

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİKLOHEGZANOİD BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rüchan TOPAL

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

Haziran 2015

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİKLOHEGZANOİD BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rüchan TOPAL


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA


Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 22 / 06 /2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Arif BARAN

Jüri Başkanı


Prof. Dr. Mustafa
TAVASLI
Üye


Doç. Dr. Şule BARAN
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.

Rüchan TOPAL

22.06.2015

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmamın her aşamasında bana destek veren, değerli görüş ve düşüncelerini benimle her zaman paylaşan, çalışmalarımın bütün safhalarında derin bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim saygı değer kıymetli danışman hocam sayın Doç. Dr. Arif BARAN'a sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince çok değerli tavsiyelerinin yanında NMR'ların alınması ve yorumlanmasında ve de bu tezin hazırlanmasında her türlü fedakarlığı gösterip yardımlarını esirgemeyen doktora öğrencileri Gökay AYDIN'a ve Tahir SAVRAN'a teşekkür ederim.

Yine NMR'ların alınması hususunda desteğini esirgemeyen Arş. Gör. Sedat SEVMEZLER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarım boyunca ve tezin yazımı aşamasında çok değerli yardımlarını gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım yüksek lisans öğrencileri, Zekeriya EKİCİ, Sümeyye DURMUŞ, Emel KARAKILIÇ ve Saim KARA'ya teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.
(Proje no : 2015-50-01-010)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
1.1. Siklohekzitoller	1
1.2. Siklohekzitollerin Kimyası ve Biyolojik Önemi	2
1.3. Karbaşekerler.....	3
1.4. Karbaşekerlerin Biyolojik Önemi ve Aktivitesi.....	4

BÖLÜM 2.

GENEL BİLGİ.....	6
2.1. Karbaşeker Sentez Yöntemleri	6
2.1.1. Narbonil temelli yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	6
2.1.2. Diels-Alder siklokatalıma yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	7
2.1.3. Karbohidrat yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	8
2.1.4. Mikrobiyal metabolit yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi.	8
2.1.5. Dienil-silandan çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi	10
2.1.6. Kuinik asitten çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi	11
2.1.7. Fotooksjenasyon yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi...	12

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOD	14
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	14
3.2. Deneysel Çalışmalar	14
3.2.1. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (82) ve (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran- 5-ol (83) sentezi	15
3.2.2. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat'ın (84) sentezi	15
3.2.3. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat (85) sentezi	16
3.2.4. (3aR,4S,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (5) ve (3aR,4S,5R,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran- 4,5,6-triyl triasetat (87) sentezi	16
3.2.5. (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksümetil)sikloheksan-1,2,3- triyl triasetat (88) sentezi	17
3.2.6. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksümetil)sikloheksan-1,2,3- triol (89) sentezi	18
3.2.7. (3aR,4R,5S,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (90) sentezi	18
3.2.8. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksümetil)sikloheksan-1,2,3- triyl triasetat (91) sentezi	19
3.2.9. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksümetil)sikloheksan-1,2,3- triol (92) sentezi	19

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR	20
-------------------------	----

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR	26
----------------	----

BÖLÜM 6.

TARTIŞMA VE ÖNERİLER	27
KAYNAKLAR	29
EKLER	32
ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

br	: Geniş
br.s	: Geniş singlet
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
dm	: Dubletin multipliği
DMF	: Dimetilformamid
DMF	: Dimetilformamid
dt	: Dubletin tripleti
h	: Saat
m	: Multipliği
m-CPBA	: Meta klor perbenzoik asit
NMO	: N-metil morfolin-N-oksit
OAc	: Asetat
q	: Kuartet
Ra-Ni	: Raney-Nikel
rt	: Oda sıcaklığı
s	: Singlet

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Sikloheksitol türevleri	1
Şekil 1.2.	Karbohidrat ve karbaşeker yapısı	3
Şekil 1.3.	Bazı karbaşeker türevleri	4
Şekil 1.4.	Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşekerler	4
Şekil 1.5.	Biyolojik aktivite gösteren doğal olarak oluşan karbaşekerler ...	5
Şekil 2.1.	Narbonil temelli yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	7
Şekil 2.2.	Diels-Alder siklokatılma yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	7
Şekil 2.3.	Karbohidrat yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	8
Şekil 2.4.	Mikrobiyal metabolit yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi	9
Şekil 2.5.	<i>cis</i> -Diol karboksimetilden (44) yola çıkılarak farklı karbaşeker sentezi	10
Şekil 2.6.	Dienil-silandan çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi	11
Şekil 2.7.	Kuinik asitten çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi	12
Şekil 2.8.	Fotooksijenasyon yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi	13
Şekil 6.1.	Sikloheksanoid bileşiklerinin yeni bir yöntem ile sentezlenmesi	28

ÖZET

Anahtar kelimeler: sikloheksitol, sikloheksanpentol, karbaşeker, hidroizobenzofuran.

Karbaşeker türevlerinin sentezlenmesi için yeni yöntemler tasarlandı. Çıkış bileşiği olarak heksahidroizobenzofuranın **81** çift bağına fotooksijenasyon yolu ile en tipi singlet oksijen reaksiyonu uygulandı. Elde edilen peroksit ürünler indirgenerek heksahidroizobenzofuran-5-ol türevi iki isomer (**82** ve **83**) sentezlendi. Bu iki izomer üzerinden karbaşeker türevlerinin (**89** ve **92**) sentezi gerçekleştirildi

Bu iki izomerdeki hidroksil grupları asetillenerek korundu ve ilgili yapılarıdaki alken bağının OsO₄ ile yükseltgenmesiyle *cis*-hidroksilasyon ürünleri elde edildi. Oluşan hidroksil grupları asetatlanarak **86** ve **90**'ın konfigürasyonları tayin edildi. Elde edilen triasetat ürünlerinin (**86** ve **90**) furan halkaları sülfamik asit katalizörü ile açılarak pentaasetatlar (**88** ve **91**) sentezlendi. Pentaasetatların amonyak (NH_{3(g)}) ile hidrolizi yeni karbaşeker türevlerini (**89** ve **92**) verdi. Bu tezdeki tüm moleküllerin yapıları NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

SYNTHESIS OF CYCLOHEXANOID COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: Cyclohexitol, cyclohexanpentol, carbasugar, hydroisobenzofuran.

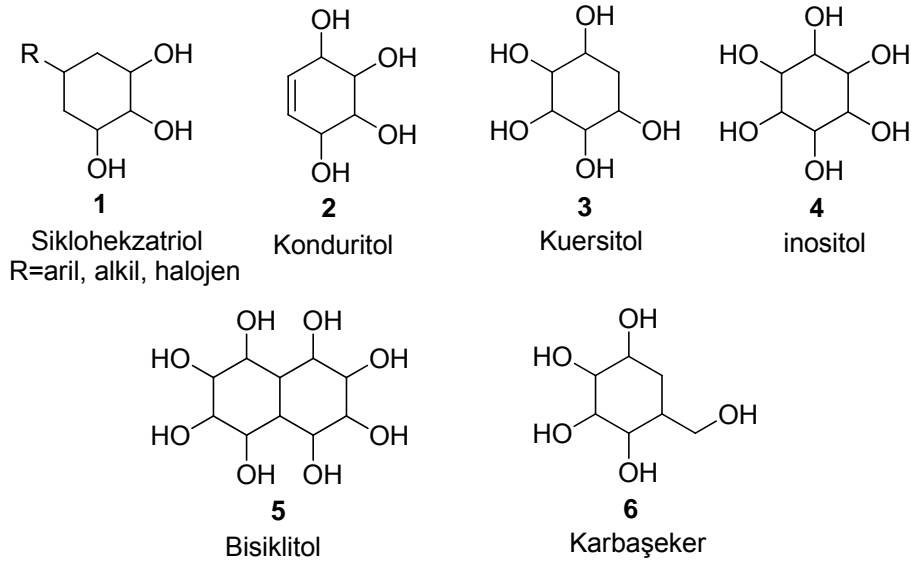
New methods for the synthesis of carbasugar derivatives have been designed. The en-type singlet oxygen reaction has been carried out to the double bond of hexahydroisobenzofuran as starting compound via photooxygenation. Two isomers (**82** and **83**) as hexahydroisobenzofuran-5-ol derivative were synthesized by reducing of the obtained peroxide products. The synthesis of carbasugar derivatives (**89** and **92**) was carried out over these two isomers (**82** and **83**).

The hydroxyl groups in these two isomers were protected by acetylation and the *cis*-hydroxylation products were obtained by oxidation of the alkene bond in the related structures with OsO₄. The configurations of the **86** and **89** were determined by acetylation of the hydroxyl groups. The pentaacetates (**88** and **91**) containing hydroxymethyl groups have been synthesized by opening the furan rings of the obtained triacetate products (**86** and **89**) with sulfamic acid catalyst. The hydrolysis of the pentaacetates with ammonia (NH₃) gave new carbasugar derivatives (**89** and **92**). The structures of all molecules in this thesis were elucidated by NMR spectroscopy.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1. Siklohekzitoller

Siklohekzitoller, siklohekzan halkası ihtiva eden ve en az dört hidroksil grubu içeren siklohekzanoit bileşiklerdir. Bu grubun en önemli temsilcileri; konduritol (2), kuersitol (3), inositol (4), karbaşeker (6) olup bunlar karbon şekeri olarak bilinmektedir. Bu tür bileşikler gerek sentetik açıdan, gerekse göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerinden dolayı önemli bileşiklerdir. Örneğin, bunlar genel olarak HIV virüsünü ve glikozidaz enzimlerini inhibe etmelerinin yanı sıra, insülin salınımını da kontrol ederler. Bu bileşiklerin bazıları; pancratistatin, licoridin ve aminoglikosit gibi antibiyotiklerinin sentezinde ara kademe olarak kullanılırlar. Bazı siklohekzitol türevleri oligosakkarit oluşumunda görev yapan enzimlerin aktivitelerini engellediklerinden dolayı, kemoterapide başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Siklohekzitoller genel olarak glikozit enzimlerini inhibe ettiği için bu bileşikler diyabet, kanser ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır [1].



Şekil 1.1. Siklohekzitol türevleri

1.2. Sikloheksitollerin Kimyası ve Biyolojik Önemi

Sikloheksitoller ve özellikle karbohidrat türevlerinin birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olup, ayrıca siklitollerin birçok türevi doğal üründür [2,3]. Özellikle son yıllarda myo-inositol'ün fosfat türevlerinin hücre içindeki önemi keşfedildikten sonra sikloheksitol ve türevlerine olan ilgi her geçen gün daha da artmıştır. Sikloheksitollerin birçoğunun doğal ürün olmasının yanı sıra doğal ürün olmayan birçok türevinin de biyolojik aktivite göstermesi bu moleküllerin sentezinin önemini arttırmıştır. Dallanmış zincirli heksitoller glikozidazlara karşı inhibisyon özelliği gösterirler ve ayrıca yapay tatlandırıcı olarak da geniş bir kullanıma sahiptirler [4,5].

Sikloheksitoller ailesinden olan karbohidratlar yalnızca enerji veren moleküllere olmalarından dolayı değil, ayrıca glikolipid, glikoprotein ve diğer önemli siklitol yapılarına sahip olduklarından da önemli biyoaktif moleküllerdir. Bu moleküller özellikle molekül ve hücreler arasında, hücreden diğer bir hücreye sinyal taşıma gibi özelliklerinden dolayı da sentezleri literatürde önemli bir yer tutar. Bu moleküller kanser, diyabet gibi hatalıkların tedavisinde oldukça çok kullanılmaktadır. Özellikle fosfat türevleri bu hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca hidroksil ve amin grubu ihtiva edenlerde önemli biyolojik aktivite gösterirler [6].

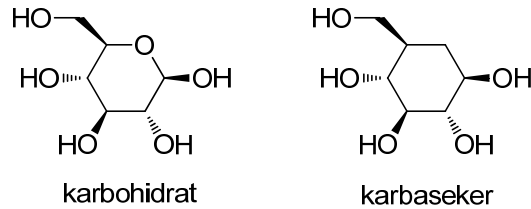
Sikloheksitoller ailesinden olan Konduritol-A ve Konduritol-F doğal üründür. *Massdenia Condurango* isimli asma türü bir bitkinin kabuklarından Kübler tarafından izole edilmiştir. Konduritol-F ise *Chrysanthemum leucanthemum* adlı bir bitkiden kiral olarak Plauvier tarafından izole edilmiştir. Konduritol-A doğada sınırlı miktarda bulunurken, Konduritol-F ise bütün yeşil bitkilerde bulunmaktadır. Konduritol-A yapısına sahip *Toxocarpus* bitkisi özellikle Çin'de halk arasında mide ülseri, çeşitli yaralarda, kırık ve çıkıkların tedavisinde, bağırsak kanseri tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır [7].

Sikloheksitollerin biyolojik aktivite gösterdiği son zamanlara kadar bilinmiyordu. Kenchington ve Liverton'un yaptıkları araştırmalar sonucu bitki ve hayvanlar üzerinde yapılan denemelerde myo-inositolün analogu olan bazı kuersitollerin (*neo-*,

epi-, *vibo-*, *scyllo-*) ve azido türevlerinin tümör hücrelerinin büyümesinde inhibitör etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [8].

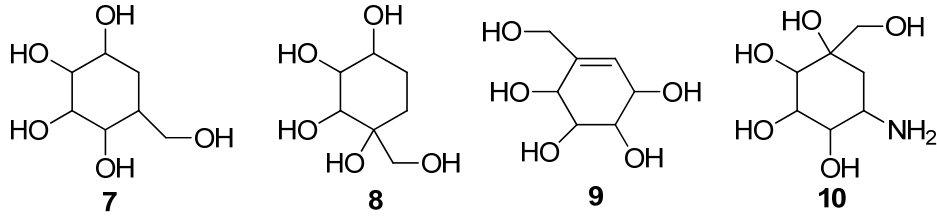
1.3. Karbaşekerler

Siklohekzitol türevlerinden olan karbaşekerler, 1966-1968 yıllarında McCasland ve grubu tarafından bir monosakkaritin halka oksijen atomunun bir metilen grubu yer değiştirilmesiyle oluşturulan yeni bir tür olan siklohekzitol türevi bir seri bileşik sentezlemiştir [9]. McCasland grubu bu sınıf bileşikler ailesini pseudo-şeker (yalancı-şeker) olarak tanımlamışlardır. Fakat şimdilerde genel olarak karbaşeker olarak tanımlanmaktadır. Onlar bu bileşiklerin yapısal benzerliklerinin, bunlarla bağlantılı gerçek şekerlerin yerini alarak, enzim ve diğer biyolojik sistemler tarafından tanınmalarına olanak sağladığını ileri sürmüşlerdir [10,11]. Bu bileşiklerin farkı, gerçek şekerlere olan benzerliği ve iç hücreler arası yıkıcı enzimlere karşı daha dayanıklı bileşikler oluşturmalarından dolayı karbaşekerlerin sentezlenmeleri cazip hale gelmektedir [12].



Şekil 1.2. Karbohidrat ve karbaşeker yapısı

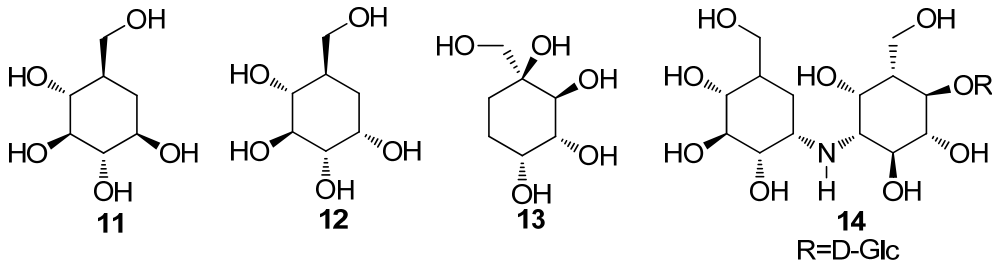
Teorik olarak karbaşekerlerin 32 adet muhtemel izomerleri vardır. Tüm tahmin edilen karbaşeker yapıları rasemik seri içinden sentezlenecektir [13]. Sadece doğal karbaşeker, *pseudo-α-D-galaktopiranoz* [14]. *Klebsibela pneumonia* MB-1264 antibiyotigine karşı olarak *Streptomyces sp.* MA 4145 et suyu fermantasyonundan karbaşekerlerin ilk sentezinden yedi yıl sonra izole elde edilmiştir [15].



Şekil 1.3. Bazı karbaşeker türevleri

1.4. Karbaşekerlerin Biyolojik Önemi ve Aktivitesi

Pyranoid şeker yapısındaki halka oksijenin tat için önemi yoktur ve halka oksijenin metilen bir grupla yer değiştirmesi glukoz ve galaktoz tadında herhangi bir etkisini yitirmeyecektir [17]. Suami ve grubu D-glukoz ve sentetik karba- β -DL-glokopiranoz (**11**), D-fruktoz ve sentetik 6a-karba- β -DL-fruktopiranoz (**13**) gibi kendi aralarında tatlılık bakımından herhangi bir fark olmadığını keşfettiler [16,17].

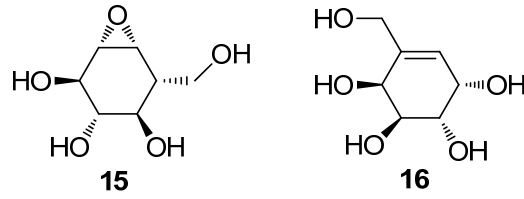


Şekil 1.4. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşekerler

α -D-galaktopiranoz *Klebsiolla pneumonia* MB-1264'e karşı düşük antibiyotik aktivite göstermiştir. Karbaşeker (**12**) hem glikoz uyarıcı, insulin salıcı ve az miktarda glukakinaz etkisi gösterirken β -anomer (**11**) herhangi bir aktivite göstermemiştir. Karba- β -DL-glukopiranoz (**11**) *cellvibrio gilvuse*'in sellobiyozde phosphorilase'nin substratıdır [18].

Pek çok aminokarbaşeker bitkiler ve insanlarda hastalıklara karşı klinik olarak araştırılmalarda başarılı olunmuştur. Bazı aminokarbaşeker türevlerinin mekanistik olarak benzersiz antifungal ajanı olduğu bildirilmiştir. Validamisin A (**14**) yaygın biçimde Japonya da ve de diğer prinç üretimi yapan Asya ülkelerinde prinç bitkilerindeki bitki hastalığını kontrol etmek amacıyla kullanılan oldukça aktif kompleks bir bileşiktir [19].

Karbapiranoz türevleri olan (+)-siklofellitol (**15**) ve MK7067 (**16**) biyolojik aktivite göstermektedirler. Siklofellitol (**15**) muhtemel antimetastatik terapötik aktivite göstermekte, HIV virusüne karşı oldukça inhibe edici ve β -glukosidazın etkili bir inhibitörüdür [20]. (1R, 6S)-siklofellitol ise α -glukozidaza karşı inhibe edicidir [21]. Doymamış karbapiranoz MK7067 (**16**) etkili bir herbisid aktivitesi olduğu keşfedilmiştir [22].



Şekil 1.5. Biyolojik aktivite gösteren doğal olarak oluşan karbaşekerler

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

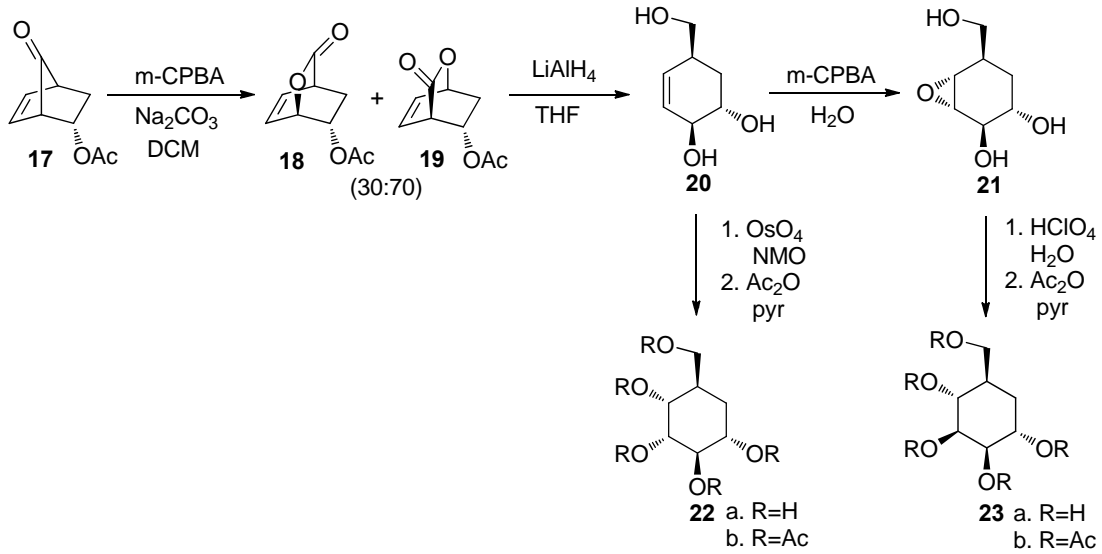
Sikloheksitol türevi olan karbaşekerler, diyabet, kanser, AIDS ve viral enfeksiyonlarla ilgili hastalıkların tedavisinde potansiyel tedavi edici özelliklerinden dolayı glikozidaz inhibitörleri veya bu moleküllerin taklitleri üzerine son yıllarda büyük bir ilgi vardır. Böylece bu tür moleküllere şekil, halka büyüklüğü ve fonksiyonel grupların benzerliğinden dolayı çok sayıda potansiyel glikozidaz inhibitörleri sentezlenmiştir [23].

2.1. Karbaşeker Sentez Yöntemleri

Karbaşekerlerin biyolojik olarak önemi bilim camiasını onların rasemik veya kiral formlarının ve çeşitli analoglarının farklı yaklaşımlarla sentezlenmesine teşvik etmiştir [15].

2.1.1. Narbonil temelli yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi

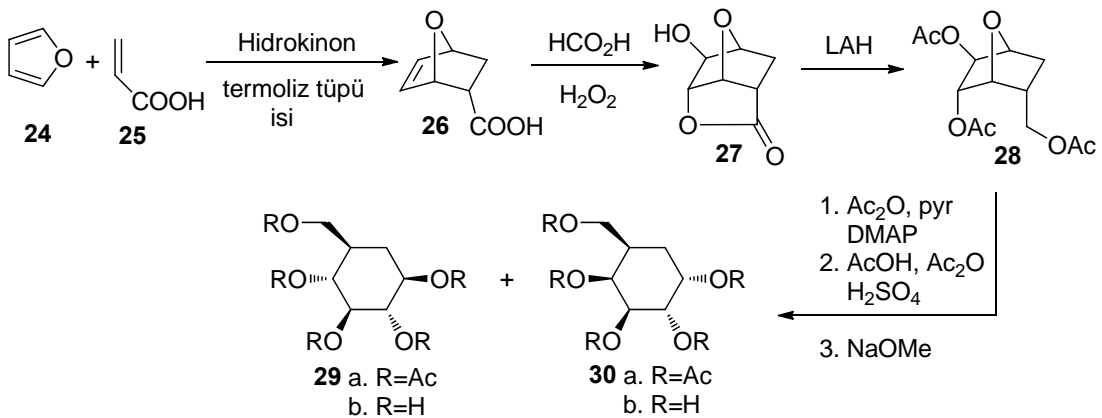
Mehta ve grubu bisiklik ketonun (17) *m*-CPBA ile yükseltgenmesiyle lakton (18) ve (19) sırasıyla %30 ve %70 verimle elde etmişlerdir. Lakton (18) LiAlH₄ varlığında indirgenerek sikloheksen triol (20) elde edildi. *m*-CPBA ile alken bağı epoksitlendi ve HClO₄, H₂O varlığında epoksit açılması sağlanıp elde edilen diol pseudo- α -DL-mannopiranoz (23a) elde edildi ve de asetatlandırılarak yapısı aydınlatılmıştır. Sikloheksen triol (20) sahip olduğu alken OsO₄ varlığında yükseltgendiğinde cis-diol elde edilerek pseudo- α -DL-altropiranoz karbaşeker (22a) elde edildi ve asetatlandırılarak yapısı aydınlatıldı [23,24].



Şekil 2.1. Narbonil temelli yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi

2.1.2. Diels-Alder siklokatalıma yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi

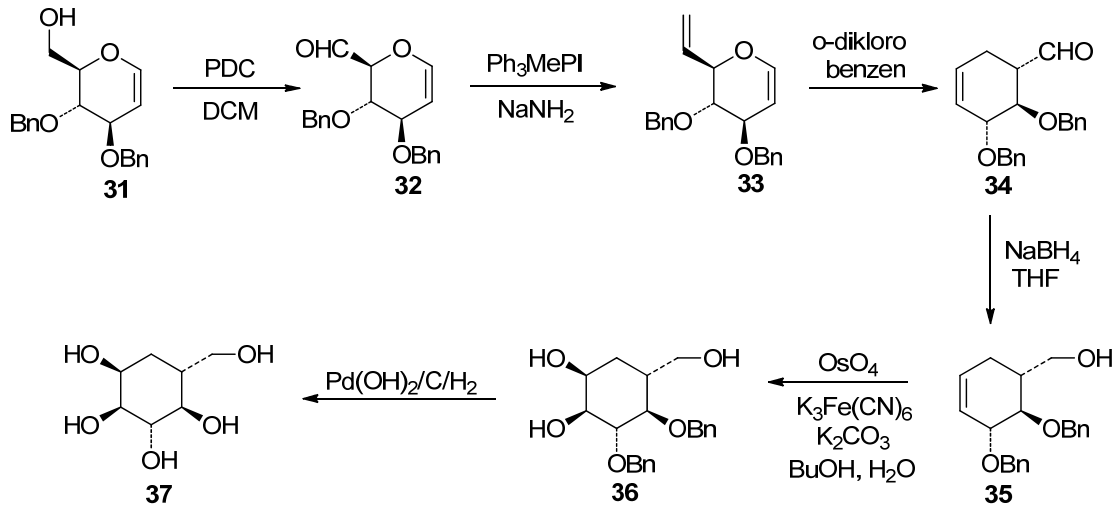
Furan (**24**) ve akrilik asit (**25**) termoliz tüpünde ısıtılarak katılma ürünü okzokarboksilik asit (**26**) hazırlandı. Hidrojen peroksit ve formik asit ile hidroksilakton (**27**) elde edildi. Asidik şartlar altında indirgenmesi ve perasetilasyonu ile triasetat ürünü (**28**) elde edildi. 1,4-oksaköprüsünün regioselektif olarak ayrılmasıyla 5a-carba- β -DL-glukopiranoz pentaasetat (**29**) ve 5a-karba- α -DL-galaktopiranoz (**30**) oluştu. Asetat gruplarının NaOMe varlığında uzaklaştırılarak karbaşekerler (**29b** ve **30b**) elde edilmiştir [25,26].



Şekil 2.2. Diels-Alder siklokatalıma yaklaşımla karbaşeker sentez yöntemi

2.1.3. Karbohidrat yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi

Karbohidrat (**31**) piridinyum dikloromat (PDC) kullanılarak yükseltgenmesi sağlanarak primer alkol, aldehit grubuna dönüştürüldü. Elde edilen aldehit (**32**) Ph_3MePI ve NaNH_2 ile muamele edilerek olefin (**33**) yapısına dönüştürüldü. Termoliz tüpte 240°C de olefin yapıları yeniden düzenlenmesiyle karbosikle (**34**) oldukça düşük verimle oluştu. Ardından sırasıyla aldehit grubunun indirgenmesi ve alken bağının OsO_4 ile yükseltgenmesi sağlanarak triol (**36**) elde edildi. Yapısındaki benzil gruplarının hidrojenasyon yöntemiyle uzaklaştırılarak pseudo- α -D-glukopiranoz (**37**) elde edildi [27].

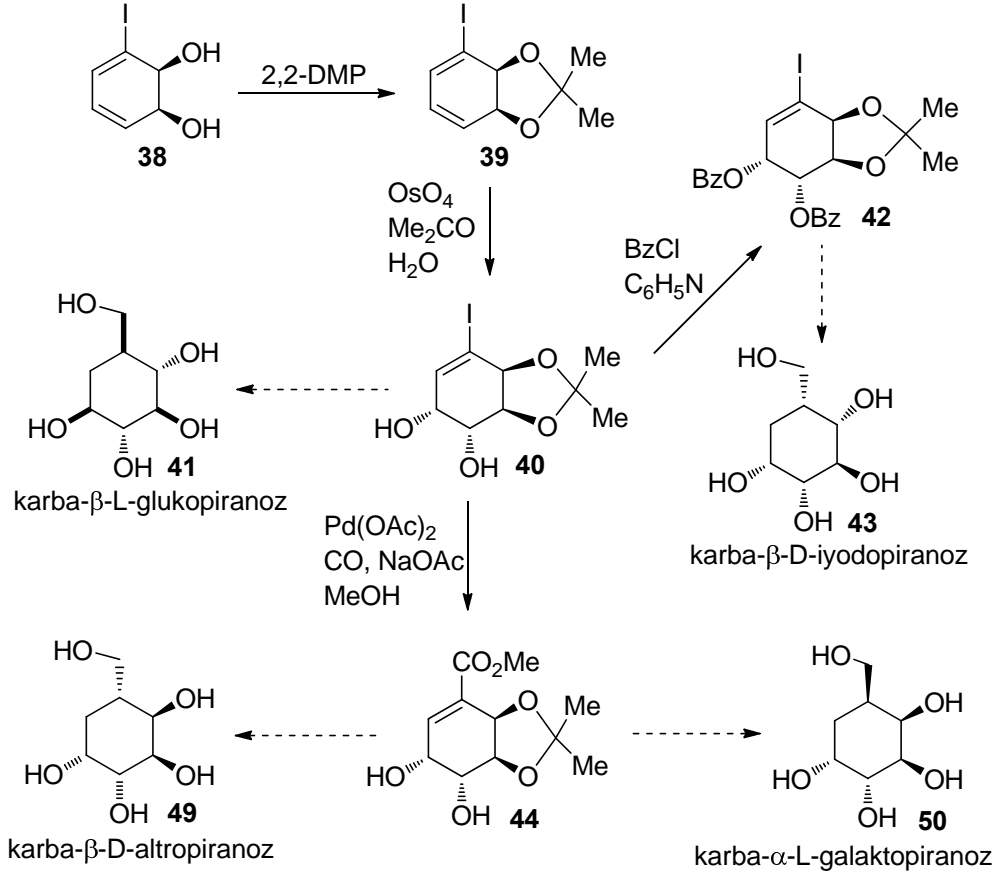


Şekil 2.3. Karbohidrat yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi

2.1.4. Mikrobiyal metabolit yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi

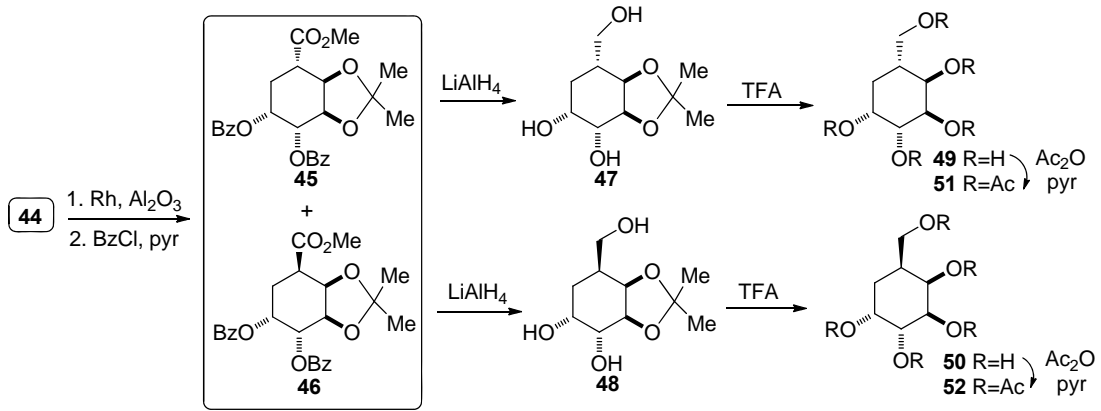
Farklı karbaşeker türevlerine ulaşmak için mikrobiyal metabolit yöntemi kullanılması amaçlanmıştır. Bunun içinde iyodobenzen mutant bakteriyel strain *P. putida* UV4 kullanılarak *cis*-iyodo-diol (**38**) bileşiği elde edilmiştir. Biyokimyasal reaksiyon sonucunda elde edilen pranoz karboşekerleri, karba- β -D-altropiranoz (**49**) ve karba- α -L- galaktopiranoz'un (**50**) C-3 ve C-4 pozisyonlarında bulunan iki kiral merkez içerir, bunların mutlak konfigürasyonları özdeştir. *cis*-İyodo-diolün (**38**) 2,2-dimetoksipropan ile korunması bunu takip eden *cis*-dihidroksilasyon, aseton-su çözeltisi içinde N-metilmorfolin-N-oksit varlığında osmiyum tetraoksitin katalitik

miktarı kullanılarak, *cis*-diol iyodo asetonid (**40**) %87 verimle oluşmuştur (Şekil 2.4) [12]. Elde edilen ürün (**40**) sahip olduğu *cis*-diol gruplarının farklı yollarla korunmasından faydalanarak yeni türetilen karbaşekerler karba-β-L-glukopiranoz (**41**) ve karba-β-D-iyodopiranoz (**43**) elde edilmiştir.



Şekil 2.4. Mikrobiyal metabolit yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi

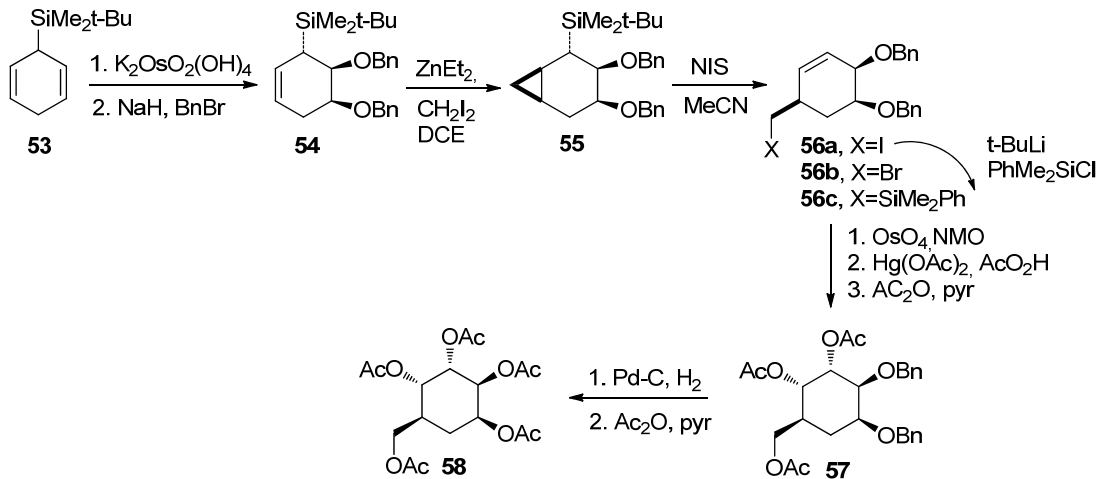
cis-Diol iyodo asetonid (**40**) yapısındaki iyot $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ile muamele edilerek karboksi metil grubuyla yer değiştirilmesi sağlanmıştır. Elde edilen *cis*-diol karboksimetil (**44**) alken bağlarının doyurulması, diol gruplarının benzil gruplarının korunarak iki izomer olan dibenzil-karboksimetil (**45**) ve (**46**) elde edilmesi yeni farklı karbaşeker türevlerine olanak sağlamıştır. Ardından bu izomere sırasıyla karboksimetil gruplarının LiAlH_4 ile indirgenmesi, TFA ile benzil gruplarının ayrılmasıyla yeni karbaşeker türevleri sentezlenmiştir. Bu karbaşekerlerin hidroksil gruplarının asetatlandırılmasıyla konfigürasyon yapıları tayin edilerek yeni karbaşeker türevleri olan karba-β-D-altropiranoz (**49**) ve karba-α-L-galaktopiranoz (**50**) sentezlenmiştir [28].



Şekil 2.5. *cis*-Diol karboksimetilden (44) yola çıkılarak farklı karbaşeker sentezi

2.1.5. Dienil-silandan çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi

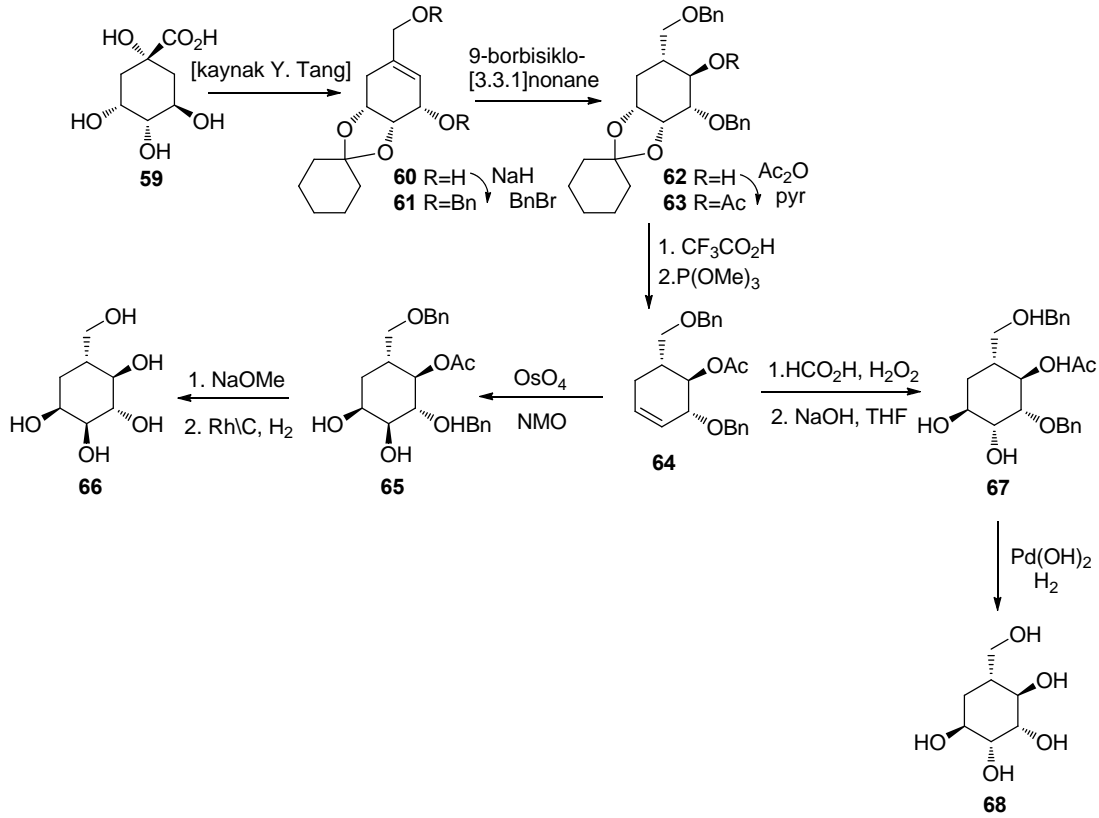
Karbaşeker türevlerinin elde edilmesinde çıkış bileşiği olarak tert-bütildimetilsilil benzenin Birch indirgenmesiyle oluşan sikloheksadienil silan (**53**) kullanılmasıdır. Bunun için Landris ve grubu sikloheksadienil silandaki (**53**) alken bağlarını Sharpless asimetrik enantiotopik (%71) olarak diol elde edilmiş ve akabinde benzil gruplarıyla korunması sağlanarak dibenzil-silan (**54**) elde edilmiştir. Dibenzil silandaki (**54**) alil olan alken bağının siklopropana dönüştürülmüş ve takiben N-iyodo ve N-bromosuksinimit kullanılmasıyla iyodo-dibenzil (**56a**) ve bromo-dibenzil (**56b**) oluşturulmuştur. iyodo-dibenzil (**56a**) yapısındaki iyot t-BuLi varlığında dimetilfenil silil ile yer değiştirilerek (**56c**) oluşturularak karbaşeker türevlerinin elde edilmesi için önemli bileşik elde edilmiştir. Ardından sırasıyla alken bağına katalitik osimilasyon, silil gruplarının oksidasyonu ve asetatlanmasıyla karbaşeker türevi bileşiği (**57**) elde edilmiştir. Benzil gruplarını uzaklaştırılması ve tekrar asetatlanmasıyla yapı konfigürasyonu kesinleştirilerek farklı yöntem senteziyle 5a-karba-β-L-altropiranoz pentasetat (**58**) elde edilmiştir [26,29].



Şekil 2.6. Dienil-silandan çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi

2.1.6. Kuinik asitten çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi

Y. Tang ve çalışma grubu kuinik asitten (**60**) yola çıkarak dört basamakta kolaylıkla elde edilebilen diol (**60**) üzerinden alkol gruplarını benzil gruplarıyla korunuldu. Elde edilen bileşiğin çift bağı sırasıyla hidroborasyon-oksidasyon yöntemiyle stereokontrollü olarak β -yüzünden engellenerek hidroksil grubu bağlandı. Ardından hidroksil grubu asetilasyon yöntemiyle korunuldu. Bunu takiben Corey-Winter deoksijenasyon yöntemi kullanılarak diol grupları uzaklaştırılarak alken bağı oluşturuldu. Oluşturulan konduritol türevi (**64**) alken bağları OsO₄ ile ılıman şartlarda stereokontrollü olarak *cis*-hidroksilasyon yapılarak yükseltgendi. Elde edilen bileşiğin benzil ve asetat grupları uzaklaştırılarak pseudo- α -D-glukopironoz (**66**) elde edildi. Diğer yandan konduritol türevi olan (**64**), HCO₂H, :H₂O₂ *trans*-hidroksilasyon yöntemi kullanılması amaçlanarak önce epoksitlenip ardından epoksi bağlarının açılıp birbirine trans konumda diollerin elde edilmesine benzer yapıda diol (**67**) elde edildi. Ardından koruyucu grupların uzaklaştırılmasıyla pseudo- α -D-mannopiranoz (**68**) tek ürün olarak elde edildi [30].

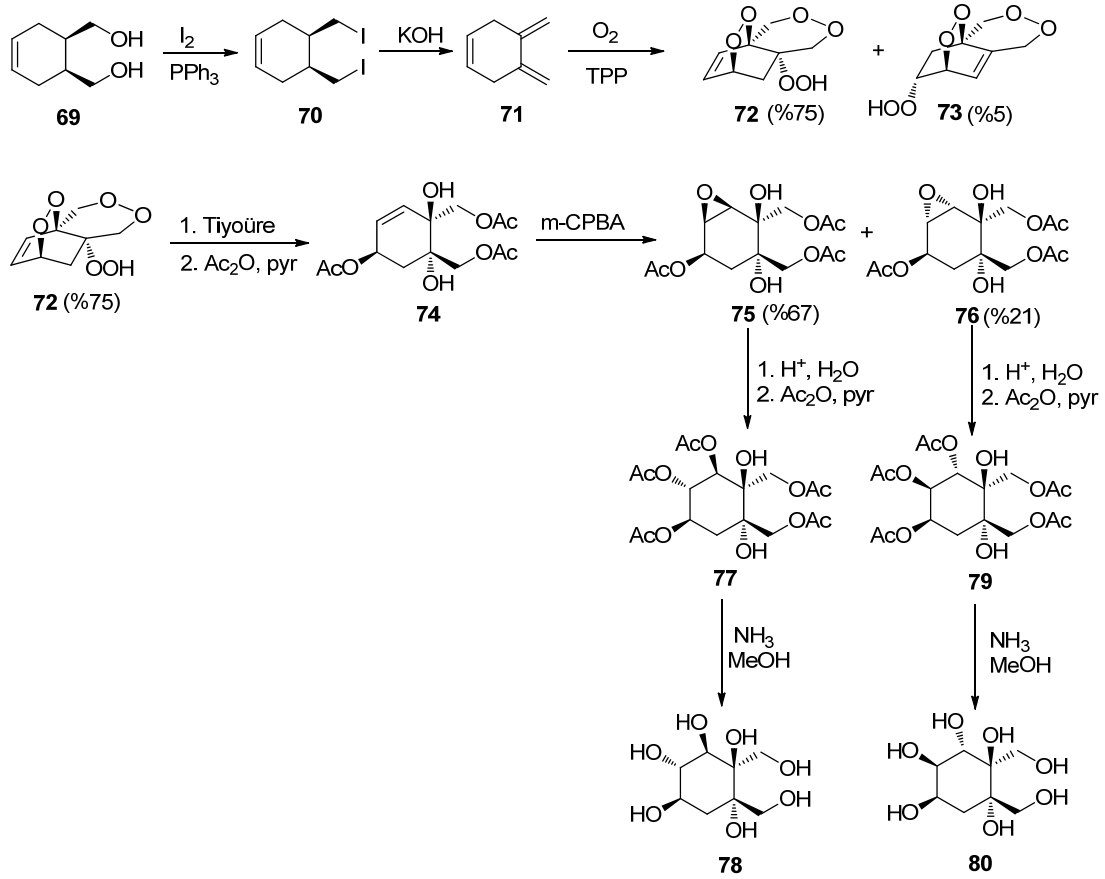


Şekil 2.7. Kuinik asitten çıkılarak karbaşeker sentez yöntemi

2.1.7. Fotooksjenasyon yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi

Balcı ve çalışma grubu *cis*-ftalitik anhidritin indirgenmesiyle oluşan *cis*-diol (69) çıkış bileşiği sentezlenerek hidroksil grupları iyot ile yer değiştirilmiş ardından KOH ile eliminasyon gerçekleştirilerek yüksek verimle eksosiklik dien (71) elde edildi. (71) yapısındaki üç adet çift bağın fotooksjenasyon yöntemi kullanılarak singlet oksijenin eksosiklik diene üç kez ard arda katılarak fotooksjenasyon ürünleri (72) ve (73) %75 ve %5 verimlerle elde edilmiştir. Fotooksjenasyon ürünü (72) yapısındaki oksijen bağları tiyüre ile açılması sağlanmış ve takiben asetat grupları korunarak diol-triasetat (74) elde edilmiştir. Diol-triasetat (74) yapısında bulunan alken çift bağın *m*-CPBA ile epoksitlendirilerek iki farklı epoksi ürünü olan epoksi-diol-triasetat (75) ve (76) elde edilmiştir. Oluşan epoksi ürünleri H⁺, H₂O ile trans-hidroksilasyon sağlanarak birbirlerine trans konumda olan diol ürünler oluşturulmuştur. Buna takiben *trans* dioller asetat grupları ile korunarak konfigürasyon yapıları tayin edilmiştir. Oluşan diol-pentaasetat (77) ve (79) metanol çözücüsü içerisinde NH₃ gazı ile muamele edilerek deasetilasyon sağlanmış ve yeni

karbaşeker türevleri olan (**78**) ve (**80**) ürünleri elde edilerek literatüre kazandırılmıştır [31].



Şekil 2.8. Fotooksjenasyon yaklaşımıyla karbaşeker sentez yöntemi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

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

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

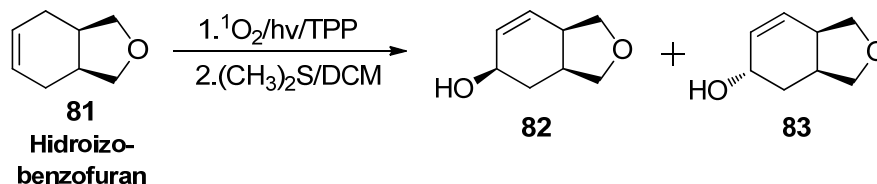
NMR spektrumları VARIAN Marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

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

3.2 Deneysel Çalışmalar

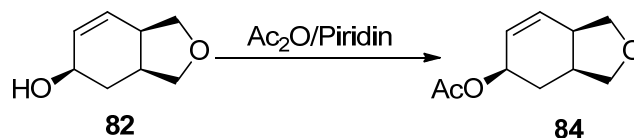
Stereospesifik olarak bazı sikloheksanoid bileşiklerin sentezleri gerçekleştirmek için hidroizobenzofuran **81** öncü maddesinden çıkılarak bir dizi reaksiyon basamakları tasarlandı. Bu reaksiyonlar sırasıyla singlet oksijen, indirgeme, asetatlama, OsO₄ ile çift bağların yükseltgenmesi, furan açılması ve son olarak deasetilasyondur. Hedef karbaşeker türevi bileşiklere (**89** ve **92**) bu sıralanan reaksiyonlar ile ulaşılması planlanmıştır.

3.2.1. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol 82 ve (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-ol 83 sentezi



(3aR,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran **81** (7.0 g, 56.37 mmol) ve tetrafenilporfirin (TPP) (150 mg) CH_2Cl_2 (500 mL) içinde çözünerek oluşturulan solüsyona oksijen gazı sürekli verilir ve de projeksiyon lambasıyla (500W) ışık verildi. Reaksiyon 6 saat sonra sonlandırılıp solvent evaporatörde (0°C , 25 mmHg) uzaklaştırılarak ham viskoz kalıntı elde edildi. Herhangi bir saflaştırma yapılmaksızın kalıntı CH_2Cl_2 (300 mL) içerisinde çözünüp üzerine $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (1.5 ekivalent, 3.2 mL) ve titantetraizopropoksit (100 mg) 0°C de ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Oluşan solüsyon evaoperatörde uzaklaştırılarak kalıntı (7.2 g) elde edildi. Kalıntı silika jel kolonunda (150 g) CH_2Cl_2 süzüldü. Elde edilen kalıntı tekrar süzülüp fraksiyonlara ayrılıp, birleştirildi. İlk fraksiyon (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **82** renksiz, vizkoz olarak (3.1 g, 22.11 mmol, 39%), ikinci fraksiyon (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **83** renksiz, viskoz olarak (2.8 g, 19.97 mmol, 35%) olarak elde edildi.

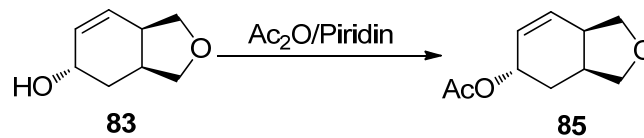
3.2.2. (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat 84 sentezi



(3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol **82** (3 g, 21.4 mmol) piridin (7 ml) de çözülüp üzerine Ac_2O (10 ml) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyona girmeyen fazla piridin ve Ac_2O buzlu su HCl (5%) ile hidroliz edildi. Karışım sırasıyla eter (300 mL), doygun sulu NaHCO_3

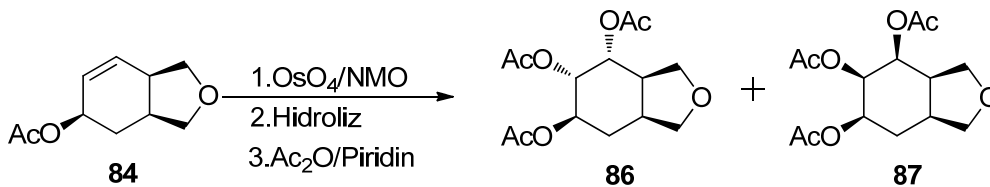
çözültüsü, su ile ekstraksiyon yapıp toplanan organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu. Solüsyon düşük basınç altında (20°C , 25 mmHg) evaporatörde uzaklaştırılarak renksiz kalıntı elde edildi. Kalıntı silika jel (70 g) kolonunda EtOAc ile fraksiyonlara ayrıldı. Fraksiyonlar birleştirilip evaporatörde uzaklaştırılarak (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat **84** renksiz sıvı olarak (2.90 g, 15.92 mmol, 74%) elde edildi.

3.2.3. (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat **85** sentezi



(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-ol **83** (3 g, 21.40 mmol) piridin (10 ml) de çözülüp üzerine Ac_2O (16 ml) ilave edildi. **84** nolu bileşik için olan sentez prosedürü uygulanarak (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat **85** renksiz ve sıvı olarak (2.60 g, 67%) elde edildi.

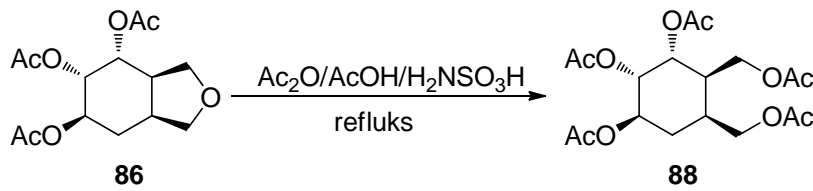
3.2.4. (3aR,4S,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **86** ve (3aR,4S,5R,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **87** sentezi



(3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat **84** (2.4 g, 13.17 mmol) 15 mL aseton/ H_2O (1:1) ile çözünüp 0°C de NMO (1.55 g, 13.19 mmol) ve OsO_4 (katalitik 19.0 mg, 0.073 mmol) ilave edildi. Oluşan karışım oda sıcaklığında azot altında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon durdurulup solüsyonun pH 2 olana

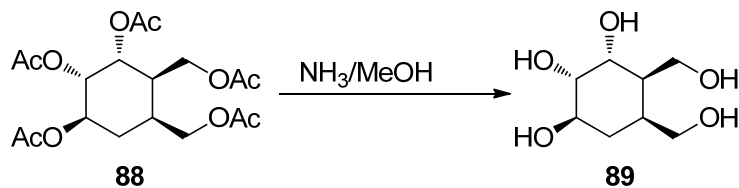
kadar HCl ilave edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılıp herhangi bir saflaştırma yapmaksızın piridin (6 ml) ve Ac₂O (10 ml) kalıntıya ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon solüsyonuna EtOAc (100 ml) ilave edilip buzlu su HCl (110 mL, 20%) ile hidroliz edildi. Ardından sırasıyla doygun NaHCO₃ çözeltisi, su ile ekstrakte edilip Na₂SO₄ ile kurutuldu. Solüsyonun evaporatörde uzaklaştırılmasıyla elde edilen kalıntı 20 g silikada EtOAc ile süzülüp ürün karışımları saflaştırıldı. Ürün karışımları kristallendirilerek (EtOAc/hekzan, 1:2), (3aR,4S,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **86** (1.9 g, 48%) Mp:=94-96°C ve (3aR,4S,5R,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **87** (1.01 g, 26%) Mp:131-133°C beyaz renksiz kristal olarak elde edildi.

3.2.5. (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat **88** sentezi



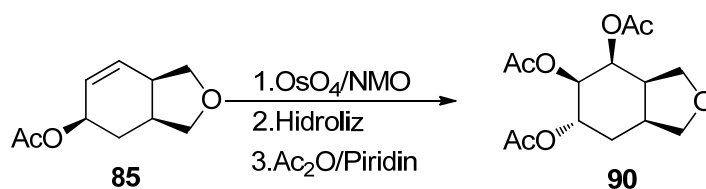
(3aR,4R,5S,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **86** (2.9 g, 9.67 mmol) üzerine 15 ml Ac₂O/AcOH (1:1) oda sıcaklığında ilave edildi. Ardından katalitik miktarda H₂NSO₃H (150 mg, 1.55 mmol) eklenerek oluşan karışım reflüks sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde oda sıcaklığına getirilen karışım su (20 ml) ve eter (200 ml) ilave edilip HCl (5 damla) ile asitlendirildi. Eter fazı üç kez doygun NaHCO₃ (100 ml) ve su (100 ml) ile yıkayıp, organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Organik faz silika ile kolon kromatografisi yöntemiyle süzülüp saflaştırılarak (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil) sikloheksan-1,2,3-triil triasetat **88** (2.95 g, 76%) renksiz katı olarak elde edildi.

3.2.6. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **89** sentezi



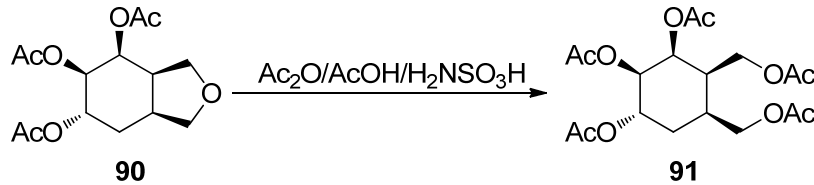
(1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat **88** (1.5 g, 3.73 mmol) mutlak metanol (75 ml) içerisinde çözüldü. Oluşan solüsyonadan oda sıcaklığında 1 saat boyunca kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirildi. Reaksiyon ortamına verilen kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ durdurularak reaksiyon balonun ağzı bir tıpayla kapatıldı. Karışım oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Ardından çözücü ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **89** (0.58 g, 80%) renksiz viskoz olarak elde edildi.

3.2.7. (3aR,4R,5S,6R,7aS)- Oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **90** sentezi



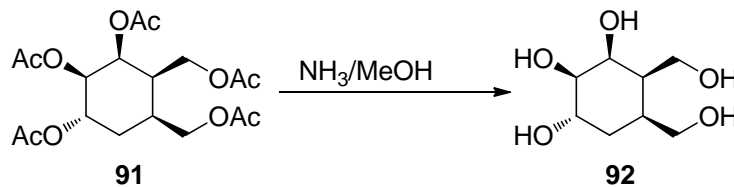
(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroizobenzofuran-5-il asetat **85** (3.0 g, 16.48 mmol) üzerine 15 ml H_2O ve aseton (1:1) ile çözünerek NMO (1.93 g, 16.48 mmol) and OsO_4 (katalitik, 23.0 mg, 0.091 mmol) ilave edilip **84** nolu bileşik için olan sentez prosedürü uygulanarak renksiz kalıntı elde edildi. Elde edilen bu kalıntı EtOAc ile silika jel (50 g) üzerine filtre edilerek süzüldü. Organik solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sıvı kısım EtOAc/hekzan (1:2) ile kristallendirilerek (3aR,4R,5S,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **90** (4.03 g, 72%) renksiz kristaller olarak elde edildi.

3.2.8. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat **91** sentezi



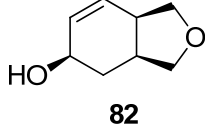
(3aR,4R,5S,6R,7aS)-Oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triil triasetat **90** (2.5 g, 8.33 mmol) 15 mL $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (1:1) ile çözünüp üzerine $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ (130 mg, 1.34 mmol) ilave edilerek **86** nolu bileşikdeki sentez prosedürü uygulandı. Böylelikle hidrofuran halkası açıldı. Ardından gerekli hidroliz ve pürifikasyon işlemleri gerçekleştirilerek (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat **91** (2.75 g, 82%) renksiz katı olarak elde edildi.

3.2.9. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **92** sentezi



(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat **91** (1.0 g, 2.49 mmol) mutlak metanolde çözünüp içerisinden kuru $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirilerek **89** nolu bileşik için olan sentez prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol **92** (0.62 g, 85%) renksiz, viskoz sıvı olarak elde edildi.

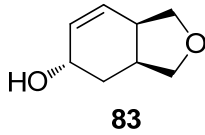
BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR



(3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (82): 7.0 g, (56.37 mmol)
(3aR,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (81) DCM içerisinde TPP varlığında ışıklandırılarak singlet oksijen reaksiyonu gerçekleştirildi. Ardından (CH₃)₂S ile hidroksi peroksit bağları indirgenerek % 39 verimle **82** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek A1 ve Ek A2 'de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, 0H), 2.71-2.52 (m, 0H), 1.98-1.82 (ddd, *J* = 13.4, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.82-1.65 (m, 0H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 130.52, 129.88, 72.93, 72.64, 63.37, 38.85, 33.78, 32.52.

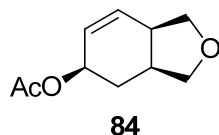


(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-ol (83): 7.0 g, (56.37 mmol)
(3aR,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidroizobenzofuran (81) DCM içerisinde TPP varlığında ışıklandırılarak singlet oksijen reaksiyonu gerçekleştirildi. Ardından (CH₃)₂S ile hidroksi peroksit bağları indirgenerek % 35 verimle **83** nolu bileşik elde edildi ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek A3 ve Ek A4 'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.92-5.59 (m, 1H), 4.36-4.18 (ddq, *J* = 9.2, 5.1, 2.0 Hz, 0H), 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, 0H), 1.63-1.40 (td, $J = 12.2, 9.5$ Hz, 0H).

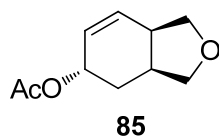
^{13}C -NMR(75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 133.23, 127.40, 74.38, 72.44, 66.87, 38.90, 36.51, 34.79.



(3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat (84): 3 g (21.4 mmol) (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (82) piridin ve Ac_2O kullanılarak hidroksil grubu asetat grubu ile korunması sağlanarak % 74 verimle **84** nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek A5 ve Ek A6'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) = 170.45, 131.38, 126.18, 72.76, 72.06, 65.84, 38.57, 33.50, 28.90, 21.13.

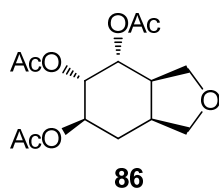


(3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat (85): 3 g, (21.40 mmol) (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (83) piridin ve Ac_2O kullanılarak hidroksil grubu asetat grubu ile korunması sağlanarak % 67 verimle **85** nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek A7 ve Ek A8'de verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.71 (m, 2H), 5.26 (m, 1H), 3.92 (t, 1H, A part of AB system, $J=8.3$ Hz), 3.48 (t, 1H, B part of AB system, $J=8.2$ Hz), 3.88 (dd,

^1H , A part of AB system, $J=8.6, 6.3$ Hz), 3.61 (dd, 1H, B part of AB system, $J=8.6, 3.2$ 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).

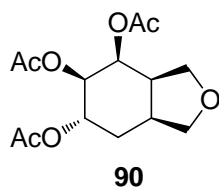
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.58, 128.91, 128.66, 73.43, 72.04, 68.92, 38.60, 36.95, 29.84, 21.18.



(3aR,4S,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (86): 2.4 g, (13.17 mmol) (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat (84) aseton/ H_2O (1:1) ile çözülüp NMO ve OsO_4 kullanılarak çift bağların yükseltgenmesi sağlanarak diol oluşturuldu. Ardından gerekli hidroliz ve asetilleme reaksiyonları gerçekleştirilerek % 48 verimle **86** nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek A9 ve Ek A10'da verilmiştir.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.35 (dd, 1H, $J=4.7, 2.8$ Hz), 5.16 (m, 2H), 3.96 (t, 1H, A part of AB system, $J= 8.4,$), 3.76 (t, 1H, B part of AB system, $J= 8.2,$), 3.83 (dd, 1H, A part of AB system, $J=8.4, 5.4$ Hz), 3.71 (dd, 1H, B part of AB system, $J=8.4, 3.0$ Hz), 2.57 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (m, 1H).

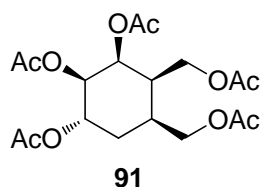
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.03, 169.97, 169.89, 73.01, 69.86, 69.21, 68.73, 68.01, 42.20, 35.60, 28.89, 20.98, 20.86, 20.68.



(3aR,4R,5S,6R,7aS)-Oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (90): 3.0 g, (16.48 mmol) (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroizobenzofuran-5-il asetat (85) aseton/H₂O (1:1) ile çözülüp NMO ve OsO₄ kullanılarak çif bağların yükseltgenmesi sağlanarak diol oluşturuldu. Ardından gerekli hidroliz ve asetilleme reaksiyonları gerçekleştirilerek % 72 verimle **90** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek A15 ve Ek A16'da verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.52 (bs, 1H), 5.05 (dd, 1H, J=11.8, 3.4 Hz), 4.87 (dd, 1H, J=10.7, 1.4 Hz), 3.94 (t, J= 8.8), 4.72 (m, 2H), 3.60 (t, J= 10.5 Hz), 2.73 (dt, 1H, J=15.8, 7.5 Hz), 2.45 (dt, 1H, J=10.4, 4.8Hz), 2.15 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86 (dd, 1H, J=13.7, 4.5).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.09, 170.06, 169.78, 70.54, 69.86, 69.63, 69.57, 67.06, 39.37, 36.24, 23.28, 20.84, 20.81, 20.74.

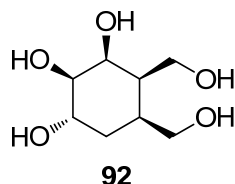


(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (91): 2.5 g, (8.33 mmol) (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (90) Ac₂O/AcOH (1:1) ile çözünerek H₂NSO₃H varlığında furan halkasının açılması sağlanarak % 82 verimle **91** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek A17 ve Ek A18'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.45 (bs, 1H), 5.17 (dt, 1H, J=9.0, 4.0 Hz), 4.98 (dd, 1H, J=8.4, 3.1 Hz), 4.27 (dd, 1H, A part of AB system, J=11.3, 5.5 Hz),

4.09 (dd, 1H, B part of AB system, $J=11.3, 6.5$ Hz), 4.18 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.11, 2.06, 2.05, 2.04, 2.02 (s, 5xCH₃), 1.62 (m, 1H).

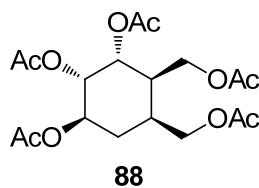
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 170.63, 170.58, 169.80, 169.76 (2xC), 71.93, 68.92, 67.30, 63.81, 61.03, 39.41, 33.78, 28.00, 20.94, 20.81 (2xC), 20.73, 20.66.



(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol (92): 1.0 g, (2.49 mmol) (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (91) MeOH içinde çözünüp NH₃ gazı verilerek % 85 verimle **92** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek A19 ve Ek A20'de verilmiştir.

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) = 4.70(bs 5x(-OH)), 3.96(bs, 1H), 3.84(dt, 1H, $J= 11.0, 4.5$ Hz), 3.70-3.51(m, 4H), 3.34(dd, 1H, $J= 9.2, 3.1$ Hz), 2.06-2.01(m, 2H), 1.42(dt, 1H, $J= 13.7, 5.9$ Hz).

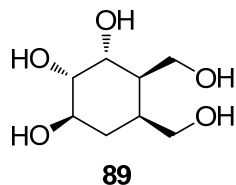
¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): δ (ppm) = 74.23, 67.85, 65.37, 559.21, 58.47, 41.77, 34.67, 31.45.



(1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (88): 2.9 g, (9.67 mmol) (3aR,4R,5S,6R,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-tril triasetat (86) Ac₂O/AcOH (1:1) ile çözünerek H₂NSO₃H varlığında furan halkasının açılması sağlanarak % 76 verimle **88** nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek A11 ve Ek A12'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.45 (bs, 1H), 5.15 (dd, 2H, $J=11.0, 2.5$ Hz), 4.14 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 2x3H), 1.92 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.89 (2C), 170.36, 170.08 (2C), 69.42, 68.41, 67.35, 64.02, 62.27, 53.69, 36.63, 28.08, 21.25, 21.18, 21.13, 21.05, 20.99.



(1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol (89): 1.5 g, (3.73 mmol) (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (88) MeOH içinde çözünüp NH_3 gazı verilerek % 80 verimle **89** nolu bileşik elde edildi. $^1\text{H NMR}$ ve $^{13}\text{C NMR}$ spektrumları sırasıyla Ek A13 ve Ek A14'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) = 4.54(bs, 5x(-OH)), 3.86(bs, 2H), 3.73(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.50(dd, 1H, $J= 10.8, 9.0$ Hz), 2.19(bs, 1H), 2.09(bs, 1H), 1.70(m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D_2O): δ (ppm) = 71.7, 69.8, 67.4, 60.6(2C), 40.8, 33.8, 28.5.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

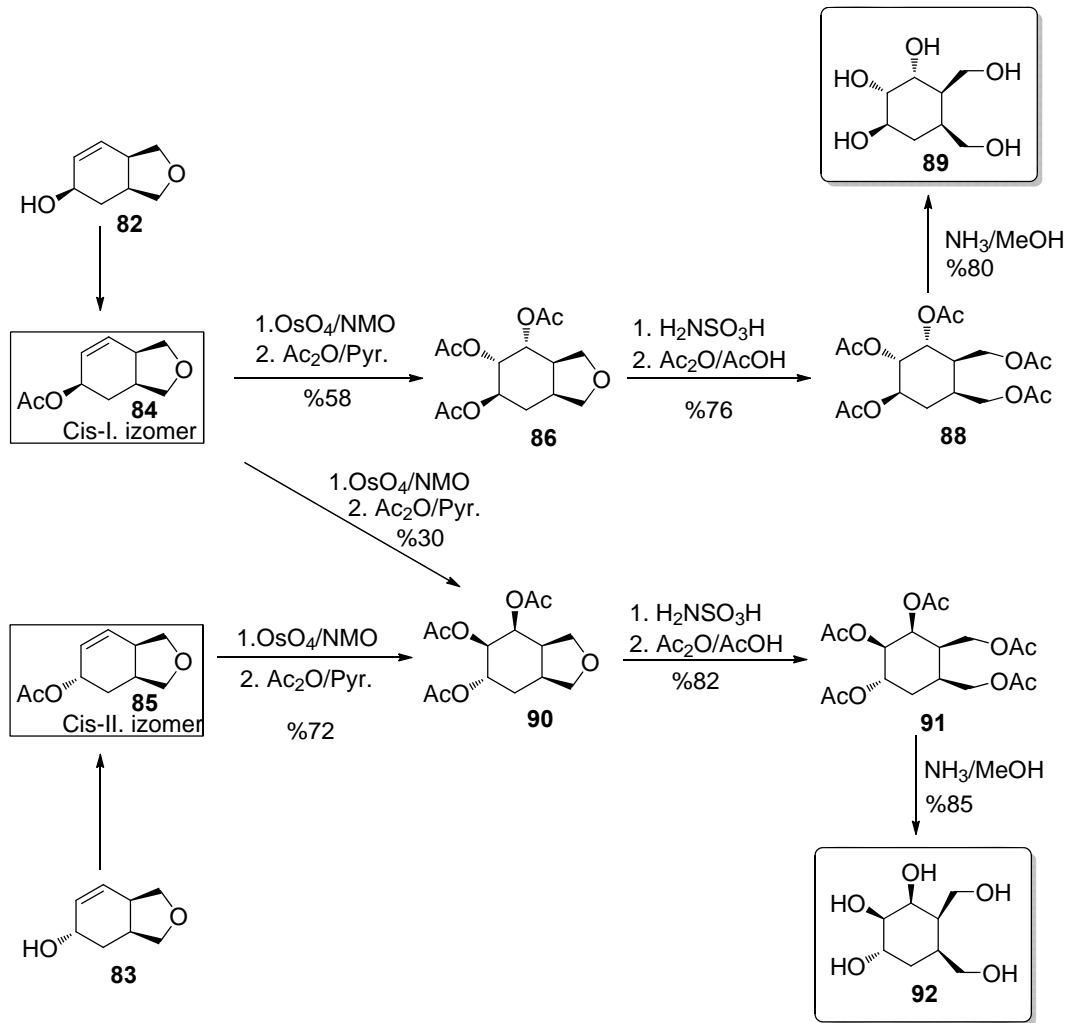
Hidroizo-benzofuran **81** molekülüne singlet oksijen reaksiyonu uygulanmasıyla n-tipi singlet reaksiyonu gerçekleşmiştir. Oluşan ürünlerin kolay bozulabilir olduğundan direk dimetilsülfür ile indirgenmesi sağlanarak hidroksil ürünleri elde edilmiştir. **82** ve **83** nolu bileşiklerin ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumu (Ek A1, A2, A3 ve A4'de) verilmiştir. ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde 5.60-6.00 ppm arasında görülen AB sistemleri moleküldeki çift bağa ait spesifik pikleri göstermektedir. **82** nolu bileşikteki proton yarılmaları dddd verirken **83** nolu bileşikte multipler vermiştir. ¹³C-NMR spektrumları karşılaştırıldığında her iki bileşiğin 8 adet karbon piki olması ve 125-135 ppm arasında alken bağına bağlı iki karbon pikinin olması bileşiklerin izomer olduğu ve yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Takiben hidroksil gruplarının asetatlanarak korunması sağlanarak **84** ve **85** nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında 2 ppm civarında -CH₃ bir metil pikinin olması yapıyı daha da netleştirmiştir.

84 nolu izomerin yapısındaki çift bağın yükseltgenmesi, asetatlandırılması ve son olarak furan halkasının sülfamik asit varlığında açılması sağlanarak **88** nolu pentasetat ürünü elde edilmiştir. Bu bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Ek A11) 1.90-2.20 ppm arasında -CH₃ metil pikinin beş adet olması molekül için oldukça karakteristiktir. ¹³C-NMR spektrumunda 20 ppm civarında 5 adet metil grubuna ait karbon piki olması ve 170 ppm civarında 5 adet karbonil grubuna ait pik olması yapı için oldukça karakteristiktir. **88** nolu pentaasetat bileşiğin asetat gruplarının uzaklaştırılmasıyla elde edilen 10 nolu pentol bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 8 adet karbon pikinin gözlenmesi yapıyla uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın diğer kısmı da **85** nolu izomer bileşiğinden benzer çalışma yöntemi kullanarak 8 nolu pentolün sentezidir. Elde edilen pentolün ¹³C-NMR spektrumunda 8 adet karbon pikinin gözlenmesi yapıyı desteklemektedir.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada farklı sikloheksanoid bileşiklerini sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bunun içinde hidroizo-benzofuran çıkış bileşiği kullanılarak farklı strateji kullanılarak hedef ürünlerinin sentezi gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. Hidroizo-benzofuran çıkış bileşiği singlet reaksiyonuna tabi tutularak reaksiyonun n tipi olarak gerçekleştiği ve iki izomer olan peroksi ürünlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Bu ürünlerin oldukça bozunduğu anlaşılması üzerine direk olarak metil sülfür ile indirgenmesi sağlanarak **82** ve **83** nolu hidroksil grubu içeren izomer bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşiklerin asetat grupları ile korunması sağlanarak yapı ve konfigürasyonları tayin edilmiştir. **84** ve **85** nolu asetat bileşiklerin ayrı ayrı OsO₄ ile tabi tutularak yapısında alken bağı yükseltgenmesi ve oluşan diol asetatlanmasıyla **86** ve **87** triasetat furan elde edildi. **84** nolu asetat bileşiğinin OsO₄ ile reaksiyonunda molekülün yapısından kaynaklanarak asimetrik destek sayesinde **86** nolu bileşik ana ürün ve 6 nolu bileşiğin yan izomer olarak oluştuğu ortaya çıkmıştır. **85** nolu üründe ise tek ürün olan **90** nolu triasetat furan elde edildi. **86** ve **90** nolu triasetat furanların ayrı ayrı sülfamik asit ile muamele edilmesi sonucunda furan halkasının açılması sağlanarak pentaasetat ürünleri (**88** ve **91**) elde edildi. Pentaasetat gruplarının metanol içerisinde çözünüp NH_{3(g)} ile geçirilmesiyle asetat grupları uzaklaştırılarak pentol ürünleri (**89** ve **92**) elde edilerek farklı karbaşeker türevleri başarılı bir şekilde sentezlendi.



Şekil 6.1. Sikloheksanoid bileşiklerinin yeni bir yöntem ile sentezlenmesi

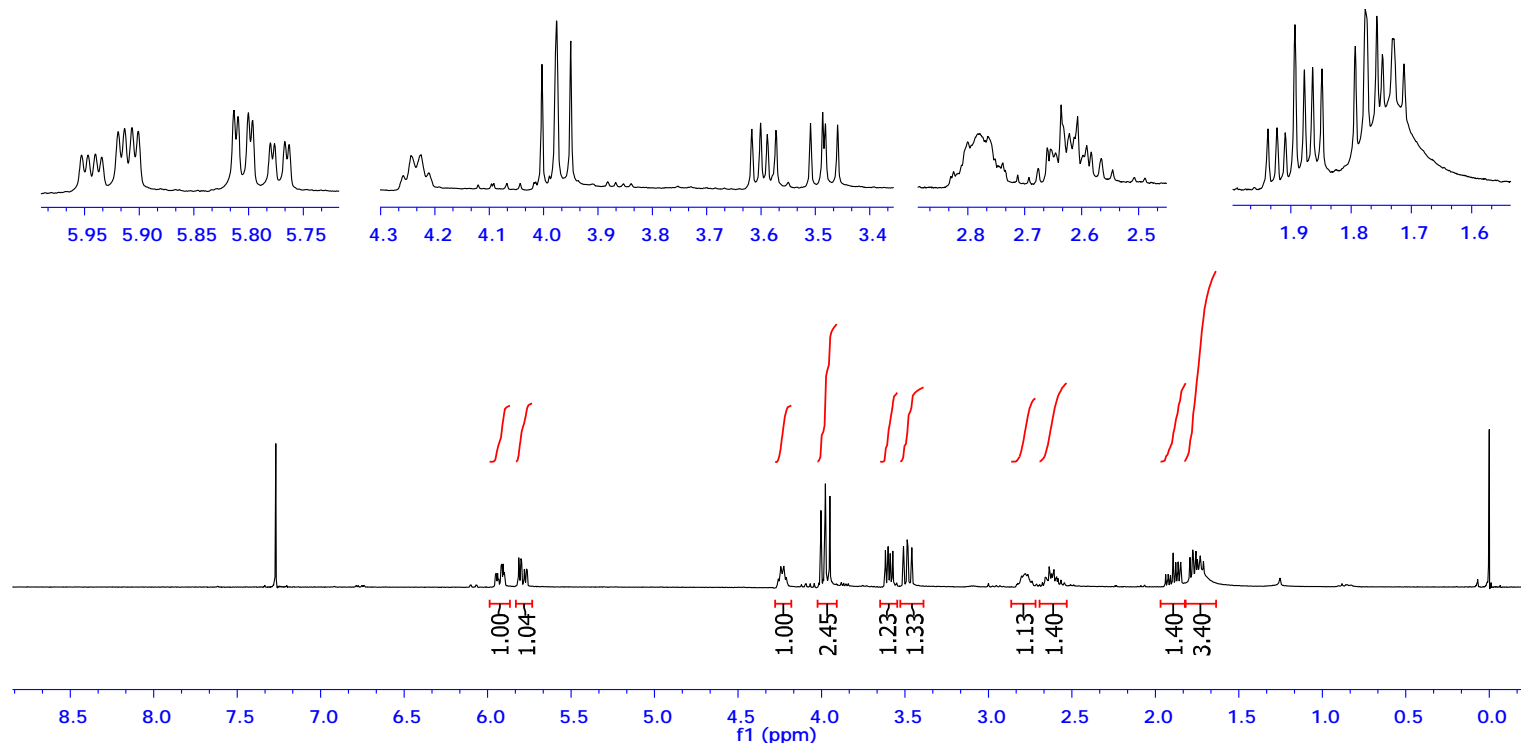
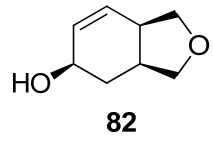
KAYNAKLAR

- [1] Baran, A., Tübitak Projesi (No.109T817), Biyolojik Açıdan Önemli Olabilecek Bazı Yeni Sikloheksitol, Halojenokonduritol ve Karbon Şekerlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, 2012.
- [2] Gültekin, M. S., Çelik, M., Kurt, E., Tanyeli, C., Balcı, M., Resolotion of (+)-anti-2,3-dioxabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5-ol via *Candida cyclindracea lipase*: Synthesis of (-)- and (+)-proto-quercitol. *Tetrahedron:Asymmetry*. 15. 453., 2004.
- [3] Hudlicky, T., Luna, H., Price, J. D., Rulin, F., Microbial oxidation of Chloroaromatics in the Enantiodivergent Synthesis of pyrrolizidine Alkaloids: Trihydroxyheliotridanes. *J. Org. Chem.* 55, 4683, 1990.
- [4] Özsoy,Ş, Bazı Siklitollerin Asimetrik Sentezi , Yüksek Lisans Tezi , Atatürk Üniversitesi , Erzurum, 269307, 2010.
- [5] Yang, C. Y., Chen, M. C., Peter, C., Chemistry of Benzene-Anthracene Cyclodimers. *J.Am.Chem.Soc.* 106, 7310., 1984.
- [6] Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C., 2007. Synthesis and Conformational and Biological Aspects of Carbasugars. *Plumet J. Chem. Reviews.* 107. 1919.
- [7] Seçen, H., Gültekin, M. S., Sütbeyaz, Y., Balcı, M., A Short and Convenient Synthesis of Toxocarol via 1,3-Cyclohexadiene (A Naturally Occurring Compound). *Tr. J.Chem.* 17. 108. ,1993.
- [8] Sothheswaran, S., Kenchington, W., Hemolysis test for saponins: A caution. *J.Chem. Edu.* 66. 1058. 1989.
- [9] McCasland, G. E., Furuta,S., Durham, L. J., *J. Org. Chem.*, 33, 2835.,1968.
- [10] Arjona, O., Gomez, A. M., Lopez, J. C., Plumet, J., *Chem. Rev.*, 107, 1919-2036, 2007.
- [11] Altun ,Y., Addition of Carbonyl Compounds to The Cyclic Olefins: Synthesis of Cyclitols,.Yüksek Lisans Tezi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 238716, 2008.
- [12] Çambul, S. Stereospesifik Bir Yöntemle Sikloheksitol Sentezi,.Yüksek Lisans Tezi, Sakarya, 2011.

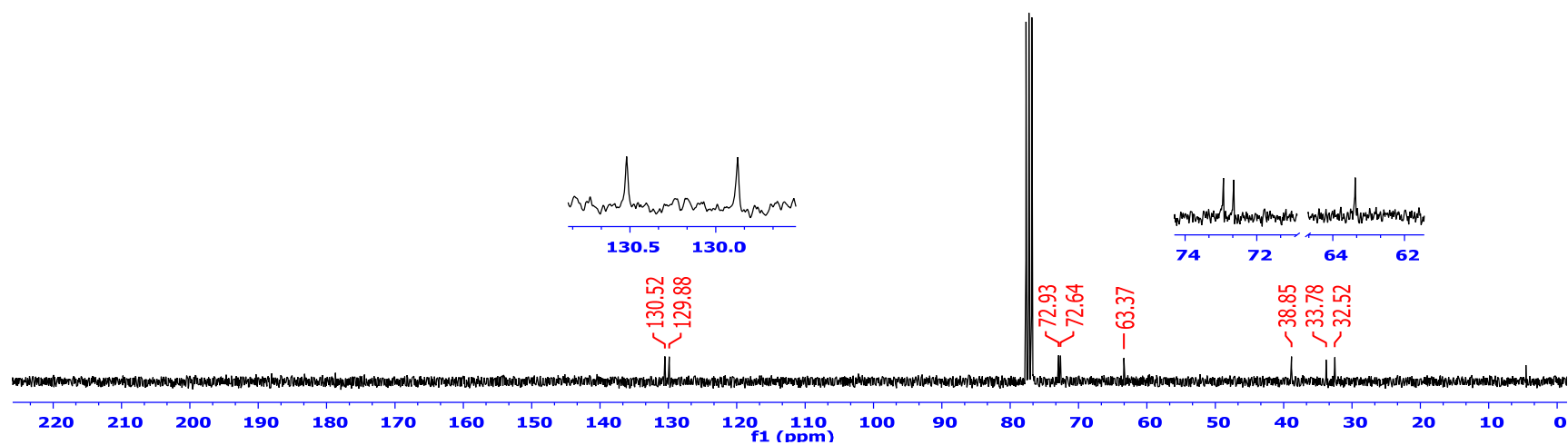
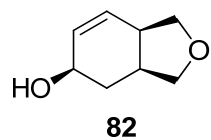
- [13] Suami, T. *Top. Curr. Chem.*, 154, 256 and references cited therein., 1990.
- [14] Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schonberg, G. *Biotech. and Bioeng.*, 15, 1075, 1973.
- [15] Gümüş, A., Stereoselective Synthesis Of Cyclopentanoids And Cyclitol Derivatives Originated From Polychlorinated Norbornene Systems , Doktora Tezi, Ankara ,255105, 2009.
- [16] Arjona, O., Gomez, A. M., Lopez, J. C., Plumet, J., *Chem. Rev.*, 107, 1919-2036, 2007.
- [17] Suami, T., Ogawa, S., Toyokuni, T., *Chem. Lett.*, 23, 611-612, 1983.
- [18] Kitaoka, M. Ogawa, S., Taniguchi, H., *Carbohydr. Res.*, 247, 355-359, 1993.
- [19] a) Smissman, E. E., Suh, J. T., Oxman, M.; Daniels, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 1040-1041. b) Hudlicky, T., Enwistle, D. A., Pitzer, K. K., Thorpe, A., *J. Chem. Rev.*, 96, 1195-1220, 1996.
- [20] Atsumi, S., Linuma, H., Nosaka, C., Umezawa, K., *J. Antibiot.*, 43, 1579-1585, 1990.
- [21] Tatsuta, K., Niwata, Y., Umezawa, K., Toshima, K., Nakata, M. J., *J. Antibiot.*, 44, 456-458, 1991.
- [22] Lim, C., Baek, D. J., Kim, D., Youn, S. W., Kim, S., *Org. Lett.*, 11, 2583-2586. 2009.
- [23] Kayaardı, İ., Konduritol B'nin Nitratlı Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi , Erzurum, 284317, 2011.
- [24] Mehta, G., Ramesh, S. S. *Tetrahedron Lett.*, 42, 1987., 2001.
- [25] Suami, T., Ogawa, S., Toyokuni , Nakamoto, K., Kasahara, I., *Carbohydr. Res.*, 58, 240-244., 1977.
- [26] Doğan, Ş.D., Singlet Oksijenin Siklik Alkenlerle Oluşturduğu EN Tepkimesinde Gözlenen Regioelektivite ve EN Tepkimesinin Stereoselektif Karbaheptopironos Türevlerinin Sentezi İçin Uygulanması, Doktora Tezi, Ankara, 285622, 2010.
- [27] A Sudha, M Nagarajan - *Chem. Commun*, 925-926, 1998.
- [28] Derek R. Boyd,^a Narain D. Sharma,^a Nuria M. Llamas,^a John F. Malone,^a Colin R. O'Dowd^a and Christopher. C. R. Allen., *Org. Biomol .Chem*, 3, 1953-1963, 2005.

- [29] Angelaud, R., Landais, Y., *Tetrahedron Lett.*, 38, 8841-8844, 1997.
- [30] T. K.M. Shing and Y. Tang, J. Chem. Soc., *Chem. Commun.*, 748, 1990.
- [31] Baran, A., Aydın, G., Savran, T., Şahin, E., Balcı, M., Trisequential Photooxygenation Reaction: Application to the Synthesis of Carbasugars, *Org.Lett.*, Vol. 15, No. 17, 4350-4353, 2013.

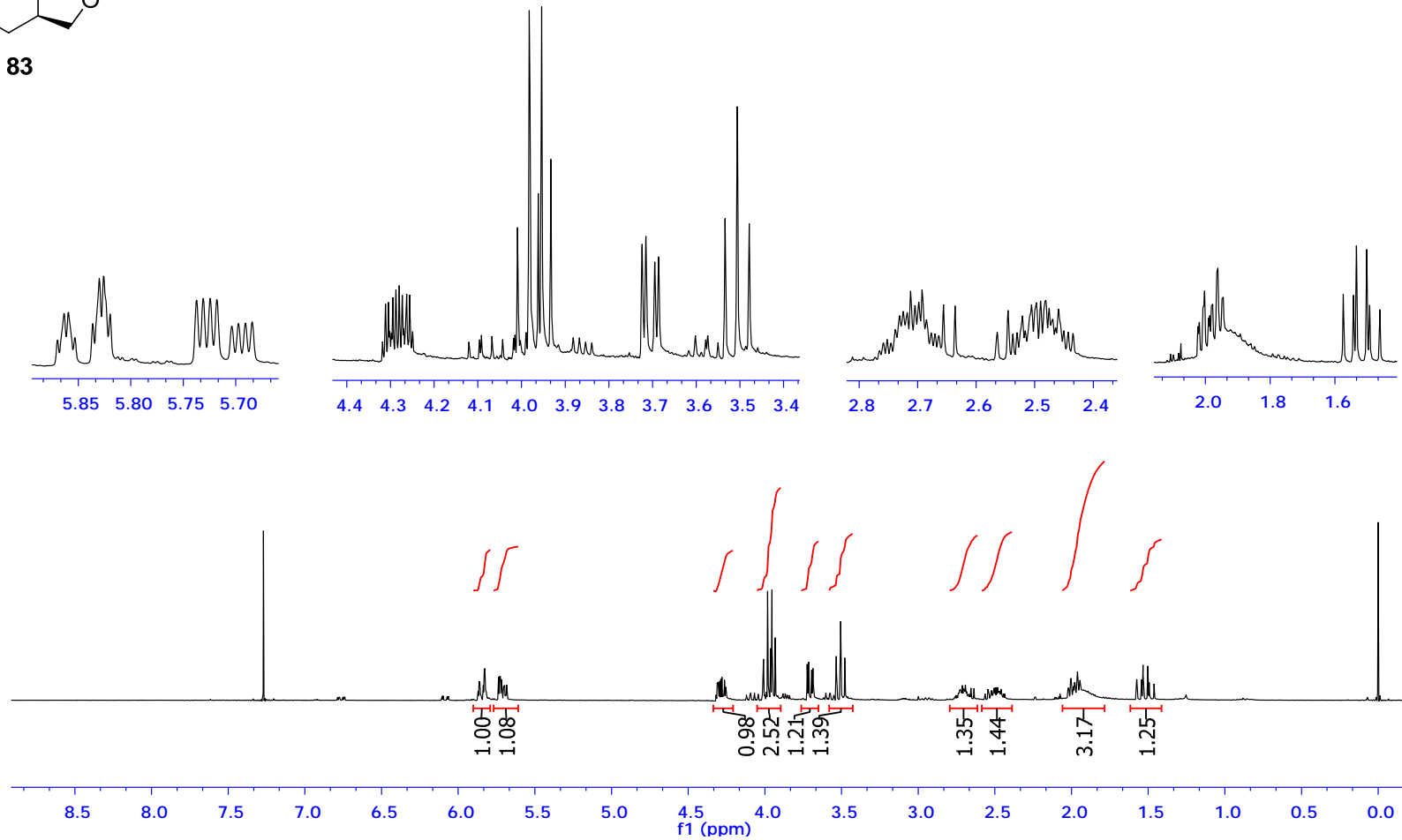
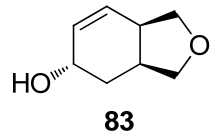
EKLER



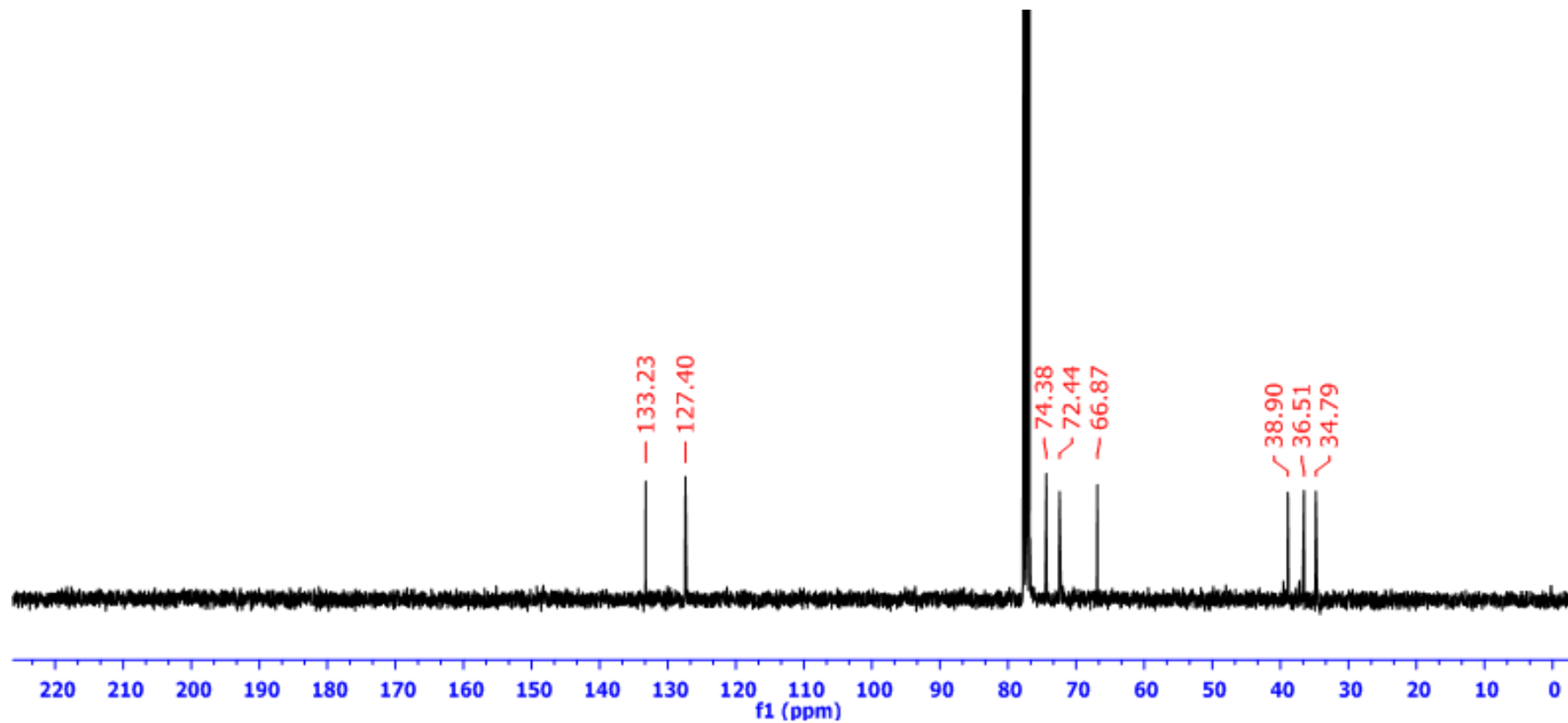
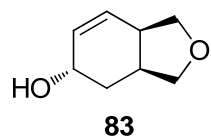
Ek A1: (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (**82**) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



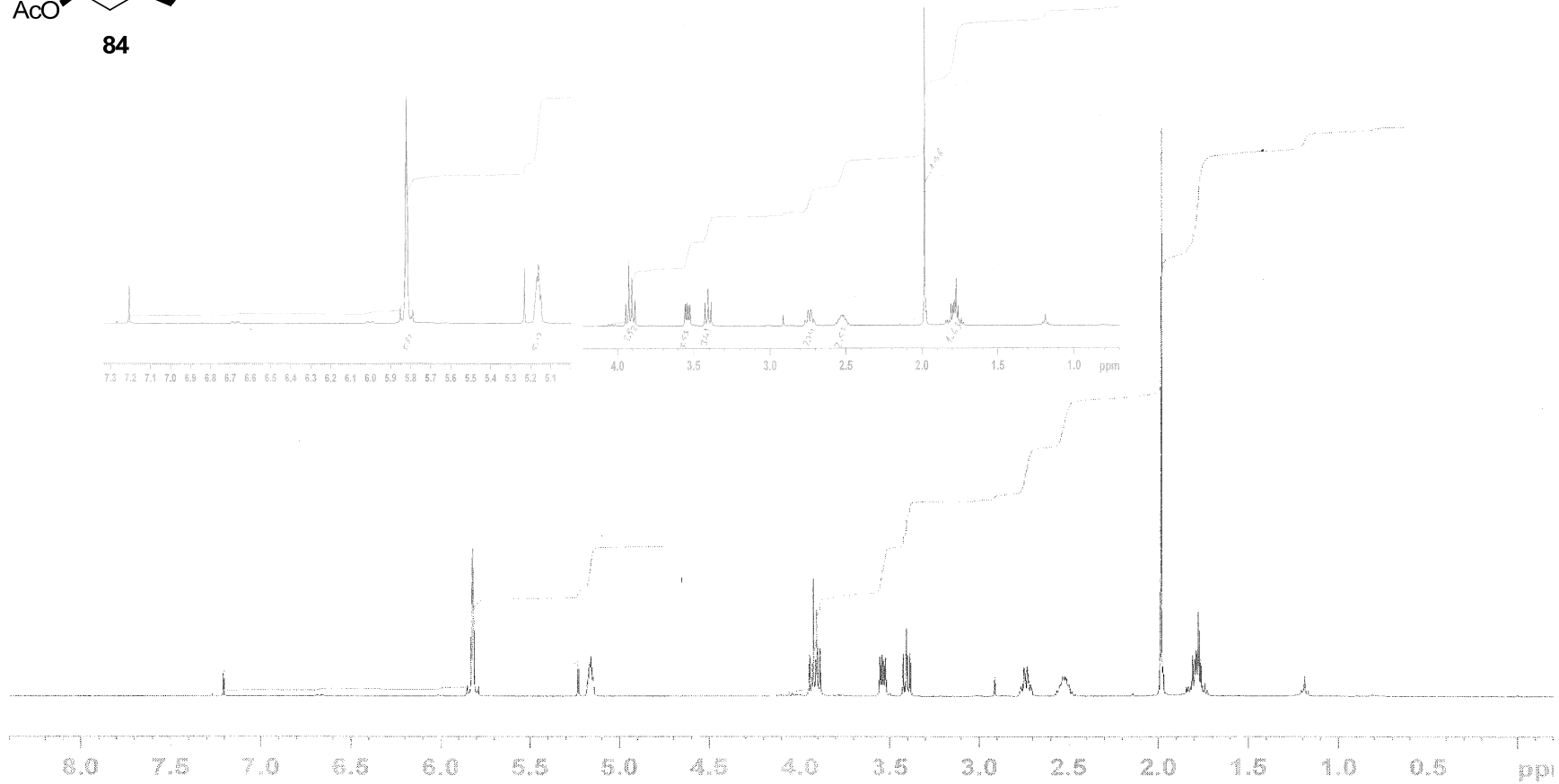
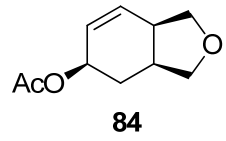
Ek A2: (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-ol (82) bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



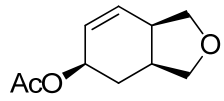
Ek A3: (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroizobenzofuran-5-ol (83) bileşinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



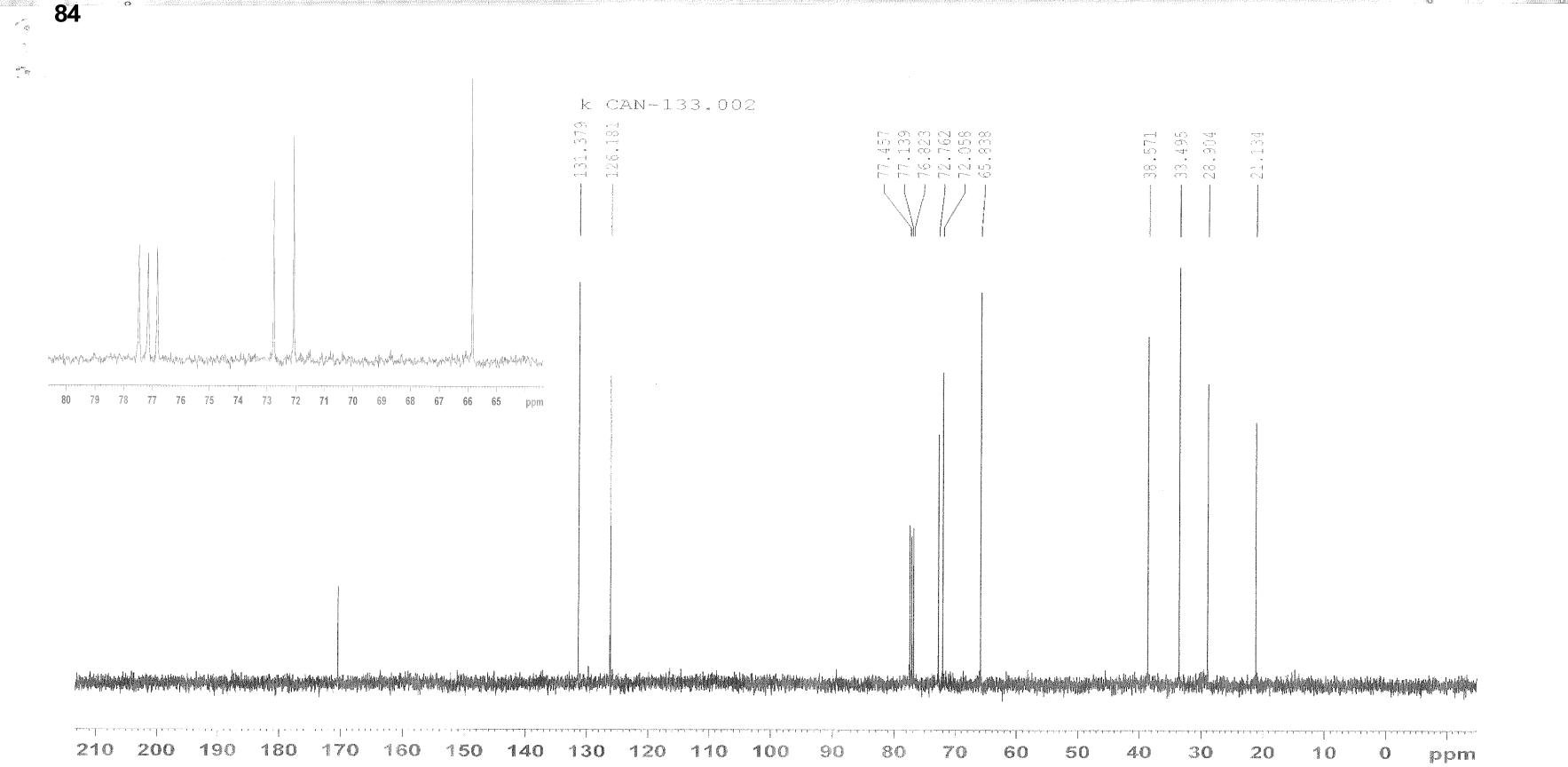
Ek A4: (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroizobenzofuran-5-ol (83) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



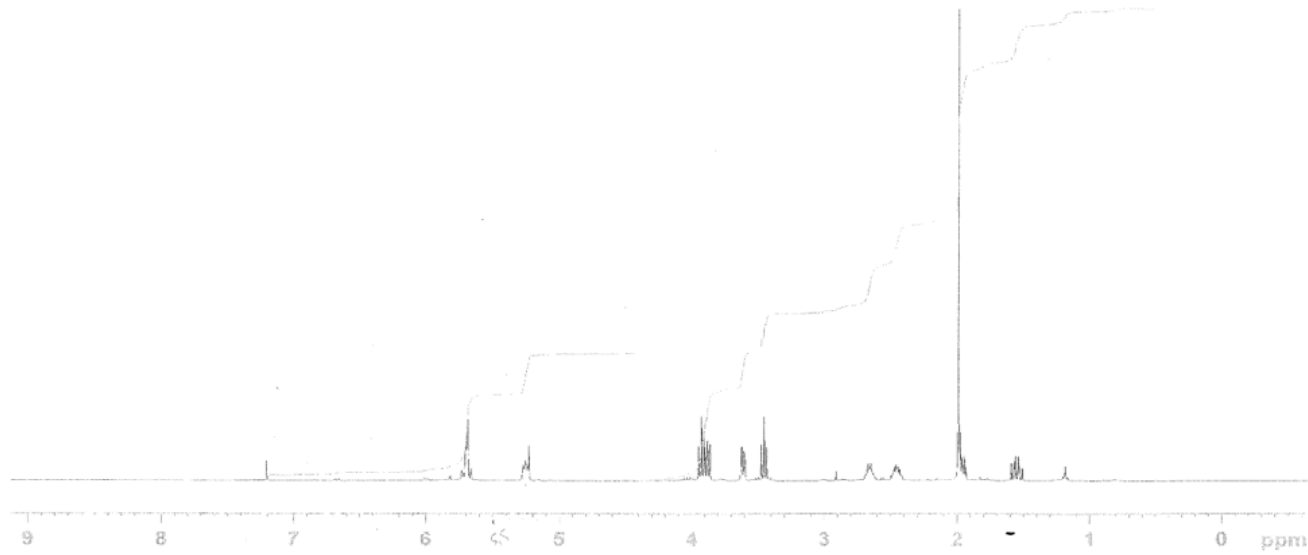
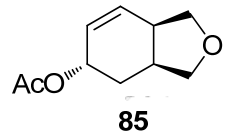
Ek A5: (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat (84) bileşinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



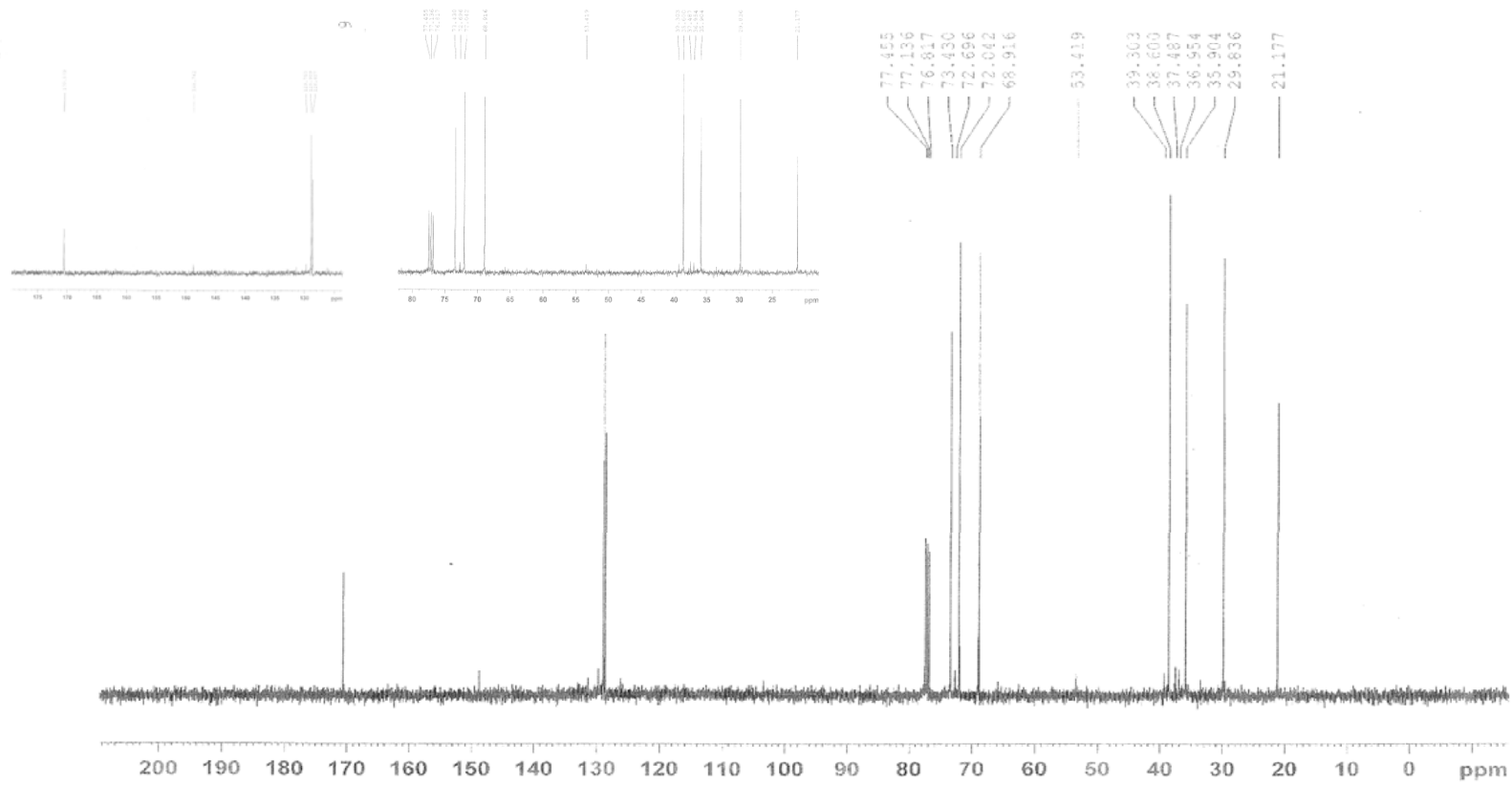
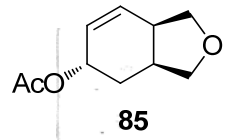
84



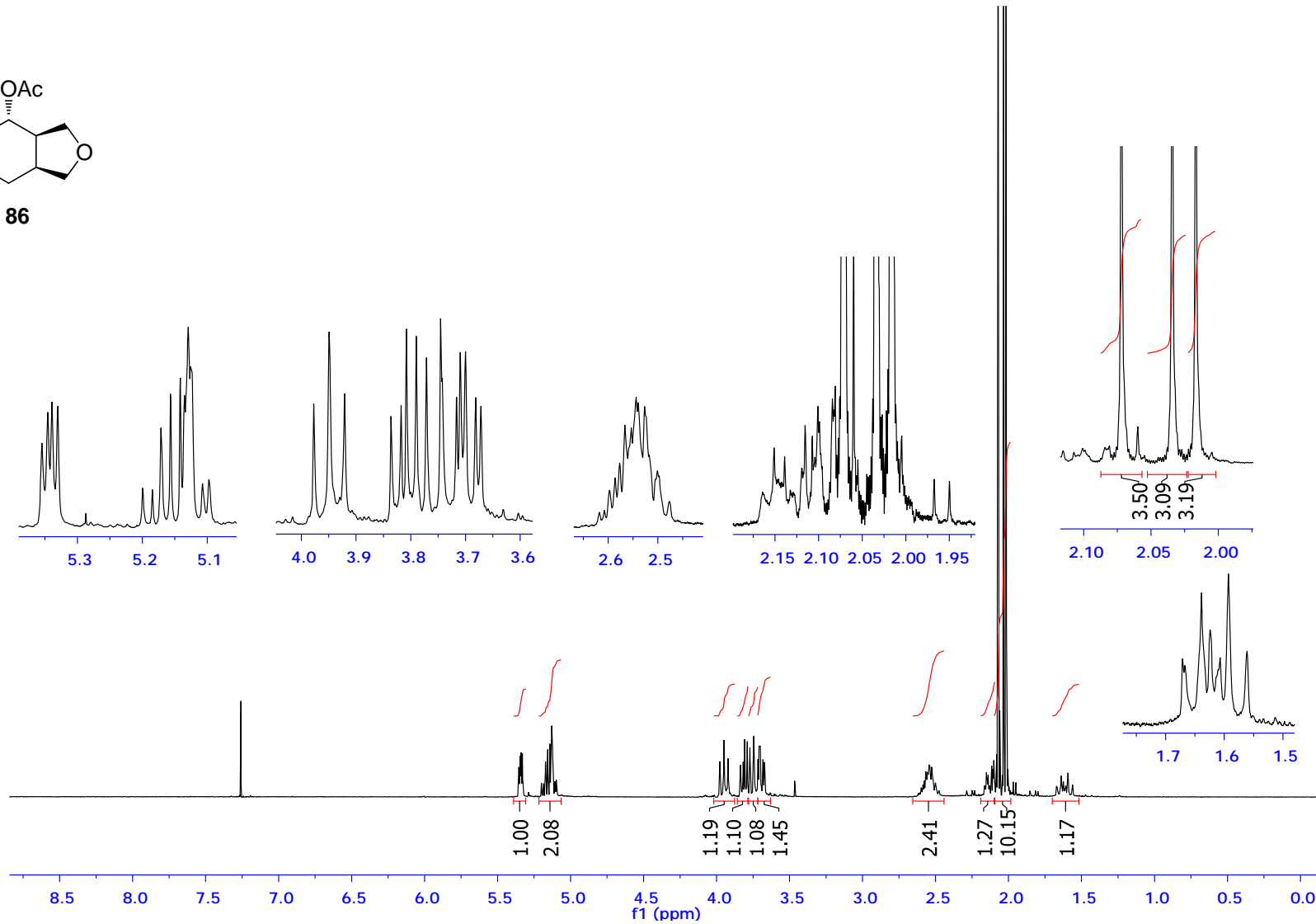
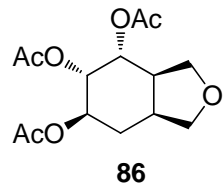
Ek A6: (3aS,5R,7aR)-1,3,3a,4,5,7a-hekzahidroizobenzofuran-5-il asetat (84) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



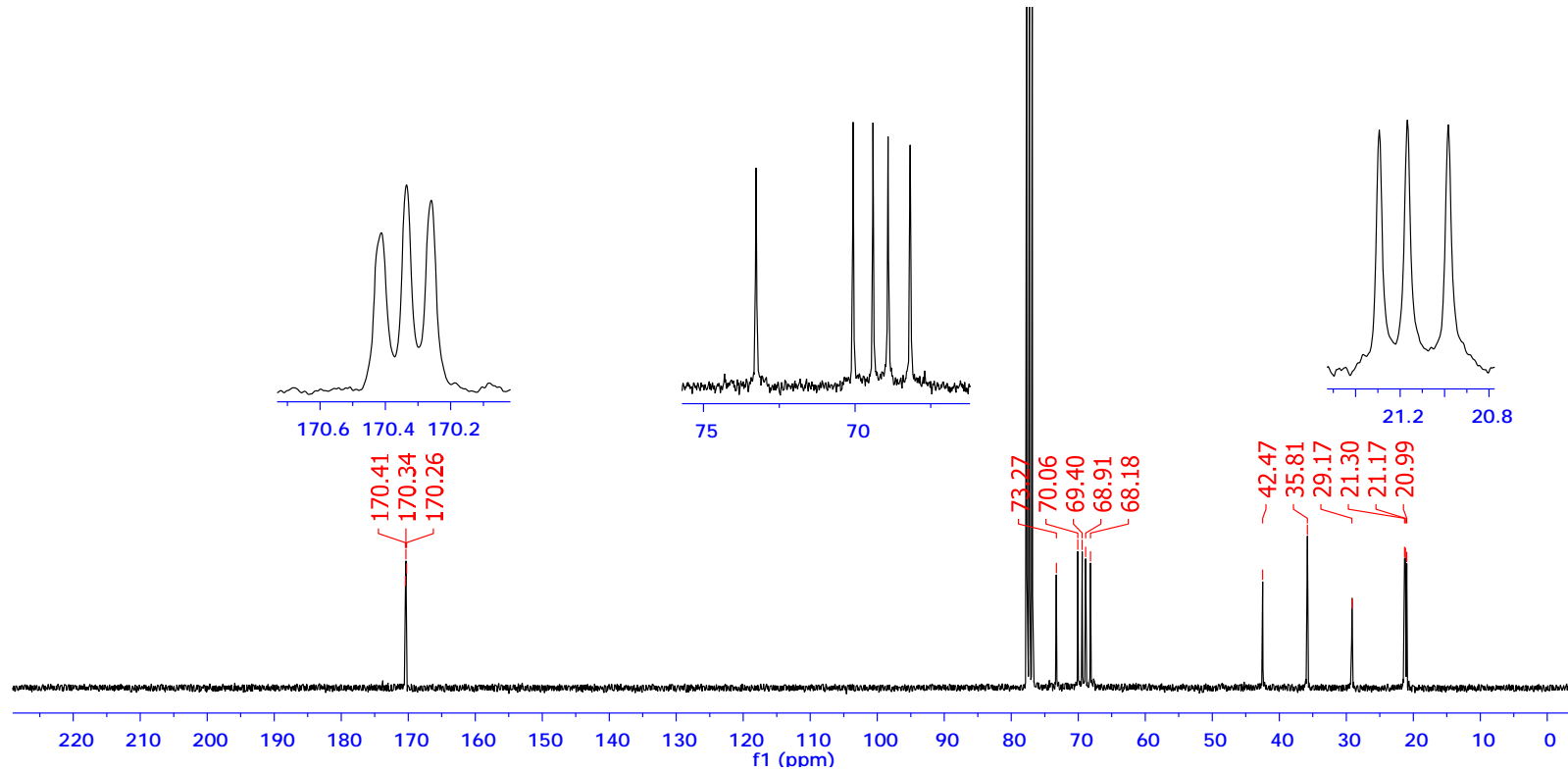
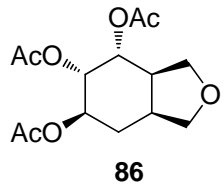
Ek A7: (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroizobenzofuran-5-il asetat (85) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



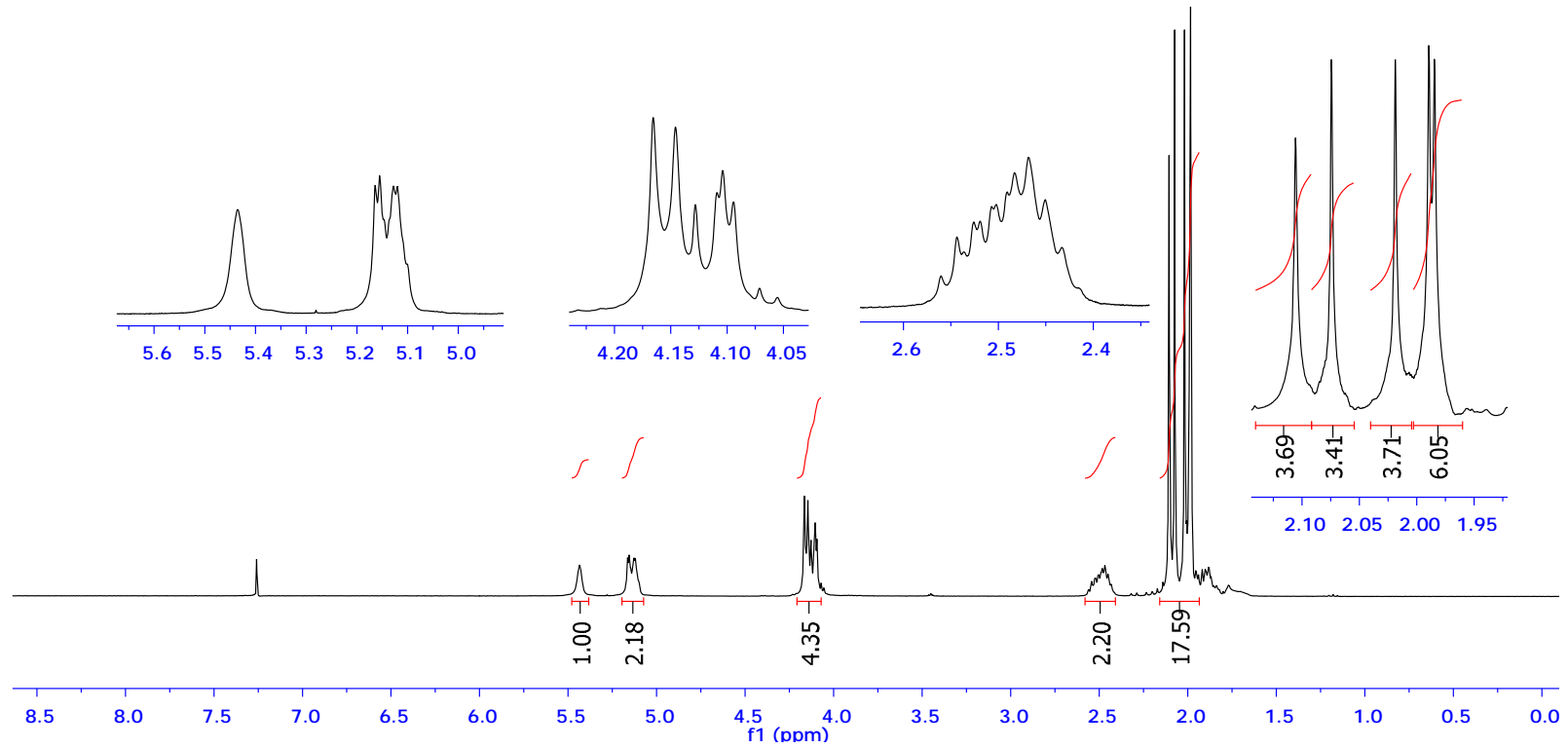
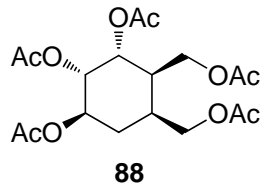
Ek A8: (3aS,5S,7aR)-1,3,3a,4,5,7a- heksahidroizobenzofuran-5-il asetat (85) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



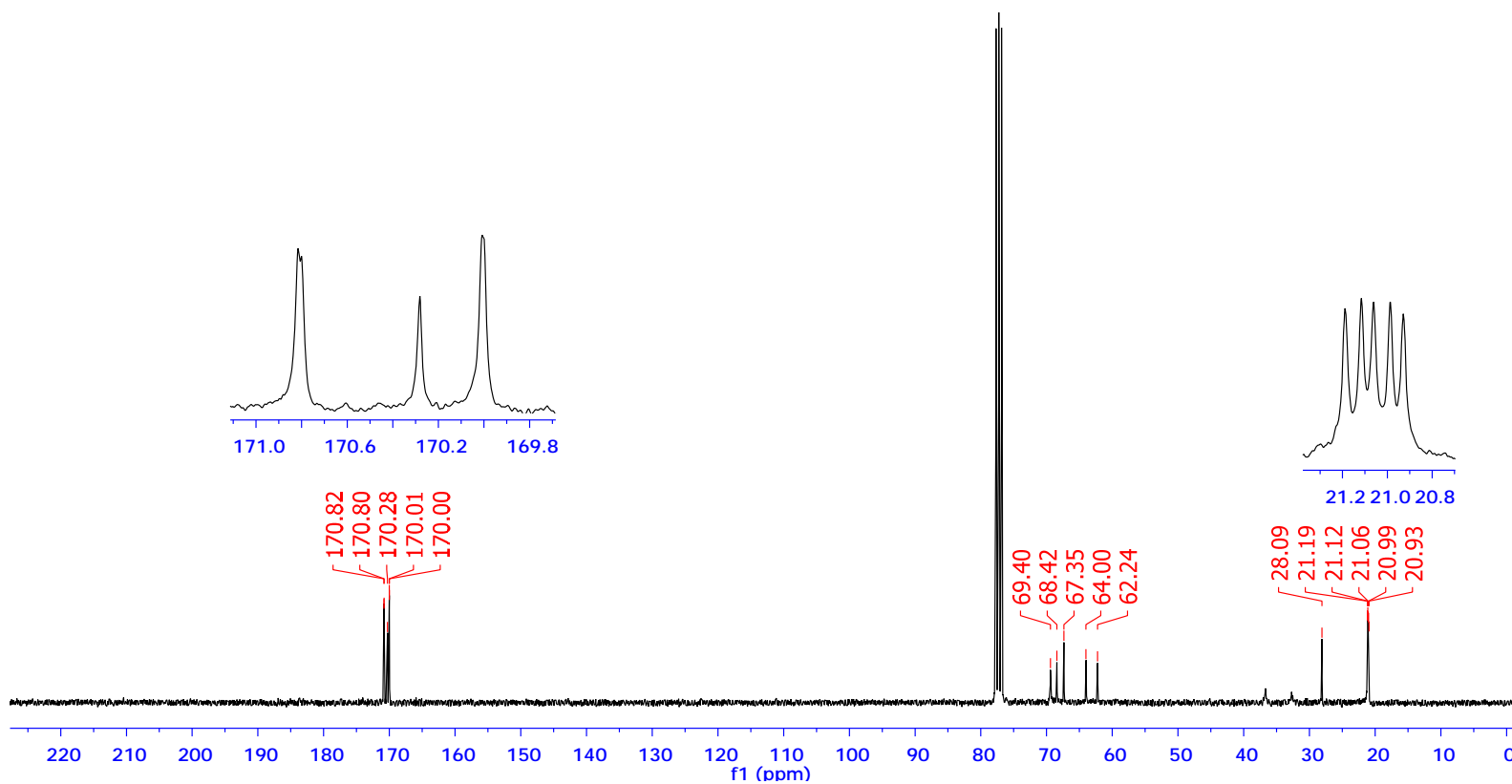
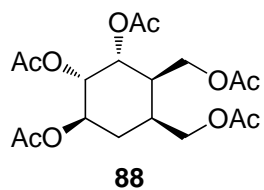
Ek A9: 5(3aR,4S,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (86) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



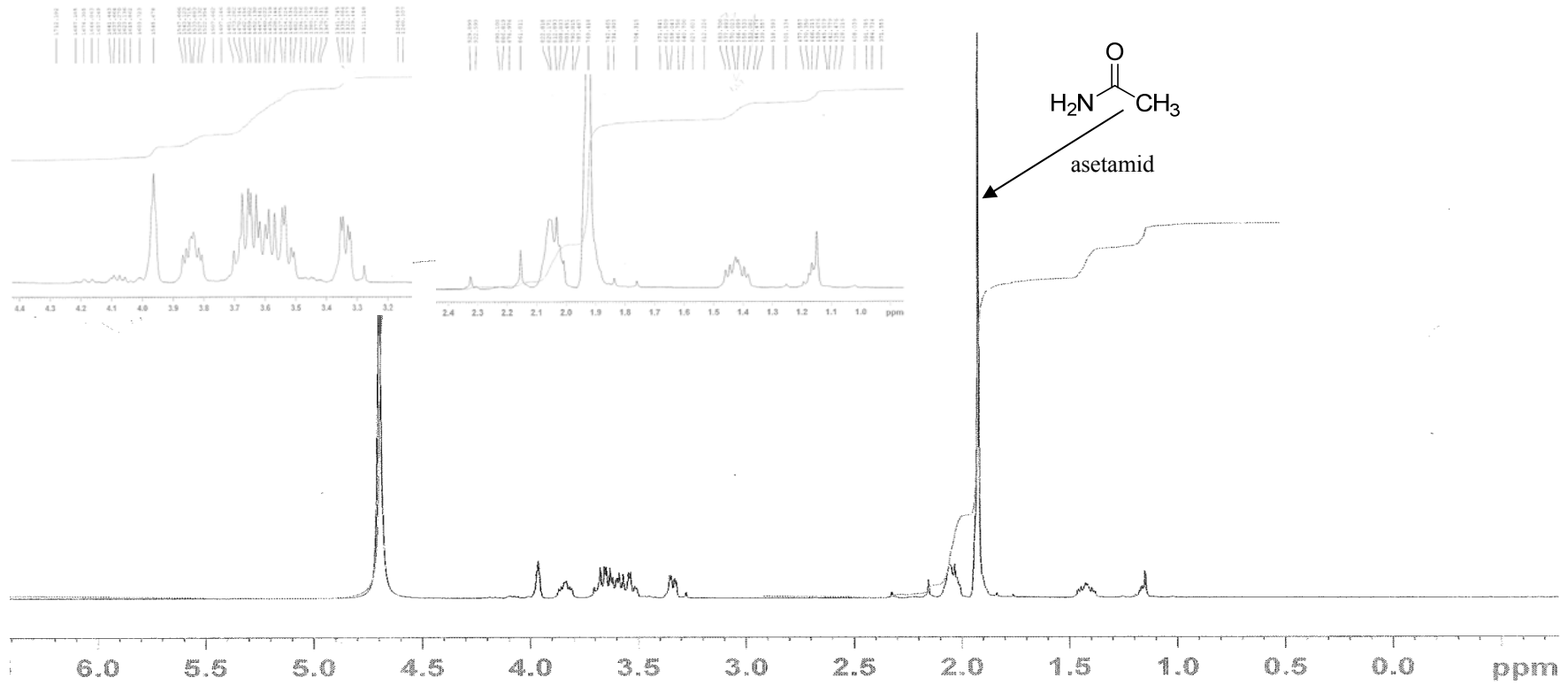
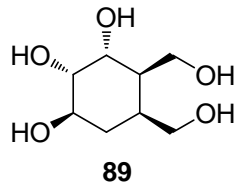
Ek A10: (3aR,4S,5R,6S,7aS)-oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (5) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



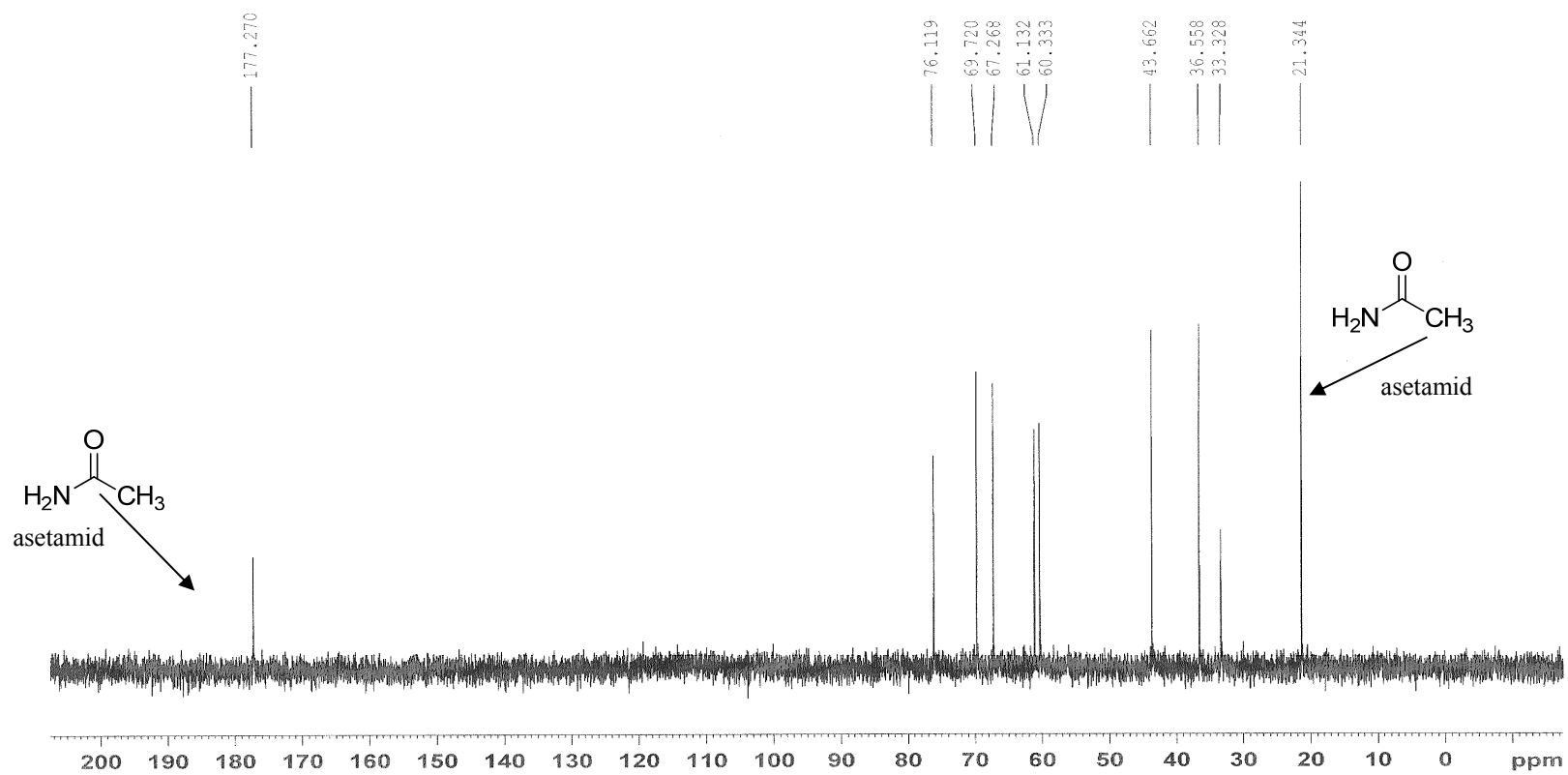
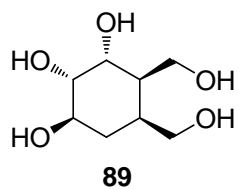
Ek A11: (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (88) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



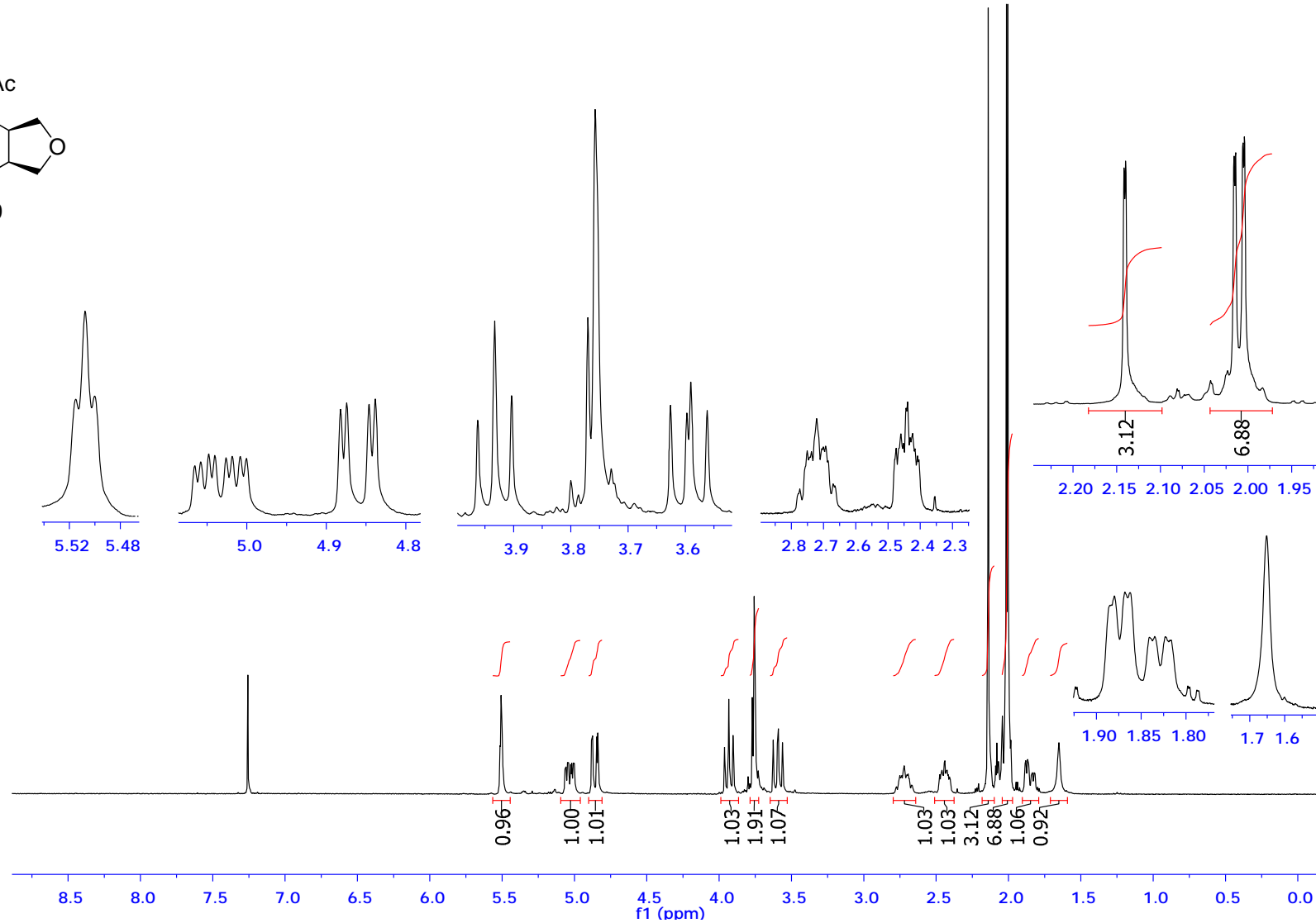
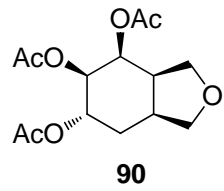
Ek A12: (1S,2R,3S,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (88) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



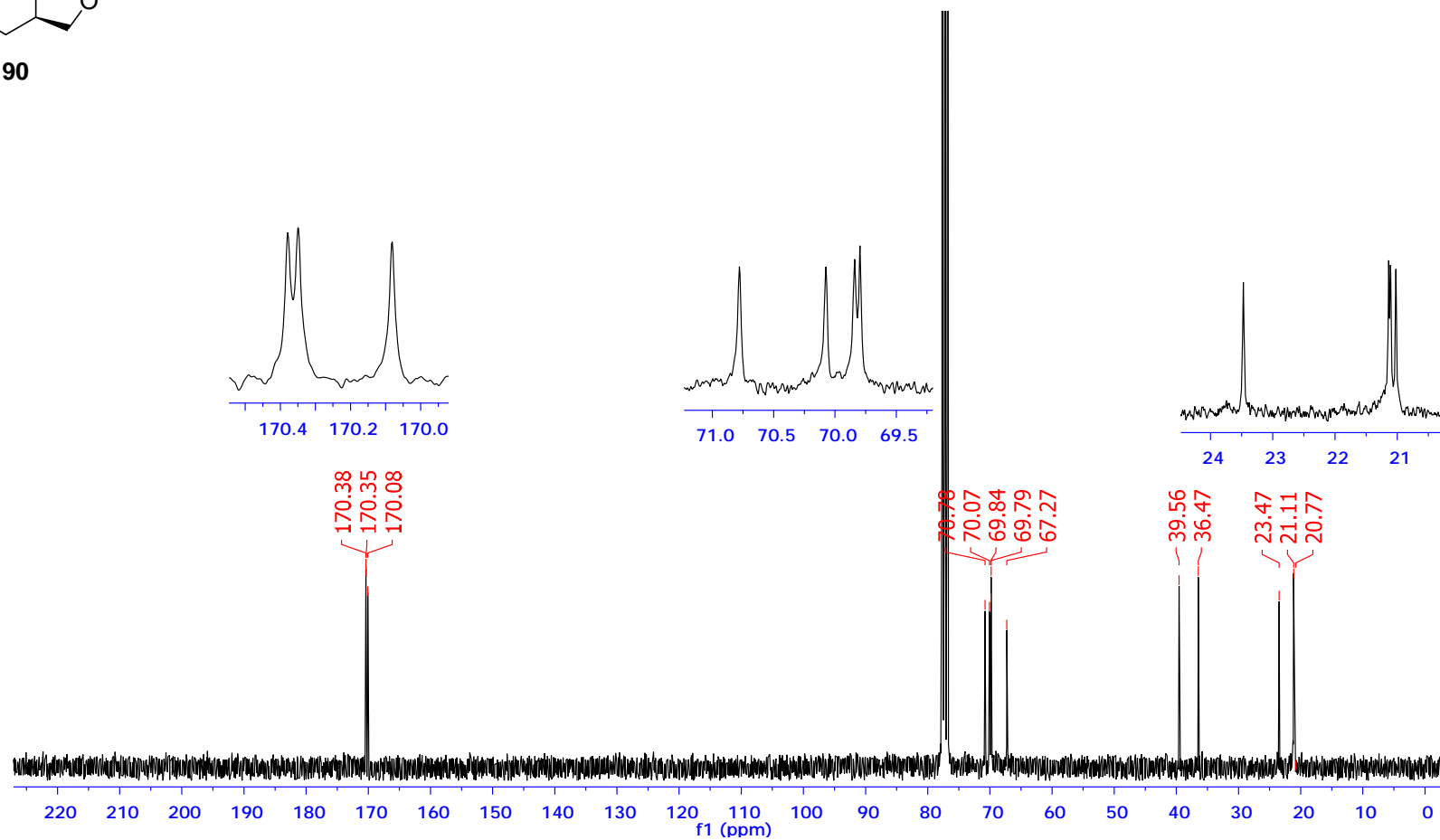
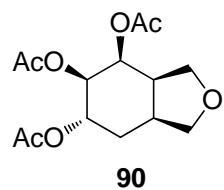
Ek A13: (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol (89) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



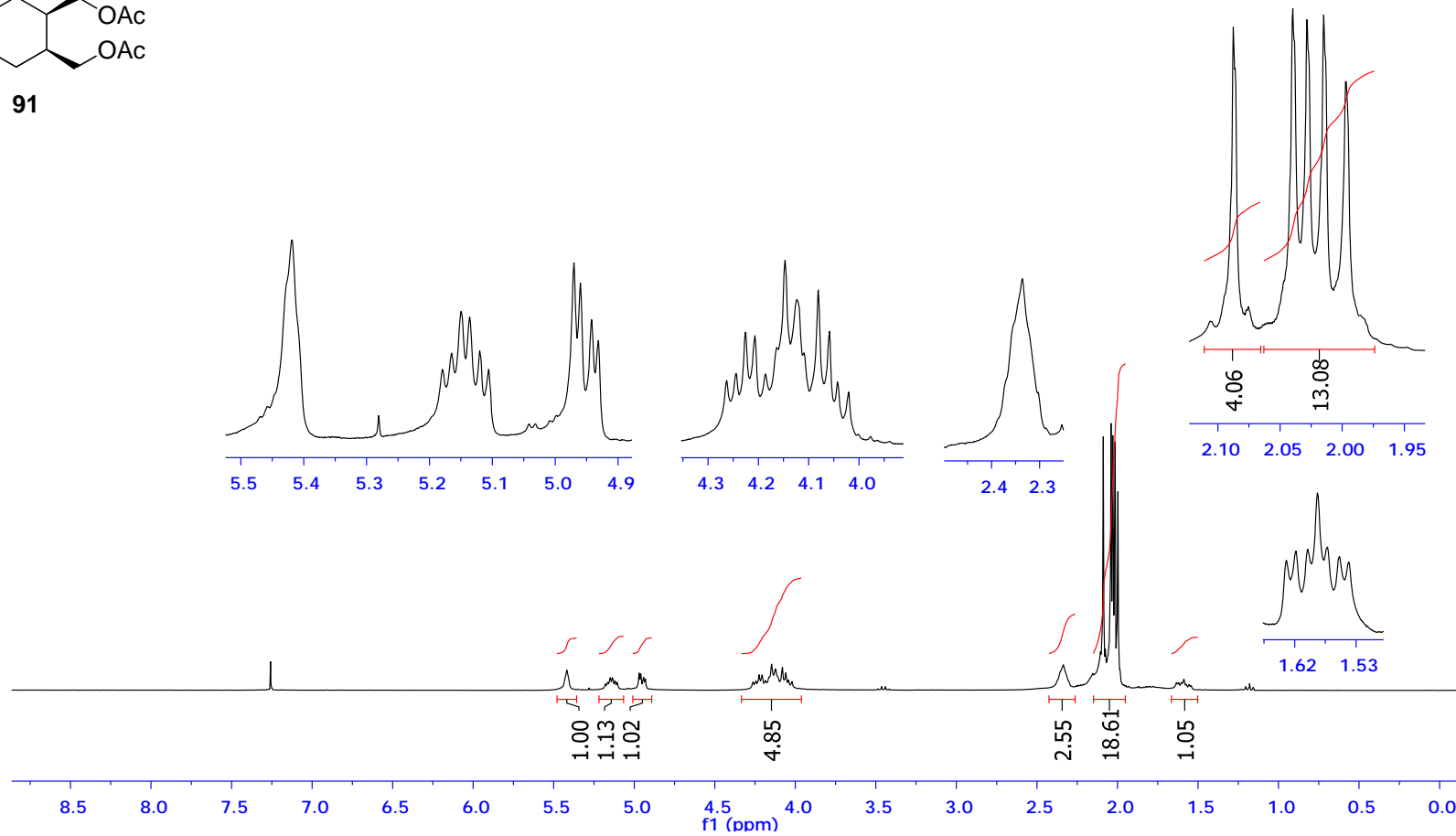
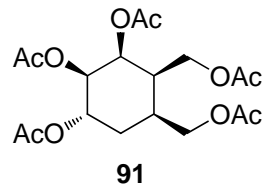
Ek A14: (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol (89) bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)



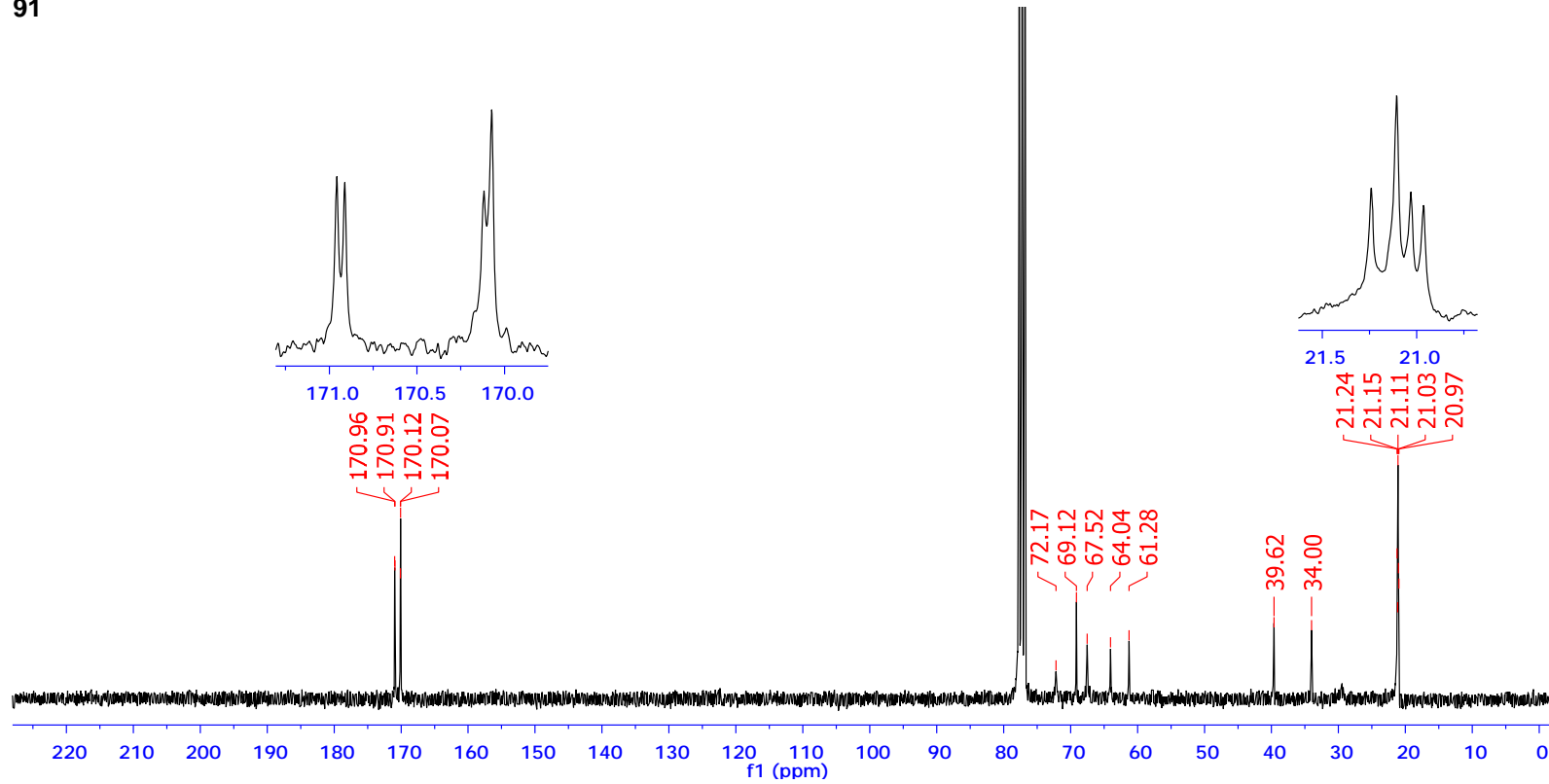
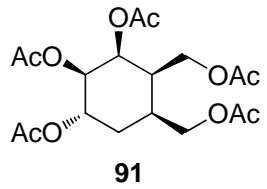
Ek A15: (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Oktahidroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (90) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



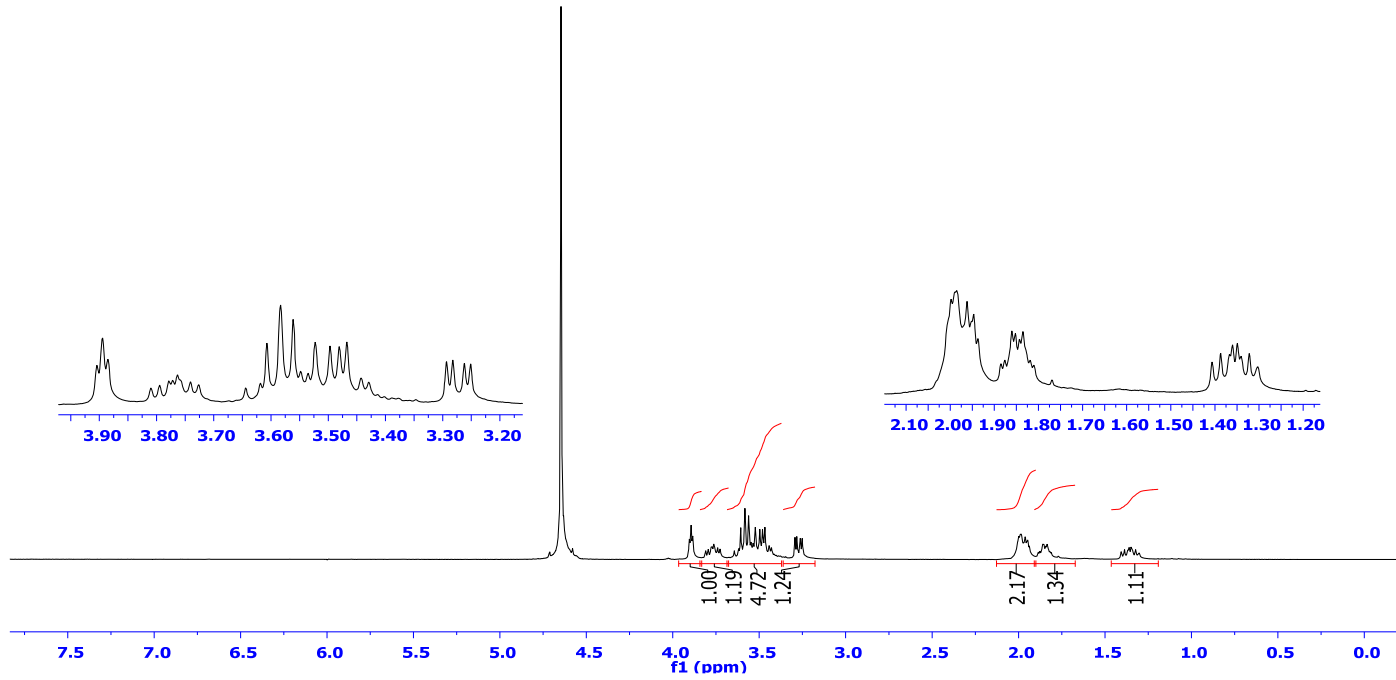
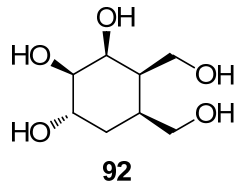
Ek A16: (3aR,4R,5S,6R,7aS)-Oktahydroizobenzofuran-4,5,6-triyl triasetat (90) bileşığının ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



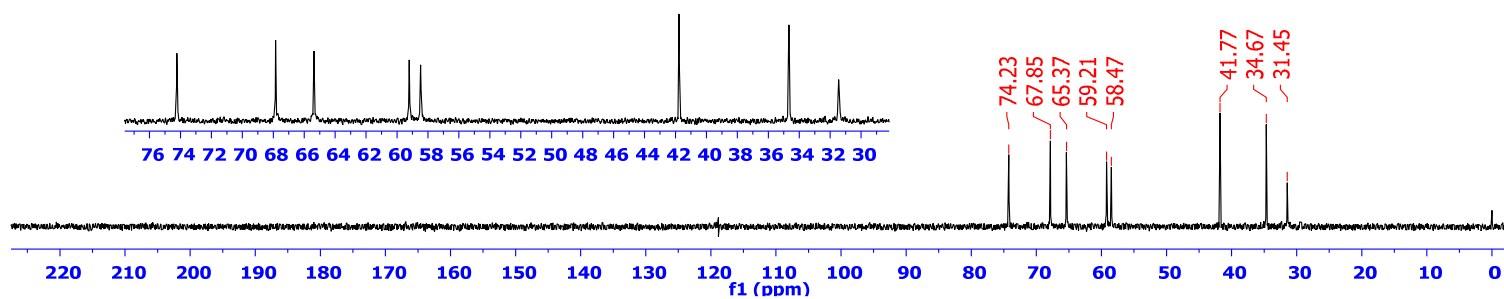
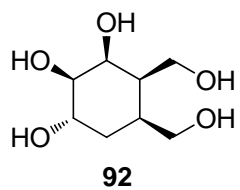
Ek A17: (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat (91) bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Ek A18: (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,3-triil triasetat (91) bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



Ek A19: (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol (92) bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O)



Ek A20: (1R,2S,3R,4R,5S)-4,5-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3-triol (92) bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O)

ÖZGEÇMİŞ

Rüchan TOPAL, Sakarya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Adapazarı'nda tamamladı. 2011 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldu, 2012 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladı. Şu anda yüksek lisans programında öğrenciliği devam etmektedir.