın keşfine yol açmaktadır. Yapılan bir araştırmada ticari olarak ulaşılabilen, antitümör ve antiinfektif aktiviteye sahip ya da klinik olarak son deneme aşamalarındaki ilaçların neredeyse % 60'ı doğal ürün kökenlidir [1]. Ayrıca doğal bileşikler ve onların analogları ilaç keşfi için daima zengin kaynaklar olmuş ve olmaya devam etmektedir. Diğer taraftan her doğal bileşik ilaç değildir. Doğal olarak nitelendirilen moleküller doğada ve bazı biyolojik süreçler sonucunda elde edilmeleri veya oluşmaları onları yeni ilaçların geliştirilmesinde potansiyel adaylar olmalarını sağlamaktadır. Biyoaktif doğal ürünler ikincil metabolitler olarak bilinen genellikle düşük molekül ağırlıklı organik bileşiklerdir [2].

1.1. Karbohidratlar ve Siklohekzan polioller

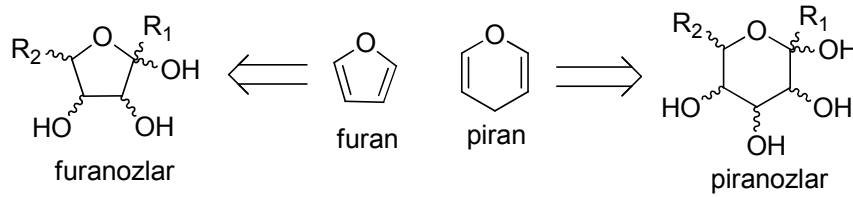
Karbohidratlar en bol bulunan biyomoleküllerdir [3]. Karbohidratlar ilk aşamada fotosentez yapan bitkilerin su ile birlikte karbondioksiti diğer organik bileşiklere dönüştürmesinde ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla doğal ürünlerin kendi başlarına bir sınıfını teşkil eden karbohidratlar, 1:1 oranında karbon ve sudan oluşmaktadır. Monosakkaritlerin empirik bir kompozisyonu içinde tanınan bu yapılar $C_n(H_2O)_n$ formülüyle ifade edilmektedir. Monosakkarit ismi genellikle şeker ile eşanlamlıdır. Ancak bir monosakkarit biriminden daha fazlasını içeren, D-glukoz ve D-fruktoz monosakkaritlerinden oluşan ve dolayısıyla bir disakkarit olan sukroz, sofr şekeridir [4]. En basit karbohidratlar monosakkaritlerdir. Monosakkaritler başka karbohidrat moleküllerine kimyasal bağla bağlanmasıyla polisakkaritler oluşur. Bileşiklerdeki

karbon sayısına göre basit monosakkaritler sınıflandırılır (Tablo 1.1). Onlar genellikle beş üyeli (furanöz) ve altı üyeli halkalardan (piranoz) oluşan siklik moleküllerdir [5].

Tablo 1.1. Monosakkaritlerin genel isimleri

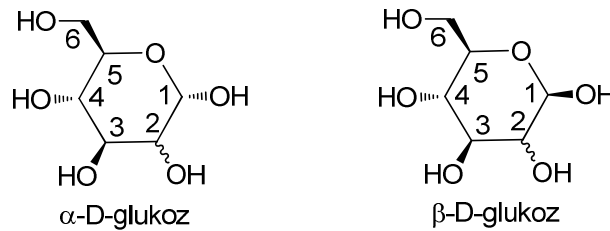
Monosakkaritlerin Genel İsimleri	
Karbon Sayısı	Genel İsmi
3	Trioz
4	Tetroz
5	Pentoz
6	Hekzos
7	Heptoz

Basit siklik eterler olan furan ve piran isimli heterosiklik yapı iskeletinde oldukları için beş üyeli monosakkaritler furanoz olarak adlandırılırken, altı üyeli monosakkaritler piranoz olarak adlandırılır (Şekil 1.1) [5].



Şekil 1.1. Furanozlar ve Piranozlar

Önemli monosakkaritlerden biri olan D-glukoz, piranoz halkası içinde oluşan bir hekzodur (Şekil 1.2). Bu tez çalışması ile daha yakın ilişkili olduğu için piranoz halkalı hekzoslar olan monosakkaritler (piranohekzoslar) özellikle dikkate alınacaktır [5].



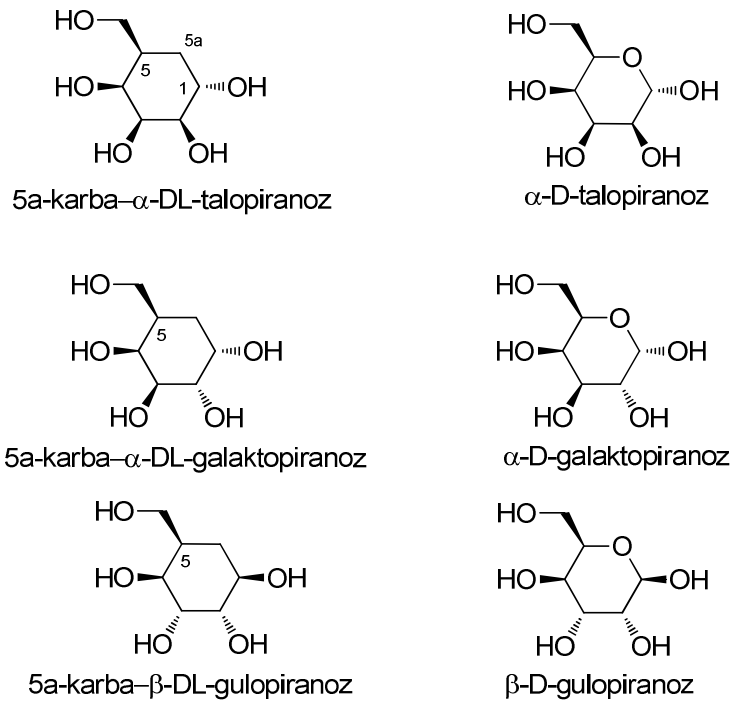
Şekil 1.2. D-glukoz yapıları

Günümüzde Karbohidrat (Şeker) Kimyası, organik, farmasötik ve tıbbi kimya ile güçlü bir bağı olan çok yönlü bir disiplini oluşturur. Karbohidratlar enerji depolama ve de glikoprotein, glikolipid ve diğer konjugelerin yapı birimlerini oluşturmalarından dolayı çok önemli biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Onlar, onun için sinyal taşıma, hücre-hücre iletişimi, moleküler ve hücresele hedefleme gibi bir takım süreçlerde anahtar moleküllerdir. [6].

‘Siklitol’ terimi 1932 yılında Micheel tarafından önerilmiş olup halka karbon atomlarına bağı hidroksi gruplarının olduğı karbosiklik polialkollerini belirtmektedir. 1966 yıllarında bilinen tüm siklitoller sikloheksan türevleri olup en önemlileri heksahidroksisikloheksanlardı (yada inositollerdi) [7].

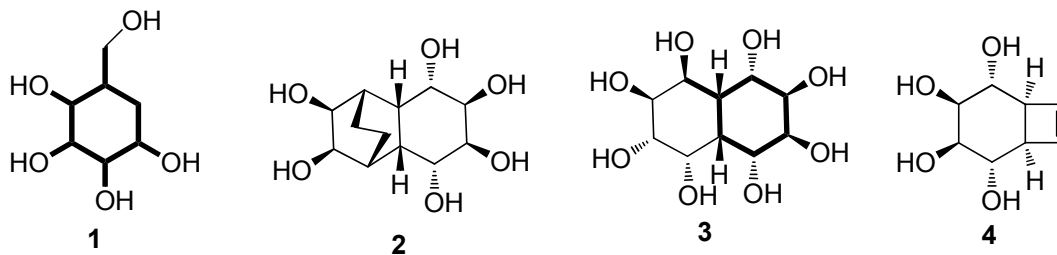
Siklitoller halka atomlarında üç yada daha fazla hidroksil grubu içeren sikloalkanlar olarak tanımlanır. Başka bir deyişle dioller hariç onlar sikloalkan poliollerdir. İnositol terimi genellikle siklitollerin alt sınıflarından biri yani 1,2,3,4,5,6-cycloheksaneheksoller için kullanılır. Siklitoller sık sık basitçe polihidroksillenmiş siklik bileşikler için kullanılır [8]. Çoklu oksijenlenmiş yapılar, onların gerçek şeker yapılarına olan benzerliklerinden dolayı genellikle pseudo-yalancı-şekerler olarak yada son zamanlarda çoğunlukla karbaşekerler olarak bilinir [9].

1966’dan 1968’e Professor G.E. McCasland’in grubu monosakkarit halkası üzerinde oksijen atomunun metilen grubu ile yerdeğıştirdiğı bir dizi molekül hazırladı ve onlar buna ‘pseudo-yalancı-şeker’ismini verdi. Bu bileşikler altı karbonlu üyeler olup piranoz ismiyle sonlanır ve gerçek şekerlere benzemektedir (karbohidrat taklidi) (Şekil 1.3) [6, 10].



Şekil 1.3. Bazı karbaşekerler (pseudo-yalancı-şekerler) ve onlarla uyumlu gerçek şeker yapıları

Siklitoller son yıllarda göstermiş oldukları çeşitli biyolojik aktiviteleri ve sentetik ara ürün olarak çok yönlü olmalarından dolayı oldukça ilgi çekmektedirler. Şeker hastalığı (diyabet), viral enfeksiyonlar (AIDS gibi) ve kanser gibi hastalıklarda tedavi edici potensillerinden dolayı siklitollerin birçok analogları ve yapısal varyasyonları sentezlenmektedir. Bunlara doğal olmayan sentetik bisiklik polisiklitol trisiklik benzerleri dahildir (Şekil 1.4) [11]. Onların glikosidaz inhibitör aktivitelerinden dolayı organik ve ilaç kimyacıları tarafından oldukça ilgi görmektedirler. Ayrıca karbaşekerlerle bağlantısıyla (1 ve 3'de koyu kısımlara bakınız) birlikte özellikle bisiklik (3 ve 4) ve trisiklik (2) türevlerden oluşan polihidroksilenmiş karboksiklikler bir hayli önem kazanmıştır (Şekil 1.4) [12].



Şekil 1.4. Karbaşeker 1 ve polisiklik karbaşekerler (2, 3 ve 4)

Sikloheksitol (polihidroksilenmiş sikloheksanoidler) yapısına sahip moleküler yapılar, sergilemiş oldukları herbisidal ve antimikrobiyalden glikosidaz inhibisyon ve hücrel iletişimde aracı olmasına kadar uzanan belirli biyoaktivitelerinden dolayı son yıllarda çok ilgi çekmektedir [13].

Glikosidaz inhibitörler ilginç enzim-özel inhibitör aktivitelere sahiptir. Onun için onlardan yaşayan bir sistemin mekanizmalarını açığa kavuşturmaları ve aynı zamanda anti-obezite, anti-diyabet, anti-fungal ve anti-viral (HIV dahil) fonksiyonel etkilerde potansiyel olmaları beklenir. Glikosidaz inhibitörlerin çoğu doğal kaynaklardan izole edilmiş olup onlar ilginç yapılar halindedir. Onlardan bazıları oldukça fonksiyonelli ve çoklu oksijenlenmiş sikloheksan veya siklopentan yapılarıdır. Genelde bu yapılar siklitoller olup glikosidaz inhibitör özelliklerine sahip siklitoller karbaşekerler olarak tanımlanır [14]. Piranoz karbaşekerlerinin normal şekerlerle olan yapısal benzerliklerinden dolayı karbaşekerler, halka açılma ve enzim katalizli hidrolize karşı dirençlidirler [15]. Karbaşekerler ve analogları, antibiyotik, antiviral, antikanser terapi, tatlandırıcı ve enzim inhibitörleri gibi bir dizi biyolojik aktif özellikler gösterirler [16].

Karbohidratlar ve siklitoller, hücrel sinyalleme ve depolama gibi birçok fizyolojik süreçte yer alan biyolojik olarak aktif poliollerin önemli iki sınıfıdır. Olası birçok pentoz ve heksoslardan sadece yedisi ve dokuz olası inositolün bir tanesi (*myo*-inositol) doğal olarak yoğun bir şekilde bulunur. Bundan dolayı biyolojik inceleme amaçlı bu doğal olmayan ve nadir bulunan izomerlerin sentezine çok büyük bir ilgi vardır [17].

Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada bilinen anhidrit bileşiğinden başlayarak bir dizi stereospesifik reaksiyon takip edilip bazı karbaşeker türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. Elde edilen moleküller birer siklitol türevidir. Ayrıca bu tezdeki bileşiklerde hidroksimetilen sübstitüentleri de bulunduğundan sentezlenen sonuç molekülleri birer karbaşeker olup karbohidrat süreç enzimlerinin (glikosidazlar) spesifik ve potansiyel inhibitörleri olabilecek nitelikte moleküllerdir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. Karbaşekerler ve Türevleri için Sentez Yöntemleri

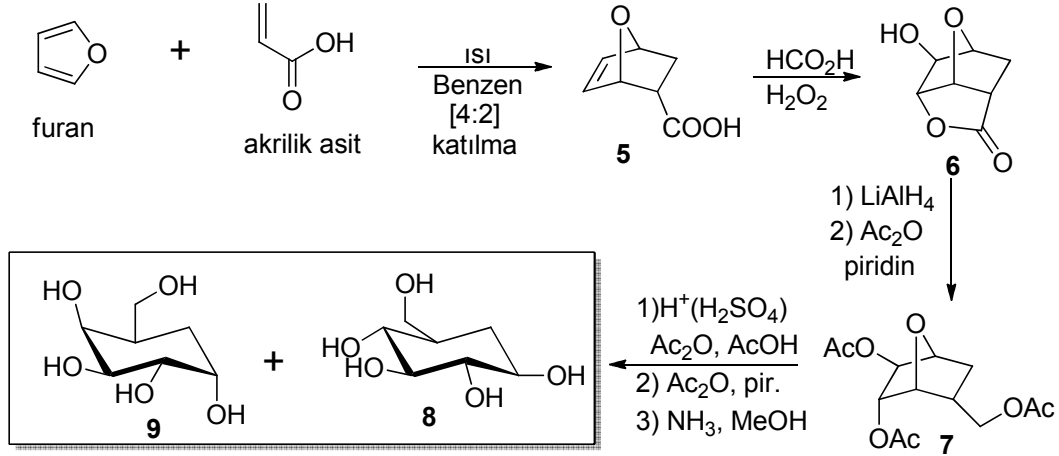
Genellikle karbaşekerler olarak istinad edilen sakkaritlerin (şekerler) doğal oluşan ve sentetik karbosiklik analogları, glikosidazları inhibe etme gibi ilginç biyolojik aktiviteler gösterirler. Bundan dolayı çoğu sentetik çalışma karbaşekerlere odaklanmıştır [18].

Karbaşekerlerin sentezi için Diels-Alder Katılma, Halka Kapanma Metatezi (RCM) gibi yöntemlerin kullanılmasının yanında benzen ve türevleri, kuinik asit, norbornen ve türevleri ve de hidroksimetil siklohekzenon gibi bazı başlangıç materyalleri de kullanılmıştır.

2.1.1. Diels-Alder katılma yöntemi ile karbaşeker sentezi

Pseudo-yalancı-şekerlerin sentezi için en erişilebilir başlangıç materyali furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılması kolay ve uygulanabilir bir yöntemdir. Furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma reaksiyonu bilinen *endo*-7-oksabisiklo[2.2.1.]hept-5-ene-2-karboksilik asit **5** bileşiğini verir. Bu bileşik çeşitli pseudo-yalancı-şekerlerin sentezi için ideal çıkış materyalidir. **5**'in formik asit içinde hidrojen peroksitle hidroksilasyonu sonucu *ekzo*-9-hidroksi-2,7-dioksatrisiklo[4.2.1.0.1,8]nonan-3-on **6** oluşmaktadır. **6**'nın lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesi ve asetilasyonunda *ekzo*-5-*endo*-6-dihidroksiendo-2-dihidroksimetil-7-oksa-bisiklo[2.2.1]heptanı **7** elde edilir. **7** nolu bileşikteki okso köprüsünün sülfürik asit katalizörlüğünde, asetik anhidrid ve asetik asit içinde hidroliz edilmesi ve asetatlanması ile 1:1 oranında pseudo- α -DL-galaktoz pentaasetat ve pseudo- β -DL-glukopiranoz pentaasetat

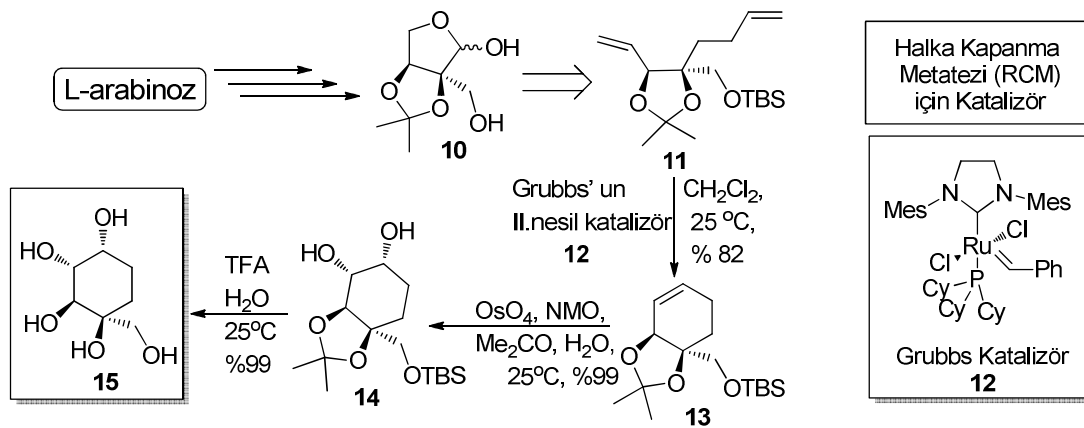
oluşmaktadır. İzomer bileşiklerindeki asetat fonksiyonel gruplarının hidrolizi ile hidroksil yapısında **8** ve **9** nolu pseudo-şekerler oluşur (Şema 2.1) [19].



Şema 2.1. Pseudo-yalancı-şekerlerin (**8** ve **9**) sentezi

2.1.2. Halka Kapanma Metatez (RCM) yöntemi ile karbaşeker sentezi

6a-Karba-β-D-fruktopiranoz **15** isimli karbaşeker molekülünün sentezi için L-arabinoz'dan kolaylıkla yüksek verimde ve çok miktarda elde edilebilen hidroksimetil eritroz **10** çıkış materyali olarak kullanılmıştır [20]. **10**'a uygulanan bir dizi stereospesifik reaksiyon sonunda dien **15** elde edilmiştir (Şema 2.2).

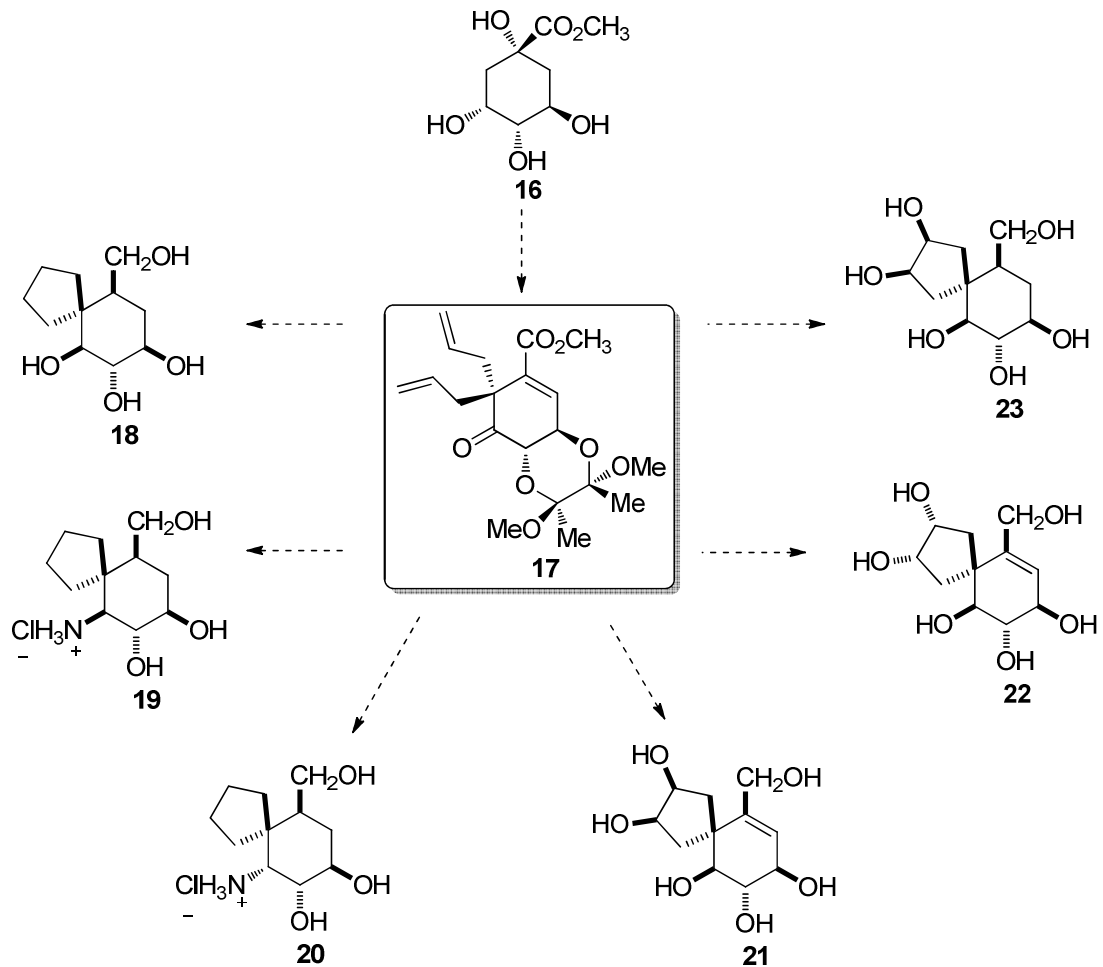


Şema 2.2. Halka Kapanma Metatez (RCM) yöntemi ile karbaşeker **15** sentezi

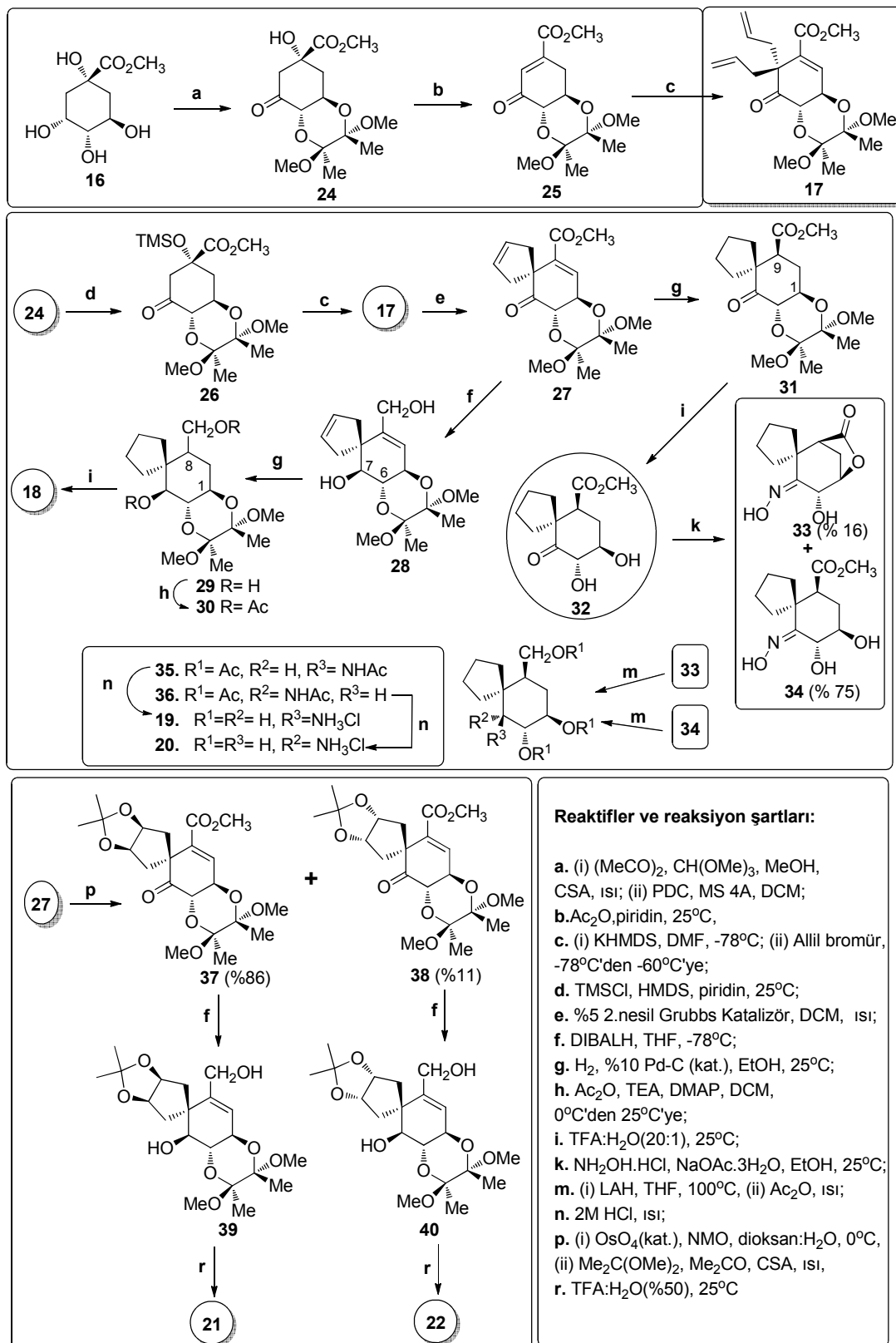
İki bölgesel alken yapısını barındıran **11**'e halka kapanma metatez (RCM) yöntemi uygulanmıştır. Bunun için **11** nolu dien, ticari olarak ulaşılabilen Grubbs ikinci nesil

katalizörü **12** ile oda sıcaklığında diklorometan (CH_2Cl_2) içinde reaksiyona tabi tutulmuş ve sikloheksen türevine **13** ulaşılmıştır. RCM ürünü **13** aseton:su karışımı içinde OsO_4 katalizli dihidroksilasyonu diol **14** bileşimini vermiştir. Silil ve asetonid grupları ile korunmuş **14**'ün TFA ile korunan gruplar kaldırılmış ve de hedeflenen karbaşeker **15**, kristal yapıda ve yüksek verimde elde edilmiştir (Şema 2.2) [20].

Konformasyonel olarak sınırlı altı tane spiro yapıda karbaşeker türevi bileşimin (**18**, **19**, **20**, **21**, **22** ve **23**) hazır olarak ulaşılabilen kuinik asidin **16** diallil keton türevinin **17** halka kapanma metatezi (RCM) üzerinden sentezi rapor edilmiştir (Şema 2.3). Fonksiyonel olarak zengin spiro keton **27**, dördü polihidroksillenmiş ve ikisi amino polihidroksillenmiş çeşitli spiro karbaşekerlerin sentezi için kullanılmıştır. Elde edilen bileşiklerin çeşitli glikosidazlara karşı biyoaktiviteleri test edilmiştir [21].

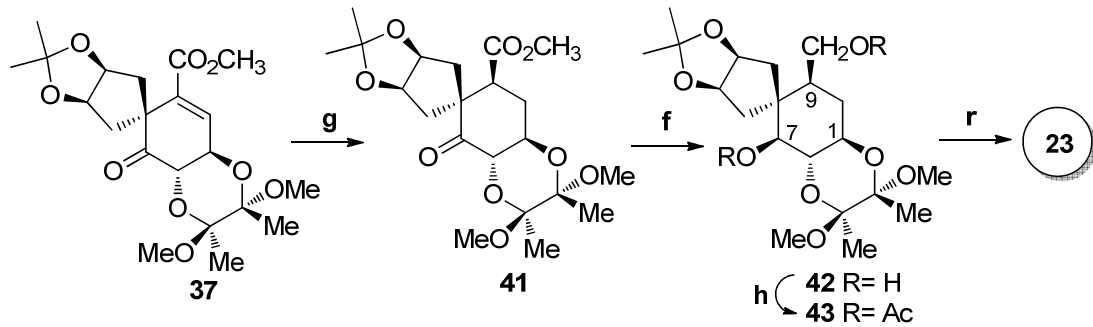


Şema 2.3. Diallil keto türevinden **17** çıkarak sentezlenen spiro karbaşekerler (**18**, **19**, **20**, **21**, **22** ve **23**)



Şema 2.4. Hedef spiro karbaşekerlerin (18, 19, 20, 21, 22 ve 23) sentez basamakları ve reaksiyon şartları

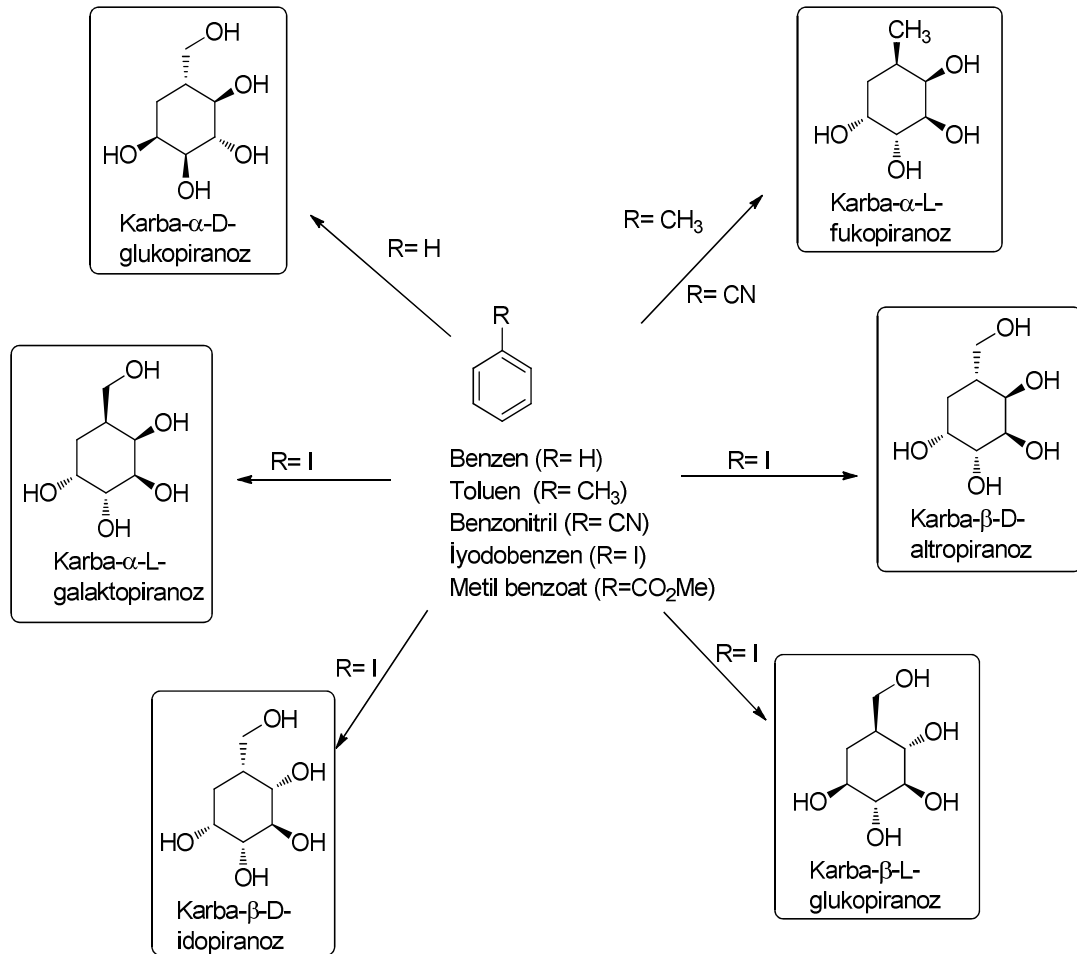
Spiro karbaşekerlerin sentezinde genel olarak; fonksiyonel grupların korunması (ketalleme ve sililleme gibi), asetilleme (esterleşme), ester ve keton gruplarının indirgenmesi, çift bağ hidrojenasyonu, alkilasyon, halka kapanma metatezi (RCM), oksimlerin sentezi (ketonoksim gibi), alkenlerin OsO₄ katalizli *cis*-dihidroksilasyonu ve korunan grupların asidik koşullarda kaldırılması gibi yöntem uygulanarak hedeflenen spiro karbaşeker bileşikleri (**18**, **19**, **20**, **21**, **22** ve **23**) sentezlenmiştir (Şema 2.4). Bu bileşiklerden dördü (**18**, **21**, **22** ve **23**) polididroksilenmiş, diğer ikisi (**19** ve **20**) amino polihidroksillenmiştir (Şema 2.3). Ayrıca bunların glikosidaz enzimleri (amiloglikosidaz, α - and β - galaktosidaz, α - and β - glukosidaz, α -mannosidaz, trehalaz and neuraminidaz) üzerinde yapılan biyolojik testleri sonucunda sadece amino spiro karbaşeker **19**, β -galaktosidaz'a karşı orta derecede inhibisyon göstermiştir. Kalan diğer karbaşekerler diğer enzimler üzerinde herhangi bir aktivite göstermemiştir.



Şema 2.4. Hedef spiro karbaşekerlerin (**18**, **19**, **20**, **21**, **22** ve **23**) sentez basamakları ve reaksiyon şartları (devam)

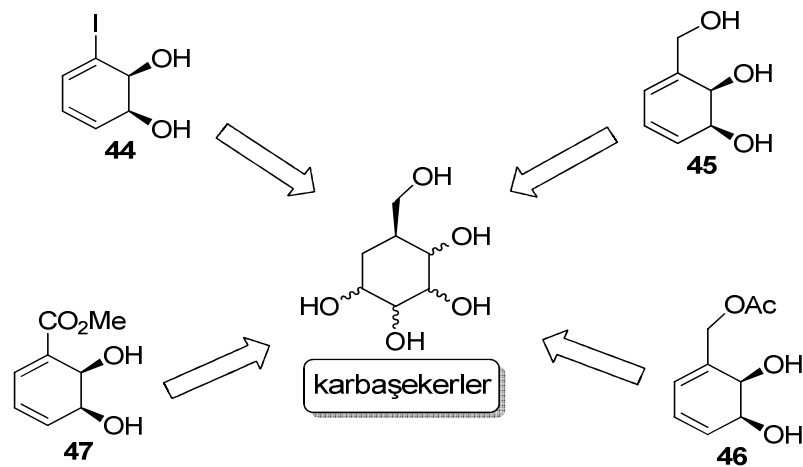
2.1.3. Benzen ve türevlerinden karbaşeker sentezi

Son elli yılda çeşitli benzen ve monosübstitüe benzenlerden çıkarak çeşitli karbaşekerlerin sentezleri tanımlanmıştır (Şema 2.5) [22].

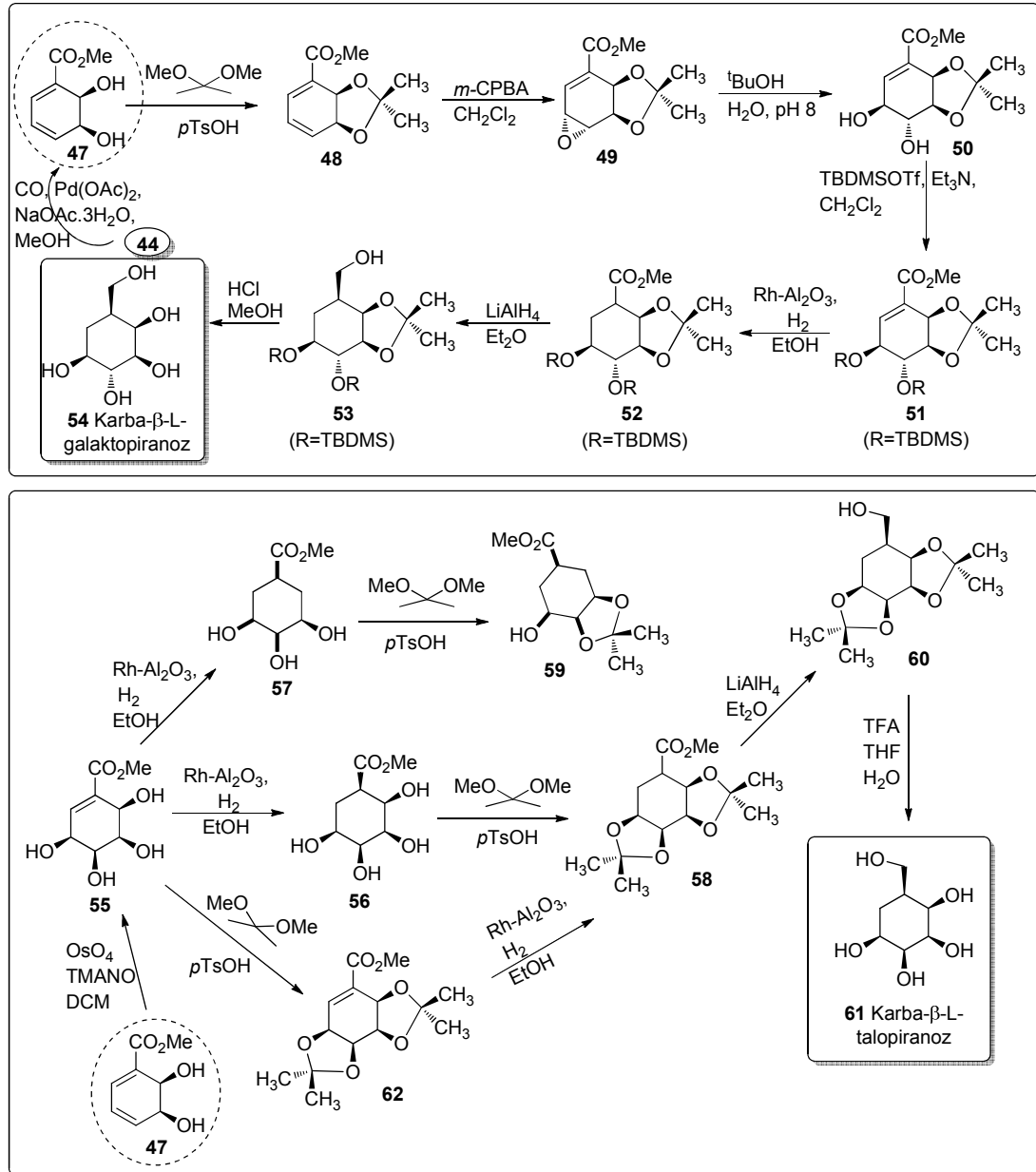


Şema 2.5. Benzen ve monosüstitüe benzenlerden karbaşekerlerin eldesi

Yine bazı mono süstitüe benzenlerden elde edilen *cis*-dihidrodiollerden çıkararak karbaşekerlerin sentezi çalışılmıştır (Şema 2.6) [22].

Şema 2.6. Benzen *cis*-dihidrodiollerden (**44**, **45**, **46** ve **47**) karbaşekerlerin (**54** ve **61**) eldesi

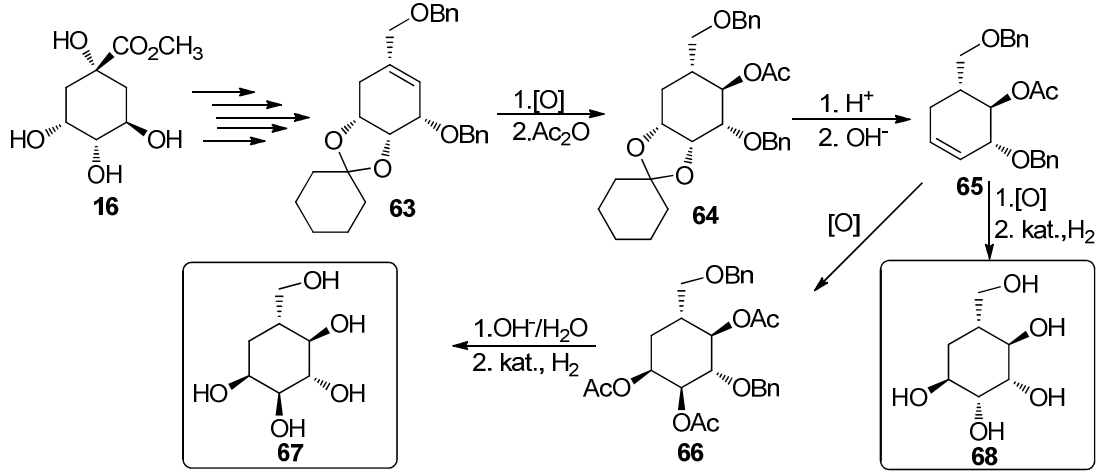
cis-Dihidrodiollerden karbaşekerlerin sentezinde ketalleme, epoksileme ve dihidroksilasyon ile oksidasyon ve indirgeme (ester ve alken grupları) ve korunan grupların kaldırılması reaksiyonları takip edilmiştir (Şema 2.6).



2.1.4. Kuinik Asitten karbaşeker sentezi

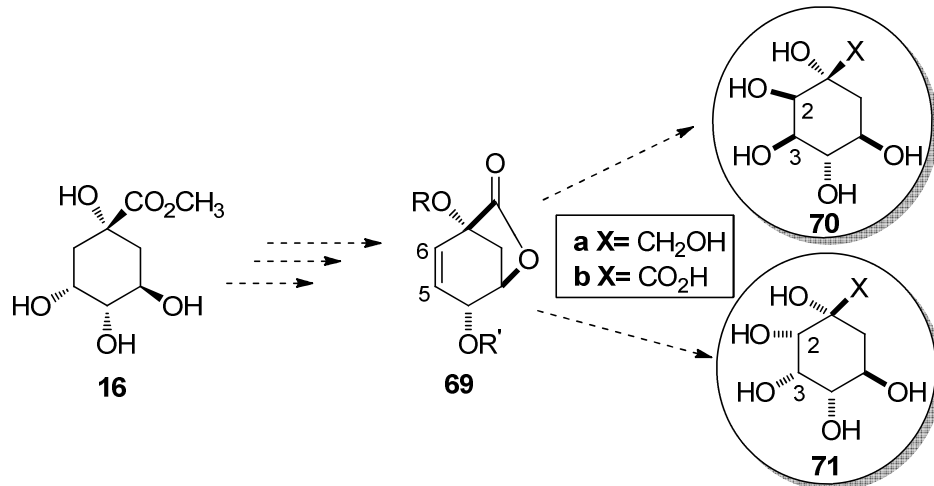
(-)-Kuinik asit **16**'den çıkararak elde edilen alken **65** bileşiği bir dizi stereoseçici *cis*- ve *trans*-hidroksilasyon reaksiyonuna maruz bırakılmıştır ve hidroliz işlemleri

sonucunda *pseudo- α -D-glukopiranoz* **67** ve *pseudo- α -D-mannopiranoz* **68** bileşikleri sırasıyla sentezlenmiştir (Şema 2.7) [23].



Şema 2.7. **67** ve **68** nolu karbaşekerlerin kuinik asitten **16** sentezi

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)- (**70a**) ve (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)- 1,2,3,4,5- pentahidroksi-1- hidroksimetilsikloheksan (**71a**), (1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)- (**70b**) ve (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)- 1,2,3,4,5-pentahidroksisikloheksan-1-karboksilik asit (**71b**) isimli karbaşekerlerin sentezi için kuinik asit **16** çıkış materyali olarak kullanılmıştır (Şema 2.8) [24].

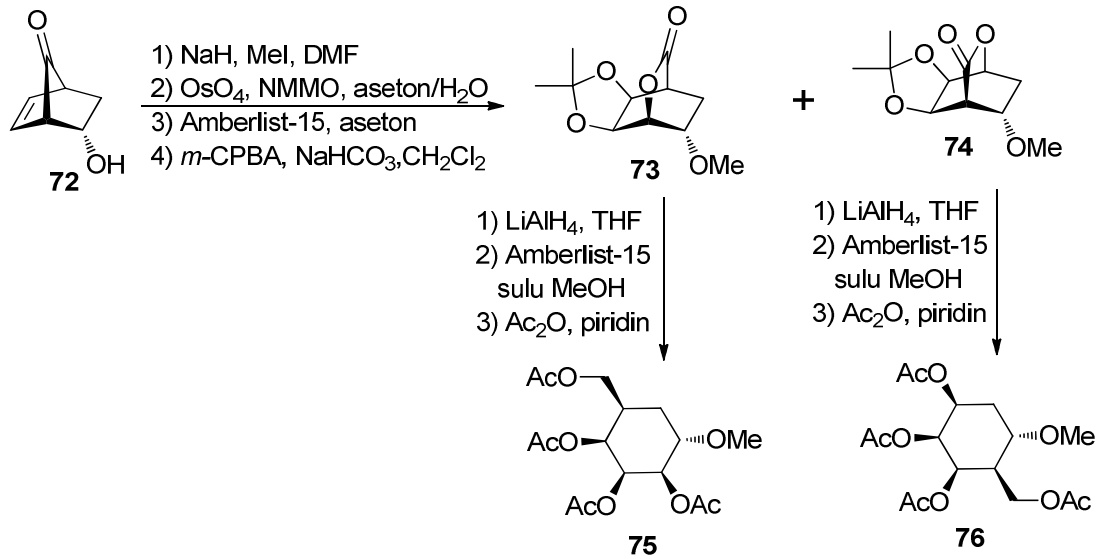


Şema 2.8. Quinik asitten **16** karbaşekerlerin (**70** ve **71**) sentezi

Kuinik asitten **16** türevlendirilen lakton **69** bileşiğindeki 5,6-çift bağı OsO₄ ile diyastereoseçici oksidasyonu hedeflenen karbaşeker analoglarını (**70a**, **70b** ve **71a**, **71b**) vermiştir.

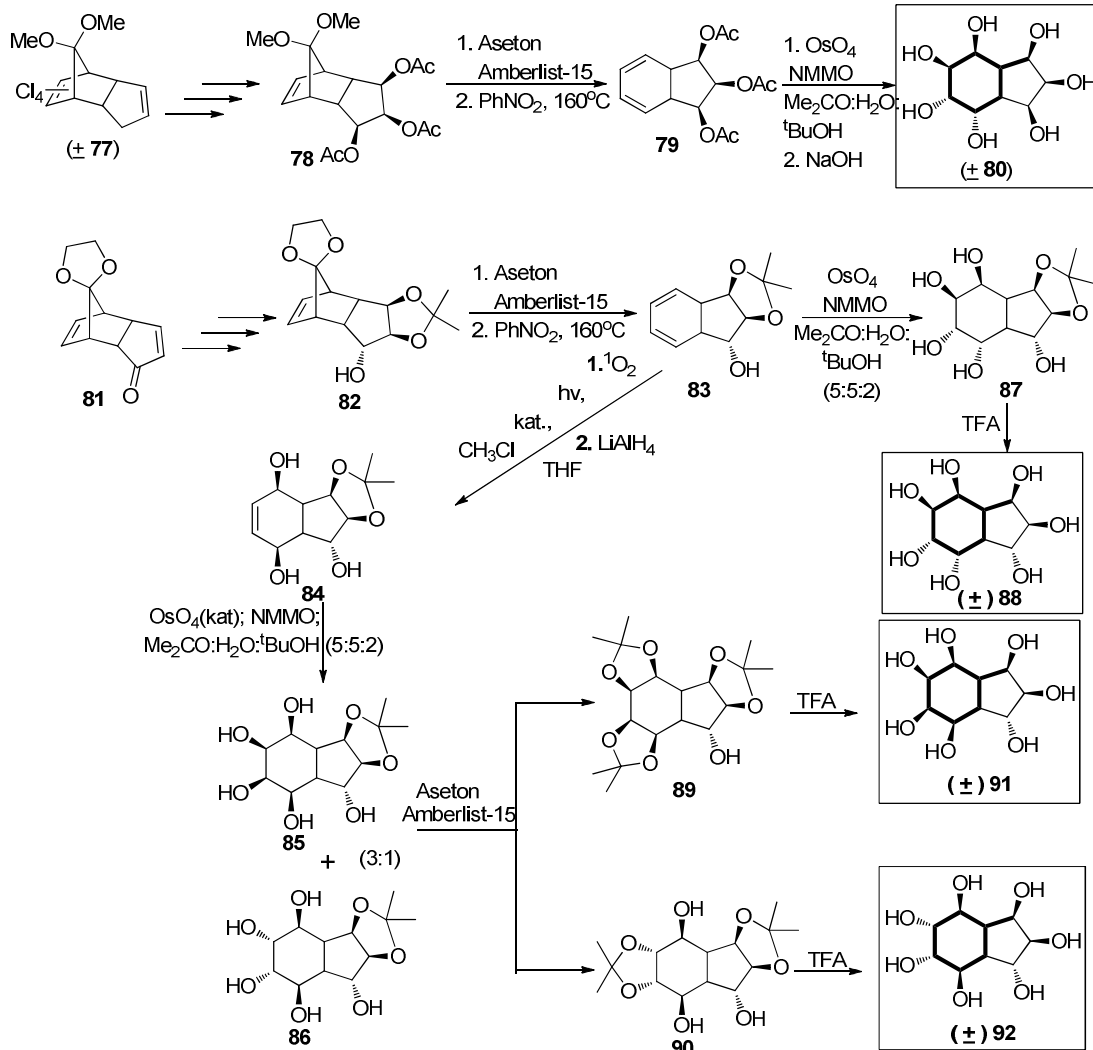
2.1.5. Norbornen bileşiğinden karbaşeker sentezi

Mehta ve grubu bazı karbaşekerler ve ‘karmaşık’ karbaşekerler için bisiklo[2.2.1] heptan sistemini kullanmıştır. Bu çalışmaya göre karmaşık karbaşekerler aynı oksijenlenme seviyesine sahiptir ama hidroksimetilin ve ‘para’ hidroksil grupların konumu farklıdır. Burada önerilen yöntemde, 5a-karba- α -DL-talopiranoz tetraasetat **75** ve ‘karmaşık’ karbaşeker **76**, *endo*-2-asetioksi-7-norbornen ketal yada türevlerinden hazırlanan 7-ketonorbornen **72** bileşiğinden başlayarak sentezlenmiştir (Şema 2.9) [25].



Şema 2.9. **75** ve **76** nolu karbaşekerlerin sentezi

5,5-dimetoksi-1,2,3,4-tetraklorosiklopentadien ve 1,3-siklopentadien arasındaki Diels-Alder siklokatalıma reaksiyon ürünü norbornen yapıda (*endo*-) \pm **77** bileşikten başlayarak birkaç stereoseçici basamaktan sonra sırasıyla triasetat bileşikler **78** ve **79** elde edilmiştir. **79**'un osmiyum (OsO₄) katalizli *cis*-dihidroksilasyonu ve sonra oluşan ürünün bazik hidrolizi, karbaşeker analogu heptahidroksi \pm **80** bileşiğini oluşturmuştur (Şema 2.10) [26].

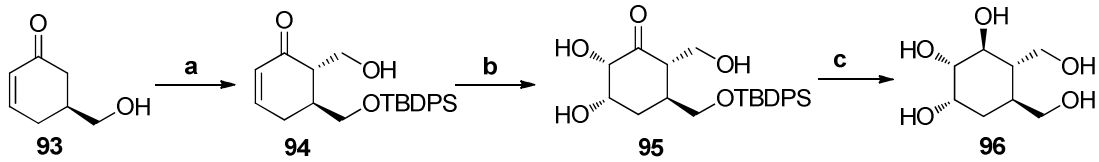


Şema 2.10. Çift halkalı karbaşekerlerin (**80**, **88**, **91** ve **92**) sentezi

Hazır olarak bulunan *endo*-trisiklik enon **81** bileşiğinden çıkararak stereospesifik birkaç reaksiyon sonucunda **82** elde edilmiştir. **82**'deki ketal korumasının kontrollü kaldırılması ve termal aktivasyon ile ilgili yapıdaki CO eliminasyonu bisiklik dieni **83** vermiştir. Sikloheksadien yapısının **83** singlet oksijen reaksiyonuna tabi tutulması ve oluşan endoperoksit ürünün LiAlH_4 ile indirgenmesi endiol **84** bileşiğinin oluşmasıyla sonuçlanmıştır. **83** ve **84** nolu bileşiklerin sırasıyla ve ayrı ayrı dihidroksilasyon, ketalizasyonla koruma ve TFA ile korumanın kaldırılması işlemleriyle muamele edilmiş ve hedeflenen heptahidroksi bisiklik karbaşeker hibridi bileşikler (**+88**, **+91** ve **+92**) sentezlenmiştir (Şema 2.10) [26].

2.1.6. Hidroksimetil siklohekzenondan karbaşeker sentezi

Son zamanlarda, Mahapatra ve Nanda [27], 5-hidroksimetil-2-siklohekzenon **93** enantiomerlerinden hidroksi-bağlı homoinositol **96** analogları sentezlemiştir. Bu sentez tersiyer-bütül difenilklorosilan (TBDPS-Cl) kullanarak (*S*)-5-hidroksimetil-2-siklohekzenonun **94** serbest hidroksil grubunun korunması ile başlamıştır. **94** nolu bileşiğin AD-miks- α ile asimetrik dihidroksilasyonu triol **95** bileşiğini vermiştir. Bundan sonra NaBH₄ ile indirgeme ve korumanın kaldırılması hedef inositol **96** bileşiğini (karbaşeker bazlı) vermiştir (şema 2.11).



a. 1) TBDPS-Cl, 2) Benzotriazolil metanol; b. AD-miks- α ; c. 1) NaBH₄, 2) TBAF

şema 2.11. Karbaşeker bazlı inositol **96**'nın sentezi

2.2. Karbaşekerlerin Biyolojik Önemi

Karbaşekerler karbohidrat (monosakkarit, şeker) benzeri moleküller olup glikosidaz enzimlerinin potansiyel inhibitörleri olarak değerlendirilir. Glikosidaz enzimlerinin birçok biyolojik süreç içinde yer aldıkları göz önüne alındığında, karbohidrat aracılı kanser, şeker hastalığı (diyabet) ve viral enfeksiyonlar (AIDS gibi) gibi rahatsızlıkların tedavisinde glikosidaz inhibitörleri oldukça fazla terapetik (iyileştirici) potansiyele sahiptir. Diğer yandan karbaşekerlerde endosiklik oksijenin ve glikosidik bağın eksikliği onları hidrolitik koşullara (asidik, bazik ve enzimatik hidroliz) karşı daha kararlı kılar ve böylece karbaşekerler normal şekerlerden daha güçlü ilaç adayları olarak düşünülür [21, 28, 29].

Glikosidaz inhibitörler ve dolayısıyla karbaşekerler, antibiyotik, antiobez, antidiyabetik, antiviral, antikanser terapi, antifungal, antiinsektisit, yapay tatlandırıcılar, enzim inhibitörleri ve düzenleyicileri gibi alanlarda ilginç biyolojik aktivitelere sahiptir [16, 20].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidoph Laborota 4001 ve Bibby marka döner buharlaştırıcı (evaporatör) cihazı kullanıldı. Tartımlar Shimadzu marka terazi de yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.

NMR spektrumları VARIAN Marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

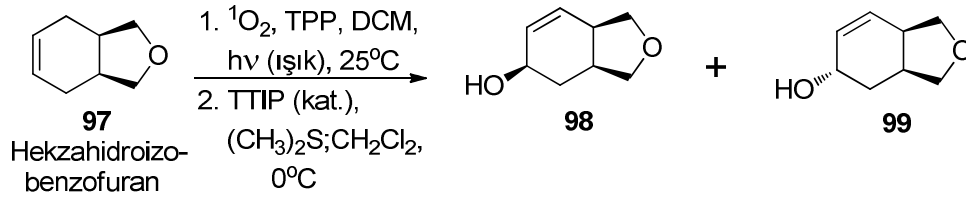
Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Stereospesifik bazı yöntemler kullanılarak farklı stereokimyasallarda bazı karbaşeker bazlı sikloheksan pentol bileşiklerinin sentezleri için hidroizobenzofuran **97** başlangıç maddesi öncelikle fotooksjenasyon reaksiyonuna tabi tutulmuş ve oluşan iki izomer alkol asetatlanmıştır. Asetatlı izomerlerin (**102** ve **107**) NH₃/MeOH hidrolizinden sonra m-CPBA ile epoksidasyonu epoksi alkol izomerlerini (**103** ve **108**) vermiştir. Epoksi alkollerdeki epoksit halkalarının sülfürik asit katalizli açılması (*trans*-dihidroksilasyon), asetilasyonu ve ilgili yapılardaki furan halkalarının

sülfamik asit katalizli açılmasıyla elde edilen siklik pentaasetatlarının NH_3 ile hidrolizi sonucunda hedeflenen karbaşekerler (**106**, **113**, **114** ve **115**) sentezlenmiştir.

3.2.1. (3a*S*, 5*R*, 7a*R*)-1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekza-hidroizo-benzofuran-5-ol (**98**) ve (3a*S*, 5*S*, 7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hekza-hidroizo-benzofuran-5-ol (**99**) Sentezi

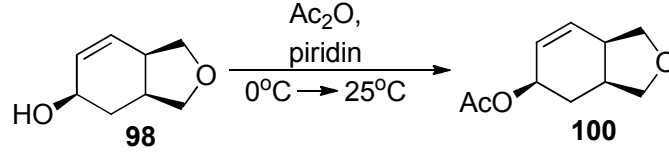


Şema 3.1. **98** ve **99** nolu izomerlerin sentezi

(3a*R*, 7a*S*)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran **97** (7.0 g, 56.37 mmol) ve katalizör tetrafenilporfirin (TPP) (150 mg) CH_2Cl_2 (DCM) (500 mL) içinde çözünerek oluşan çözümlerden oksijen gazı sürekli verilir ve bu esnada projeksiyon lambasıyla (500W) ışık verildi. Reaksiyon altı saat sonra sonlandırıldı. Çözücü evaporatörde düşük sıcaklık ve basınçta (0°C , 25 mmHg) uzaklaştırıldı. Oluşan ham viskoz kalıntı herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın CH_2Cl_2 (300 mL) içerisinde çözünüp üzerine 0°C 'de $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (1.5 ekiv., 3.2 mL) ve katalizör titantetraizopropoksit (TTIP) (100 mg) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında on iki saat karıştırıldı. Ortamdaki çözücü evaporatörde (45 mmHg basınç) uzaklaştırıldı ve 7.2 g kalıntı elde edildi. Kalıntı silika jel kolonunda (150 g) CH_2Cl_2 ile süzüldü. Elde edilen kalıntı tekrar kolona (CC) verilip CH_2Cl_2 ile fraksiyonlarına ayrıldı. İlk fraksiyon (3a*S*, 5*R*, 7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **98** renksiz, viskoz olarak (3.1 g, % 38), ikinci fraksiyon (3a*S*, 5*S*, 7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **99** renksiz, viskoz olarak (2.8 g, % 35) olarak elde edildi.

3.2.2. (3a*S*, 5*R*, 7a*R*) -1,3,3a,4,5,7a-hekza-hidroizo-benzo-furan-5-il asetat (100)

Sentezi

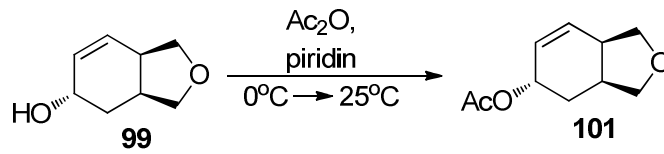


Şema 3.2. 100 nolu bileşiğin sentezi

(3a*S*,5*R*,7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **98** (3.0 g, 21.4 mmol) piridinde (7 mL) çözülüp üzerine 0°C'de Ac₂O (10 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında (25°C) on sekiz saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyona girmeyen fazla piridin ve Ac₂O buzlu su HCl (% 5) ile hidroliz edildi. Karışım sırasıyla eter (300 mL), doymuş sulu NaHCO₃ çözeltisi, su ile ekstraksiyon yapıp toplanan organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu. Solüsyon düşük basınç altında (20°C, 25 mmHg) evaporatörde uzaklaştırılarak renksiz kalıntı elde edildi. Kalıntı silika jel (70 g) kolonunda EtOAc ile fraksiyonlara ayrıldı. Fraksiyonlar birleştirilip ortamdaki çözücü evaporatörde uzaklaştırıldığında (3a*S*, 5*R*, 7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a hekzahidroizo benzofuran-5-il asetat **100** renksiz sıvı olarak (3.77 g, % 97) elde edildi.

3.2.3. (3a*S*, 5*S*, 7a*R*) -1,3,3a,4,5,7a- hekza-hidroizo-benzo-furan-5-il asetat (101)

Sentezi

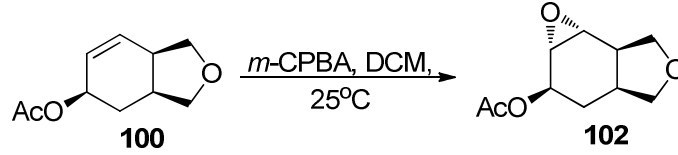


Şema 3.3. 101 nolu bileşiğin sentezi

(3a*S*,5*S*,7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **99** (3.0 g, 21.40 mmol) piridin (10 mL) de çözülüp üzerine 0°C'de Ac₂O (16 mL) ilave edildi.

100 nolu bileşik için olan sentez işleminin aynısı uygulandığında (3a*S*,5*S*,7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat **101** renksiz ve sıvı olarak (3.36 g, % 86) elde edildi.

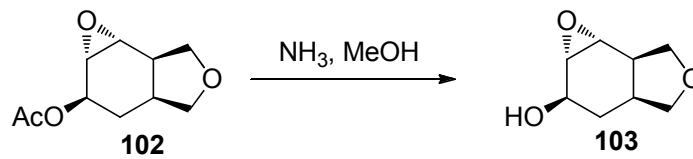
3.2.4. (1a*S*,2*R*,3a*S*,6a*R*,6b*R*)-oktahidro-oksireno [2,3-*e*] izobenzofuran-2-il asetat (102) Sentezi



Şema 3.4. 102 nolu bileşiğin sentezi

(3a*S*,5*R*,7a*R*)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat **100** (4.0 g, 21.98 mmol) 150 mL DCM içinde çözüldü. Oluşan homejen karışıma *m*-CPBA (10.82 g 43.90 mmol, % 70, 2.0 equivalent) eklendi ve reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan homejen karışıma sırasıyla doymuş NaHSO₃ çözeltisi (3x200 mL), doymuş çözeltisi NaHCO₃ (3x200 mL) ve su (2x300) ile ekstraksiyon işlemi uygulandı. Toplanan organik fazlar MgSO₄ ile kurutuldu. Süzme işleminden sonra ortamdaki çözücü düşük basınç altında uçuruldu. Elde edilen renksiz sıvı ham karışım silica jel kolonunda hekzan:etilasetat (5:1) ile elüsyonu tek ürün (1a*S*,2*R*,3a*S*,6a*R*,6b*R*)-oktahidrooksireno[2,3-*e*]izobenzofuran-2-il asetat **102** (3.92 g, % 90) bileşiğini renksiz ve yoğun bir sıvı olarak verdi.

3.2.5. (1a*S*,2*R*,3a*S*,6a*R*,6b*R*)-oktahidro-oksireno [2,3-*e*] izobenzofuran-2-ol (103) Sentezi



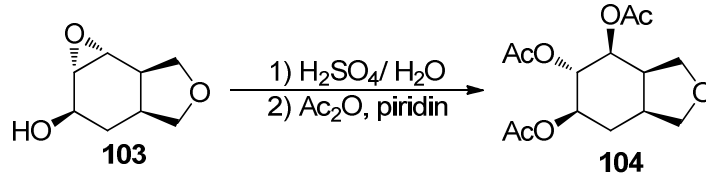
Şema 3.5. 103 nolu bileşiğin sentezi

(1a*S*,2*R*,3a*S*,6a*R*,6b*R*)-oktahidrooksireno[2,3-*e*]izobenzofuran-2-il asetat **102** (2.0 g, 10.10 mmol) mutlak metanolde (30 mL) çözüldü. Elde edilen çözelti karıştırken reaksiyon ortamından 25 dk boyunca kuru NH₃(g) geçirildi. Bu işlemden sonra reaksiyon balonun ağzı bir tıpa ile kapatılıp ilave üç saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Ortamdaki çözücü ve oluşan asetamid yan ürünü düşük basınçta

uçuruldu. Böylece epoksi alkol olan (1a*S*,2*R*,3a*S*,6a*R*,6b*R*)-oktahidrooksireno[2,3-e]izobenzofuran-2-ol **103** (1.55 g, % 98) renksiz ve yoğun bir sıvı olarak sentezlendi.

3.2.6. (3a*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 7a*S*)-oktahidro-izo-benzofuran-4, 5, 6-triil triasetat (**104**)

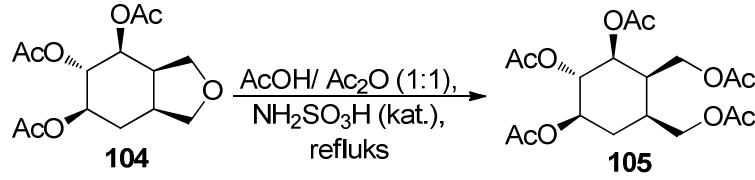
Sentezi



Şema 3.6. **104** nolu bileşimin sentezi

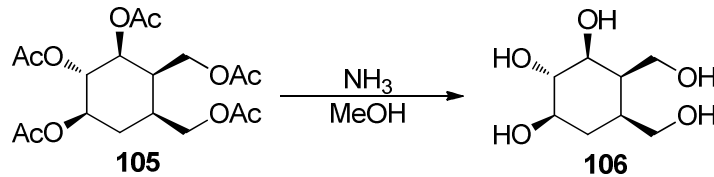
10 mL suda ozlmş (1a*S*,2*R*,3a*S*,6a*R*,6b*R*)-oktahidrooksireno[2,3-e]izobenzofuran-2-ol **103** (1.60 g, 10.24 mmol) ozeltisine oda sıcaklığında sülfürik asit (H₂SO₄) (3 mL) eklendi ve oluşan homejen karışım on iki saat karıştırıldı. Bu süre bitiminde reaksiyon ortamındaki su düşük basınç ve yüksek sıcaklıkta uçuruldu. Oluşan ham ürün metanolde ozld ve ortamdaki ken katı süzüldü. Metanol vakumda uçurulduktan sonra oluşan ham karışım, üzerinde herhangi bir saflaştırma yapılmadan piridinde (4 mL) ozld ve 0°C'de karışan ozeltiye damla damla Ac₂O (4.5 mL) eklendi. Ekleme bitiminde reaksiyon oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Daha sonra ham ürün karışımına DCM (200 mL) ve buzlu HCl ozeltisi (20 mL, % 5) ilave edildi ve ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar önce derişik NaHCO₃ (2x 50 mL) ozeltisiyle nötralize edildi, sonra tuzlu su (2x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup süzüldü. Ortamdaki ozc uçurulduktan sonra ham karışım (2.40 g) silika (10 g) kolonunda dietil eter ile ele edildikten sonra renksiz sıvı olan (3a*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7a*S*)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **104** (2.30 g, % 75) elde edildi.

3.2.7. (1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-4,5-bis-(asetoksimetil)-siklo hekzan-1,2,3-triil triasetat (105) Sentezi



(3*aR*,4*S*,5*S*,6*R*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **104** (1.80 g, 5.99 mmol) 5 mL Ac₂O/AcOH (1/1) çözültisinde çözüldü ve buna katalitik miktarda H₂NSO₃H (50 mg) oda sıcaklığında eklendi. Oluşan homejen karışım on iki saat refluks sıcaklığında karıştırıldı. Sonra reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve buzlu HCl çözültisiyle (75 mL, % 5) asitlendirildi. Daha sonra karışıma EtOAc (250 mL) ilave edilip sırasıyla derişik NaHCO₃ çözültisi (3x200 mL) ve suyla (3x200 mL) ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar MgSO₄ ile kurutulup süzöldükten sonra ortamdaki çözücü uçuruldu ve oluşan ham karışım kısa bir silika jel (10 g) kolununda dietil eter (120 mL) ile elüe edildiği zaman renksiz bir sıvı (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **105** (2.08 g, % 86) olarak oluşturuldu.

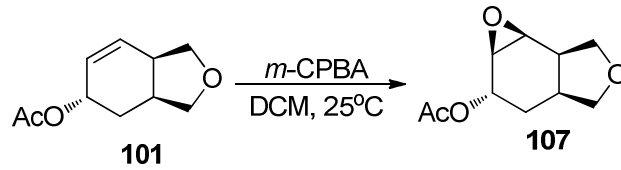
3.2.8. (1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-4, 5-bis-(hidroksimetil)-siklohekzan-1, 2, 3-triol (106) Sentezi



(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **105** (1.85 g, 4.60 mmol) mutlak metanolde (25 mL) çözüldü. Elde edilen çözülti karışırken reaksiyon ortamından 35 dk boyunca kuru NH₃(g) geçirildi.

Bu işlemten sonra reaksiyon balonun ağzı bir tıpa ile kapatıldı ve ilave sekiz saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Ortamdaki çözücü ve oluşan asetamid düşük basınçta uçuruldu. Böylece hedeflenen siklopentol bileşiği (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4,5bis (hidroksimetil) sikloheksan-1,2,3-triol **106** (0.87 g, % 98) renksiz ve yoğun bir sıvı olarak sentezlendi.

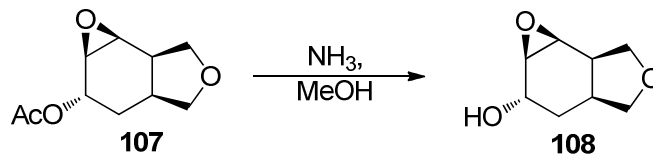
3.2.9. (1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aR*,6*bS*)-oktahidrooksireno-[2,3-*e*]-izo benzofuran-2-il asetat (**107**) Sentezi



Şema 3.9. **107** nolu bileşiğin sentezi

(3*aS*,5*S*,7*aR*)-1,3,3*a*,4,5,7*a*- heksahidroizobenzofuran-5-il asetat **101** (5.0 g, 27.44 mmol) 200 mL kurutulmuş diklorometan (DCM) içinde çözüldü. Oluşan karışıma *m*-CPBA (13.53 g, 54.88 mmol, % 70, 2 ekiv.) eklendi ve oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldı. Bundan sonra **102** nolu molekülün sentezinde uygulanan işlemlerin aynısı uygulanarak tek ürün olarak renksiz sıvı (1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aR*,6*bS*)-oktahidrooksireno[2,3-*e*]izobenzofuran-2-il asetat **107** (4.85 g, % 89) elde edildi.

3.2.10. (1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aR*,6*bS*)-oktahidrooksireno-[2,3-*e*]-izobenzofuran-2-ol (**108**) Sentezi



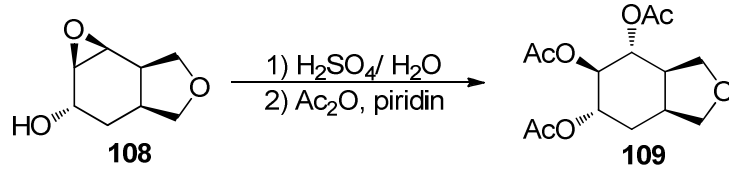
Şema 3.10. **108** nolu epoksi alkol bileşiğin sentezi

(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aR*,6*bS*)-oktahidrooksireno[2,3-*e*]izobenzofuran-2-il asetat **107** (3.50 g, 17.66 mmol) 100 mL mutlak metanolde çözüldü. **103** için yapılan işlemlerin aynısı **107** nolu maddenin hidrolizi için uygulandı.

Böylece renksiz ve yoğun sıvı (1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aR*,6*bS*)-oktahidrooksireno[2,3-*e*]izobenzofuran-2-ol **108** (2.54 g, % 92) oluştu.

3.2.11. (3*aR*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*aS*)-oktahidro-izo-benzofuran-4,5,6-triil triasetat (**109**)

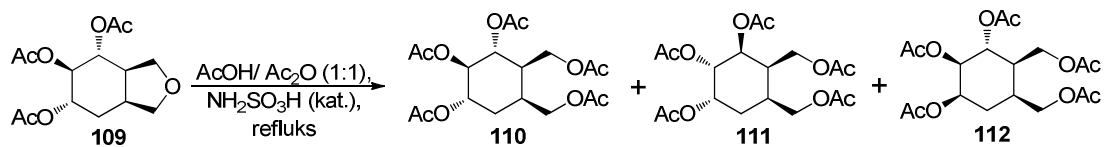
Sentezi



Şema 3.11. **109** nolu bileşiğin sentezi

(1*aR*,2*S*,3*aS*,6*aR*,6*bS*)-oktahidrooksireno[2,3-*e*]izobenzofuran-2-ol **108** (2.0 g, 12.81 mmol) suda (10 mL) çözüldü. Karışıma sülfürik asit (H₂SO₄) (1.5 mL) eklendi. **103**'e uygulanan deneysel işlemler **108**'e de uygulandığında renksiz sıvı olarak (3*aR*,4*R*,5*R*,6*S*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **109** (3.27 g, % 85) elde edildi.

3.2.12. (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis-(asetoksimetil)-sikloheksan-1, 2, 3-triil triasetat (**110**), (1*S*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-4, 5-bis-(asetoksimetil)-sikloheksan-1, 2, 3-triil triasetat (**111**) ve (1*R*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4,5-bis-(asetoksimetil)-sikloheksan-1,2,3-triil triasetat (**112**) Sentezi



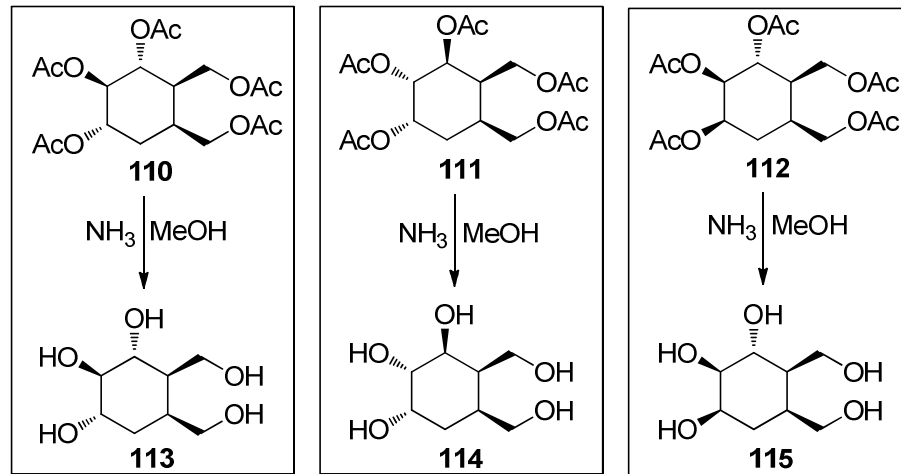
Şema 3.12. **110**, **111** ve **112** nolu siklopenta asetat bileşiklerin eldesi

6 mL Ac₂O/AcOH (1:1) ile (3*aR*,4*R*,5*R*,6*S*,7*aS*)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **109** (3.0 g, 9.99 mmol) çözüldü. Karışıma NH₂SO₃H (katalizör) (80 mg) eklendi. **109**'a **104**'e uygulanan işlemlerin aynısı uygulandı. Ortamdaki çözücü uçurulduktan sonra ham ürün (3.43 g) silika jel (30 g) kolona verildi ve

EtOAc:hekzan (1:5) çözücü sistemiyle elüsyonu sonucunda elde edilen fraksiyonlardan üç izomer elde edildi.

Bunlardan sırasıyla birinci fraksiyon (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksi-metil) siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **110**'u (1.28 g % 37), ikinci fraksiyon (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **111**'i (1.04 g % 30) ve üçüncü fraksiyon (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis (asetoksi-metil) siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **112**'yi (0.55 g % 16) renksiz sıvılar olarak verdi.

3.2.13. (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4,5-bis-(hidroksimetil)-siklohekzan-1, 2, 3-triol (113**), (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4, 5-bis-(hidroksimetil)-siklohekzan-1, 2, 3-triol (**114**) ve (1*R*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4, 5-bis-(hidroksimetil)-siklohekzan-1, 2, 3-triol (**115**) Sentezi**

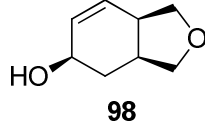


Şema 3.13. **113**, **114** ve **115** nolu siklopentol bileşiklerin sentezi

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **110** (1.0 g, 2.49 mmol), (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **111** (0.70 g, 1.74 mmol) ve (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(asetoksimetil)siklohekzan-1,2,3-triil triasetat **112** (0.40 g, 0.99 mmol) maddeleri ayrı ayrı mutlak MeOH içinde çözülür. **105** nolu molekül için yapılan hidroliz işlemi sırasıyla ve ayrı ayrı **110**, **111** ve **112** nolu moleküller üzerinde de uygulanır.

Böylece sırasıyla (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **113** (0.44 g % 92), (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **114** (0.32 g % 96) ve (1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **115** (0.18 g % 94) sentezlenir.

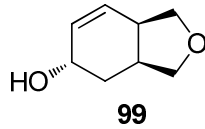
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR



% 38 verimle 1. izomer olarak elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 1 ve EK 2’de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.02-5.68 (dddd, $J = 41.4, 10.0, 3.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.32-4.15 (m, 1H), 4.09-3.82 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.71-3.53 (dd, $J = 8.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.55-3.37 (dd, $J = 8.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.87-2.70 (m, OH), 2.71-2.52 (m, OH), 1.98-1.82 (ddd, $J = 13.4, 8.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.82-1.65 (m, OH).

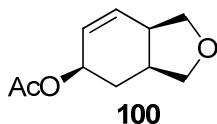
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 130.52, 129.88, 72.93, 72.64, 63.37, 38.85, 33.78, 32.52.



% 35 verimle 2. izomer olarak elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 3 ve EK 4’de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.92-5.59 (m, 1H), 4.36-4.18 (ddq, $J = 9.2, 5.1, 2.0$ Hz, OH), 4.05-3.86 (m, 1H), 3.79-3.63 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.60-3.42 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.57-2.40 (m, 1H), 2.11-1.88 (m, OH), 1.63-1.40 (td, $J = 12.2, 9.5$ Hz, OH).

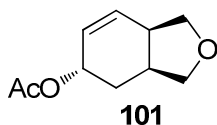
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 133.23, 127.40, 74.38, 72.44, 66.87, 38.90, 36.51, 34.79.



% 97 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 5 ve EK 6'da verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.82 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H, $J=7.6, 4.5$ Hz), 3.92 (dd, 2H, $J=16.2, 8.2$ Hz), 3.53 (dd, 1H, $J=8.7, 4.3$ Hz), 3.41 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 2.74 (dd, 1H, $J=15.2, 7.6$ Hz), 2.52 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.63 (m, 2H).

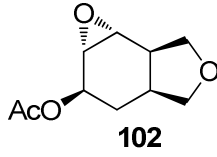
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.84, 131.67, 126.39, 73.08, 72.33, 66.12, 38.83, 33.73, 29.15, 21.51.



% 86 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 7 ve EK 8'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 5.71 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 3.92 (t, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=8.3$ Hz), 3.48 (t, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=8.2$ Hz), 3.88 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=8.6, 6.3$ Hz), 3.61 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=8.6, 3.2$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $J=16.0, 8.0$ Hz), 2.46 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.55 (dd, 1H, $J=12.2, 9.2$ Hz).

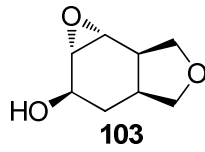
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 171.02, 129.16, 128.91, 73.74, 72.32, 69.24, 38.86, 36.17, 30.09, 21.56.



% 90 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 9 ve EK 10'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 5.30 (dd, 1H, $J=5.8, 3.0$ Hz), 4.06 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J=8.8, 6.4$ Hz), 3.76 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.41 (dd, 1H, $J=8.8, 3.2$ Hz), 3.25 (m, 2H), 2.63 (ddd, 1H, $J=17.8, 9.0, 3.8$ Hz), 2.03-2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (dd, 1H, $J=9.4, 2.9$ Hz).

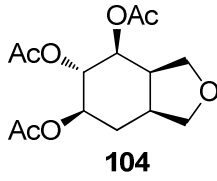
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 170.57, 74.02, 69.47, 67.76, 51.67, 51.45, 36.04, 30.88, 26.62, 21.30.



% 98 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 11 ve EK 12'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 4.35 (dd, 1H, $J=5.5, 2.6$ Hz), 4.07 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.90 (dd, 1H, $J=8.6, 6.4$ Hz), 3.78 (t, 1H, $J=8.5$ Hz), 3.45 (dd, 1H, $J=8.6, 3.5$ Hz), 3.26 (dt, 2H, $J=8.0, 8.0, 4.1$ Hz), 2.65 (ddd, 2H, $J=17.6, 8.8, 3.8$ Hz), 2.38 (m, 1H), 1.67 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı $J=11.5, 2.5$ Hz), 1.60 (m, 1H, AB sisteminin B kısmı).

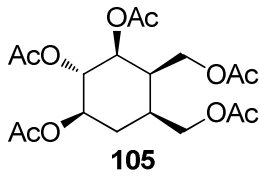
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 74.19, 69.51, 64.96, 53.97, 51.66, 36.16, 30.06, 29.78.



% 75 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 13 ve EK 14'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 5.03 (m, 3H), 3.90 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.73 (d, 2H, $J=2.9$ Hz), 3.61 (dd, 1H, $j=9.7, 8.8$ Hz), 2.66 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.00, 1.99, 1.98 (s, 3x3H), 1.81 (m, 1H).

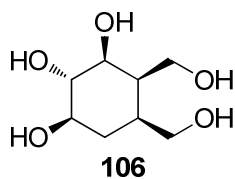
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 170.48, 170.40, 170.24, 74.54, 71.33, 71.15, 70.30, 69.92, 43.78, 36.40, 27.56, 21.19, 21.05, 20.98.



% 86 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 15 ve EK 16'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 5.22 (dd, 1H, $J=11.3, 9.0$ Hz), 5.10 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=9.3, 4.6$ Hz), 5.03 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=9.3, 9.0$ Hz), 4.17 (m, 3H, AB sisteminin A kısmı), 3.98 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=11.8, 4.3$ Hz), 2.41 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 2x3H), 1.98 (s, 3H), 1.62 (ddd, $J=13.7, 11.4, 5.2$ Hz).

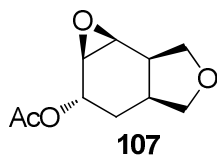
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 170.84, 170.78, 170.44, 170.25, 170.20, 75.18, 69.95, 69.65, 63.54, 62.22, 41.40, 33.49, 31.70, 21.23, 21.20, 21.02, 20.94, 20.91.



% 98 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 17 ve EK 18'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.91 – 3.80 (dd, $J = 11.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.76 – 3.63 (dt, $J = 11.0, 7.4$ Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (ddd, $J = 11.1, 8.2, 7.0$ Hz, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 3.19 – 3.08 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (ddt, $J = 11.0, 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.49 – 1.34 (ddd, $J = 13.0, 11.7, 4.9$ Hz, 1H).

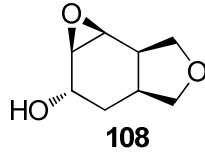
^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 80.99, 71.75, 69.25, 61.48, 60.63, 46.07, 36.74, 34.25, 20.96.



% 89 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 19 ve EK 20'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 5.06 (dd, 1H, $J=7.3, 5.3$ Hz), 4.10 (t, 1H, $J= 8.6\text{Hz}$), 3.86 (dd, 1H, $J=8.8, 6.4$ Hz), 3.72 (t, H, $J=8.3$ Hz), 3.69 (t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.23 (d, 1H, $J= 3.5$ Hz), 3.12 (d, 1H, $J= 8.2$ Hz), 2.81 (dd, 1H, $J=16.4, 8.2$ Hz), 1.43-2.24 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (dt, 1H, $J= 5.0, 18.7$ Hz), 1.49 (dt, 1H, $J=17, 8.2$ Hz). 1.47 (dt, 1H, $J=17, 8.8$ Hz).

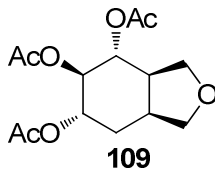
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 170.31, 73.45, 69.47, 67.83, 54.24, 53.39, 37.59, 33.28, 26.29, 21.39.



% 92 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 21 ve EK 22’de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 4.09 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 3.23 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J=3.8, 2.4$ Hz), 3.15(dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J=3.8, 1.7$ Hz), 2.97 (m,1H), 2.83 (ddd, 1H, $J=14, 8.2, 1.8$ Hz), 2.30 (ddd, 1H, $J=12, 5.8, 3.5$ Hz), 1.97 (ddd, 1H, $J=14.0, 5.8, 4.1$ Hz), 1.49 (dt, 1H, $J=12.0, 5.8$ Hz).

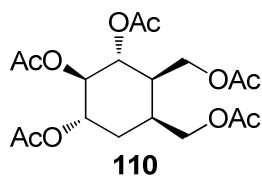
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 75.90, 70.60, 65.83, 55.05, 54.07, 36.97, 33.28, 30.23.



% 85 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 23 ve EK 24’de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ; 5.27 (m, 2H), 4.97 (dd, 1H, $J=8.0, 3.0$ Hz), 3.81 (m, 4H), 2.53 (dd, 1H, $J=13.3, 6.1$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.97 (s, 2x3H), 1.89 (m, 2H).

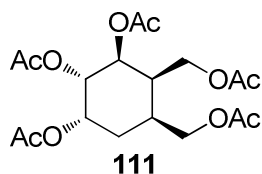
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ; 170.42, 170.25, 170.21, 72.11, 71.42, 69.72, 69.33, 68.57, 43.57, 36.77, 26.08, 21.40, 21.20, 21.06.



% 37 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 25 ve EK 26'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.54 – 5.38 (s, 1H), 5.20 – 5.08 (dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, 2H), 4.24 – 4.01 (m, 4H), 2.60 – 2.40 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), . 2.00 (s, 3H)

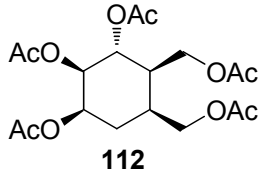
^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.82, 170.80, 170.28, 170.01, 170.00, 69.40, 68.42, 67.35, 64.00, 62.24, 28.09, 21.19, 21.12, 21.06, 20.99, 20.93.



% 30 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 27 ve EK 28'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.43 – 5.32 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.26 – 5.17 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 5.12 – 4.99 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.19 (dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 4H), 2.62 – 2.51 (m, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 2H), 2.06 – 2.05 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 – 1.97 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 2H).

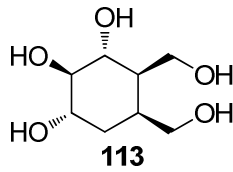
^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.94, 170.72, 170.27, 170.19, 70.08, 69.46, 67.99, 64.81, 59.82, 37.94, 32.51, 27.90, 21.26, 21.21, 21.16, 21.06, 20.99.



% 16 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 29 ve EK 30'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.26 – 5.14 (q, $J = 5.7, 5.1$ Hz, 1H), 5.07 – 4.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 0H), 4.27 – 3.96 (qd, $J = 14.6, 13.0, 8.5$ Hz, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H (2 tane)), 1.98 (s, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 2H).

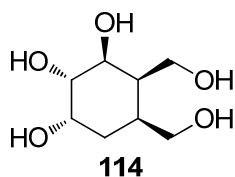
^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.99, 170.89, 170.27, 169.87, 169.75, 69.16, 64.92, 61.66, 33.40, 29.86, 25.13, 21.23, 21.11, 21.05, 21.03, 20.94.



% 92 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 31 ve EK 32'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.91 – 3.27 (m, 4H), 2.23 – 1.77 (m, OH), 1.78 – 1.30 (m, $J = 14.1$ Hz, 2 H).

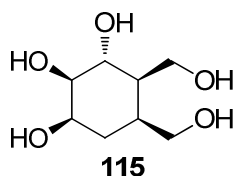
^{13}C -NMR(75 MHz, D_2O): δ (ppm) = 109.98 (asetamid), 69.48 (2C), 67.06(2C), 60.59(2C), 28.45(2C).



% 96 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 33 ve EK 34'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.98 – 3.87 (q, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.85 – 3.72 (dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.71 – 3.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.59 – 3.38 (m, 4H), 2.14 – 1.86 (ddd, $J = 21.5, 11.5, 5.6$ Hz, 3H), 1.64 – 1.41 (td, $J = 12.9, 11.2, 6.5$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR(75 MHz, D_2O): δ (ppm) = 71.78, 70.92, 68.00, 63.18, 57.58, 42.59, 35.22, 29.13.



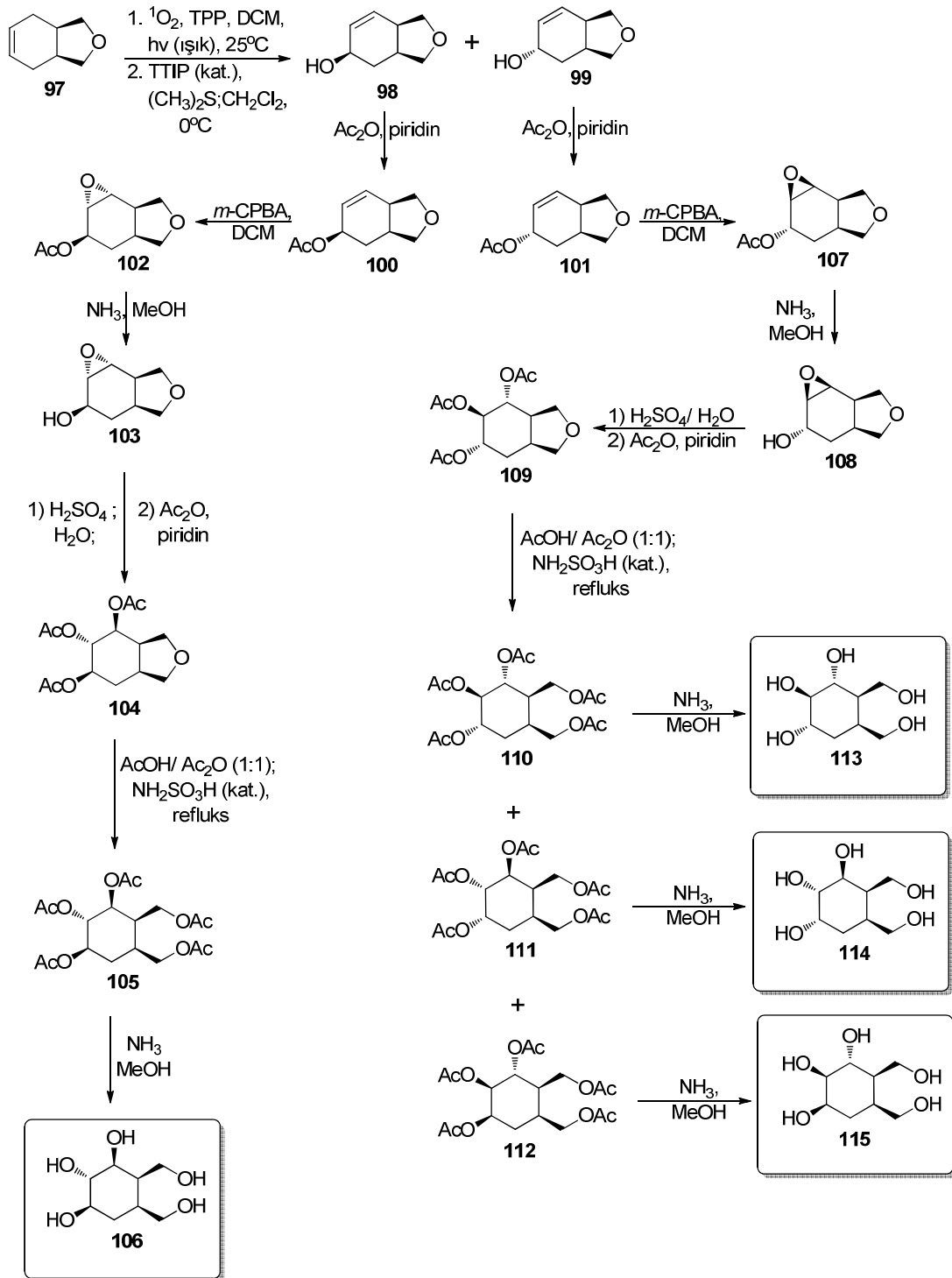
% 94 verimle elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla EK 35 ve EK 36'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.12 – 4.06 (dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (dt, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 5H), 3.92 – 3.81 (m, 8H), 3.80 – 3.62 (m, 14H), 3.60 – 3.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 5H), 3.32 – 3.25 (p, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.24 – 2.06 (m, 6H), 1.91 – 1.63 (m, 2H).

^{13}C -NMR(75 MHz, CD_3OD): δ (ppm) = 71.44, 68.91, 63.53, 61.19, 45.16, 36.44(2C), 21.17.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında bilinen heksahidroizobenzofuran **97** [30] bileşiğinden çıkarak karbaşeker bazlı bazı sikloheksan pentol analogları (**106**, **113**, **114** ve **115**) belirli bir stereospesifik reaksiyon sistematiği üzerinden gidilerek elde edilmiştir. **97** önce singlet oksijen ile reaksiyonuna tabi tutuldu. Oluşan ham hidroperoksit ürün karışımının herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın dimetil sülfür içinde titanyum tetraizopropoksit (TTIP) katalizörlüğünde muamelesiyle yapılarıdaki hidroperoksitler hidroksile indirgendi [31]. Böylece iki izomer alkol (**98** (% 38) ve **99** (%35)) elde edildi. Bu iki izomer ayrı ayrı Ac₂O/piridin ile asetatlanıp (**100** (%97) ve **101** (%86)), çift bağlar *m*-CPBA ile epoksitlendi (**102** (%90) ve **107** (%89)). Bu epoksi asetatlardaki asetatlar MeOH içinde NH₃(g) ile hidroliz edildikten sonra oluşan epoksi alkollerdeki (**103** (%98) ve **108** (%92)) epoksit halkaları ayrı ayrı sulu asidik (H₂SO₄) ortamda açıldı ve herhangi bir saflaştırma yapılmadan ham ürünler asetatlandı [32] (Şema 5.1). Böylece gerçekleştirilen *trans*-dihidroksilasyon işlemi sonucunda tek ürün olarak triasetat furan bileşikleri (**104** (%75) ve **109** (%85)) oluşturuldu. **104** ve **109**'un furan halkalarının sülfamik asit katalizli Ac₂O/AcOH karışımı içinde reflüks şartlarında açılması penta asetat izomerlerini vermiştir. **104**'den tek ürün (**105** (% 86)) oluşurken, **109**'dan üç izomer (**110** (% 37), **111** (% 30) ve **112** (% 16)) oluşmuştur. Her bir penta asetat ayrı ayrı MeOH içinde NH₃ ile hidroliz edildiğinde yüksek verimlerde hedef karbaşeker yapıdaki siklik polioller sentezlenmiştir (sırasıyla; **106** (%98), **113** (%92), **114** (%96) ve **115** (%94)) (Şema 5.1). Elde edilen tüm ara ve son ürünlerin NMR değerleri deneysel bulgular bölümünde ve NMR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.



Şema 5.1. Yeni hedef sikloheksan pentollerin (**106**, **113**, **114** ve **115**) sentez yöntemi

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Tamamlanan bu tez çalışmasında farklı konfigürasyonlarda ve sikloheksan pentol yapısında çeşitli karbaşeker türevlerinin eldesi amaçlanmıştır. Bu amaçla öncelikle heksahidroizobenzofuran **97** bileşiği fotooksjenasyon reaksiyonuna tabi tutulmuş ve ‘en- reaksiyon mekanizması’ üzerinden tek çift bağlı bileşiğe oksijen molekülü, hidroperoksit sübstitüentleri olarak takılmıştır. Hidroperoksit ürünleri oldukça kararsız olduklarından herhangi saflaştırma işlemi yapılmadan hidroperoksitler (-OOH) katalitik (TTIP) olarak hidroksile (-OH) indirgenmiştir. Oluşan ham indirgenme ürün karışımı silika kolon kromatografisi yöntemiyle iki izomer alkol (**98** ve **99**) olarak ayrılıp saflaştırılmıştır. **98** ve **99** molekülleri doğrudan epoksitlenmemiştir. Çünkü ilgili yapılar üzerindeki çift bağ ve serbest -OH fonksiyonel gruplarının varlığı, asidik koşullarda (m-CPBA/DCM) bu molekülleri keto-enol dengesi üzerinden α,β -doymamış yapıya dönüştürebilmesine imkan verebilmektedir. Bu nedenle **98** ve **99**’daki serbest -OH grupları asetatlandıktan sonra ilgili yapılardaki (**100** ve **101**) çift bağlar epoksitlenmiştir (**102** ve **107**). Epoksidasyon işlemi sonucunda moleküllerdeki epoksit halkasının asidik koşullarda açılması ve hedeflenen *trans*-dihidroksilasyon ürünlerine (**104** ve **109**) dönüşümünü gerçekleştirmeden önce yapılarda asetat grubunun hidroliz edilmesi düşünülmüştür. Çünkü asetat varlığında epoksi grubunun açılması, olası komşu grup desteği devreye girerek birden fazla düzenlenme ürünün oluşumuna sebep olabilecek ve bu ürünlerin izolasyonunu zorlaştırabilecektir. Hidroliz ürünlerinin (**103** ve **108**) ayrı ayrı epoksit halkalarının asidik açılması ve asetillemesi sonucu hedeflenen *trans*-dihidroksilasyon asetatlı ürünleri (**104** ve **109**) oluşturulmuştur. Oluşan bu son triasetat ürünlerinin furan halkaları, katalitik (NH₂SO₃H) olarak ve asidik ortamda (ACOH/Ac₂O) reflüks şartlarında açıldıktan sonra **104**’den tek ürün pentaasetat (**105**), **109**’dan üç ürün pentaasetat (**110**, **111** ve **112**) elde edilmiştir.

Tüm pentaasetat bileşiklerin NH_3/MeOH ile ayrı ayrı hidrolizleri kantitatif verimlerde sikloheksan pentol bileşiklerini vermiştir. Çalışmada reaksiyon koşullarında oluşan ve/veya oluşması muhtemel -OH grubu içeren bileşikler, izolasyon sırasında kolay ayrılıp saflaştırması için genellikle asetatlanmıştır. Bu tez çalışmasında elde edilen tüm ürünlerin konfigürasyonları, $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarından belirlenen yapıdaki protonların birbirleri ile olan etkileşme sabitlerine göre tespit edilmiştir. Asetatlı yapılar, asetat grubunun $-\text{CH}_3$ protonların $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki 2 ppm'deki singlet pikleri ve asetat grubunun karbonil karbonlarının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki 170 ppm'deki spesifik sinyallerine göre aydınlatılmıştır. Elde edilen hedef ürünlerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında sekiz adet karbon sinyalleri ilgili yapıları doğrulamaktadır.

Projedeki hedef sikloheksan pentol bileşiklerindeki hidroksimetil gruplarının varlığından dolayı bunlar birer karbaşeker türevidir. Karbaşekerler genellikle glikosidaz inhibitörü moleküller olarak karakterize edildiklerinden projede sentezlenen polihidroksillenmiş sikloheksanoid analogu karbaşekerler (**106**, **113**, **114** ve **115**) glikosidaz inhibisyon potansiyeli yüksek yapılardır. Onun için bu çalışmanın devamı niteliğinde daha ileriki çalışmalarda ilgili hedef moleküllerin çeşitli biyolojik süreçlerden sorumlu enzimlere (glikosidazlar gibi) karşı inhibisyonlarının test edilmesi planlanmakta ve bu yöndeki çalışmalar devam ettirilmektedir.

KAYNAKLAR

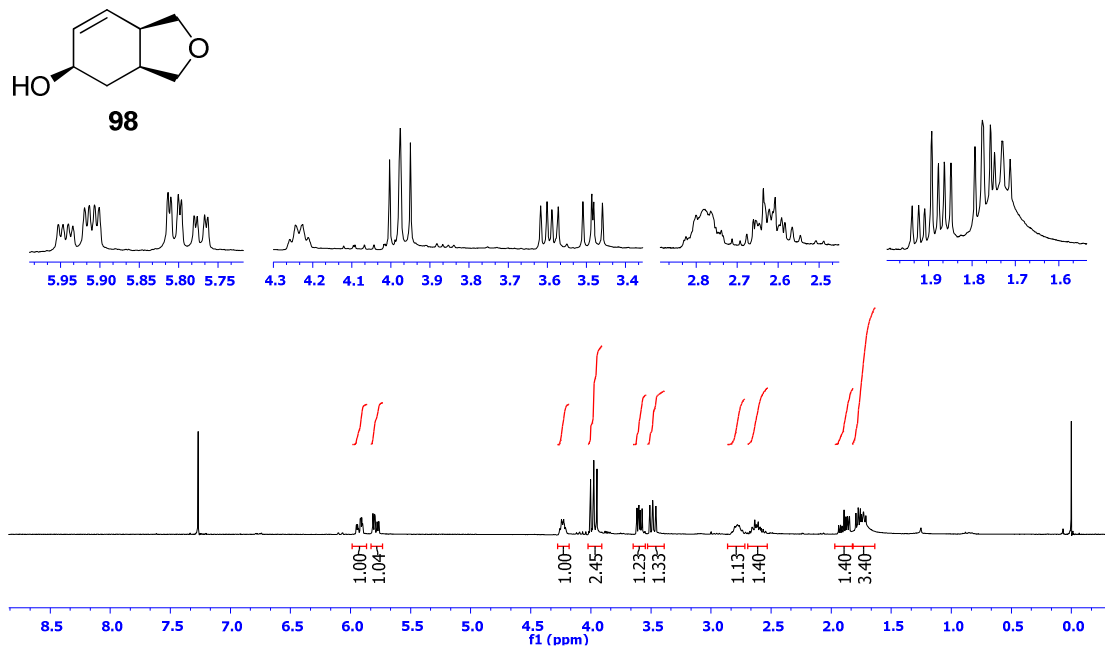
- [1] Shu, Y-Z., Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective, *J. Nat. Prod.*, 61, 1053-1071, 1998.
- [2] Molinari, G., Natural Products in Drug Discovery: *Pharmaceutical Biotechnology*, chapter 2, 13-27, 2009.
- [3] Cao, H., Hwang, J., and Chen, X., 14. Carbohydrate-containing natural products in medicinal chemistry, *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry*, 411-431, ISBN: 978-81-308-0448-4, 2011.
- [4] Lichtenthaler, F.W., Carbohydrates: Occurrence, Structures and Chemistry, *Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim*, 10.1002/14356007.a05_079.pub2, 2010.
- [5] Neuman, R.C., Carbohydrates from Organic Chemistry, *University of California, Riverside*, chapter 20, 1-4,9, 1999.
- [6] Arjona, O., Go´mez, A.M., Lo´pez, J. C., and Plumet, J., Synthesis and Conformational and Biological Aspects of Carbasugars, *Chem. Rev.*, 107, 1919-2036, 2007.
- [7] Kindl, H., Scholda, R. and Hoffmann-Ostenhof, O, The Biosynthesis of Cyclitols, *Angew. Chem. internat. Edit.*, Vol. 5, No. 2, 1966.
- [8] Duchek, J., Adams, D.R., and Hudlicky, T., Chemoenzymatic Synthesis of Inositols, Conduritols, and Cyclitol Analogues, *Chem. Rev.*, 111, 4223-4258, 2011.
- [9] Kishali, N.H., Doğan, D., şahin, E., Gnel, A., Kara, Y., Balci, M., Stereoselective synthesis of deoxycarbaheptopyranose derivatives: 5a-carba-6-deoxy- α -DL-galacto-heptopyranose and 5a-carba-6-deoxy- α -DL-gulo-heptopyranose, *Tetrahedron*, 67, 1193-1200, 2011.
- [10] Mahapatra, T., Nanda, S., Asymmetric synthesis of aryl cyclitols based on 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene scaffolds, *Tetrahedron: Asymmetry*, 22, 406–412, 2011.

- [11] Balcı, N., Anıl, B., Kelebekli, L., Şahin, E., and Göksu, S., Synthesis and Characterization of novel aryl cyclitols: Polycyclitols, *Synthetic Communications*, 43: 3054–3063, 2013.
- [12] Kelebekli, L., Balcı, N., Şahin, E., Stereospecific synthesis of highly substituted novel carbasugar as carbonic anhydrase inhibitors: decahydronaphthalene-1,2,3,4,5,6,7-heptol, *Tetrahedron*, 70, 5175-5181, 2014.
- [13] Mehta, G., and Lakshminath, S., A norbornyl route to cyclohexitols: stereoselective synthesis of conduritol-E, *allo*-inositol, MK 7607 and gabosines, *Tetrahedron Letters*, 41, 3509–3512, 2000.
- [14] Kobayashi, Y., Carbasugars: Synthesis and Functions, *Daiichi Sankyo Research Institute, California 92037, USA, Glycoscience*, Chapter-DOI 10-1007/978-3-540-30429-6_49, 2008.
- [15] Boyd, D.R., Sharma, N.D., Llamas, N.M., Malone, J.F., O’Dowd, C.R., and Allen, C.C.R., Chemoenzymatic synthesis of carbasugars from iodobenzene, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 1953-1963, 2005.
- [16] Barton, D.H.R., Gero, S.D., Cleophax, J., Machado, A.S., and Quiclet-Sire, B., Synthetic Methods for the Preparation of D- and L-Pseudo-Sugars from D-Glucose, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1184-1186, 1988.
- [17] Ogawa, S., Maruyama, A., Odagiri, T., Yuasa, H. and Hashimoto, H., *Eur. J. Org. Chem.*, 967-974, 2001.
- [18] Afarinkia, K. and Mahmood, F., A Novel and Concise Synthesis of (+) 2-epi-Validamine, *Tetrahedron*, 55, 3129-3140, 1999.
- [19] Suami, T., Synthetic Ventures in Pseudo-sugar Chemistry, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 59, No.11,1509-1520, 1987.
- [20] Sotirios M. Totokotsopoulos, Alexandros E. Koumbis, John K. Gallos, Facile synthesis of 6a-carba- β -D-fructopyranose through an RCM approach, *Tetrahedron* 64, 3998-4003, 2008.
- [21] González-Bello, C., Castedo, L. and Cañada, F.J., Synthesis of Spiro Carbasugars by Ring-Closing Metathesis, *Eur. J. Org. Chem.*, 1002–1011, 2006.
- [22] Boyd, D.R., Sharma, N.D., Bowers, N.I., Coen, G.B., Malone, J.F., O’Dowd, C.R., Stevenson, P.J. and Allen, C.C.R., Chemoenzymatic synthesis of the carbasugars carba-b-L-galactopyranose, carba-b-L-talopyranose and carba-a-L-talopyranose from methyl benzoate, *Org. Biomol. Chem.*, 8, 1415–1423, 2010.

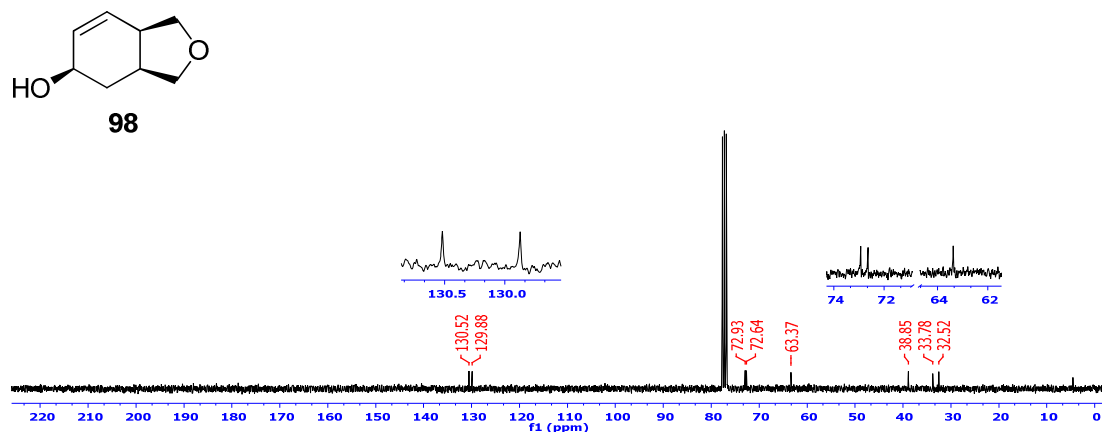
- [23] Shing, T.K.M., Cuia Y-x. and Tang, Y., (-)-Quinic acid in organic synthesis. 3.Stereocontrolled syntheses of Pseudo- α -D-glucofuranose and Pseudo- α -D-mannofuranose, *Tetrahedron*, Vol. 48. No. 12, pp. 2349-2358, 1992.
- [24] Carballido, M., Castedo, L. and González, C., Synthesis of carba-sugars from (-)-quinic acid, *Tetrahedron Letters*, 42 3973-3976, 2001.
- [25] Mehta, G., Mohal, N., Norbornyl Route to Polyoxygenated Cyclohexanes. A Facile Entry into Carbasugars and Shikimic Acid, *Tetrahedron Letters*, 39, 3285-3286, 1998
- [26] Mehta, G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols: synthesis of novel carbasugar and conduritol analogues as potential glycosidase inhibitors, *Tetrahedron Letters*, 42, 1987-1990, 2001.
- [27] Mahapatra, T.; Nanda, S., Asymmetric synthesis of hydroxy-skipped bishomo-inositols as potential glycosidase inhibitors, *Tetrahedron-Asymmetry*, 21, 2199-2205, 2010.
- [28] Mehta, G. and Ramesh, S.S., Polycyclitols- Novel conduritol and carbasugar hybrids as new glycosidase inhibitors, *Can. J. Chem.* 83, 581–594, 2005.
- [29] Baran, A., Aydin, G., Savran, T., Sahin, E. and Balci, M., Trisequential Photooxygenation Reaction: Application to the Synthesis of Carbasugars, *Org. Lett.*, Vol. 15, No. 17, 4350-4353, 2013.
- [30] Baran, A. and Balci, M., Stereoselective Synthesis of Bishomo-inositols as Glycosidase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, 74, 88-95, 2009.
- [31] Adam, W., Balci, M. and Kilic, H., 2,3-Dioxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-one: Synthesis and Reactions of the Keto Endoperoxide of Phenol, *J. Org. Chem.*, Vol. 65, No. 19, 2000.
- [32] Baran, A., Çambul, S., Nebioglu, M. and Balci, M., Design, Synthesis, and Biological Activities of Some Branched Carbasugars: Construction of a Substituted 6-Oxabicyclo[3.2.1]nonane Skeleton, *J. Org. Chem.*, 77, 5086–5097, 2012.

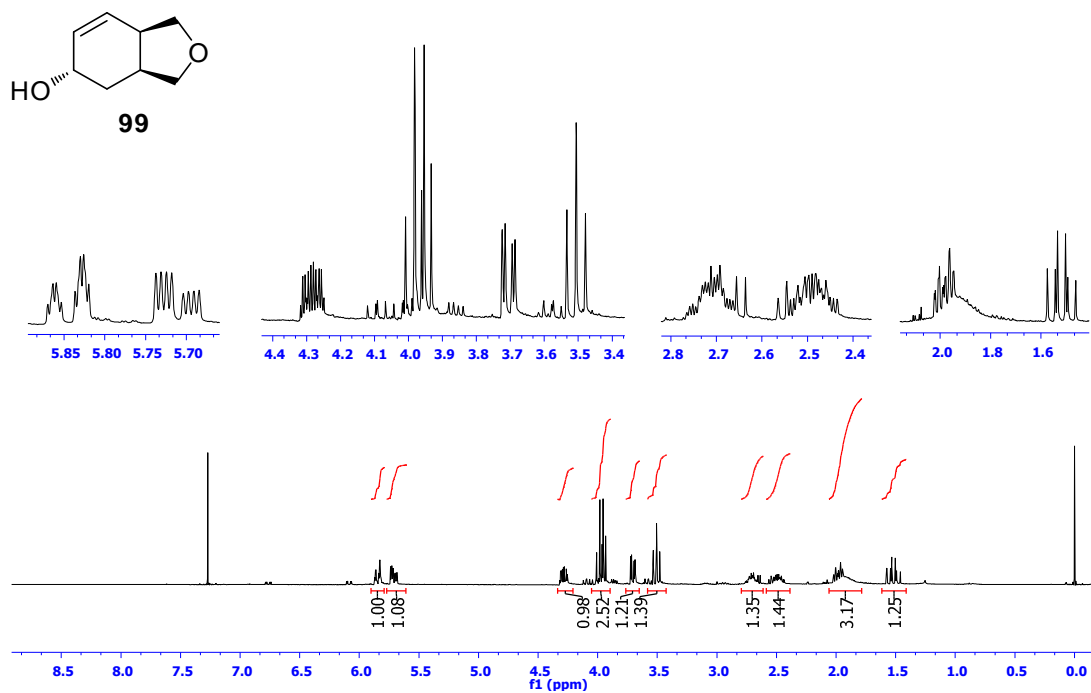
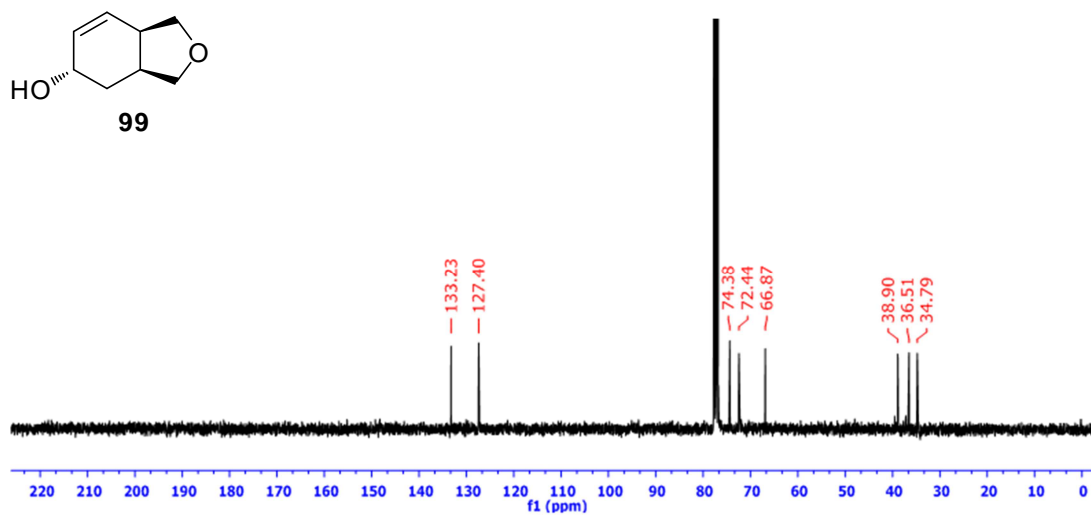
EKLER

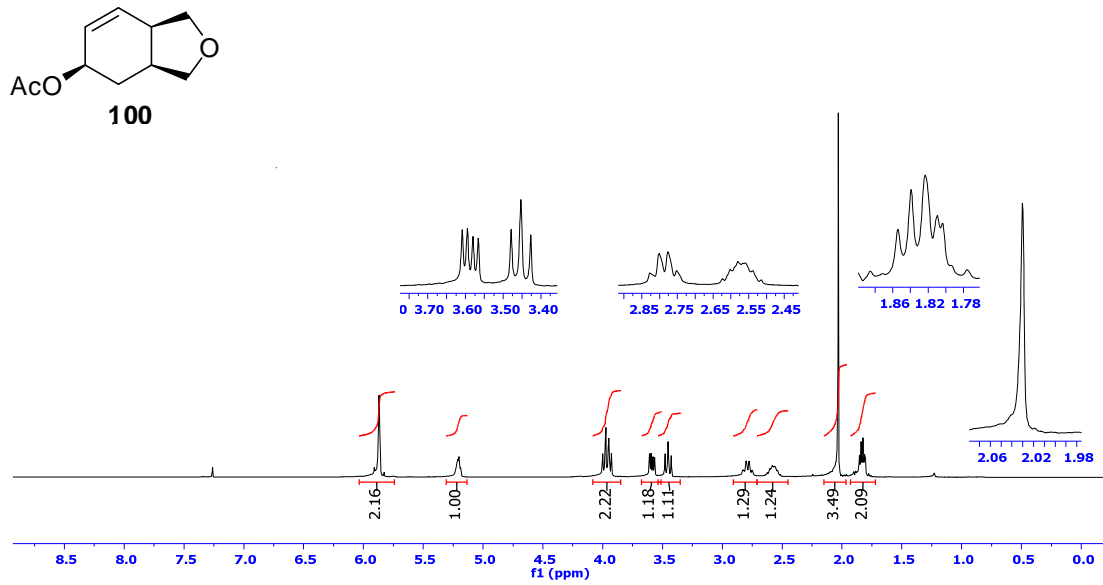
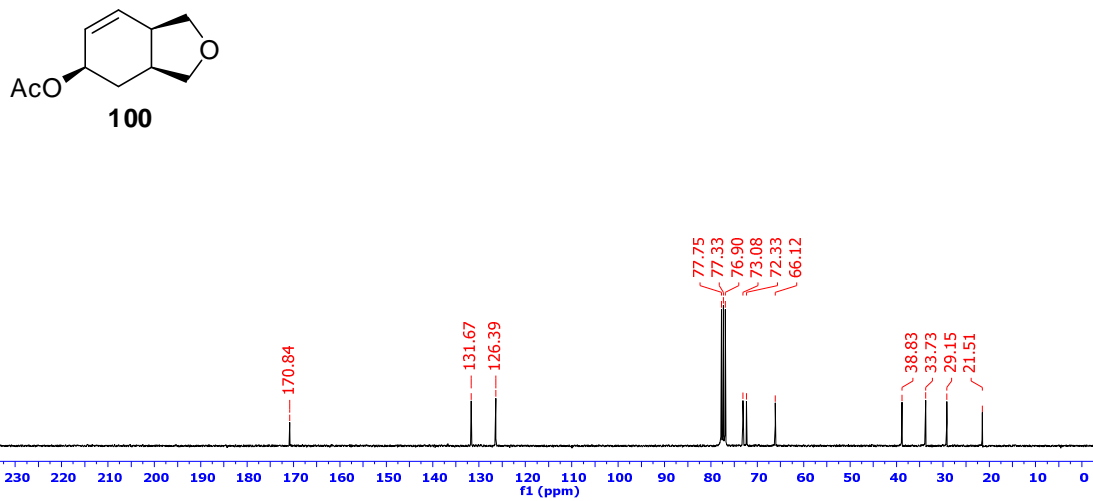
EK 1: 98 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



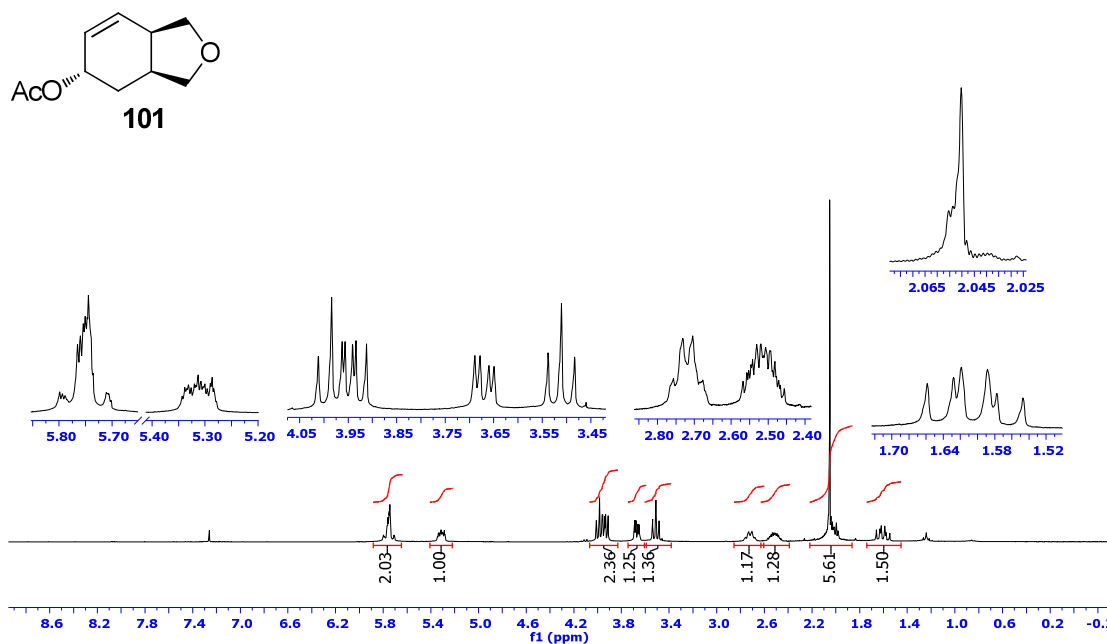
EK 2: 98 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



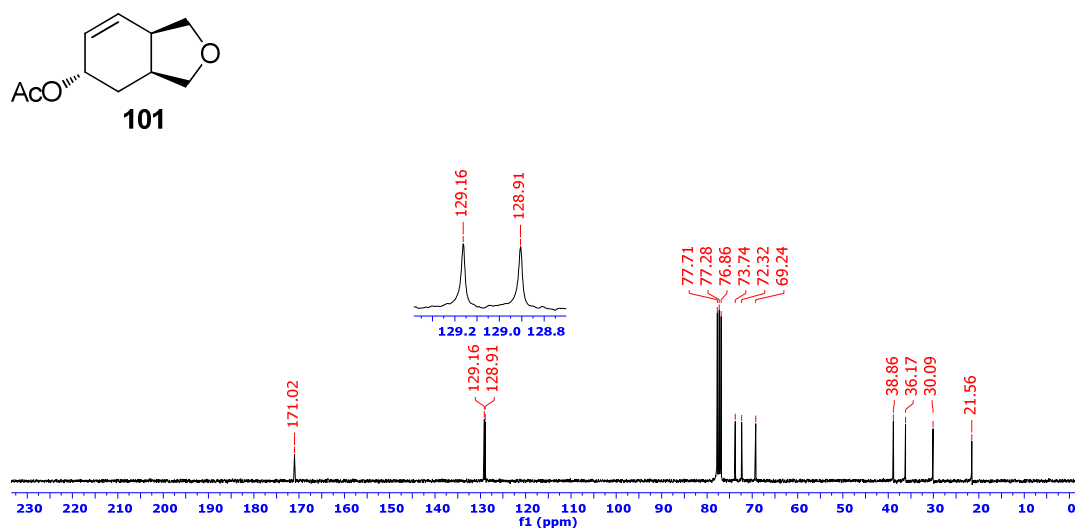
EK 3: **99** nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 4:** **99** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 5: 100 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 6: 100** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

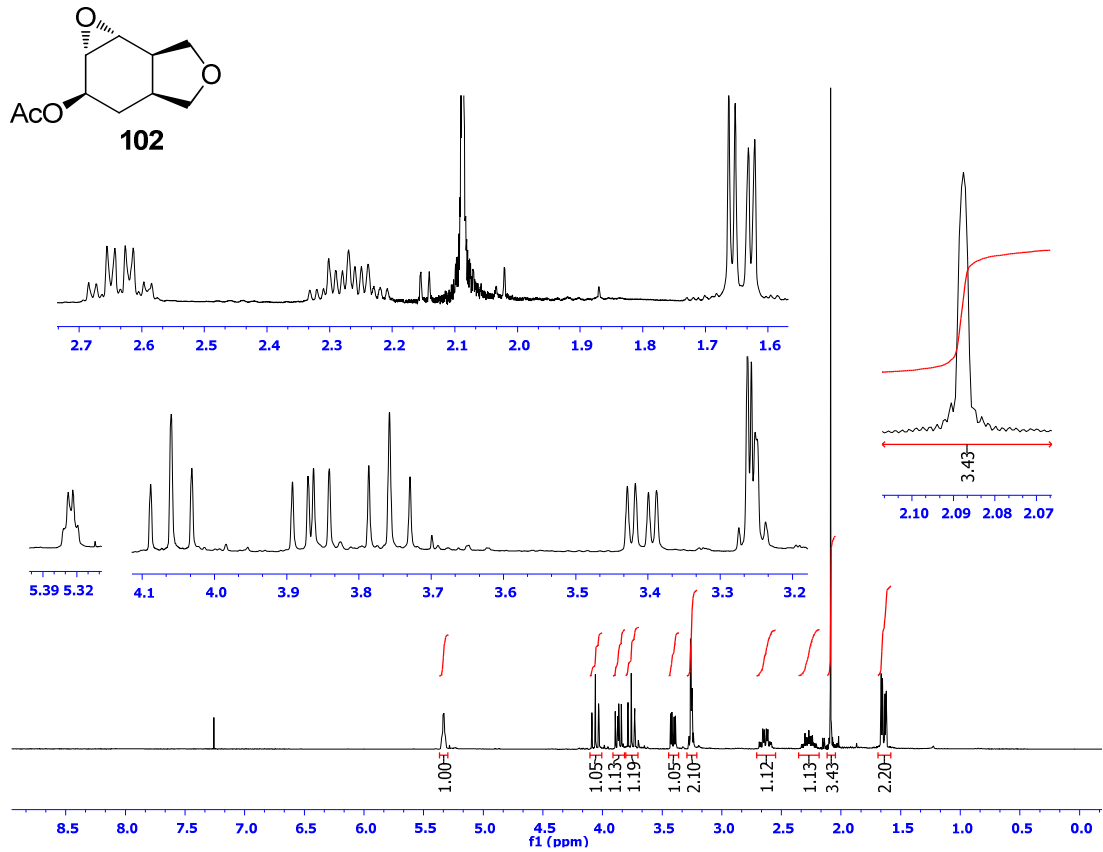
EK 7: 101 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



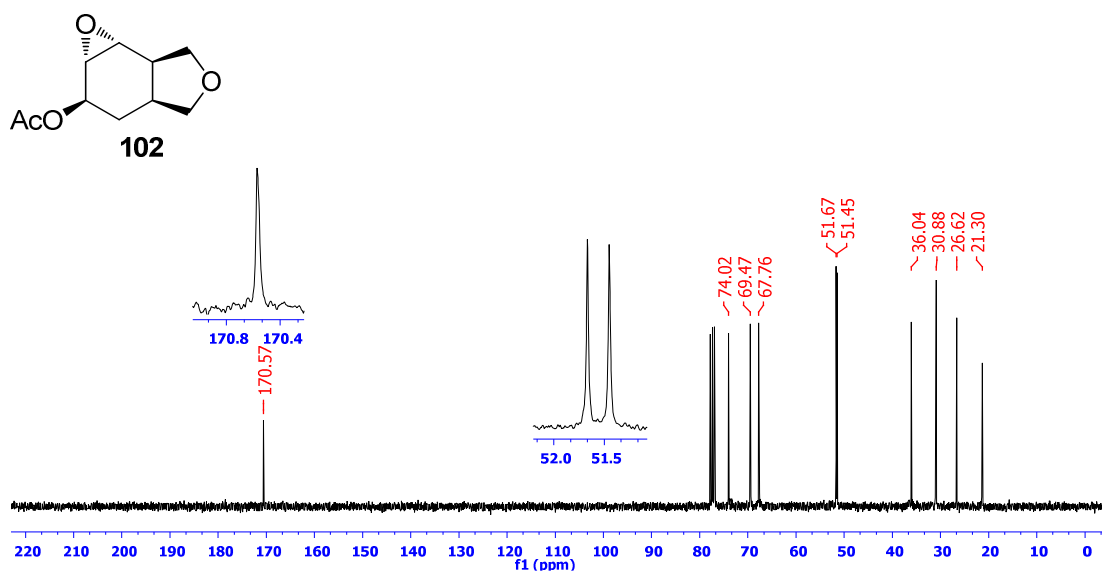
EK 8: 101 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



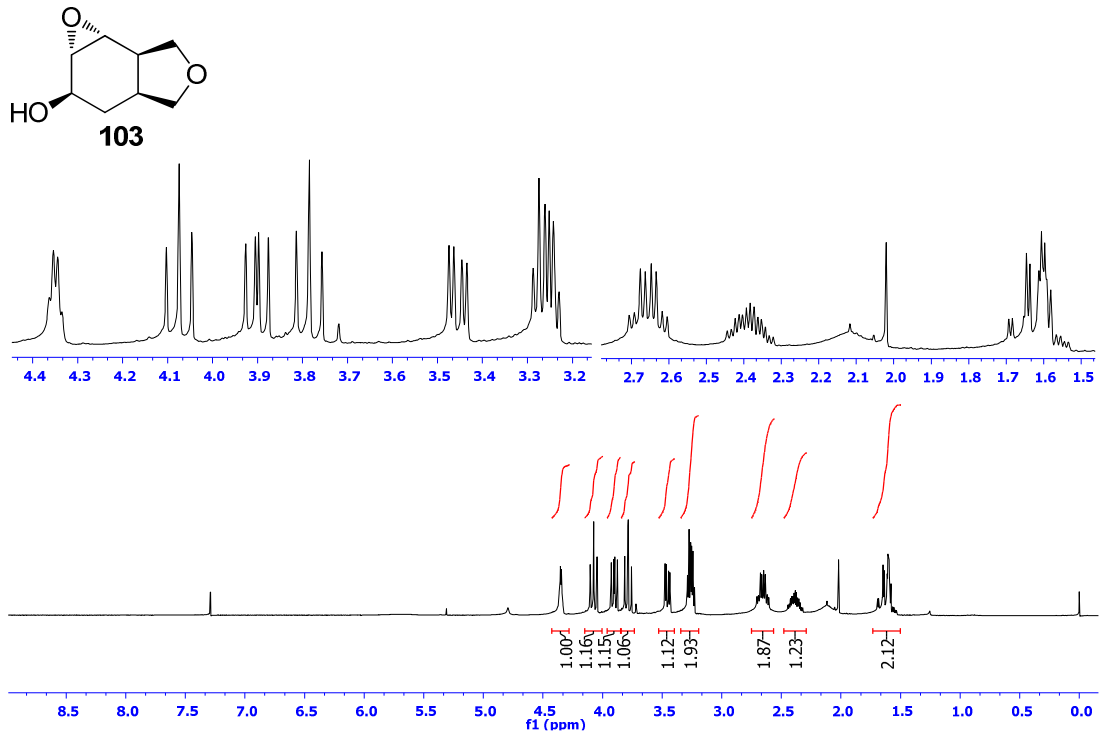
EK 9: 102 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



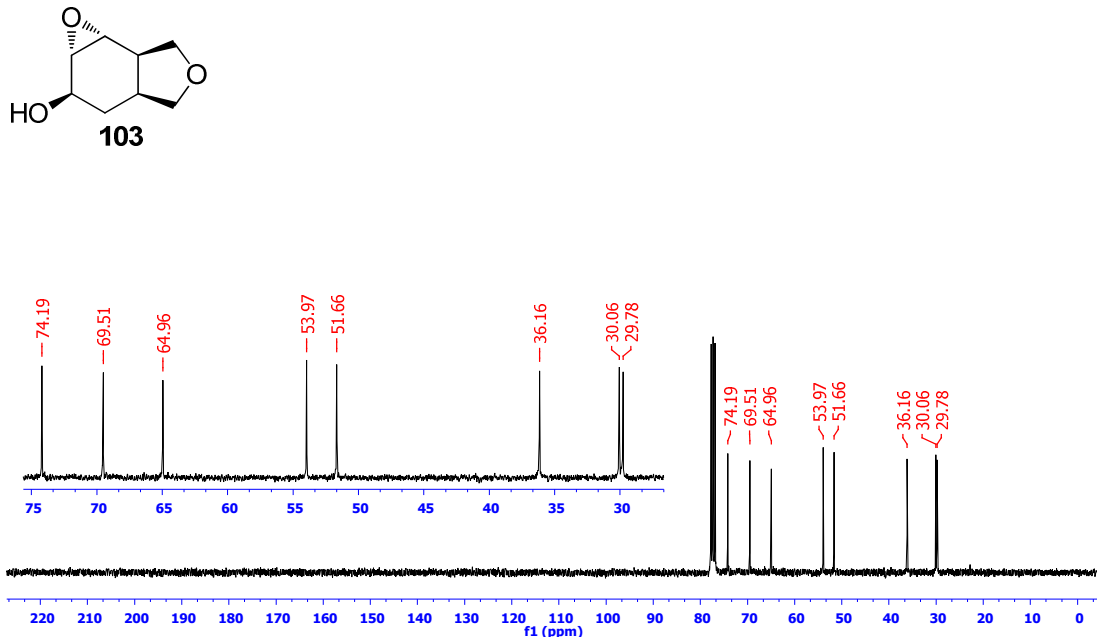
EK 10: 102 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



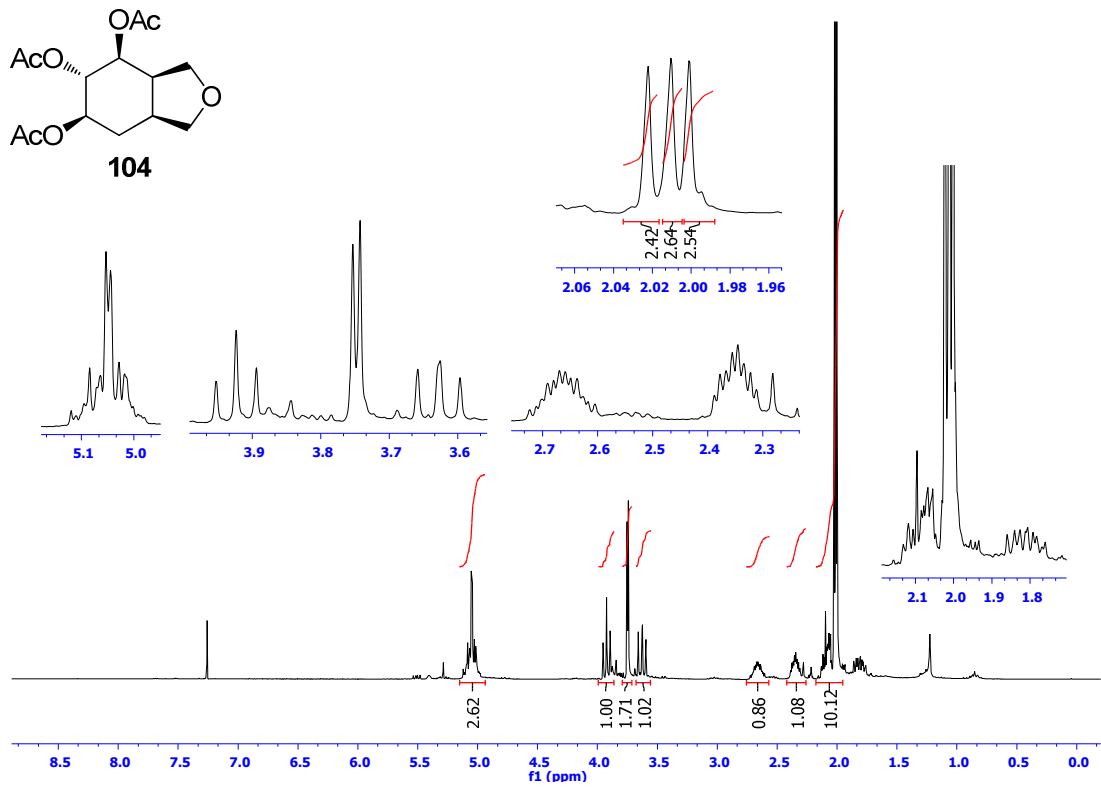
EK 11: 103 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



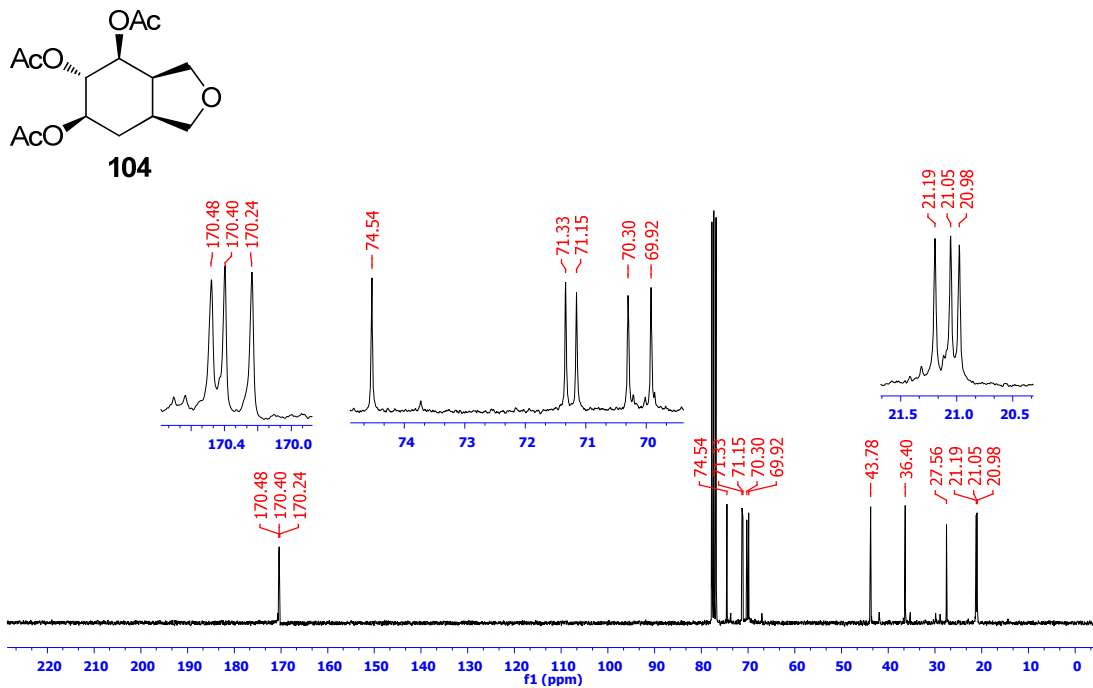
EK 12: 103 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



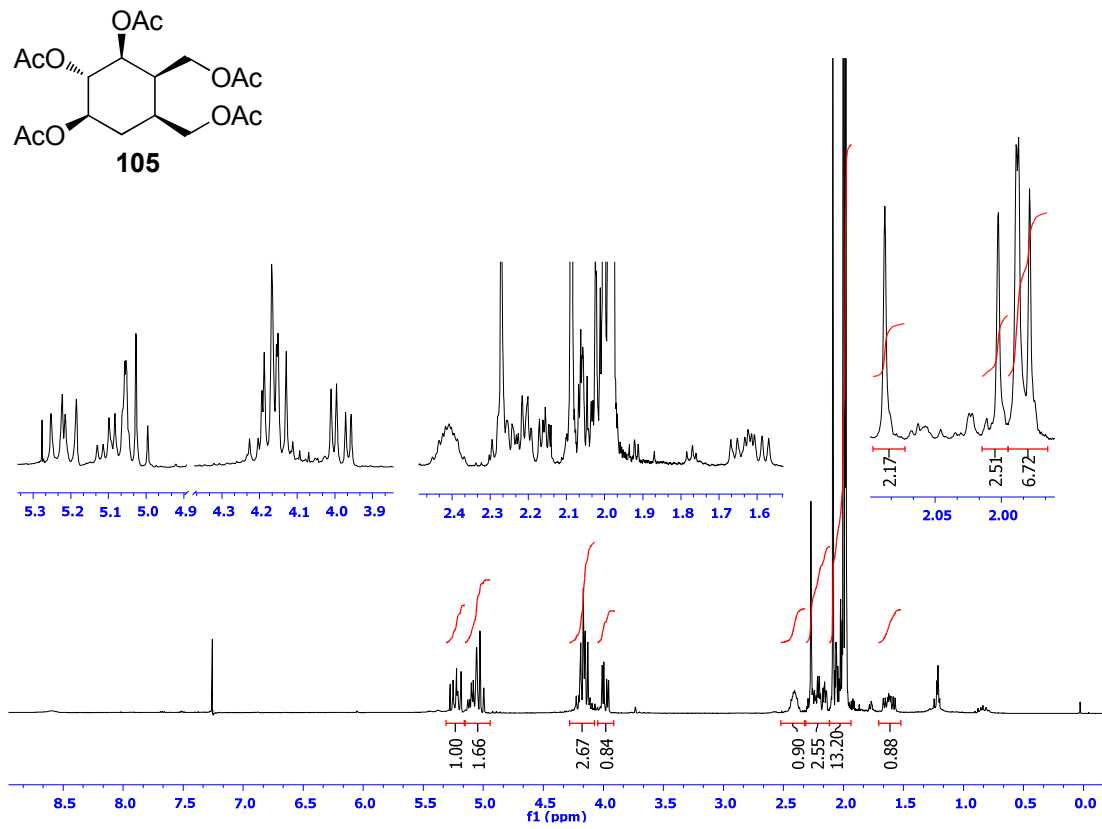
EK 13: 104 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



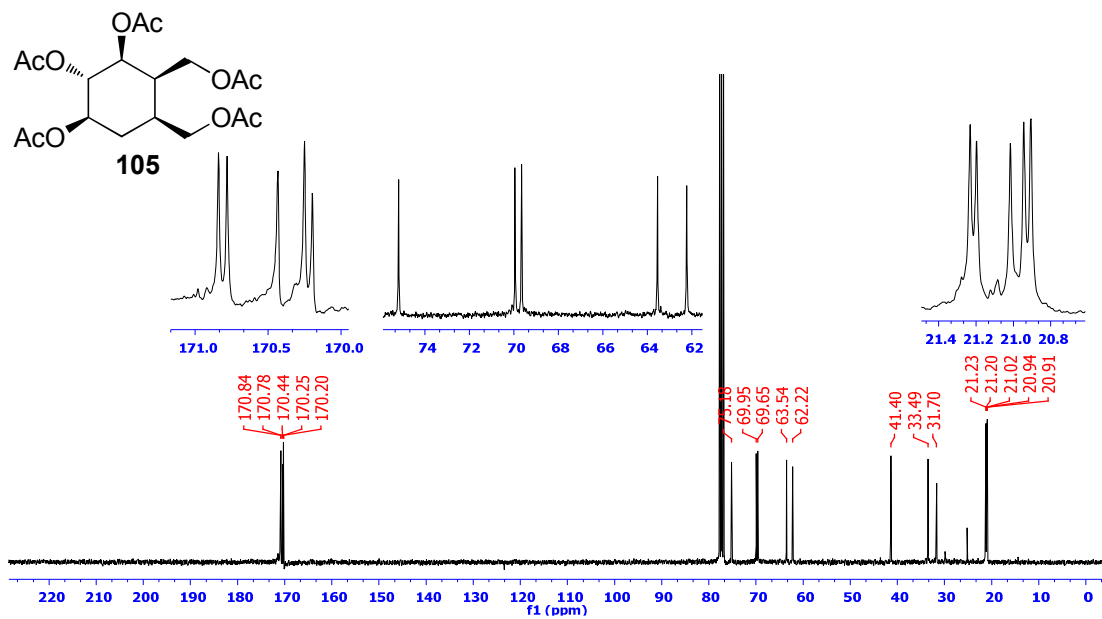
EK 14: 104 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

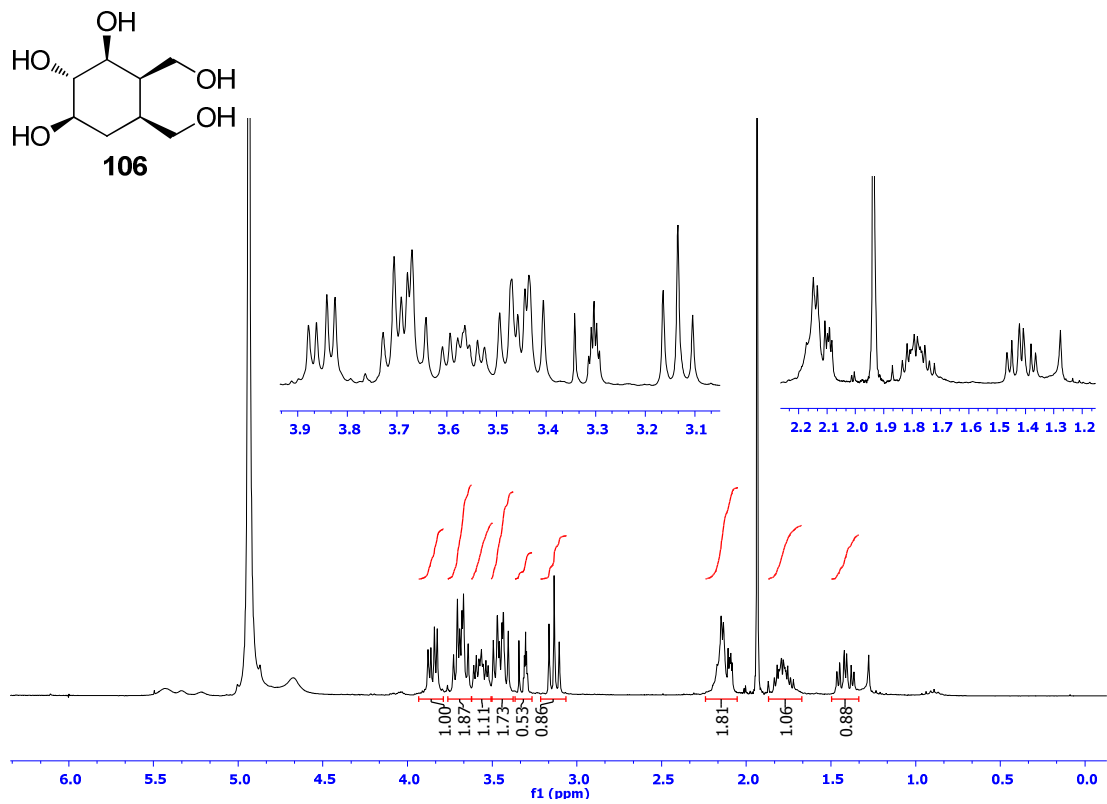
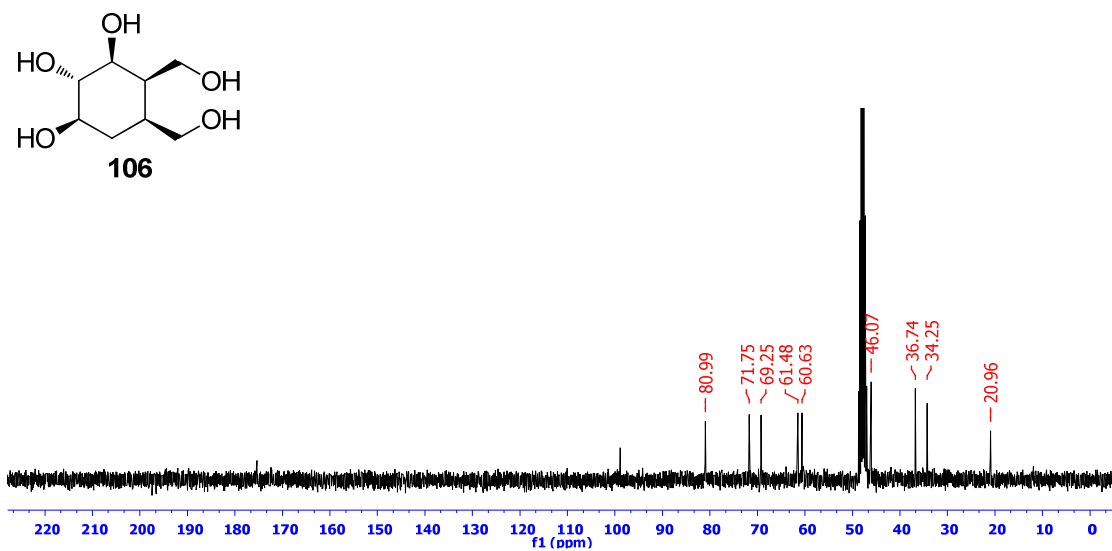


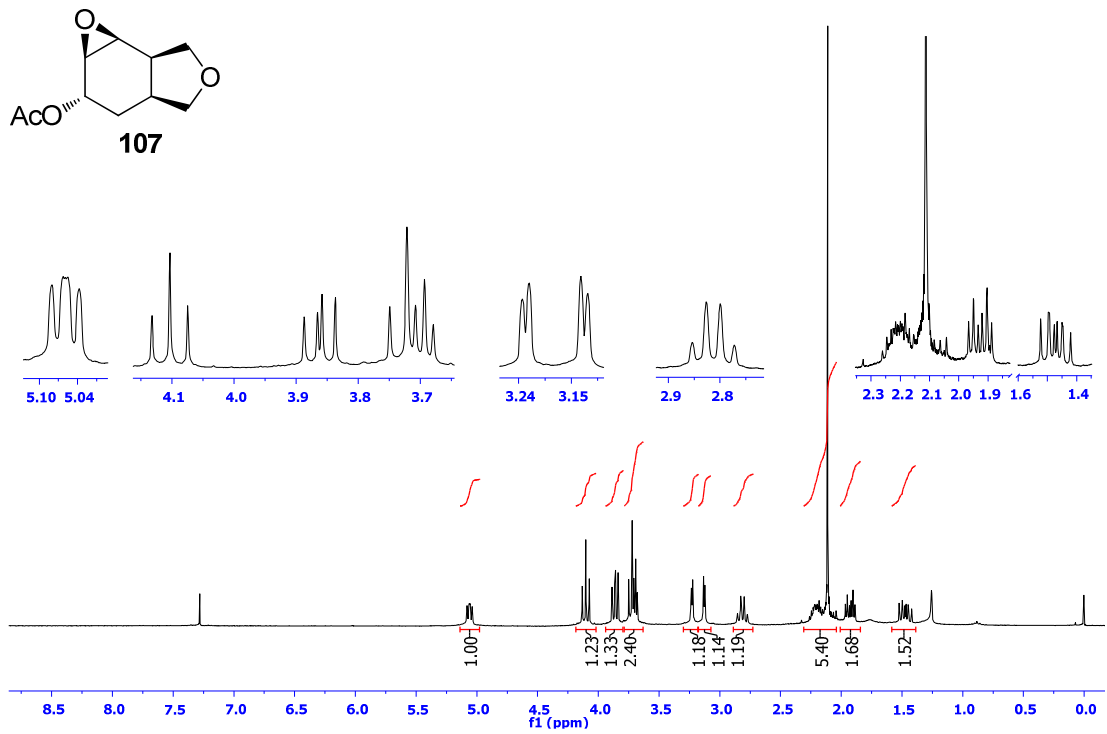
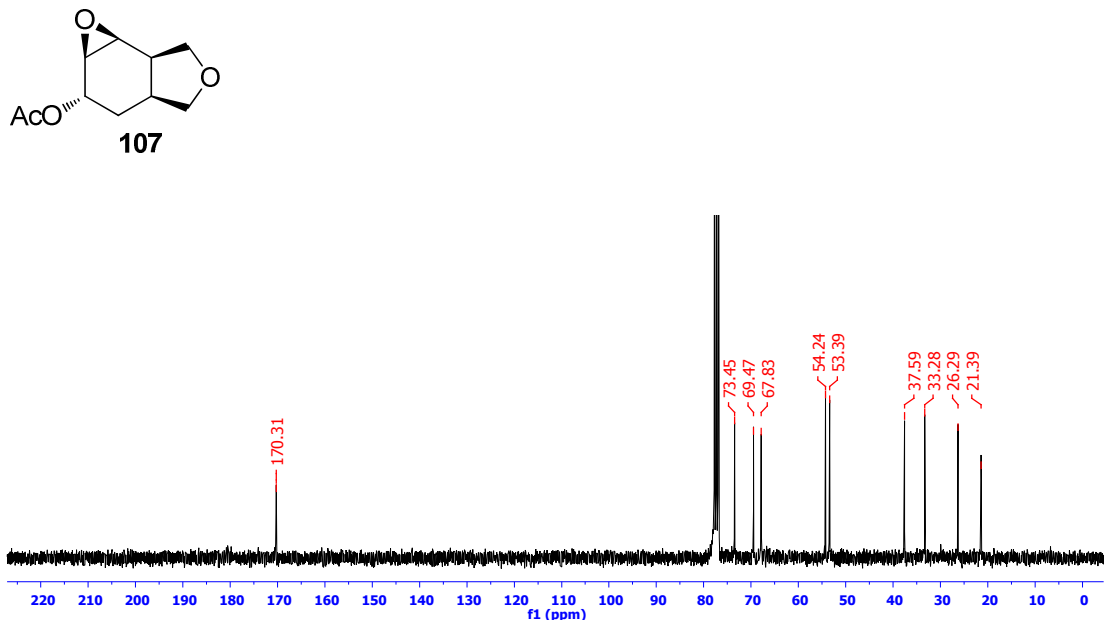
EK 15: 105 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

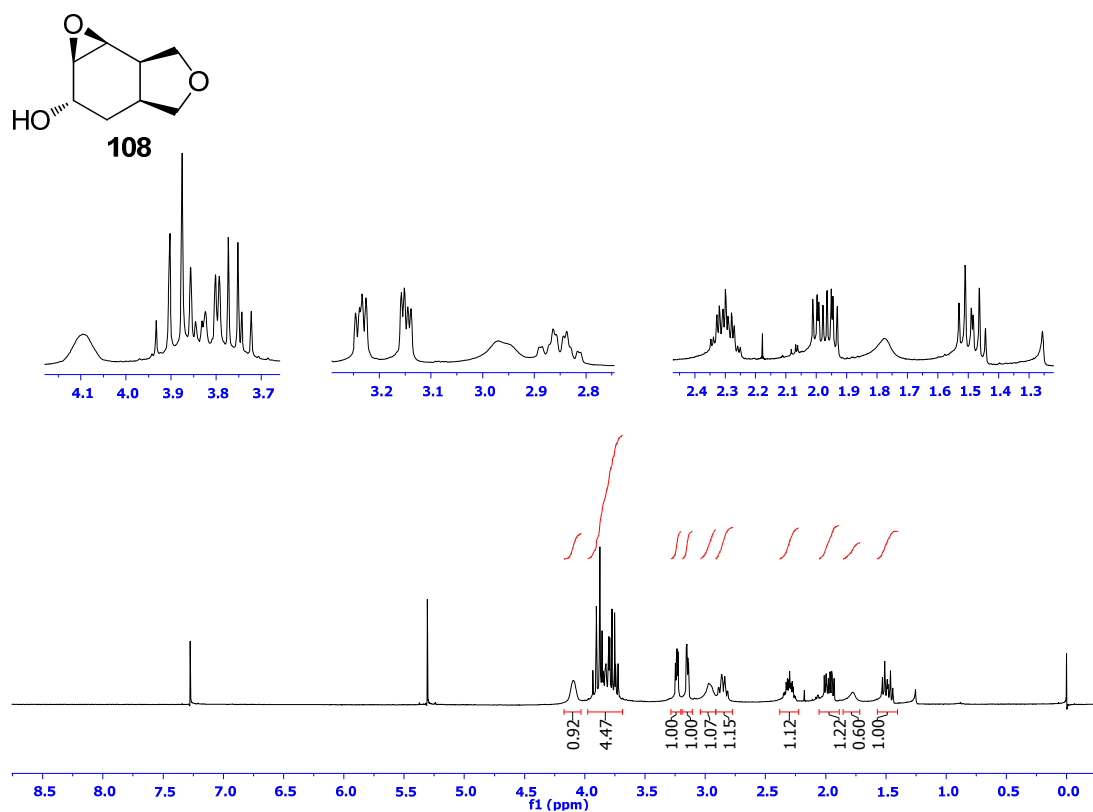
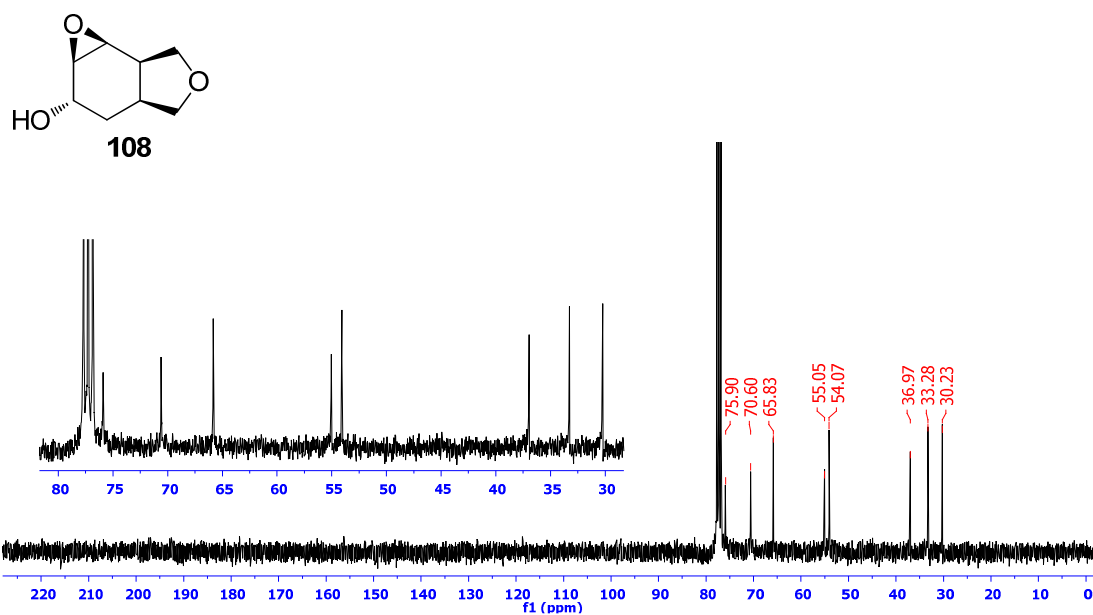


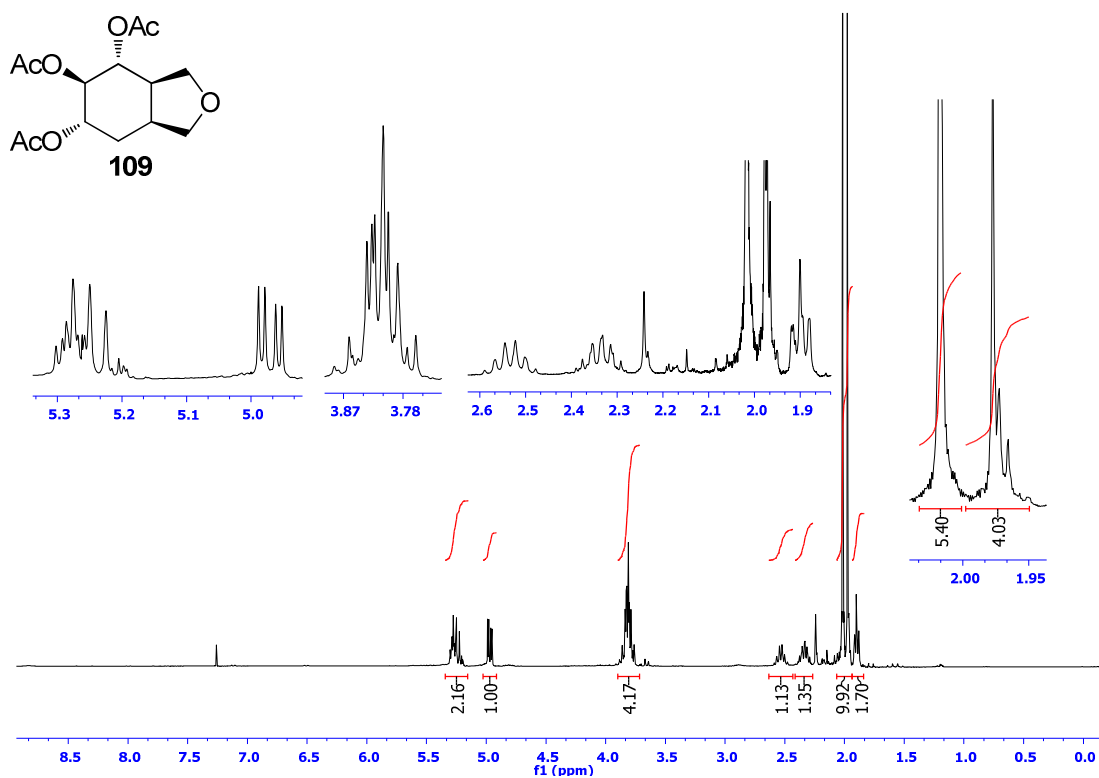
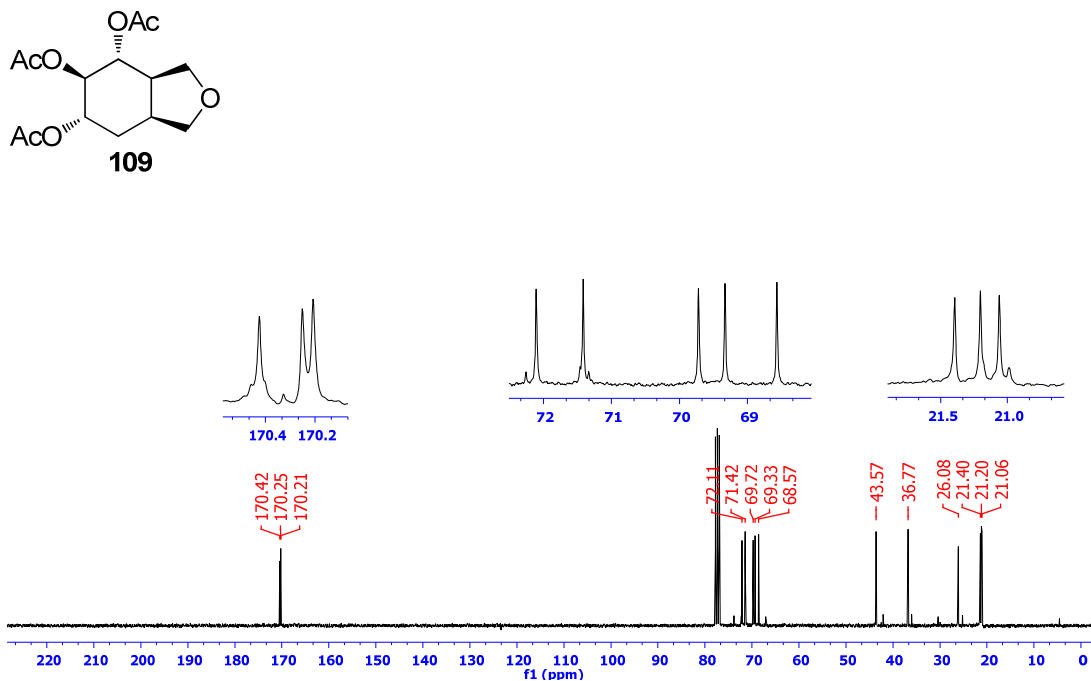
EK 16: 105 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



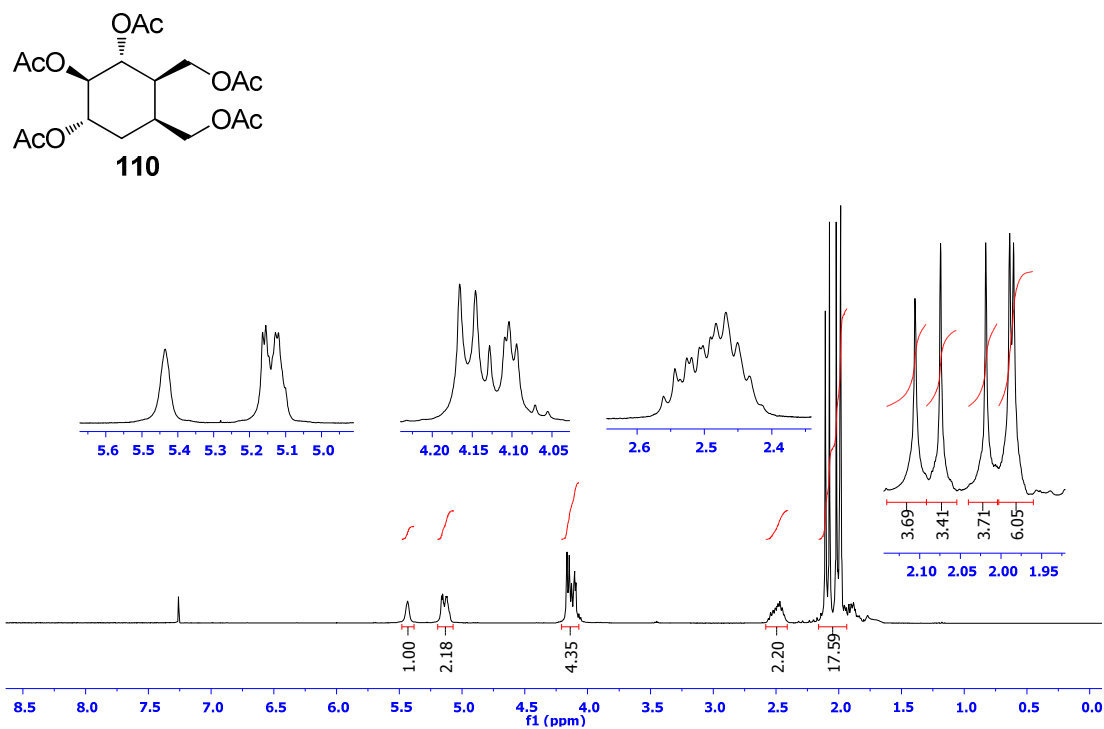
EK 17: 106 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)**EK 18:** 106 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

EK 19: 107 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 20:** 107 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

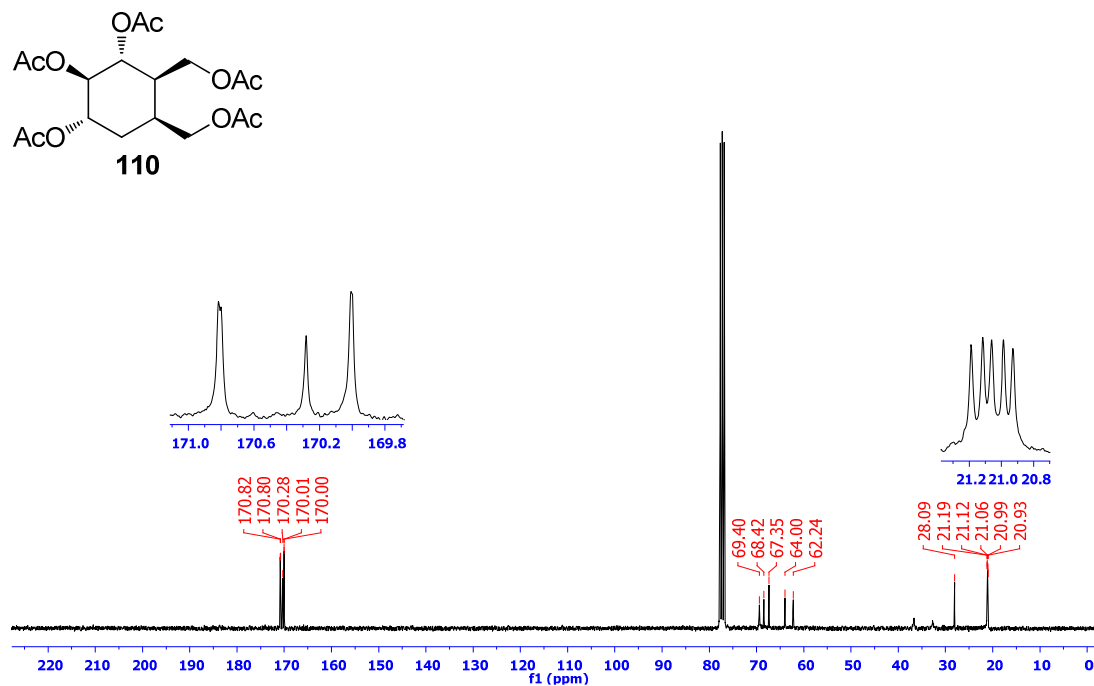
EK 21: 108 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 22:** 108 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

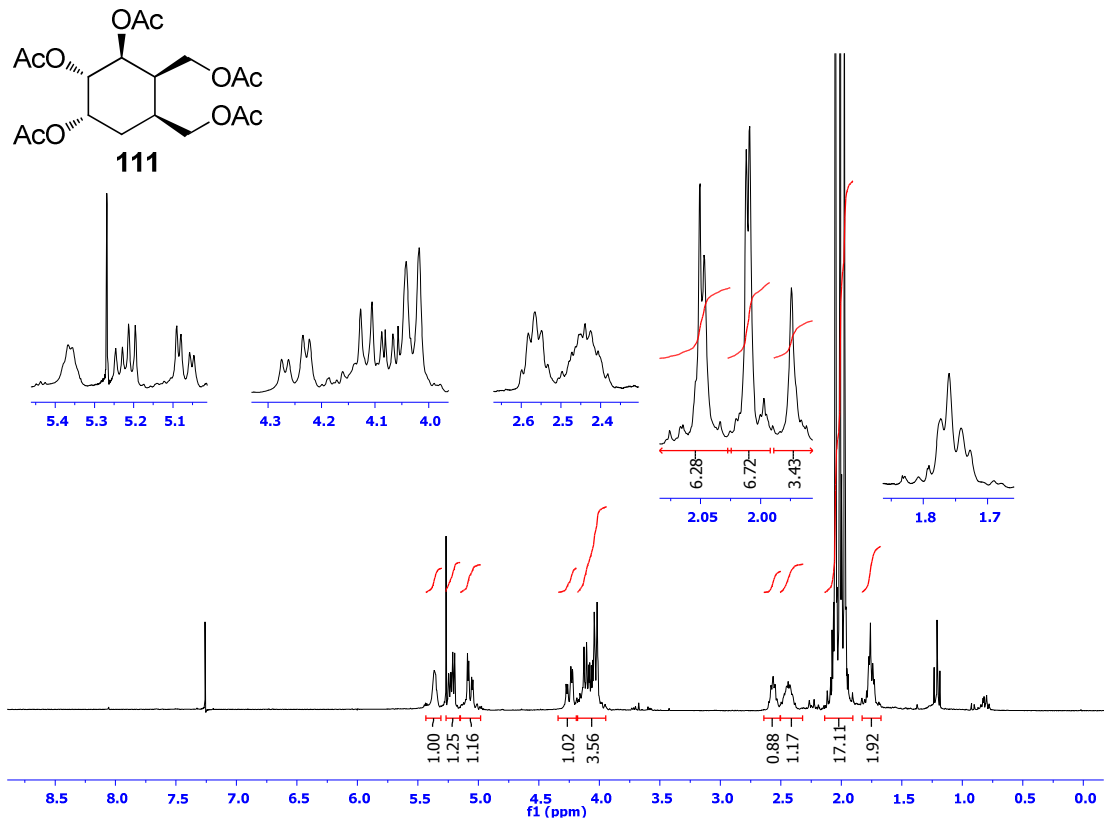
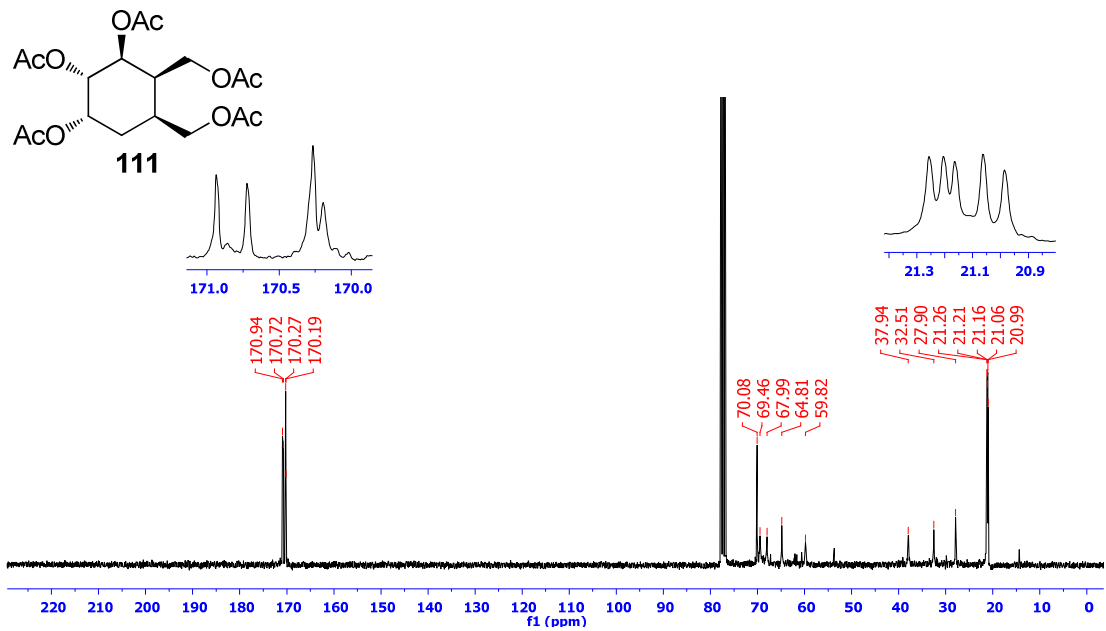
EK 23: 109 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 24:** 109 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 25: 110 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

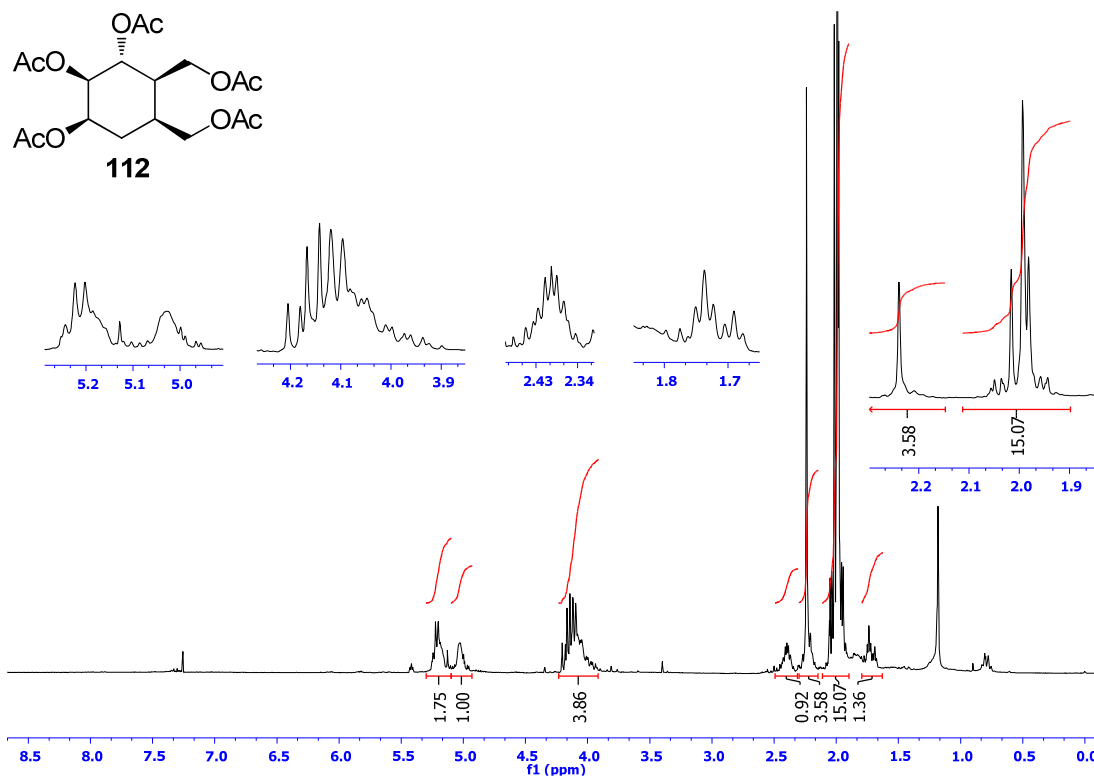


EK 26: 110 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

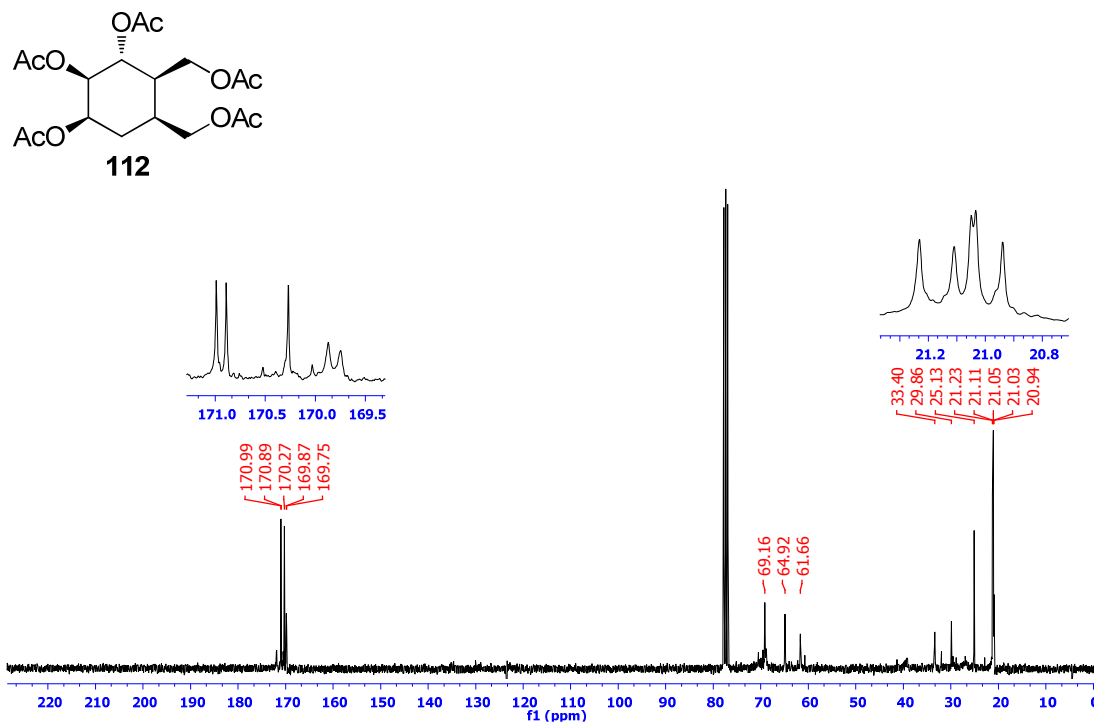


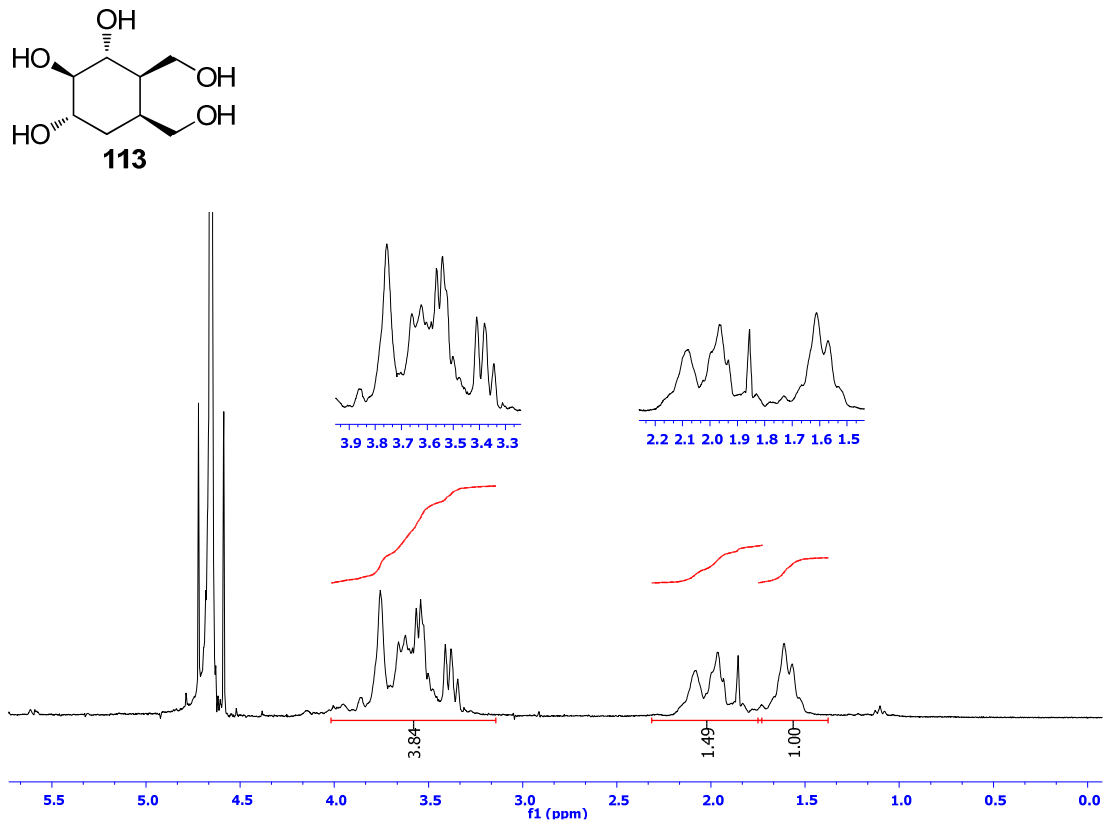
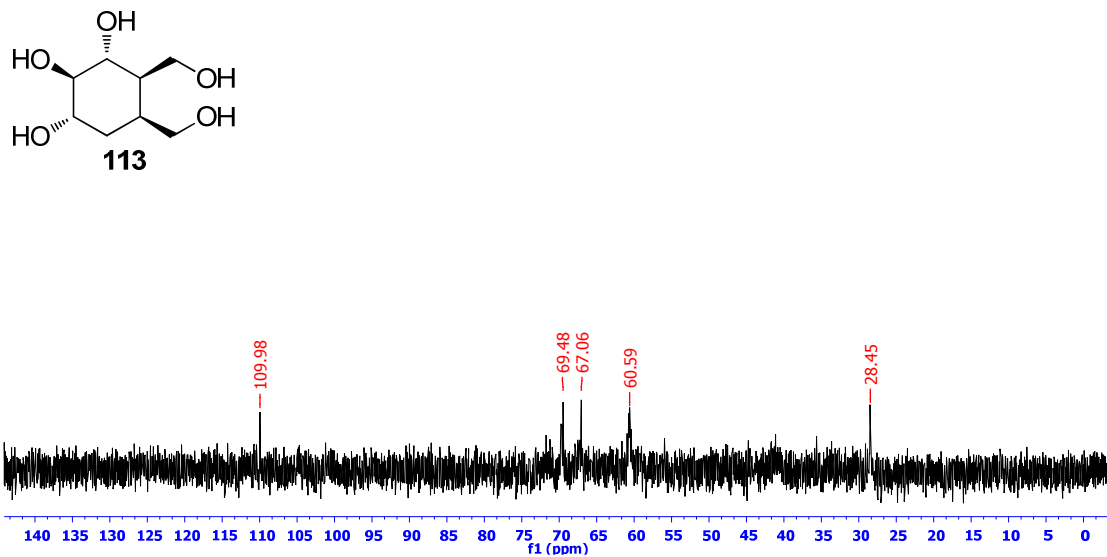
EK 27: 111 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 28: 111 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

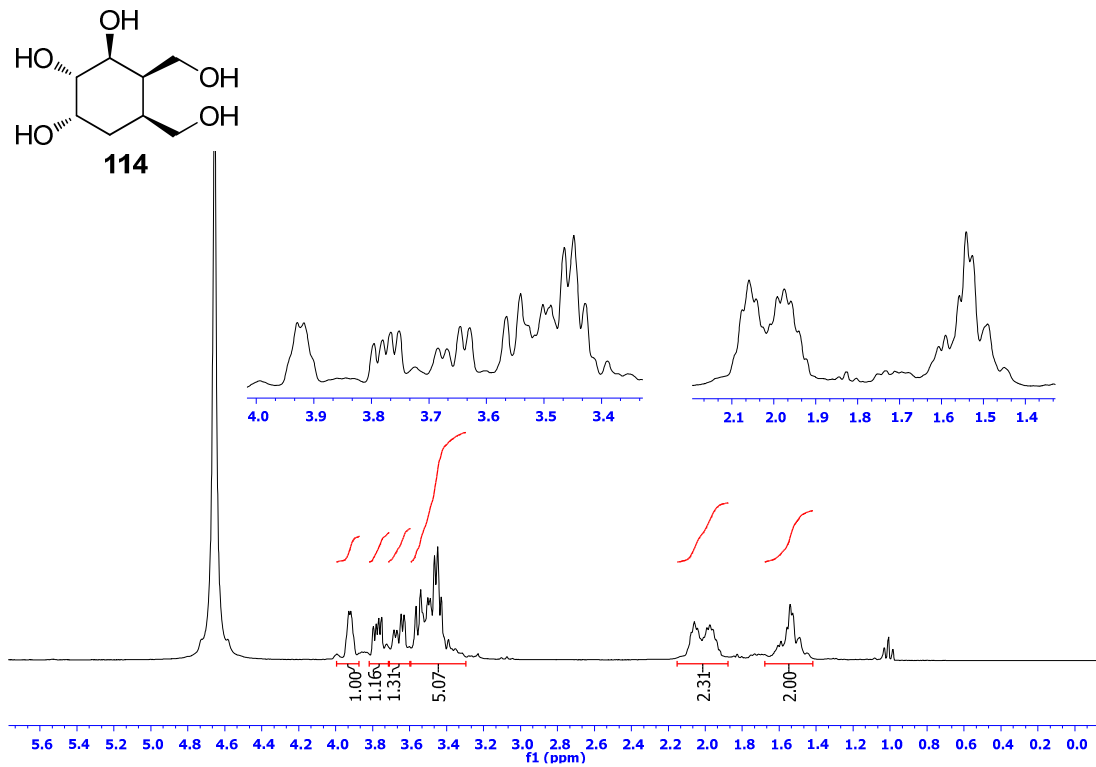
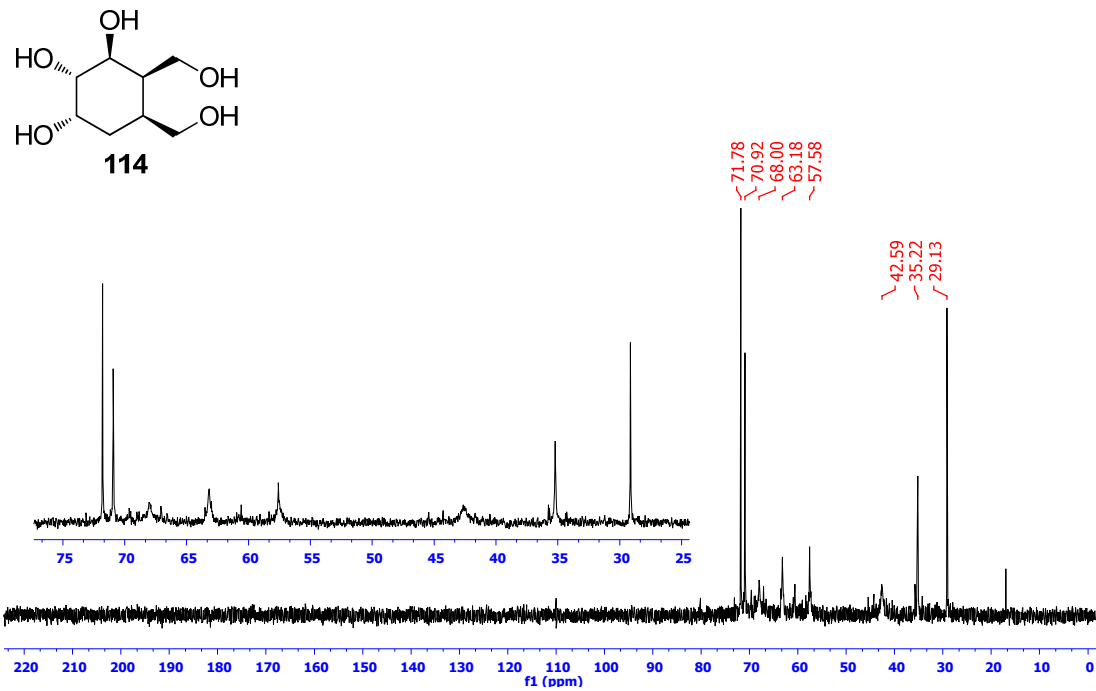
EK 29: 112 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

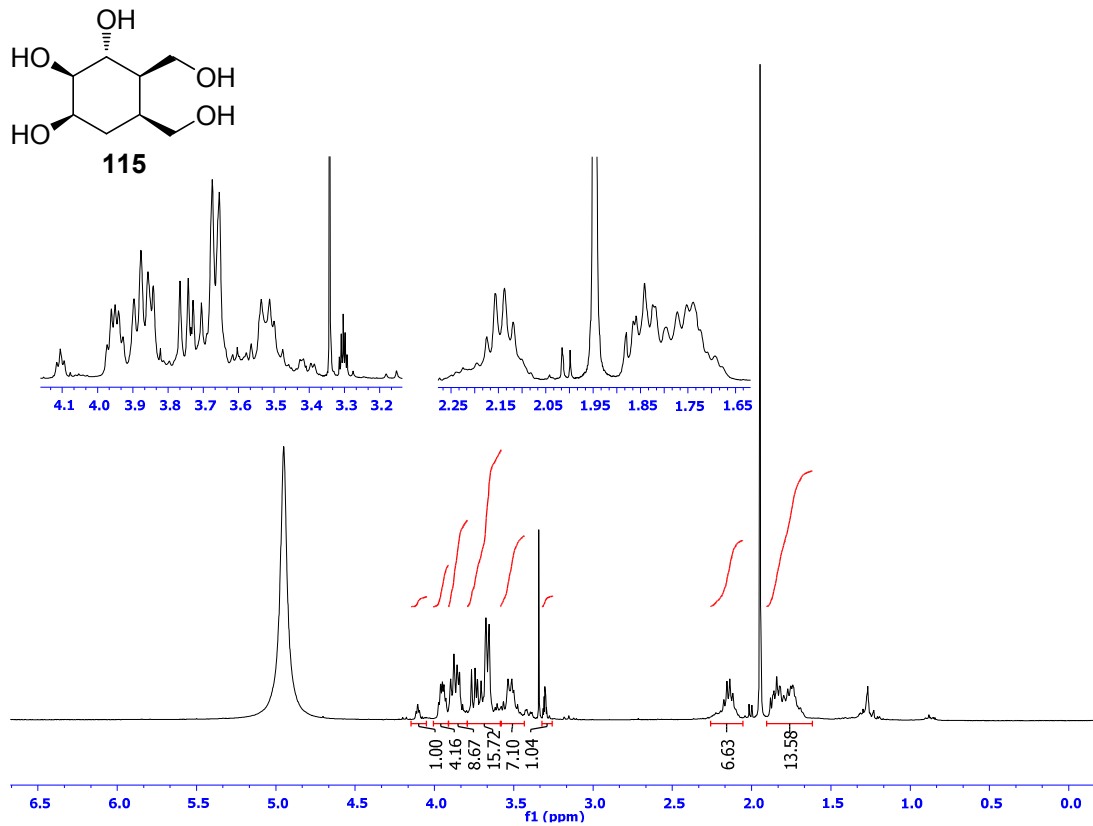
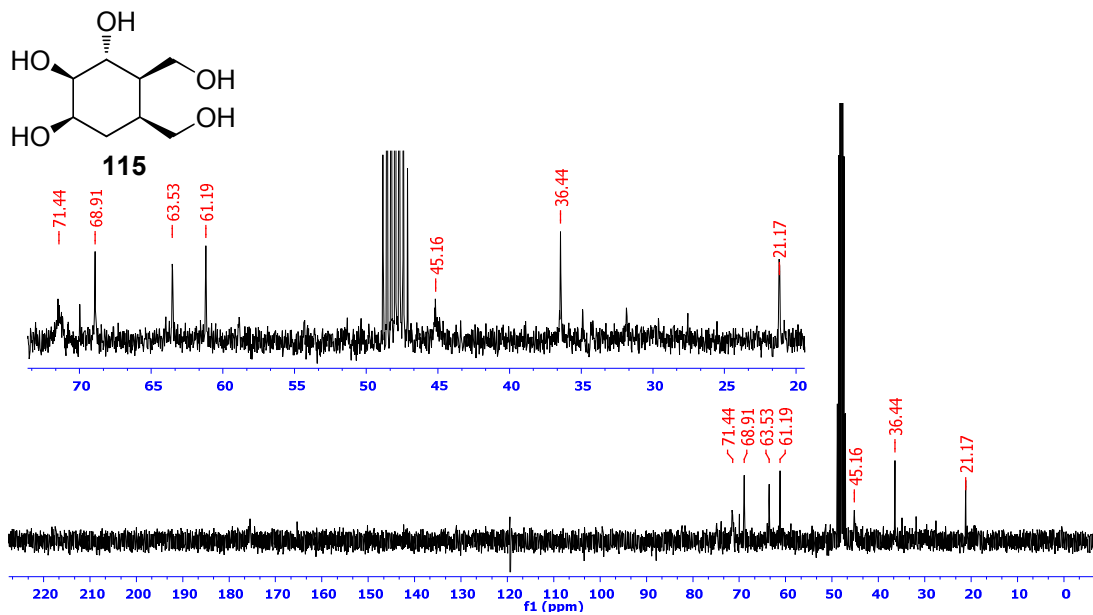


EK 30: 112 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



EK 31: 113 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)**EK 32:** 113 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

EK 33: 114 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)**EK 34:** 114 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

EK 35: 115 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CD_3OD)**EK 36:** 115 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CD_3OD)

ÖZGEÇMİŞ

Sümeyye DURMUŞ, 1989 tarihinde Tekirdağ'ın Malkara ilçesinde doğdu. İlkokulu Şahin Köyü İlköğretim okulunda başlayıp, 2003 yılında Malkara Atatürk İlköğretim Okulunda tamamladı. 2006 yılında Malkara Lisesinden mezun oldu. 2008 yılında Karabük Üniversitesi'ni kazandı. 2010 yılında Sakarya Üniversitesi'ne yatay geçiş yaptı. 2013 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya bölümünü bitirdi. 2013 yılında Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim dalı/Organik Bilim dalında yüksek lisansa başladı. Şu anda yüksek lisans programında öğrenciliği devam etmektedir.