

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STEREOSPESİFİK BİR YÖNTEMLE
SİKLOHEKZİTOL SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sinem ÇAMBUL

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

Ağustos 2011

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STEREOSPESİFİK BİR YÖNTEMLE
SİKLOHEKZİTOL SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sinem ÇAMBUL

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 01 / 08 / 2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Arif BARAN
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr.
Mehmet NEBİOĞLU
Üye


Yrd. Doç. Dr.
Şenol BEŞOLUK
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocam sayın Doç. Dr. Arif BARAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince büyük desteğini gördüğüm ve NMR'ların alınmasında her türlü fedakarlığı gösteren Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Yine NMR'ların alınması hususunda yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Fatih SÖNMEZ, Arş. Gör. Hayriye GENÇ, Arş. Gör. Hülya DEMİRHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım boyunca ve tezin yazımı aşamasında çok değerli yardımlarını gördüğüm çalışma arkadaşlarım Serkan KARAKAYA ve Gökay AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca maddi ve manevi her türlü desteklerini gördüğüm, beni günlere getiren aileme teşekkür ederim.

Son olarak da yüksek lisansım boyunca yanlarında kaldığım, her türlü desteklerini gördüğüm KAMIŞ ailesine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
SUMMARY	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ	4
2.1. Pseudo-şekerler	4
2.2. Siklohekzanoller	6
2.3. Cis-dihidrodiol Araürününden Karbo-şeker Sentezi	13
2.4. İyodobenzenden Karbo-şeker Sentezi	14
2.5. Bishomo-İnositol Türevlerinin Sentezi	15
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD	19
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	19
3.2. Deneysel Çalışmalar	19
3.2.1. Siklohekz-4-ene-1,2-diyl dimetanol sentez yöntemi	19
3.2.2. Cis-1,2-diasetoksimetilsiklohek-4-en sentez yöntemi	20
3.2.3. ((1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosikloheksan-1,2-diyl) bis (metilen)diasetat sentez yöntemi	20

3.2.4. Siklohekza-2,4-diene-1,2-diylbis(metilen)di asetat sentez yöntemi	21
3.2.5. (1S, 4S, 7R)-2,3-dioksa-bisiklo (2.2.2)okt-5-ene-1,7-diylbis(metilen)diasetat sentez yöntemi	21
3.2.6. ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisiklohekz-3-ene-1,2-diyl)bismetilen)diasetat sentez yöntemi	21
3.2.7. [(2S,5S)-5-asetiloksi-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-sikloheks-3-en-il] metilasetat sentez yöntemi	22
3.2.8. [(1S,2S,5S,6S)-5-(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo [4.1.0.]heptan-3-yl]metil asetat sentez yöntemi	22
3.2.9. [(2S,3S,4S,5S)-3,4,5-tris(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisiklo heksil] metilasetat sentez yöntemi	23
3.2.10. (1S, 2S, 3S, 4S)-1,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan 1,2,3,4-tetraol sentez yöntemi.....	24
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	25
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.	31
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	35
EKLER	38
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ac ₂ O	: Asetik anhidrid
AcCl	: Asetil Klorür
AcOH	: Asetik Asit
br.s	: Geniş singlet
Br ₂	: Brom
BzCl	: Benzil Klorür
CN	: Siyanür
CO ₂ Me	: Metil Asetat
d	: Dublet
DBU	: 1,8-diaza-bisiklo[5.4.0]-undec-7-en
dd	: Dubletin dubleti
DDQ	: 2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
dm	: Dubletin multipleri
dt	: Dubletin tripleti
H ₂ SO ₄	: Sülfirik Asit
LiAlH ₄	: Lityum Alüminyum Hidrür
m-CPBA	: Meta Kloroperbenzoik Asit
MeOH	: Metanol
NaBH ₄	: Sodyum Bor Hidrür
NaOAc	: Sodyum Asetat
NH ₂ SO ₃ H	: Sülfamik Asit

NH ₃	: Amonyak
NMO	: N-Metil Morfolin n-Oksit
OsO ₄	: Osmiyum Tetra Oksit
Pd(OAc) ₂	: Palladyum(II) Asetat
TBAF	: Tetra- <i>n</i> -Bütilyumonyum Florid
TBDPS	: Tersiyerbütildifenilsilil
TBDPS-Cl	: Tersiyerbütildifenilsililklorür
THF	: Tetrahidrofuran
TPP	: Tetrafenilporfirin
TsCl	: Tosilklorür

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Mc Casland ve grubu tarafından sentezlenen pranozlar	2
Şekil 1.2.	Sikloheksan halkasındaki hidroksit gruplarının değiştirilmesi ile türetilen bazı izomerler	3
Şekil 2.1.	Pseudo-şeker	4
Şekil 2.2.	G. E. McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen ilk pseudo-şekerler	5
Şekil 2.3.	Pseudo şeker (4) eldesi	6
Şekil 2.4.	Doğal olarak elde edilen siklitoller	6
Şekil 2.5.	Bishimo-inositol izomerlerinin sentezinde kullanılan anahtar bileşiğin (36) sentezi	7
Şekil 2.6.	Bishimo-allo-inositol'ün (39) sentezi	8
Şekil 2.7.	Bishomo-chiro-inositol (43) sentezi	9
Şekil 2.8.	Pseudo- β -DL-glukopranoz (7) sentezi	10
Şekil 2.9.	Pseudo- α -DL-galaktopranoz (9) sentezi	10
Şekil 2.10.	Pseudo- β -DL-galaktopranoz pentaasetat (15) ve pseudo- α -DL- altropranoz pentaasetat'ın (16) sentezi	11
Şekil 2.11.	Pseudo- α -DL-manopranoz pentaasetat (27), pseudo- β -DL- altropranoz pentaasetat (28), pseudo- β -DL-manopranozun (29) sentezi	12
Şekil.2.12.	Benzen ve monosüstitüe benzenden cis-dihidrodiol araürünü ile karbo-şekerlerin sentezi	13
Şekil 2.13.	Karboşekerlerin sentezinde kullanılan cis-dihidrodiol öncü bileşikleri	14
Şekil.2.14.	İyodobenzenden karboşeker sentezi	15
Şekil 2.15.	Homoinositol türevlerinin dizaynı	16
Şekil 2.16.	57 ve 58 nolu bileşiklerin sentezi	17

Şekil 2.17. 59 ve 60 nolu bileşiklerin sentezi 18

ÖZET

Anahtar kelimeler : siklo-hekzitol, inositol, pseudo şeker, pranoz.

Siklo-hekzitol kuruluşuna sahip bir şeker molekülünün sentezi için yeni bir yöntem tanımlandı. Maleik anhidritin indirgenmesinden dihidro siklohekzen bis-dimetanol (1) hazırlandı. Dihidro siklohekzen bis-dimetanol'in (1) asetillenmesi (Ac_2O /piridin) ve çift bağın bromlanması ile yüksek verimle (4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diyl)bis(metilen) diasetat (3) sentezlendi. 2 mol HBr eliminasyonu ile siklohekza-2,4-diene-1,2-diylbis(metilen)diasetat (4) sentezlendi. 4 singlet oksijen ile 2+4 siklo katılma reaksiyonuna tabi tutuldu ve 5 nolu bileşik elde edildi, oluşan oksijen-oksijen bağlarının homolitik olarak bölünmesi (tiyoüre/MeOH) ile ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisiklohekz-3-ene-1,2-diyl)bis(metilen) diasetat (6) kantitatif olarak sentezlendi. ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisiklohekz-3-ene-1,2-diyl)bis(metilen) diasetat'ın (6) asetillenmesi (Ac_2O /piridin) ile ((1R,2S,5S)-5-asetoksi-2-hidroksi siklohekz-3-ene-1,2-diyl)bis(metilen) diasetat (7) yüksek verimle elde edildi. 7 nolu bileşikteki metilenik çift bağ MCPBA ile epoksitlenerek, ((1S,2S,3R,5S,6S)-5-asetoksi-2-hidroksi-7-okza-bisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diyl)bis(metilen) diasetat 8 sentezlendi ve epoksitin asidik ortamda açılması ve asetillenmesi ile (1S,4S,5R)-4,5-bis(asetoksimetil)-4-hidroksisiklohekzan-1,2,3-tril triasetat (9) sentezlendi. 9 nolu bileşiğin bazik ortamda ($NH_3(g)$ /MeOH) hidroliz edilmesi ile (1S,4S,6R)-1,6-bis(hidroksimetil)siklohekzan-1,2,3,4-tetraol (10) kantitatif olarak sentezlendi.

SYNTHESIS OF CYCLOHEXITOL WITH A STEREOSPECIFIC METHOD

SUMMARY

Key words : Cyclohexitol, inositol, pseudo sugar, pranose.

A new method for preparation of a sugar molecule that has cyclohexitol construction was realized. Dihydro cyclohexene bis-dimethanol (1) was prepared by reduction of maleic anhydrite. Acetylation (Ac_2O /pyridine) of dihydro cyclohexene bis-dimethanol (1) and bromonation of double bond gave (4,5-dibromocyclohexane-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (3) with high yield. By elimination of 2 mol HBr cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate (4) was synthesized. Cyclohexa-2,4-diene-1,2-diylbis(methylene) diacetate was subjected to 2+4 cycloaddition reaction 5 with singled oxygen and by homolitic cleavage of resultant oxgen-oxgen bonds (tiyoüre/MeOH) and ((1R,2S,5S)-2,5-dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (6) was synthesized quantitatively.

Acetilation of ((1R,2S,5S)-2,5-dihydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (6) (Ac_2O /pirydine) gave ((1R,2S,5S)-5-acetoxy-2-hydroxycyclohex-3-ene-1,2-diyl)bis(methylene) diacetate (7) with high yield. Methylenic double bond of compound 7 was epoxidized by MCPBA to give ((1S,2S,3R,5S,6S)-5-acetoxy-2-hydroxy-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptane-2,3-diyl)bis(methylene) diacetate (8) and by opening and acetilatón of epoxide in acidic medium (1S,4S,5R)-4,5-bis(acetoxymethyl)-4-hydroxycyclohexane-1,2,3-triyl triacetate (9) was sythesized. By hydrolization ($\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$) of compound 9 in basic medium (1S,4S,6R)-1,6-bis(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetraol (10) synthesized quantitatively.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

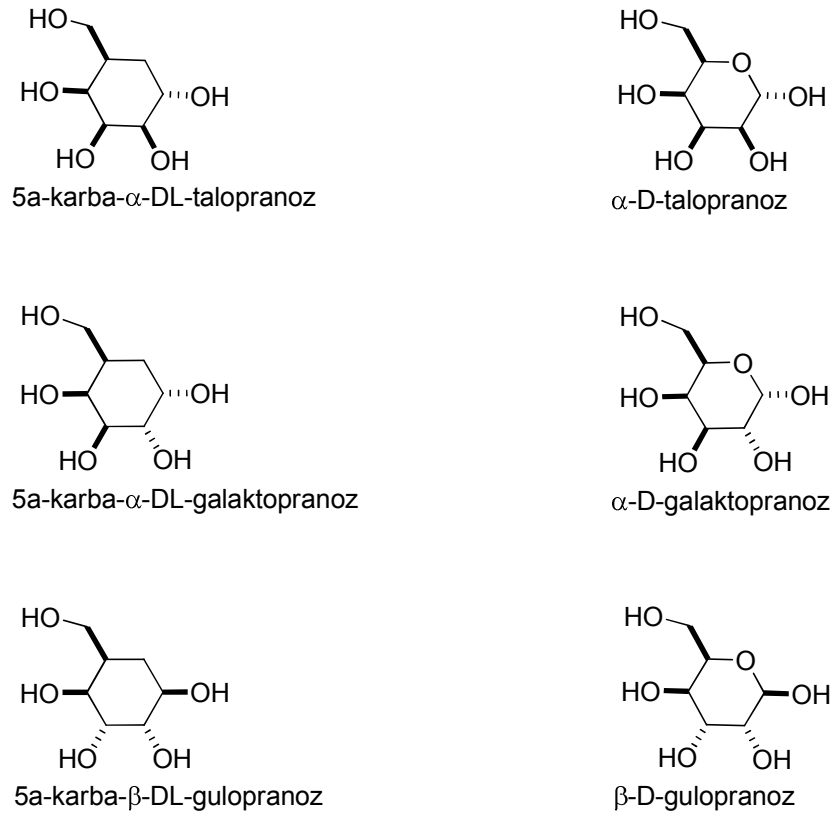
Karbohidrat kimyası organik, farmakolojik ve tıbbi kimyayla yakından bağlantılı, çok yönlü bir disiplini teşkil eder [1]. Karbohidratlar önemli biyomoleküllerdir ki onların rolü sadece enerji depolamakla sınırlı değildir. Karbohidratlar glikoproteinlerin, glikolipitlerin ve diğer konjuge bileşiklerin bileşenleridir. Bu nedenle karbohidratlar sinyal taşıma, hücre-hücre iletişimi, moleküler ve hücresele hedefleme gibi çeşitli proseslerin anahtar molekülleridir [2]. Karbohidratlar kanın pıhtılaşmasından, döllemeye kadar değişen pek çok biyolojik süreçte görev alır.. Bu bileşiklerin biyolojik etkisi kanser, diyabet ve inflamatuvar gibi hastalıklarla yakından ilgilidir. Bu hususlara dayanılarak, karbohidratların yeni türevlerinin araştırılması ve hatta biyolojik özelliklerinin geliştirilmesi, araştırmaların merkezinde yer almalarına neden olur [3-6].

'Taklit karbohidrat' terimi sıklıkla herhangi bir karbohidrat türevini ya da çoklu hidroksi grupları nedeniyle bir şeker veya sakkaride benzeyen diğer bileşikleri ifade etmek için kullanılmıştır [7-9]. 1966'dan 1968'e kadar McCasland'ın araştırma grubu bir monosakkaritin halka oksijen atomunun, bir metilen grubu ile yerdeğiştirdiği türevlerin serisini hazırlamışlardır [10-12] ve bu bileşik ailesi için, karbonşekeri olarak bilinmelerine rağmen, pseudoşeker terimini türetmişlerdir [13,14]. McCasland ve çalışma grubu bu bileşiklerin yapısal benzerliklerinin, bunlarla bağlantılı gerçek şekerlerin yerini alarak, enzim ve diğer biyolojik sistemler tarafından tanınmalarına olanak sağladığını ileri sürmüşlerdir. Bu bileşiklerin zor algılanan farkı ise, gerçek şekerlere oldukça fazla benzerliği garanti ederken, iç kaynaklı yıkıcı enzimlere karşı daha dayanıklı bileşikler meydana getirdiğinden, sentezlenmelerini cazip kılar.

McCasland ve çalışma grubu 5a-karba- α -DL-talopropanoz (ilk belirlenen karboşeker) 5a-karba- α -DL-galactopropanoz ve 5a-karba- β -DL-gulopropanozu sentezlemişlerdir, bu

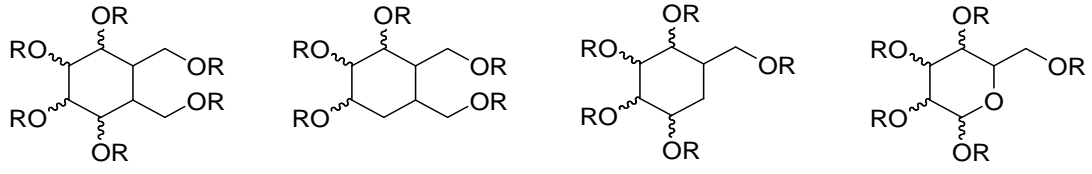
dikkate değer bir çalışmadır ve bundan yedi yıl sonra, 5a-karba- α -D-galaktopranoz asıl doğal ürün olarak *Streptomyces* sp.Ma-4145'in suyundan fermantasyonla elde edilmiştir [15].

Bunu takip eden kırk yıl içinde kimya ve biyoloji alanında karboşekerlerin konformasyonel yönleri kapsamlı olarak çalışılmıştır. Örneğin 5a-karba-aldopranozların teorik olarak mümkün olan 32 izomerinin saf enantiomerlerinin 25 tanesinin yanı sıra rasemik formlarının 16 tanesinin hepsi sentezlenmiştir. Mc Casland ve grubu tarafından sentezlenen pranozların bir kısmı Şekil 1.1'de gösterilmiştir [16].



Şekil 1.1. Mc Casland ve grubu tarafından sentezlenen pranozlar

Son yıllarda bu çalışmalara yönelik çeşitli taklit karbon şekerlerinin sentezleri de geliştirilmiştir. Sikloheksan halkasındaki hidroksit gruplarının değiştirilmesi ile türetilen bazı izomerler Şekil 1.2'de gösterilmiştir. Türetilen bu izomerlerin bazısının oldukça biyolojik aktif moleküller olduğu bilinmektedir.



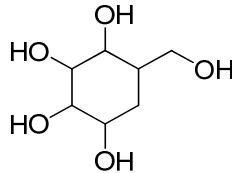
Şekil 1.2. Sikloheksan halkasındaki hidroksit gruplarının değiştirilmesi ile türetilen bazı izomerler

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. Pseudo-Şekerler

Pseudo-şekerler karbohidratların karboksilik analoglarıdır. 2,3,4,5-tetrahidroksi-1-(hidroksimetil)-sikloheksanlar veya 5-a-karboheksa-pranolar, halka oksijeni bir metilen grubu ile yerdeğiştirdiği için hekzapranolarla ilişkilidir. Bunların bir kısmı önemli antibiyotiklerin bileşenleri olarak bulunur.

Yapısal olarak gerçek şekerlere benzerlikleri ile tanınan bu bileşikler enzim inhibitörü ve tatlandırıcı olmalarının yanı sıra antibiyotik, antiviral, anti-kanser tedavisi alanlarında da biyolojik olarak oldukça büyük ilgiye sahiptirler [17].



Pseudo-şeker

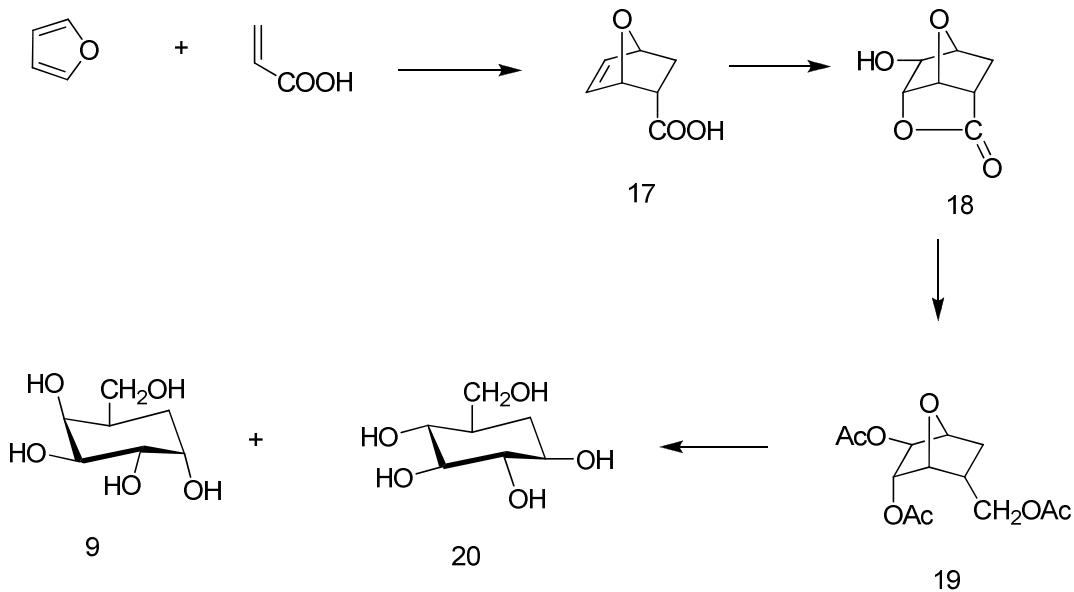
Şekil 2.1. Pseudo-şeker

Pseudo-şeker terimi McCasland tarafından ilk sentetik analogun DL-pseudo- α -talopyranose'un sentezi için öne sürülmüştür. Son zamanlarda ise 'pseudo' kelimesinin yerine karbo- önekinin kullanımı Suami ve Ogawa tarafından öne sürülmüştür. Karbo-şekerler hem monosakkarit formunda hem de bileşik şekilde oligosakkaritler içinde doğada bol miktarda bulunmaktadır [18].

Monosakkaritlerde halka oksijen atomunun bir metilen grubu ile yer değiştirmesi, orijinalinde pseudo-şekerler olarak sınıflandırılan fakat şimdi genellikle karbo-

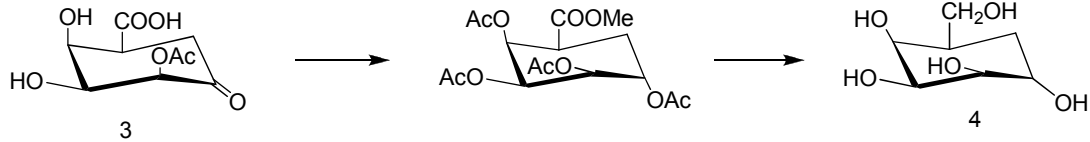
şekerler olarak bilinen taklit karbonhidrat moleküllerini meydana getirir. Karboşekerlerin artan stabilitesi ve yapısal benzerlikleri, doğal şekerlerle kıyaslanabilir. Enzim substratları ve inhibitörleri olarak muhtemel tanımlanmaları yoğun olarak sentezlenme çabalarına sebep olmaktadır [19].

İlk pseudo-şeker 1966'da G. E. McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Pseudo-şekerlerin sentezi için en erişilebilir başlangıç materyali furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma ürünüdür. Furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma reaksiyonu bilinen endo-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-ene-2-karboksilik asidi (17) verir (Şekil 2.1). Bu bileşik çeşitli pseudoşekerlerin sentezi için ideal çıkış materyalidir. Formik asit içinde hidrojen peroksitle hidroksilasyonu sonucu ekzo-9-hidroksi-2,7-dioksatisiklo[4.2.1.0.^{1,8}]nonan-3-on (18) oluşur. 18'in lityum alüminyum hidrit ile indirgenmesi ve asetilasyonunda ekzo-5-endo-6-dihidroksi-endo-2-dihidroksimetil-7-oksa-bisiklo[2.2.1]heptanı (19) verir. 19 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-glukopranoz pentaasetat oluşmaktadır. İzomer bileşiklerdeki asetat fonksiyonel gruplarının hidrolizi ile hidroksit yapısında 19 ve 20 nolu pseudo-şekerler oluşur (Şekil 2.2) [20].



Şekil 2.2. G. E. McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen ilk pseudo-şekerler (9, 20)

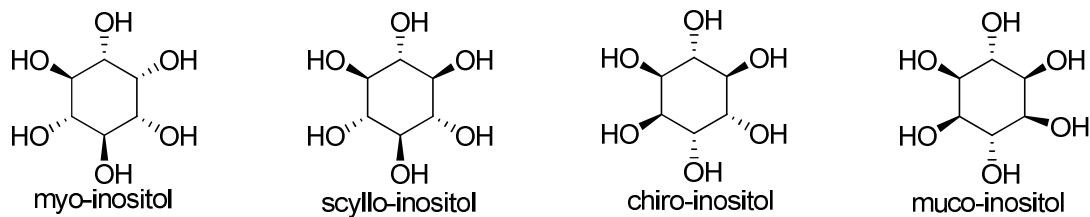
Pseudoşekerlerle ilgili başka bir çalışmada da pseudo- α -DL-talopranoz 4, 4-asetoksi-2,3-dihidroksi-5-oksosikloheksankarboksilikasit'den (3) sentezlenmiştir (Şekil 2.3). 3 nolu bileşiğin NaBH_4 ile indirgenmesi ve esterifikasyondan sonra bu molekülün hidroliz edilmesiyle pseudo şeker (4) elde edilmiştir.



Şekil 2.3. Pseudo şeker (4) eldesi

2.2. Sikloheksanoller

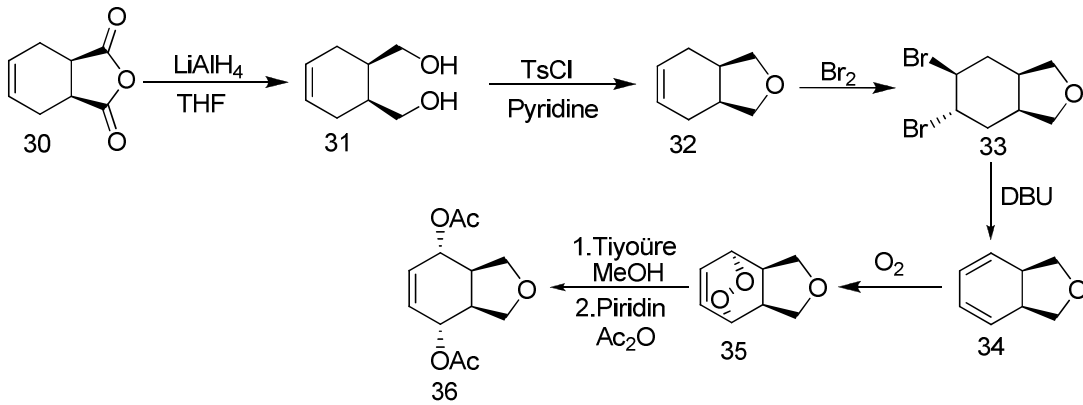
İnositoller olarak bilinen sikloheksanoller şeker moleküllerine benzerlikleri ile de tanınırlar. Bu sikloheksanollerin 9 tane stereoizomeri vardır ve bunların hepsi inositoller olarak tanımlanır. Bunların en önemlisi, doğal olarak bulunan cis-1,2,3,5-trans-4,6-sikloheksanheksol olarak bilinen myo-inositoldür, bu molekül hücreyel olaylar ve proseslerde aktif olarak kullanılır. Diğer doğal olarak bilinen izomerler scyllo-, chiro-, muco-, ve neo-inositollerdir. Bu izomerlerin myo-inositolden bir veya iki hidroksil grubunun konfigürasyonun epimerizasyona çevirilmesi ile elde edilebileceği bilinmektedir (Şekil 2.4) [21].



Şekil 2.4. Doğal olarak elde edilen siklitoller

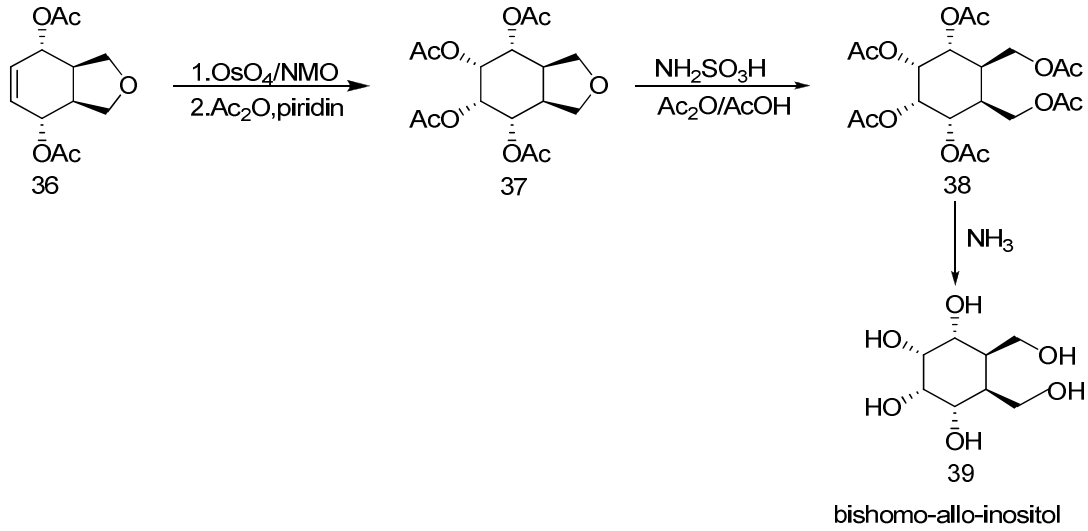
Siklitollerin değişik türevlerinin hazırlanması ile ilgili olarak literatüre yeni sentetik metotlar kazandırılmıştır. Bu sentetik metotlardan birisi siklitol molekülündeki komşu iki hidroksil fonksiyonel grubunun metanol ile süstitüe edildiği, Şekil 2.5'de gösterilen bishimo-allo-inositol izomerinin sentezidir.

Anahtar molekül olarak seçilen 36 nolu bileşik, ucuz ve kolay elde edilebilen cis-hidroftalik anhidritten sentezlenmiştir. Cis-hidroftalicanhidritin LiAlH_4 varlığında indirgenmesi 31, TosCl ve piridin ile hidrofuranasyonu 32, brominasyonu 33, HBr eliminasyonu 34, fotooksjenasyonu 35 ve fotooksjenasyon reaksiyonunda elde edilen oksijen-oksijen bağlarının indirgenmesi ve asetatlanması ile 36 nolu bileşik elde edilmiştir (Şekil 2.5).



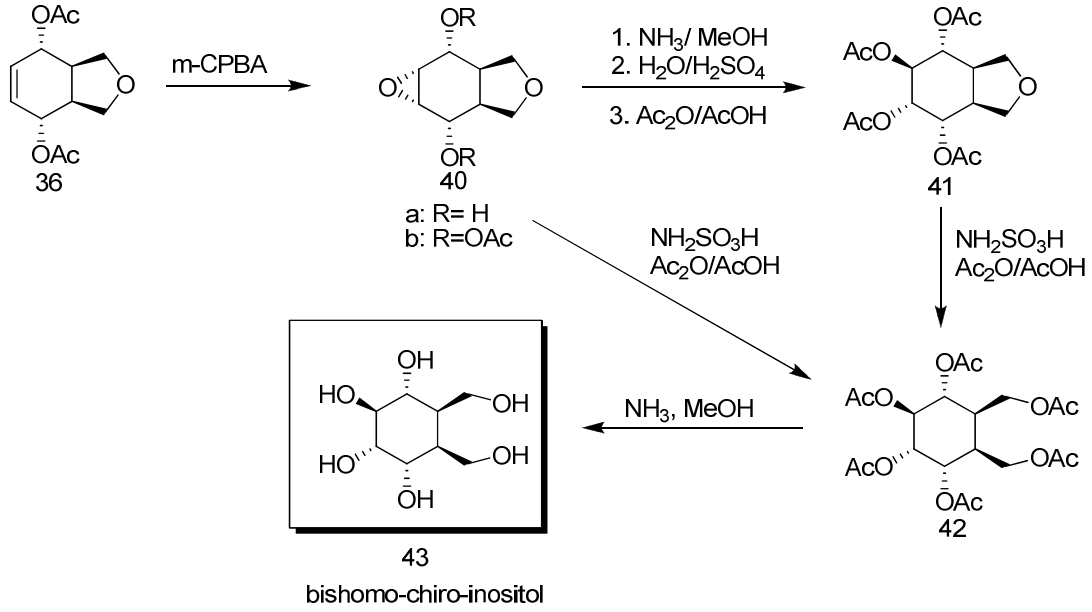
Şekil 2.5 Bishimo-inositol izomerlerinin sentezinde kullanılan anahtar bileşiğin (36) sentezi

36 nolu bileşikte bulunan alkenik grubun değişik oksidatif reaktifler ile yükseltgenmesi sağlanmıştır. OsO_4 katalizörlüğünde N -metilmorfolin N -oksit kullanılarak yapıdaki çift bağın yükseltgenmesi ile oluşan diol asetatlanarak furanoid-tetraasetat 37 molekülü sentezlenmiştir. Asidik ortamda furan halkasının açılması ve bazik hidroliz ile bishimo-allo-inositol'ün sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.6).



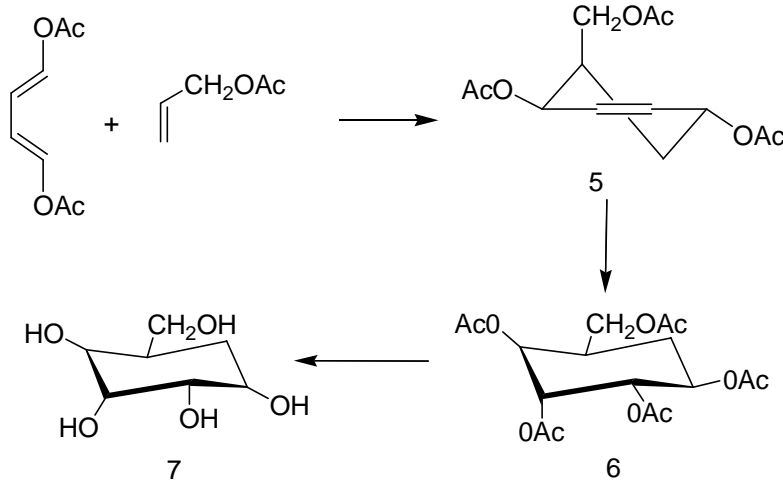
Şekil 2.6. Bishimo-allo-inositol'ün (39) sentezi

Diğer izomerik bishomo-chiro-inositol türevlerinin sentezi için, diasetat (36), m-CPBA ile reaksiyona sokulmuş ve tek izomer (40) elde edilmiştir. Epoksitin açılması için komşu grup desteği dikkate alınarak yapılan işlemler düşünülmüş ve epoksit-diasetat (40), önce yapıdaki asetatlar hidroliz edilmiş ve sonra epoksit halkası açılarak asetat (41) elde edilmiştir, elde edilen bileşik 41'nin sülfamik asit katalizörlüğünde asetik anhidrit/asetikasit varlığında hidrofuran halkası açılmış ve 42 elde edilmiştir. Öte yandan epoksit-diasetat (40), sülfamik asit katalizörlüğünde asetik anhidrit/asetik asit varlığında direk olarak açılmış ve 42 elde edilmiştir. Molekülün bazik hidrolizi ile bishomo-chiro-inositol (43) elde edilmiştir (Şekil 2.7).



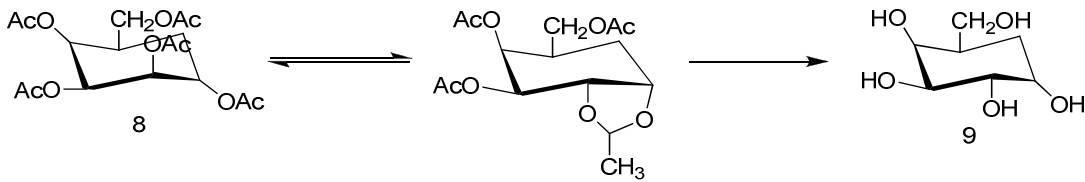
Şekil 2.7. Bishomo-chiro-inositol (43) sentezi

Literatürde yer alan önemli bir çalışma da; 1,4diasetoksi-1,3-bütadien ile alilasetatın Diels-Alder tepkimesinden elde edilen siklokatılma ürünü, 2,5-dihidroksi-3-sikloheksen-1-metanol triasetatın (5) sentezidir. Oluşan sikloheksen-triasetat bileşiğindeki alkenik çift bağların oksidatif reaktiflerle yükseltgenmesinde, bir sikloheksitol veya karbon şekerinin (6) sentezi gerçekleştirilmiştir. Birbirini izleyen hidroksilasyon ve asetilasyonla 2,3,4,5-tetrahidroksi-1-sikloheksanmetanol pentaasetat (6) sentezlendikten sonra bu bileşiğin bazik hidrolizi ile pseudo- β -DL-glukopranoz (7) sentezlenmektedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Pseudo-β-DL-glukopranoz (7) sentezi

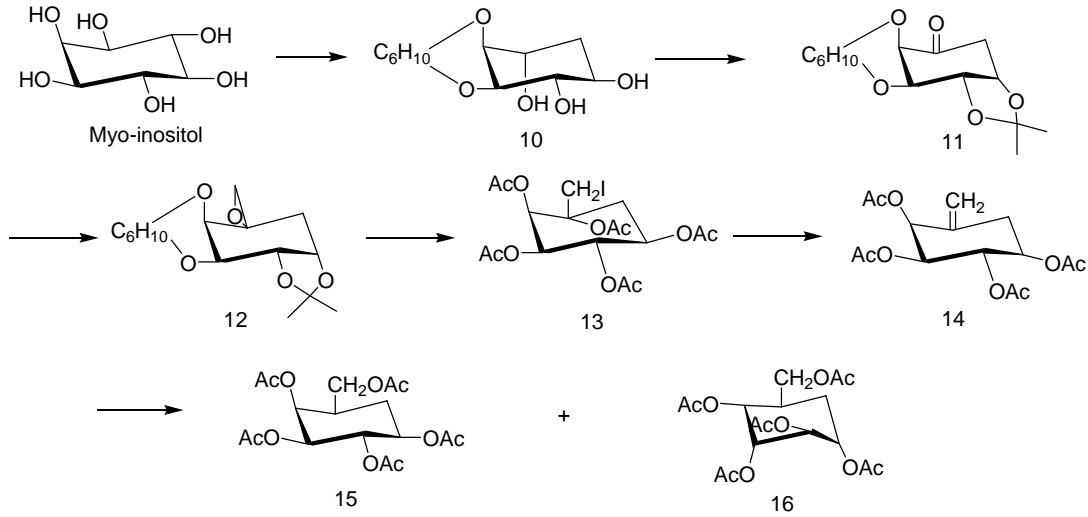
Pseudo-α-DL-talopranoz pentaasetat (8) ise sülfirik asit içeren asetik asit içinde ısıtıldığında C-4 üzerinden epimerizasyona uğramış ve gerekli dönüşümlerden sonra pseudo-α-DL-galaktopranoz (9) elde edilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Pseudo-α-DL-galaktopranoz (9) sentezi

Aşağıda Şekil 2.10'da molekül içi yapılan reaksiyonlarda iki pseudo-şeker; pseudo-β-DL-galaktopranoz (15) ve pseudo-α-DL-altropranoz (16) myo-inositolden hazırlanmıştır. İlk başta myo-inositol dört basamaklı reaksiyonlar sonucunda 1,2,0-sikloheksilidin-5-deoksiciro-inositol'e (10) çevrilmiştir (Şekil 10). 10'un 2,2-dimetoksiopropanla 0-izopropildenasyonu ve takip eden Pfitzner-Moffat oksidasyonu 2-deoksi-kiroinosos-1 türevini vermiştir. Diazometanla bir yan zincirin 11'e girmesiyle spiro epoksit (12) oluşmuştur. Hidroyodik asit ile 12'de ki oksijen halkasının açılması ve bunu takip eden asetilasyonla da pentaasetat (13) oluşmuştur. Bu bileşiğin de glasiyal asetik asit içinde çinko tozu ile ısıtılması sonucu 13 eksosiklik olefin 14'e dönüşmüştür. 14'ün hidroborasyonu, hidrojen peroksitle bunu izleyen oksidasyonu ve takibinde asetilasyonu pseudo-β-DL-galaktopranoz

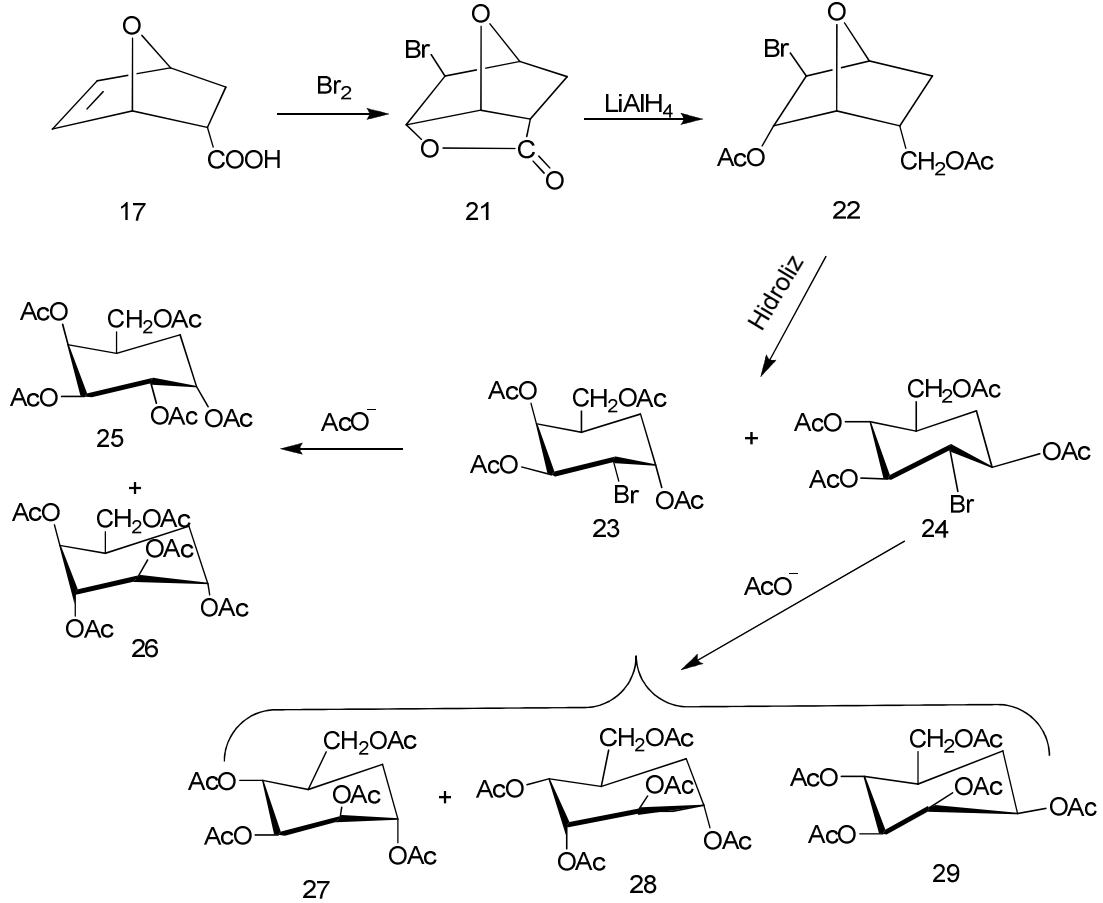
pentaasetat (15) ve pseudo- α -DL-altropranoz pentaasetatı (16) vermiştir. 15 ve 16'nın hidrolizi de pseudo-şekerleri vermiştir.



Şekil 2.10. Pseudo- β -DL-galaktopranoz pentaasetat (15) ve pseudo- α -DL-altropranoz pentaasetat'ın (16) sentezi

Karbon-şekerleri ile ilgili diğer bir çalışmada, α -ido, α -manno, β -altro ve β -manno konfigürasyonlarında olan dört pseudo-şeker, birbirini izleyen reaksiyonlarla 17'den hazırlanmıştır (Şekil 2.11). Endo-3-asetoksi-endo-5-asetoksi-metil-ekso-2-bromo-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan (22), bromo lakton (21) hidroliz edilerek elde edilmiştir. 22 nolu moleküldeki okso köprüsünün açılması ve esterifikasyonu ile 23 ve 24 izomer bileşikleri sentezlenmiştir. 23'ün asetat anyonu ile nükleofilik yerdeğiştirmesi ve bunu takip eden asetilleme sonucunda %10 oranında pseudo- α -DL-galaktopranoz pentaasetat 25 ve %31 oranında da pseudo- α -DL-galaktopranoz pentaasetatı (26) elde edilmiştir. Reaksiyon kademelerinin ilerleyişinde brom atomunun bir asetat iyonuyla yerdeğiştirme reaksiyonunda visinal trans asetoksil grubunun anşimetrik destekle, 2,3-siklik asetoksonyum aracılığıyla ilerlemiştir. 24'ün bir asetat anyonuyla yerdeğiştirme reaksiyonu % 29 verimle pseudo- α -DL-manopranoz pentaasetatı (27) vermiştir ve % 27 verimle de pseudo- β -DL-altropranoz pentaasetatı (28) vermiştir, bunların hidrolizi ise bunlarla ilgili olan pseudo-şekerleri vermiştir. 24 nolu molekül, sodyum asetatın ziyade sodyum benzoatla reaksiyona girdiğinde doğrudan pseudo-

β -DL-manopranoz türevini vermek üzere S_N2 yerdeğiştirme tepkimesine göre (% 49 verimle) 29 meydana gelmiştir.

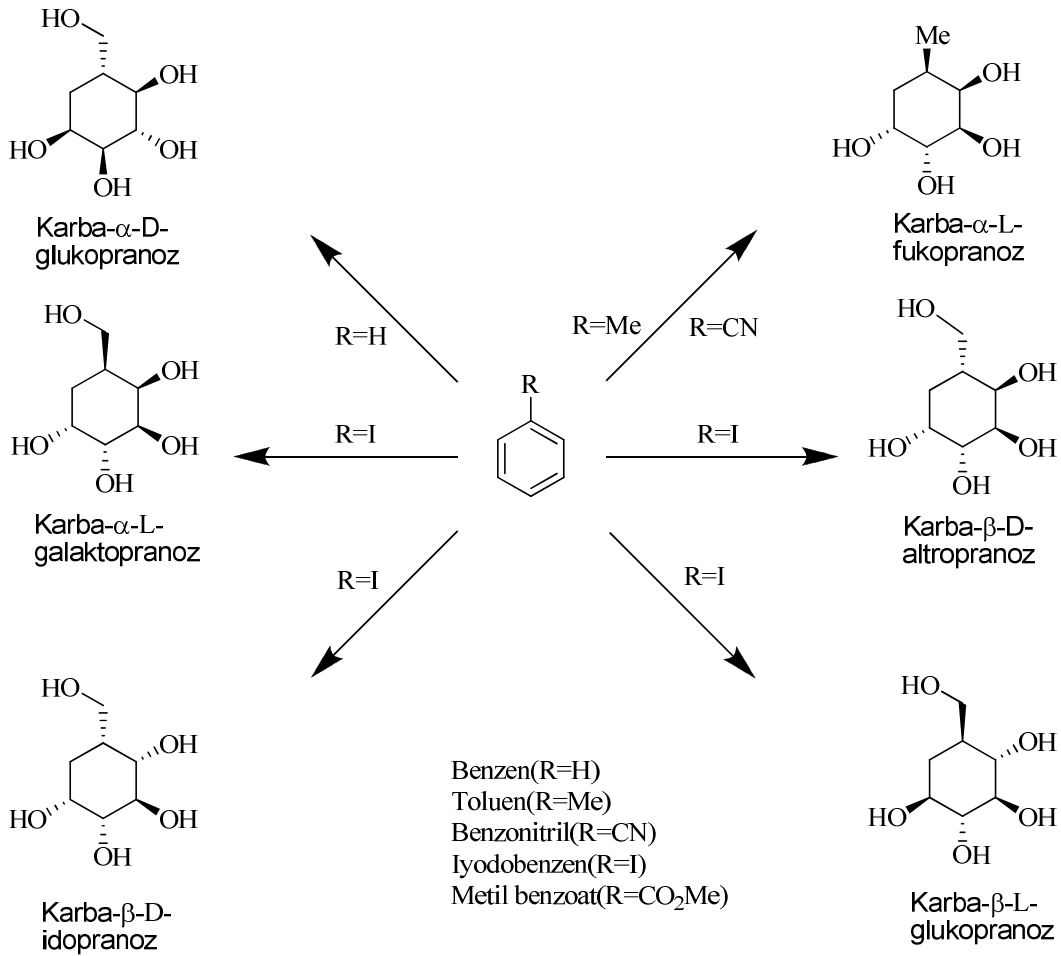


Şekil 2.11. Pseudo- α -DL-manopranoz pentaasetat (27), pseudo- β -DL-altropranoz pentaasetat (28), pseudo- β -DL-manopranozun (29) sentezi

Böylece bugüne kadar, teorik olarak mümkün olan 16 rasemik pseudo-şekerin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir, α -talo 4, β -gulo 7 ve α -galakto konfigürasyonlarına sahip 3 pseudo-şeker McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Diğer iki β -galakto (15) ve α -altro (16) konfigürasyonlarına sahip pseudo-şekerler myo-inositolden sentezlenmiştir. Geri kalan diğer 11 pseudo-şeker ise furan ve akrilik asidin (17) diels-alder katılmasından sentezlenmiştir.

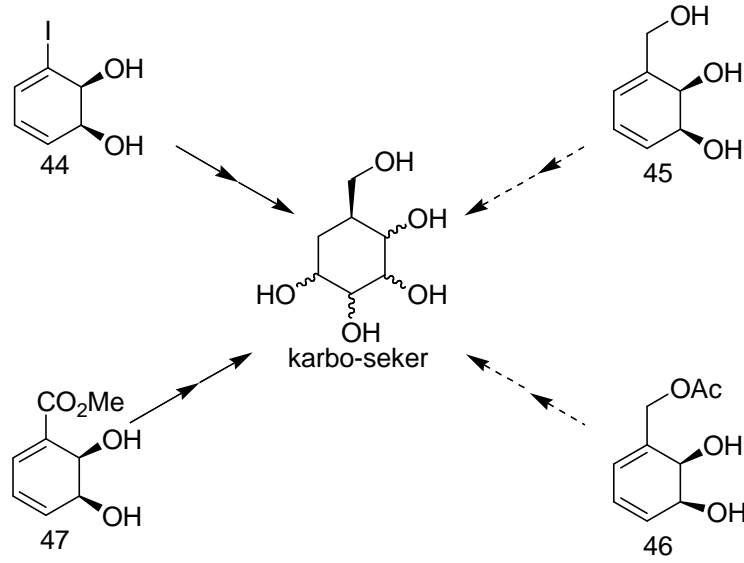
2.3. Cis-Dihidrodiol Araürününden Karbo-Şeker Sentezi

50 yılı aşkın bir süredir, gerekli karbon iskeletine sahip dört cis-dihidrodiol araürünü karbo-şeker sentezinde kullanılmıştır (toluen, benzonitril, iyodobenzen ve metilbenzoat) (Şekil 2.12).



Şekil.2.12. Benzen ve monosüstitüe benzenden cis-dihidrodiol araürünü ile karbo-şekerlerin sentezi.

Toluen, benzonitril, iyodo benzen ve metil benzoat, cis-dihidrodiollerin sentezinde kullanılan ideal karbo-şeker öncüleridir. Bu çalışmada bu öncü bileşikler kullanılarak yüksek enantiyomerik saflıkta değişik karbo-şekerler sentezlenmiştir. Ekzosiklik yapıya sahip ve hidroksimetilen içeren karbo-şeker öncüsü bileşikler şekil 2. 13 de gösterilmiştir (7).



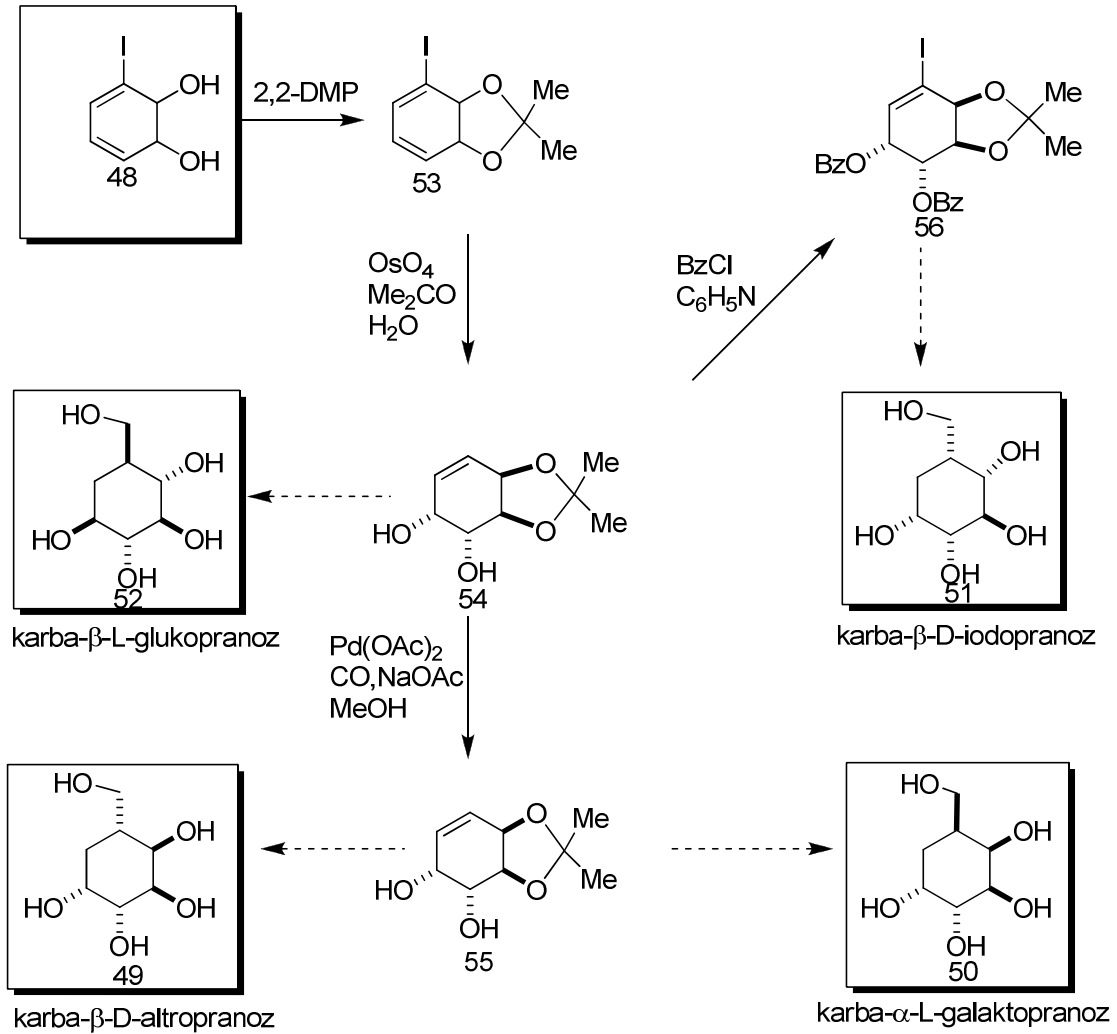
Şekil 2.13. Karbo-şekerlerin sentezinde kullanılan cis-dihidrodiol öncü bileşikleri

Benzil alkolün cis-dihidrodiol (45) araürünü, ekzosiklik hidroksimetilen grubu içeren karbon halkasına sahip olmasından dolayı ideal bir karbo-şeker öncüsüdür. Benzil alkol, toluen dioksijenaz (TDO) kaynağı olan pseudomonas putida UV4 adlı toprak bakterisinde, dönüştürülmüş olarak az miktarda bulunmuştur. Ekzosiklik hidroksimetilen grubunun yarışmalı enzim-kataliz oksidasyonunun, benzaldehit ve benzoik asit ürünü için, gerekli olan cis-dihidrodiol'ün 45 düzenlenmesinde tercih meydana getirdiği bulunmuştur ve bu yüzden sadece %4 verimle elde edildiği görülmüştür. Diğer birkaç substratın p.putida UV4 kullanılarak biyotransformasyonu az miktarda oluşan cis-diol araürünü 45 meydana getirmiştir örneğin toluen (\leq %4), benzaldehit (%8) ve benzil siyanid (%15) elde edilmiştir. Cis-dihidrodiol, p. putida UV4 ve benzil asetat kullanılarak substrat olarak benzil alkol ürününün hidrolizinin katkısıyla biraz daha yüksek verimle elde edilmiştir (%20).

2.4. İyodobenzenden Karbo-şeker Sentezi

İyodobenzenin enantiosaf araürünü, cis-(1S-2S)-1,2-dihidroksi-1,2-dihidro-3-iyodosikloheksa-1,3-dien (48), p. putida UV4 bakteri mutant varyantı kullanılarak elde edilmiştir. Biyokimyasal reaksiyon sonucunda elde edilen pranoz karboşekerleri, karba- β -D-altropranoz (49) ve karba- α -L- galaktopranoz'un (50) C-3

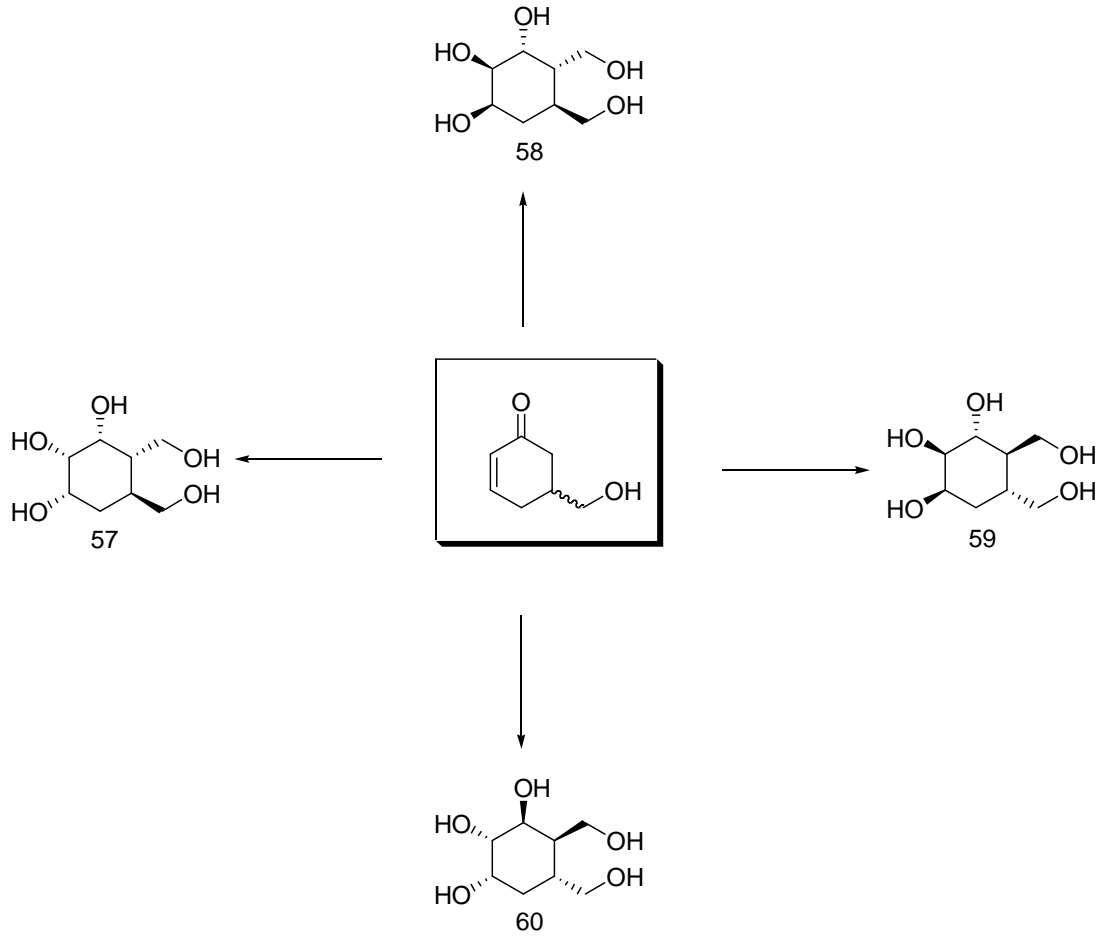
ve C-4 pozisyonlarında bulunan iki kiral merkez içerir, bunların mutlak konfigürasyonları özdeşdir. Cis-diolün (3aS,7aS)-asetonid türevi (53) olarak korunması bunu takip eden cis-dihidroksilasyon, aseton-su çözeltisi içinde N-metilmorfolin N-oksit varlığında osmiyum tetraoksitin katalitik miktarı kullanılarak, (3aS,4R,5R,7aS)-diol asetonid izomeri (54), %87 verimle oluşmuştur (Şekil 2.14).



Şekil.2.14. İyodobenzenden karboşeker sentezi

2.5. Bishomo-İnositol Türevlerinin Sentezi

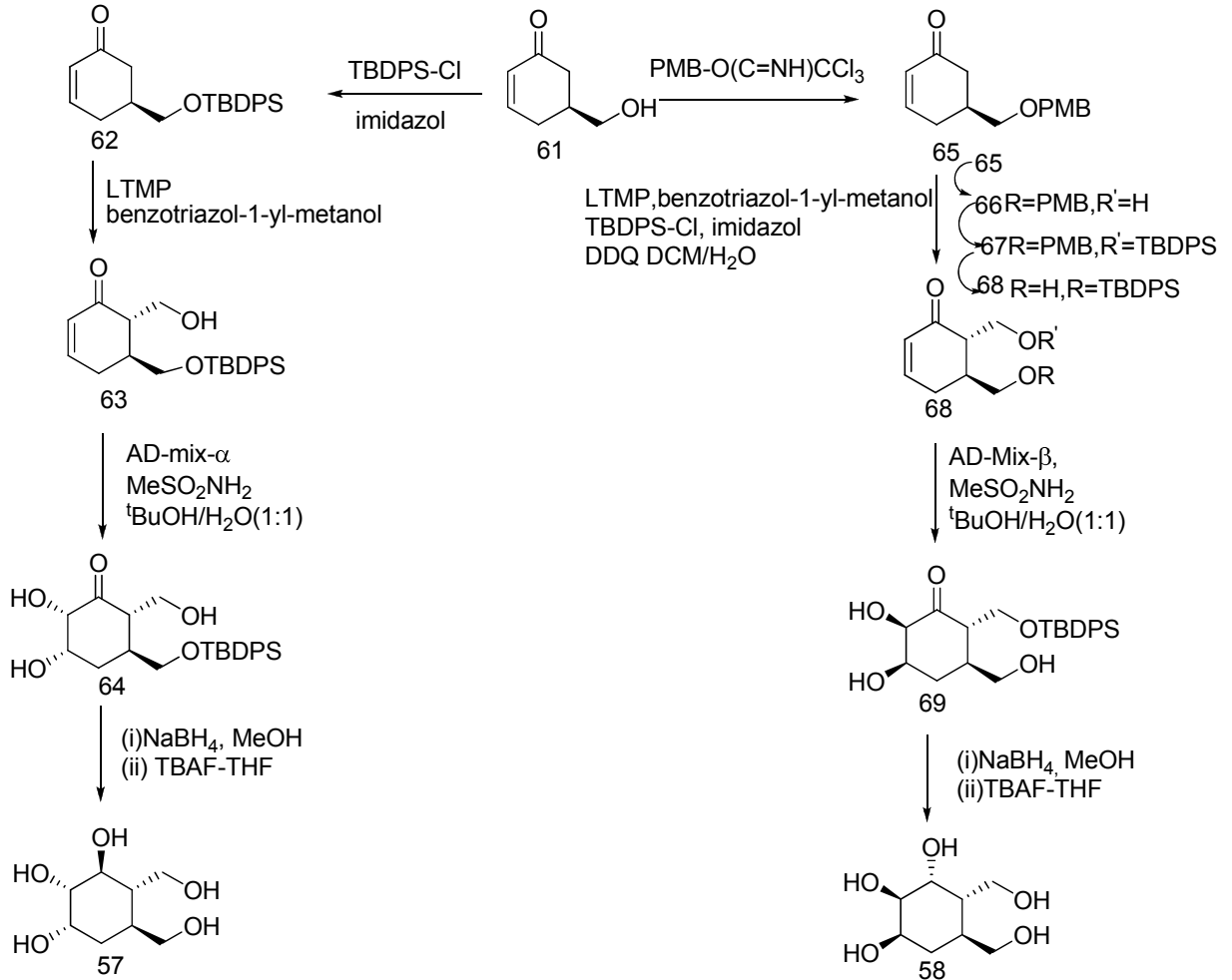
Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 5-hidroksimetil-2-sikloheksanon'un her iki enantiyomerinden yola çıkılarak bishomo-inositol türevlerinin dört tane izomeri sentezlenmiştir.



Şekil 2.15.Homoinositol türevlerinin dizaynı

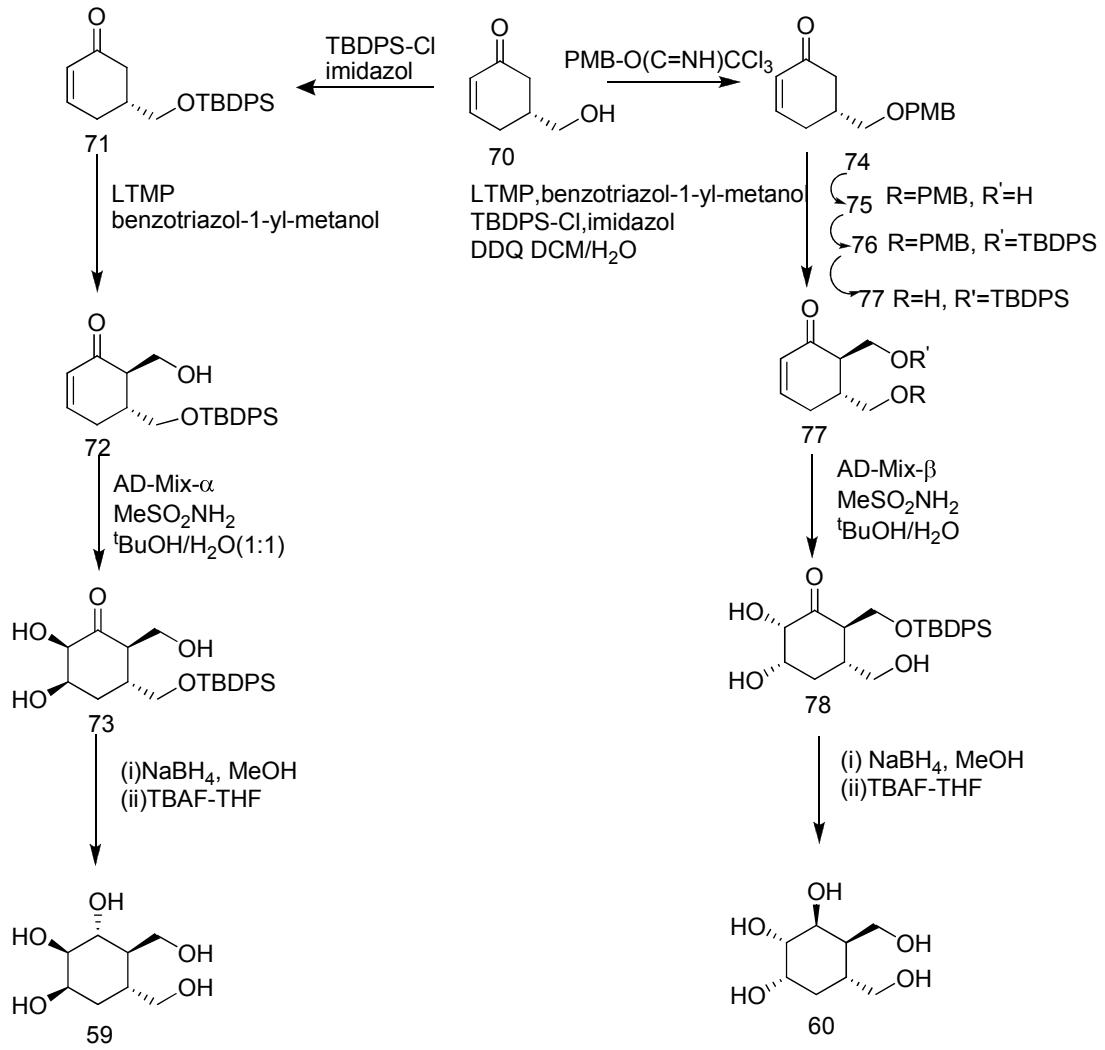
57 ve 58 nolu siklitollerin sentezi, (S)-5-hidroksimetil-2-sikloheksanon' dan başlatılmıştır, ilk olarak serbest hidroksil grubu TBDPS ile korunmuş, karbonil grubunun α konumuna hidroksi metil grubu eklenmesi ile hidroksi keton (63) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.16). Ardından çift bağın di-hidroksilasyonu ile yükseltgenmesi sonucu trihidroksi-keton (64) elde edilmiştir. Son aşamada karbonil grubunun indirgenmesi ve TBDPS grubunun hidroliz edilmesi ile sikloheksitol (57) elde edilmiştir. 58 nolu bileşiğin sentezi için de öncelikle serbest hidroksil grubunun korunması 65 ve bir sonraki bileşiğin öncüsünün hazırlanması için bileşiğin benzotriazol-1-yl-metanol ile hidroksimetilasyonu sağlanarak 66 nolu bileşik elde edilmiştir. Serbest hidroksil grubu TBDPS-eterik formunda korunarak bileşik 67 elde edilmiştir, bunu takiben PMB grubunun DDQ ile hidrolizi sonucu 68 elde edilmiştir. 68 nolu bileşiğin AD-mix- β ile asimetrik dihidroksilasyonu sonucu tek diastreomer

olarak 69 elde edilmiştir ve karbonil grubunun indirgenmesi ve de TBDPS grubunun hidroliz edilmesi ile sikloheksitol (58) elde edilmiştir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. 57 ve 58 nolu bileşiklerin sentezi

Siklitol 59 ve 60'ın sentezi için, enantiomerik (R)-5-hidroksimetil-2-sikloheksanon kullanılmıştır (Şekil 2.17). Bu moleküllerin sentezi için kullanılan yöntem 57 ve 58 nolu bileşiğin elde edilmesinde kullanılan yöntemle aynıdır, anahtar reaksiyon 70 nolu bileşiğin 6 numaralı karbonuna hidroksimetil grubunun bağlandığı reaksiyondur. Seçici olarak koruma ve bu korumanın kaldırılması için 5 ve 6 pozisyonlarındaki korunmuş hidroksimetil gruplarının stereoseçiciliğinden yararlanılmıştır. Sonuç olarak NaBH₄ kullanılarak indirgenmeyle bishomo inositol türevleri 57 ve 58 elde edilmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. 59 ve 60 nolu şekerlerin sentezi

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

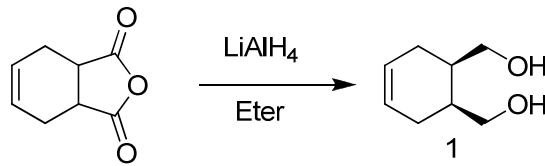
Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak Heidolph MR Hei-Standart marka ısıtıcılı karıştırıcı kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidolph Laborota 4000 ve Bibby marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı.

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

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

3.2. Deneysel Çalışmalar

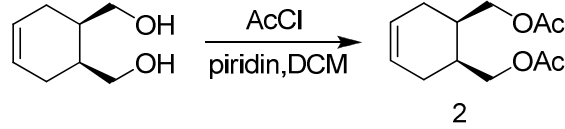
3.2.1. Sikloheks-4-en-1,2-dildimetanol sentez yöntemi



30.5 gr Cis-1,2,3,6-tetrahidroftalikanhidrit 1000 ml eterde çözüldü ve magnetik olarak karışan çözeltinin sıcaklığı 0°C'a indirildi. 0°C'a 8 gr LiAlH₄ yaklaşık 600 ml eterde çözümlenerek, aynı sıcaklıkta reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon ortamının sıcaklığı oda sıcaklığına yükseltilerek bu sıcaklıkta bir gece daha karıştırıldı. Önce metanol ile quench edildi sonra sulu Na₂SO₄ ile hidroliz edildikten sonra EtOAc ilave edilerek, diolün organik faza geçmesi sağlandı.

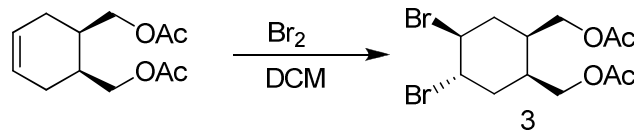
Organik faz susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve buharlaştırılarak, sikloheks-4-en-1,2-dildimetanol, renksiz sıvı madde olarak elde edildi (15.1 gr, 53%).

3.2.2. Cis-1,2-diasetoksimetilsiklohek-4-en sentez yöntemi



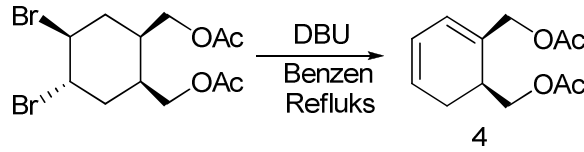
(4.0 g, 28.2 mmol) sikloheks-4-en-1,2-dildimetanol (6.8 ml, 3 ekivalent) piridin ve 60 ml diklorometanda çözüldü, üzerine (4.2 ml, 2.1 ekivalent) asetilklorür damla damla ilave edildiğinde, katı renksiz çökeltiler oluşmaya başladı. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra çökelti kısmı diklorometanda seyreltildi ve önce 1N HCl sonra doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı ve kurutuldu. Portakal renginde cis-1,2-diasetoksimetilsikloheks-4-en yağmsı olarak elde edildi (6.3 gr, 98%).

3.2.3. ((1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosikloheksan-1,2-dil)bis(metilen)diasetat sentez yöntemi



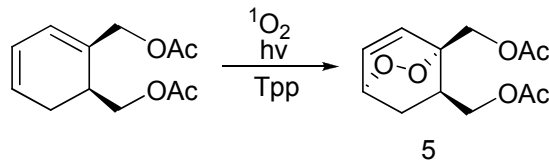
Cis-1,2-diasetoksimetilsikloheks-4-en (10g, 44.3 mmol) diasetat 200 ml diklorometanda çözüldü. Oda sıcaklığında karışan çözeltilere 100 ml diklorometanda çözülmüş Br_2 (10.62 gr, 1.5 ekivalent) damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra reaksiyon 12 saat daha aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra çözücü uçuruldu. ((1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosikloheksan-1,2-dil)bis(metilen) diasetat (16.06g, %94) elde edildi.

3.2.4. Siklohekza-2,4-dien-1,2-dilbis(metilen)di asetat sentez yöntemi



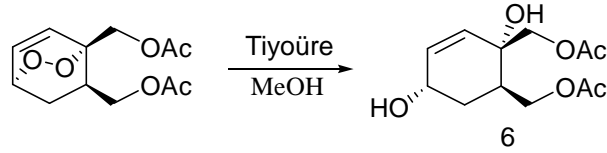
(20 gr, 51.81 mmol) ((1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-dil)bis(metilen) diasetat, oda sıcaklığında benzen içerisinde çözüldü. Aynı sıcaklıkta karışan çözeltiliye (19.72 gr, 2.5 ekivalent) DBU ilave edilerek karışım geri soğutucu altında bir gece refluks edildi, sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulurak su içine döküldü. Önce su, sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve MgSO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücü evaporatörde uçurularak renksiz sıvı dien elde edildi (5.6 gr %48).

3.2.5. (1S, 4S, 7R)-2,3-dioksa-bisiklo (2.2.2)okt-5-en-1,7-diylbis(metilen)diasetat sentez yöntemi



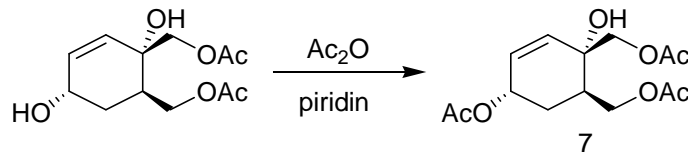
(10 gr 39.06 mmol) siklohekza-2,4-dien-1,2-diylbis(metilen) diasetat, 250 ml diklormetanda çözüldü. 200 mg tetrafenilporpirin (TPP) ilave edildi. 500 W'lık bir projeksiyon lambası altında karışan çözeltili ortamından 12 saat boyunca oksijen gazı geçirildi. Bu süre sonunda, düşük sıcaklıkta reaksiyonun çözücüsü uçuruldu, geri kalan madde eterde kristallendirildi (10 gr, 87%). Renksiz kristal (1S,4S,7R)-2,3-dioksa-bisiklo(2.2.2)okt-5-ene-1,7-diylbis(metilen) diasetat elde edildi.

3.2.6. ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisikloheks-3-en-1,2-diyl)bismetilen)diasetat sentez yöntemi



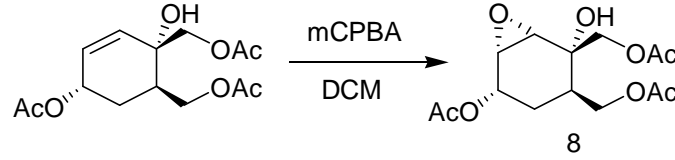
(4 gr, 15.63 mmol) (1S,4S,7R)-2,3-dioksa-bisiklo(2.2.2)okt-5-en-1,7-diylbis (metilen) diasetat, 150 ml metanolde çözüldü. Oda sıcaklığında karışan çözeltiliye 1.43 gr (18.77 mmol) tiyoüre ilave edildi. 24 saat oda sıcaklığında karıştıktan sonra çöken kükürtler süzülerek bertaraf edildi. Geri kalan madde organik çözücü ile 25 gr silika üzerinde süzüldü. Bunun için önce diklormetan kullanılarak ortamda kalan kükürt bertaraf edildi ve kolondaki geri kalan kısım EtOAc ilave edilerek temiz diol-diasetat elde edildi (3.5 gr, %88), renksiz, sıvı ve vizkoz madde.

3.2.7. [(2S,5S)-5-asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-sikloheks-3-en-il] metilasetat sentez yöntemi



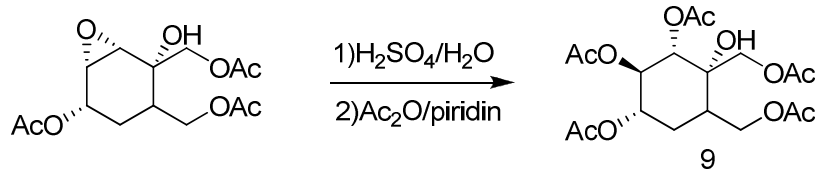
(1,29g, 5 mmol) ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisikloheks-3-en-1,2-diyl)bismetilen) diasetat 3 ml piridinde çözüldü ve üzerine 5 ml asetikanhidrit ilave edildi. Çözelti 12 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Yüksek sıcaklıkta evaporatörde, birkaç kez etilasetat ilave edilerek piridin ve asetikanhidrit uzaklaştırıldı, portakal renkli bir madde elde edildi, bu madde diklormetanda çözüldü ve por üzerine bir miktar silika konularak süzüldü, süzme işleminden sonra açık sarı renkli vizkoz bir madde elde edildi (1,5 g kantitatif verimle).

**3.2.8. [(1S,2S,5S,6S)-5-(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo
[4.1.0.]heptan-3-il]metil asetat sentez yöntemi**



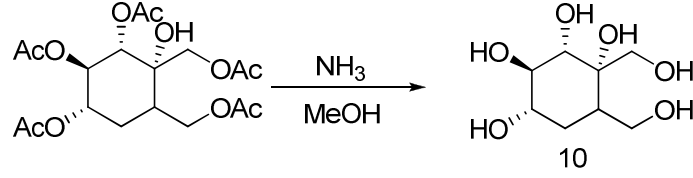
(1,37 g, 4,57 mmol) [(2S,5S)-5-asetiloksi-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisiklohek-3-en-1-il]metilasetat 40 ml diklormetanda çözüldü, üzerine MCPBA (3,39 g, 3 ekivalent) ilave edildi ve ultrasonik banyoda karışmaya bırakıldı 24 saat sonra NaHSO₃ ve NaHCO₃ ile ekstraksiyon işlemi yapıldıktan sonra kurutulmaya bırakıldı, süzöldü ve çözücüsü uçuruldu. Renksiz, vizkoz bir sıvı elde edildi (1,25 g, %86).

**3.2.9. [(2S,3S,4S,5S)-3,4,5-tris(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisiklo
hekzil] metilasetat sentez yöntemi**



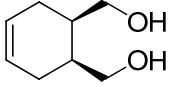
(570 mg, 1,8 mmol) [(1S,2S,5S,6S)-5-(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0.]heptan-3-il]metil asetat 20 ml suda çözüldü ve üzerine 3-4 damla sülfirik asit ilave edilerek hidroliz edildi, sodyumbikarbonat ile nötralleştirilen çözelti süzöldü ve suyu buharlaştırıldı, oluşan katı madde mutlak metanolda çözüldü ve süzöldü (NaHCO₃'ü bertaraf etmek için). Metanol uçurulduktan sonra madde üzerine 1,5 ml piridin ve 2 ml asetikanhidrit ilave edilerek ultrasonik banyoda 1 gece boyunca karışmaya bırakıldı, piridin ve asetikanhidrit uçurulduktan sonra madde silika üzerinden etilasetat kullanılarak süzöldü ve çözücüsü uçurulduktan sonra eter içinde kristallendirildi.

3.2.10. (1S, 2S, 3S, 4S)-1,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3,4-tetraol sentez yöntemi



(200 mg, 0,48 mmol) [(2S,3S,4S,5S)-3,4,5-tris(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisiklo heksil] metilasetat 50 ml metanolde çözüldü manyetik karıştırıcıda karışan çözelti üzerinden 1 saat boyunca amonyak gazı geçirildi daha sonra manyetik karıştırıcıda bir gece boyunca karışmaya bırakıldı, çözücü uçurulduktan sonra madde kantitatif verimle katı olarak elde edildi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

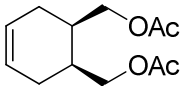


1

Siklo-hekz-4-en-1,2-diyldimetanol çıkış bileşiğinden %53 verimle 15,3 gr 1 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A1 ve Ek Şekil A2’de verilmiştir.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.62 (s, 2H), 3.76-7.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 125.6, 63.7, 37.8, 26.9.

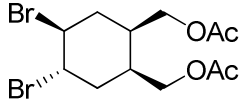


2

Cis-1,2-diasetoksimetilsiklohekz-4-ene: 4 gr siklohekz-4-ene-1,2-diyldimetanol kullanılarak % 98 verimle 6,3 gr 2 nolu bileşik elde edildi. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A3 ve Ek Şekil A4’de verilmiştir.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.55 (bs, 2H), 4.03 (dd, $j=6.5$ Hz, $j=11$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $j=7.3$ Hz, $j=11$ Hz, 2H), 2.29-2.12 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.96-1.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.7, 125.4, 64.9, 33.9, 26.5, 20.6.

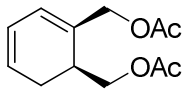


3

(1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diylbis(metilen) diasetat: 10 gr cis-1,2-diasetoksimetilsiklohekz-4-en kullanılarak % 94 verimle 16,06 gr 3 nolu bileşik elde edildi. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A5 ve A6'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = δ 4.33-3.98 (m, 6H), 4.33–4.12 (m, 2H), 4.01–3.95 (m, 4H), 2.51–2.38 (m, 1H), 2.30–2.25 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 2H), 1.98–1.94 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.04, 170.99, 76.86, 65.15, 62.82, 54.50, 53.42, 38.16, 35.25(2C), 21.21, 21.13.

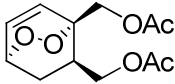


4

Siklohekza-2,4-dien-1,2-diylbis(metilen) diasetat: 20 g (1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosiklohekzan-1,2-diylbis(metilen) diasetat kullanılarak % 48 verimle 5,6 g 4 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A7 ve A8'de verilmiştir.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.03-6.01 (bd, 1H), 5.94-5.90 (m,1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.63 (q, $j=4.2$ Hz, 2H), 4.09 (dd, $j=5.4$ Hz, $j=10.6$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $j=9.1$ Hz, $j=10.6$ Hz, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.9, 170.7, 126.4, 125.4, 125.1, 124.4, 66.6, 63.0, 32.8, 25.2, 20.9, 20.8.

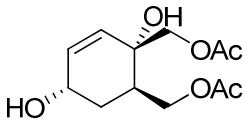


5

(1S,4S,7R)-2,3-dioksa-bisiklo(2.2.2)okt-5-en-1,7-diylbis(metilen) diasetat: 10 g siklohekza-2,4-dien-1,2-diylbis(metilen) diasetat kullanılarak % 87 verimle 10 g 5 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A9 ve A10'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.78 (dd, AB sisteminin A kısmı, $j=6$ Hz, $j=8.5$ Hz, 1H), 6.37 (d, AB sisteminin B kısmı, $j= 8.5$ Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 2H), 4.42 (q, $j=13$, 2H), 3.84 (dd, AB sisteminin A kısmı, $j=5.9$ Hz, $j=11.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, AB sisteminin B kısmı, $j=8.5$ Hz, $j=11.8$ Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.52 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $j=3.8$ Hz, $j=9.4$ Hz, $j=13.5$ Hz, 1H), 1.09 (ddd, AB sisteminin B kısmı, $j=2$ Hz, $j=7.6$ Hz, $j=13.5$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.88, 133.97, 129.91, 78.41, 70.94, 65.75, 63.84, 33.95, 27.08, 21.07, 20.97.

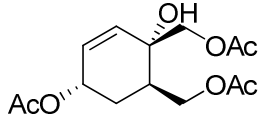


6

((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisiklohekz-3-en-1,2-diyl)bisMetilen) diasetat: 4 g (1S,4S, 7R)-2,3-dioksa-bisiklo(2.2.2)okt-5-en-1,7-diylbis(metilen) diasetat kullanılarak % 88 verimle 3,5 g 6 nolu bileşik elde edildi. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A11 ve A12'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.95 (ddd, AB sisteminin A kısmı, $j=1$ Hz, $j=4$ Hz), 5.92 (dd, AB sisteminin B kısmı, $j=1$ Hz, $j=4.2$ Hz), 5.72 (dd, $j=0.6$ Hz, $j=10$ Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.86 (dt, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.33, 171.31, 133.20, 131.22, 71.45, 67.10, 64.26, 63.26, 38.93, 31.73, 21.24, 21.10.

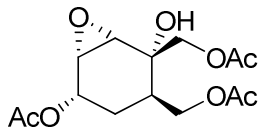


7

[(2S,5S)-5-asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisikloheks-3-en-1-yl]metilasetat: 1,29 g ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisikloheks-3-en-1,2-diyl)bismetilen) diasetat kullanılarak kantitatif verimle 7 nolu bileşik elde edildi. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A13 ve A14'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.89 (ddd, 1H, J=10.3, 4.1, 1.2 Hz), 5.81 (dd, 1H, J=10.3, 0.6 Hz), 5.23 (dd, 1H) = 8.0, 4.1 Hz), 4.08 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.21, 171.08, 170.83, 135.43, 127.25, 71.37, 66.99, 65.68, 64.03, 39.23, 28.65, 21.46, 21.19, 21.07.



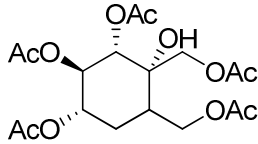
8

[1S,2S,5S,6S)-5-(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-3-yl]metilasetat: 1,37 g [(2S,5S)-5-asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisikloheks-3-en-1-yl]metilasetat kullanılarak %86 verimle 1,26 g 8 nolu bileşik elde edildi. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla şekil Ek A15 ve A16'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.18 (dt, 1H, J=5.3, 3.8 Hz), 4.23 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, J=11.2, 5.2 Hz), 4.02 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, J=11.4, 6.7 Hz), 4.21 (dd, 2H, J=15.0, 10.0 Hz), 3.61 (t, 1H, j=3.8Hz), 3.31 (d, 1H,

$J=4.1\text{Hz}$), 2.76 (m, 1H, OH'a ait), 2.27 (ddd, 1H, $J=14.2, 9.7, 5.0\text{ Hz}$), 2.12 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.74 (dt, 1H, $J=9.1, 6.2\text{ Hz}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.01, 170.94, 170.89, 70.93, 66.38, 65.87, 63.26, 57.58, 55.30, 37.65, 27.44, 21.25, 21.15, 21.07.

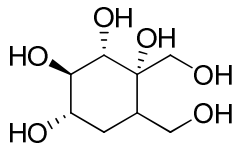


9

[(2S,3S,4S,5S)-3,4,5-tris(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisikloheksil] metil asetat: [(1S,2S,5S,6S)-5-(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo [4.1.0.]heptan-3-yl]metil asetat kullanılarak % 80 verimle 0,6 g 9 nolu bileşik elde edildi. ^1H ve $^{13}\text{C NMR}$ spektrumları sırasıyla şekil Ek A17 ve A18'de verilmiştir.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.32 (t, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (ddd, $J=11.7, 9.6, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.11 (ddd, $J=16.8, 11.9, 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.76, 170.66, 170.40, 170.31, 169.87, 74.57, 72.68, 72.18, 70.03, 63.59, 39.97, 28.03, 21.10, 20.85, 20.68.



10

(1S, 2S, 3S, 4S)-1,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3,4-tetraol, [(2S,3S,4S,5S) 3,4,5-tris(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisikloheksil] kullanılarak kantitatif verimle elde edildi.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) = 4.65(bs, 6H), 3.59-3.22(m, 7H), 1.93(d, 1H, $J=3.2$ Hz), 1.79(ddd, 1H, $J=13.2, 4.2, 2.1$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O): δ (ppm) = 76.28, 76.10, 72.87, 69.19, 64.78, 60.26, 41.31, 28.65.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A1), simetrik olan yapının 5.62 (s, 2H)'de çift bağın protonu, 3.72-3.55 (m, 4H)'de OH'ın bağlı olduğu metanolik protonları göstermektedir. ^{13}C NMR'da (Ek Şekil A2) 125.6, 63.7, 37.8, 26.9 ppm'de görülen dört karbon da simetrik olan molekülün yapısını doğrulamaktadır.

1'nolu molekülün asetillenmesi (AcCl/piridin) ve bromlanması ile dibrom-sikloheksan-diol 3 elde edildi. Bu molekülden 2 mol HBr (DBU/Benzen) eliminasyonu ile sikloheksadien-diasetat 4 elde edildi. 4 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A7) çift bağlara bağlı üç protonun 6.03-6.01 ppm, 5.94-5.90 ppm ve 5.75-5.71 ppm'de farklı yerlerde rezonans olmaları, oksijene bağlı metilenik protonların; sırası ile 4.63 ppm'de quartet, 4.09 ve 3.98 ppm'de ayrı ayrı AB sistemi vermesi, metin ve metilenik protonları da 2.53-2.50 ppm ve 2.38-2.34 ppm'de rezonans olmaları yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek Şekil A8) 170.9, 170.7, 126.4, 125.4, 125.1, 124.4, 66.6, 63.0, 32.8, 25.2, 20.9, 20.8. görülen 12 pik de yapı ile uyum içindedir.

Sikloheksadien 3 singlet oksijen ile 2+4 siklokatalıma ürünü 5'i vermektedir. 5 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A9) δ ppm = 6.78'de dd, olarak AB sisteminin bir kısmı, 6.37 d, olarak AB sisteminin diğer kısmını oluşturmaktadır. Oksijene bağlı proton 4.75-4.70 ppm'de multipllet vermiştir. Asetat gruplarına bağlı metilenik protonlarından ikisi 4.42 ppm'de dd olarak rezonans olurken, diğer iki proton da 3.75'de dd, vererek AB sisteminin diğer kısmını oluşturmaktadır. Diğer protonlar ve ^{13}C NMR spektrumundaki (Ek Şekil A10) 11 tane pik (170.88, 133.97, 129.91, 78.41, 70.94, 65.75, 63.84, 33.95, 27.08, 21.07, 20.97.) de yapı ile tam bir uyum içindedir.

5 nolu moleküldeki O-O bağının homolitik olarak bölünmesi (tiyoüre/MeOH) ile dioldiasetat (6) oluşmaktadır. Bu molekülün asetatlanması (Ac₂O/piridin) ile triasetatsikloheksenol (7) oluşmaktadır. Triasetat 7'nin epoksidasyona tabi tutulması (MCPBA/DCM) ile epoksit (8) tek ürün olarak elde edildi.

8 nolu molekülün ¹H-NMR spektrumunda (Ek Şekil A15) elde edilen değerlerin yapı ile tam uyumlu olduğu, ¹³C NMR spektrumundaki (Ek Şekil A16) 171.01, 170.94, 170.89, 70.93, 66.38, 65.87, 63.26, 57.58, 55.30, 37.65, 27.44, 21.25, 21.15, 21.07. değerler ile de desteklendi. Moleküldeki epoksit (8) halkasının önce asidik ortamda su ile (H⁺/H₂O) açılması, sonra asetillenmesi (Ac₂O/piridin) ile (1S,4S,5R)-4,5-bis(asetoksimetil)-4-hidroksisikloheksan-1,2,3-triyl triasetat (9) elde edildi. NMR analizi ile yapının belirlenmesinden sonra potansiyel glikozidaz inhibitörü olan hedef molekülünün sentezi için asetat (9) bazık ortamda (NH_{3(g)}/MeOH) hiroliz edilerek (1S,4S,6R)-1,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3,4-tetrol (10) elde edildi.

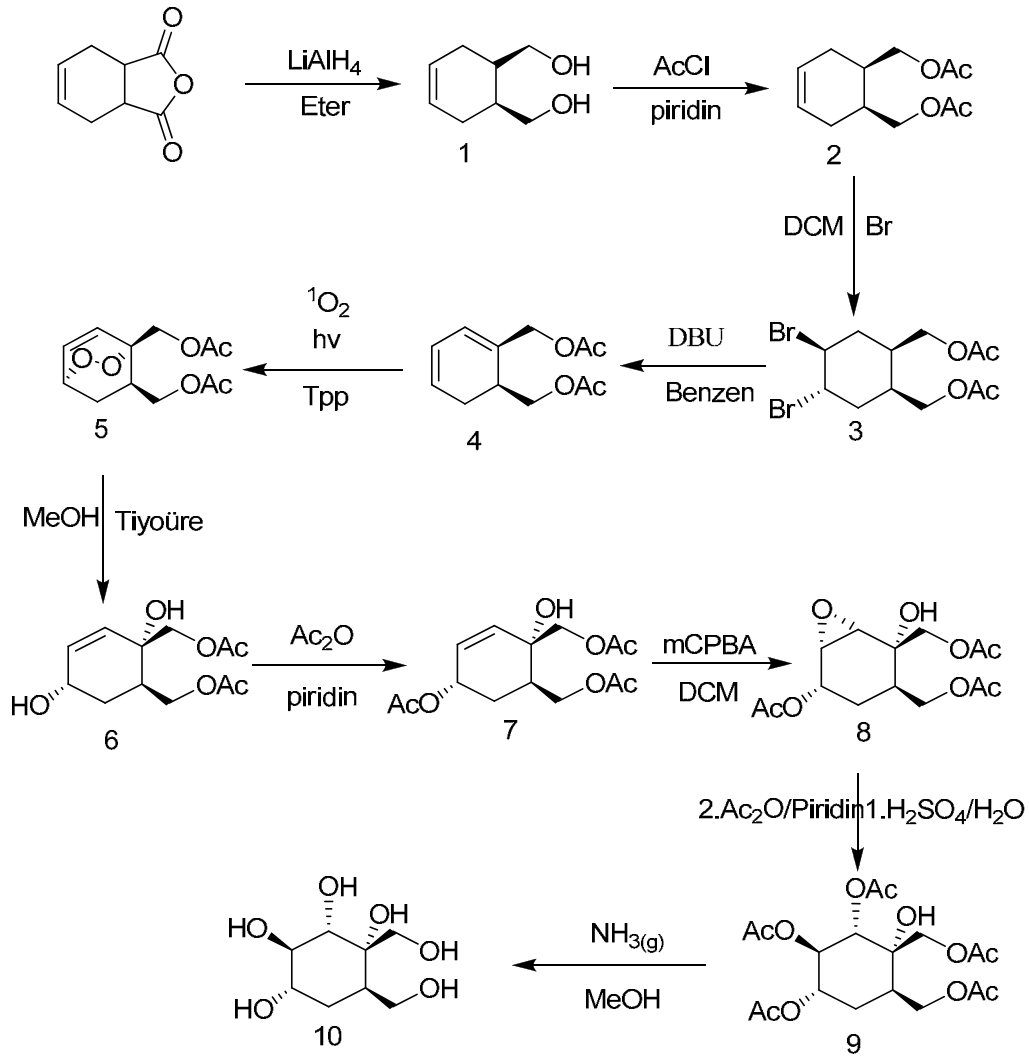
10 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Ek Şekil 19), 4.65 ppm'de brought singlet olarak rezonans olan 6 protonu OH'a aittir. Rezonans frekansı 3.59-3.22 ppm'de multipler olarak görünen pikler de OH'a bağlı metilenik protonları göstermektedir. Metin ve metilen protonların üçü de 1.79-1.93 ppm'de ayrı ayrı rezonans olmuşlardır. ¹³C NMR spektrumunda ise (Ek Şekil 20), sekiz karbon piki (76.28, 76.10, 72.87, 69.19, 64.78, 60.26, 41.31, 28.65) yapı ile tam uyum sağlamaktadır.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada cis-hidroftalik anhidritten çıkılarak ve singlet oksijenden yararlanılarak ilk defa süstitüe karbon şekerinin sentezi için yeni ve kısa bir sentez yöntemi geliştirilmiş oldu. Ayrıca diğler birçok karbon şekerlerinin sentezlerini gerçekleştirilebilecek önemli ara ürünler sentezlendi.

İlk olarak cis-hidroftalik anhidritin LiAlH_4 ile indirgenmesi sağlanarak cis-dihidroftal diol 1 sentezlendi. Sentez akışında herhangi bir çözünlülük problemi ile karşılaşmamak için cis-hidrodiolün yapısındaki hidroksitler asetat formuna (2) çevirildi. Diasetat molekülünün bromlanması ile dibromdiasetat (3) elde edildi. Molekülün yapısındaki diasetatların cis konumunda olması molekülün bromlanmasında da konfigurasyonun korunduğı ve molekülün stereokimyasının kontrol altında olduğı bilinmektedir. Dibrom-diasetat'tan (3) bazik ortamda iki mol HBr uzaklaştırılması ile sikloheksadien-diasetat'ın (4) sentezi gerçekleştirildi. Buradaki eliminasyonda beklenen ürün 1,3-eliminasyon ürünüyken, 1,4-eliminasyon ürünün oluştuğı görüldü. Burada molekülün geometrisinin 1,4-eliminasyonuna elverişli olduğı düşünölmektedir. Bugüne kadar fotooksijenasyonla yapılan kuersitol sentezlerinde çok faydalı yöntemler tanımlanmıştır. Bu çalışmada da sikloheksadien'den (4) karbon şekerlerinin sentezi için sentetik potansiyeli oldukça yüksek olan fotooksijenasyon yöntemi kullanıldı. Fotooksijenasyon reaksiyonunda oluşan 5, peroksit bağları tiyoüre ile açılarak oluşan cis- konumundaki dioller ile molekülün (6) stereokimyası da kontrol altına alındı. Molekülün asetatlanması reaksiyonunda, kuarterner konumundaki hidroksit grubu, asetik anhidrit/piridinle ancak uzun süre ultrasonik banyoda asetatlanırken, alilik konumundaki hidroksit grubu ise altı saat manyetik olarak karıştırıldığında asetatlanmanın tamamlandığı (7) sonucuna varıldı. 6 nolu molekülün oniki saatte asetatlanmasıyla oluşan 7. nolu moleküldeki çift bağ epoksidasyonla yükseltgenerek epoksit molekülünün (8), % 95'in üzerinde verimle tek ürün olarak meydana geldiğı tespit edildi. 8'deki epoksitin

stereospesifik olarak açıldığı ve yüksek verimle 9 elde edildiği belirlendi. 9 nolu bileşiğin bazik ortamda hidrolizi ile hedef bileşik sikloheksitol 10'nun sentezi gerçekleştirildi.



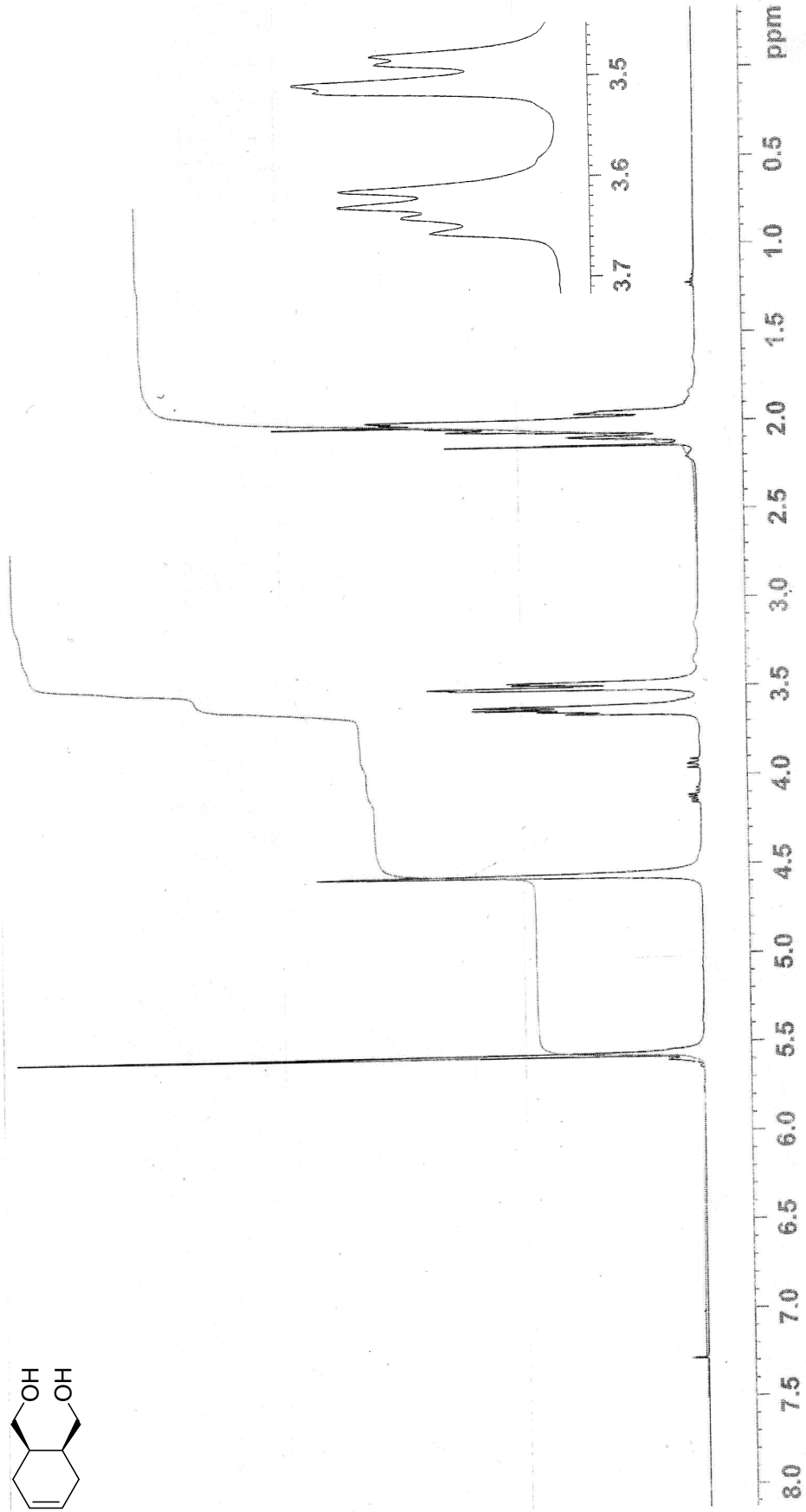
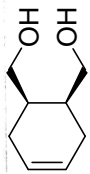
KAYNAKLAR

- [1] (a) PETITOU, M., HERAULT, J. P., BERNAT, A., DRIGUEZ, P. A., DUCHAUSSEY, P., LORMEAU, J. C., HERBERT, Synthesis of Thrombin-Inhibiting Heparin Mimetics without Side Effects, *J. M. Nature*, 398-417, 1999 (b) FERRIER, R. J., *Carbohydrate Chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K., Vol. 34, 2003
- [2] (a) RUDD, P. M., ELLIOTT, T., CRESSWELL, P., WILSON, I. A., DWEK, R.A., *Glycosylation and The Immune system Science*, 291, 2370, 2001. (b) HRICOVINI, M., *Structural Aspects of Carbohydrates and The Relations with Their Biological Properties*, *Curr. Med. Chem* 11, 2565, 2004. (c) BERTOZZI, C. R., KIESSLING, L. L., *Chemical Glycobiology*, *Science*, 291, 2357, 2001
- [3] (a) FOXALL, C., WATSON, S. R., DOWBENKO, D., FENNIE, C., LASKY, L. A., KISO, M., HASEGAWA, A., ASA, D., BRANDLEY, B. K., The Three Members of the Selectin Receptor Family Recognize a Common Carbohydrate Epitope, The Sialyl Lewis(x) Oligosaccharide, *J. Cell. Biol.*, 117, 895, 1992. (b) BRANDLEY, B. K., SWIEDLER, S., ROBBINS, P. W., *Cell, Carbohydrate Ligands of The LEC Cell Adhesion Molecules*, 63, 861, 1990. (c) GEGER, C., GEYER, A., SCHMIDT, R. R., *Synthesis and Molecular Tumbling Properties of Sialyl Lewis X and Derived Neoglycolipids* *Chem. Eur. J.*, 8, 2454, 2002
- [4] (a) GOWDA, D. C., *Structure and Activity of Glycosylphosphatidylinositol Anchors of Plasmodium Falciparum*, *Microbes Infect.*, 4, 983, 2002 (b) NAIK, R. S., BRANCH, O. H., WOODS, A. S., VIJAYKUMAR, M., PERKINS, D. J., NAHLEN, B. L., Lal, A., COTTER, R. J., COSTELLO, C. E., OCKENHOUSE, C. F., DAVIDSON, E. A., GOWDA, D. C. *Glycosylphosphatidylinositol Anchors of Plasmodium Falciparum: Molecular Characterization and Naturally Elicited Antibody Response That May Provide Immunity to Malaria Pathogenesis*, *J. Exp. Med.*, 192, 1563-1576, 2000 (c) GEROLD, P., SCHOFIELD, L., BLACKMAN, M. J., HOLDER, A., SCHWARZ, R. T., *Structural Analysis of The Glycosyl Phosphatidylinositol Membrane Anchor of The Merozoite Surface Proteins-1 and -2 of Plasmodium Falciparum*, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 75, 131, 1996
- [5] (a) ALI, A., GOWDA, D. C., VISHWAKARMA, R. A., *A New Approach to Construct Full-Length Glycosylphosphatidylinositols of Parasitic Protozoa and [4-deoxy-Man-III]-GPI Analogues*, *Chem. Commun.*, 519-521, 2005 b)

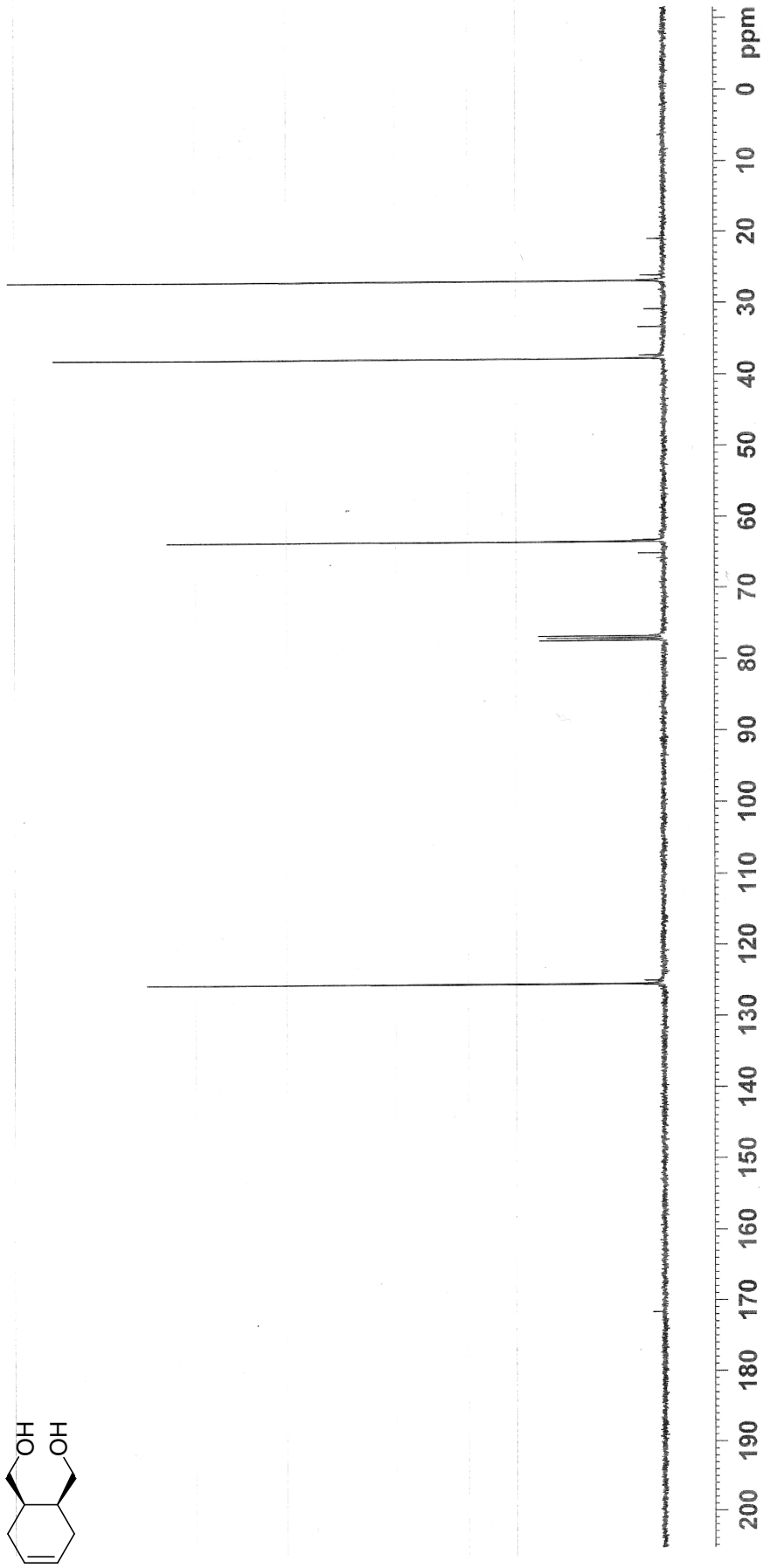
- GUO, Z. W., BISHOP, L., Chemical Synthesis of GPIs and GPI-Anchored Glycopeptides, *Eur. J. Org. Chem.*, 3585-3596, 2004. (c) LU, J., JAYA PRAKASH, K. N., SCHLUETER, U., Fraser- Reid, B., Synthesis of A Malaria Candidate Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Structure: A Strategy for Fully Inositol Acylated and Phosphorylated GPIs *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 7540-7547, 2004
- [6] (a) LUCKA, L., FERNANDO, M., GRUNOW, D., KANNICHT, C., HORST, A. K., NOLLAU, P., WAGENER, C., Identification of Lewis x Structures of The Cell Adhesion Molecule CEACAM1 From Human Granulocytes, *Glycobiology*, 15, 87-100, 2005 (b) BATE, C., WILLIAMS, A., Role of Glycosylphosphatidylinositols in The Activation of Phospholipase A2 and The Neurotoxicity of Prions, *J.Gen. Virol.*, 85, 3797- 3804, 2004
- [7] (a) FU, Y. J., LAURENT, S., MULLER, R. N., Synthesis of A Silyl Lewis Mimetic Conjugated with DTPA, Potential Ligand of New Contrast Agents for Medical, *Eur. J. Org. Chem.*, 3966-3973, 2002 (b) KAILA, N., THOMAS, B. E., Design and Synthesis of Sialyl LewisX Mimics As E- and P-Selectin Inhibitors, *Med. Res. ReV.*, 22, 566-601, 2002
- [8] CHAPLEUR, Y., *Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods*, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, New York, 1998
- [9] SEARS, P., WONG, C. H., *Carbohydrate Mimetics: A New Strategy for Tackling The Problem of Carbohydrate-Mediated Biological Recognition*, *Angew. Chem.*, 38, 2300, 1999
- [10] McCASLAND, G. E., FURUTA, S., DURHAM, L., Synthesis of an α -C-galactoside of a carbasugar: A new Class of disaccharide mimics *J. J. Org. Chem.*, 31, 1516, 1966
- [11] McCASLAND, G. E., FURUTA, S., DURHAM, L. Chemical Synthesis of Shicimic Acid and its Analogs, *J. Org. Chem.*, 33, 2841, 1968
- [12] McCASLAND, G. E., NAUMANN, M. O., DURHAM, L.J., Alicyclic Carbohydrates. XXXVI. Participation by Neighboring Methoxyl in a Displacement of Hydroxyl by Halogen. Conversion of (-)-Inositol into meso - (1,3,5/2,4)-Cyclohexanepen, *J. Org. Chem.*, 34, 1382, 1969
- [13] McNAUGHT, A. D. Joint Commission on Biochemical Nomenclature , *Pure Appl. Chem.*, 68, 1919, 1996
- [14] McCASLAND, G.E, FURUTA, S., BARTUSKA, V., Synthesis of Sulfur Analogs of Inositol (Dimercaptocyclohexanetetrols). Nuclear Magnetic Resonance Configurational Proofs, *J. Org. Chem.*, 28, 2096, 1963

- [15] MILLER, T. W., ARISON, B. H., Albers-Schonberg, G., Isolation of A Cyclitol Antibiotic: 2,3,4,5-Tetrahydroxycyclohexanemethanol *Biotechnol Bioeng.*, 15, 1075-1080, 1973
- [16] ODON, A., GOMEZ, A. M., LOPEZ, C., PLUMET, J., Synthesis and Conformational and Biological Aspects of Carbasugars, *Chem. Rev.*, 107, 1919-2036, 2007
- [17] PINGLI, L., VANDEWALLE, M., Enantioselective Synthesis of Pseudosugars of the Allo-, Gulo-, Manno- and Talo- Series, *Stnlett*, 228-230, 1994
- [18] TRAN, C. H., CROUT, D. H. G., Hydrolytic Enzymes in the Lipase from *Pseudomonas Fragi*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998
- [19] BOYD, R. D., SHARMA, N. D., LIAMAS, N. M., MALONE, J. F., O'DOWD, C. R., ALLEN, C. C. R., Chemoenzymatic Synthesis of Carbasugars from Iodobenzene, *Org. Biomol. Chem.*, 3, 1953-1963, 2005
- [20] SUAMI, T., Synthetic Ventures in Pseudo-sugar Chemistry, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 59, No.11, 1509-1520, 1987
- [21] BARAN, A., BALCI, M., Stereoselective Synthesis of Bishomo-inositols as Glycosidase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, Vol. 74, No. 1, 2009
- [22] BOYD, R. D., SHARMA, N. D., BOWERS, N. I., COEN, G. B., MALONE, J. F., O'DOWD, C. R., STEVENSON, P. J., ALLEN, C. C. R., Chemoenzymatic Synthesis of the Carbasugars carba- β -L-galactopyranose, carba- β -L-talopyranose and carba- α -L-talopyranose from methyl benzoate, *Org. Biomol. Chem.*, 8, 1415-1423, 2010
- [23] MAHAPATRA, T., NANDA, S., Asymmetric Synthesis of Hydroxy-skipped Bishomo-inositols as Potential Glycosidase Inhibitors, *Tetrahedron: Asymm.*, 21, 2199-2205, 2010

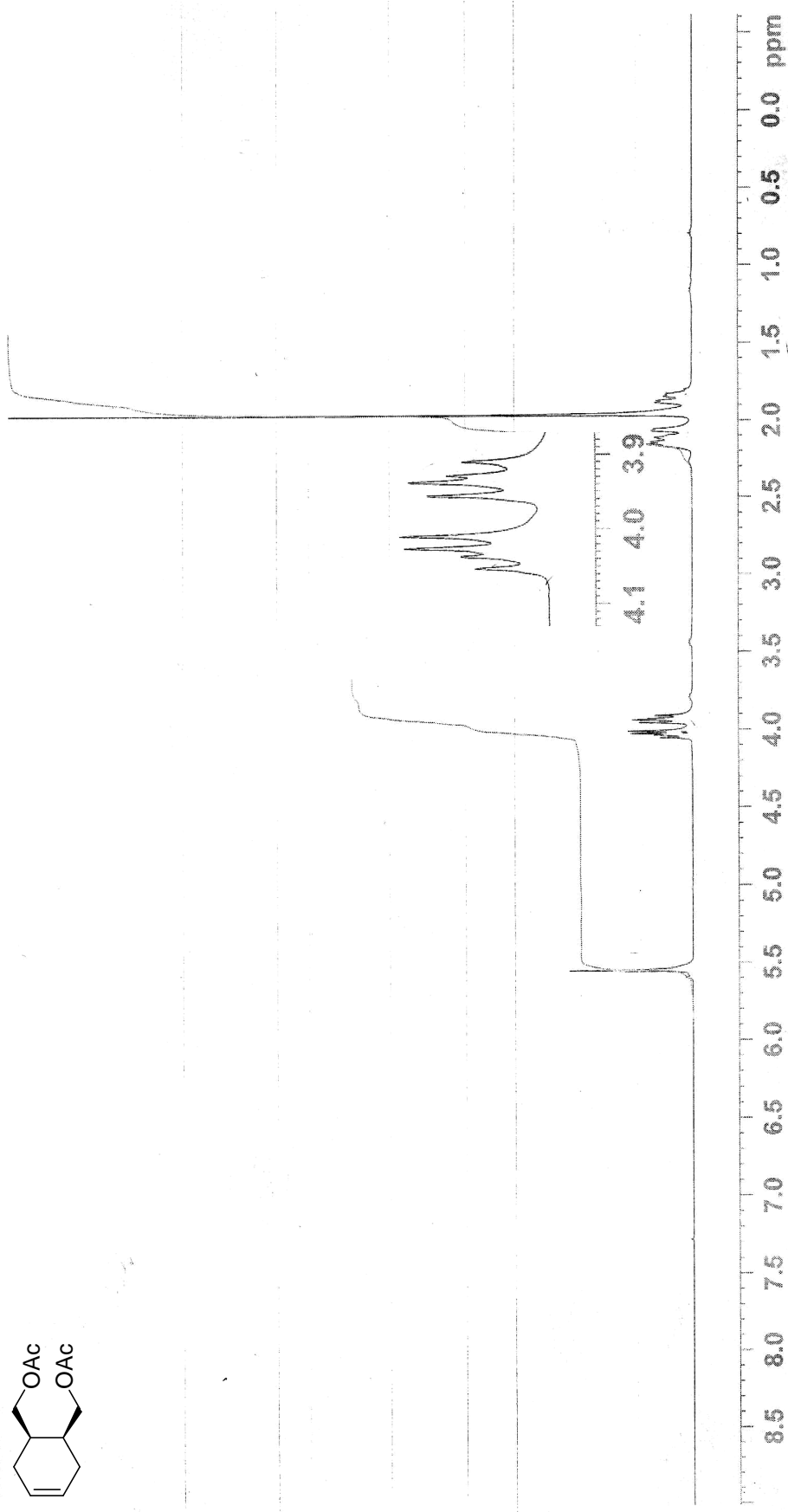
EKLER



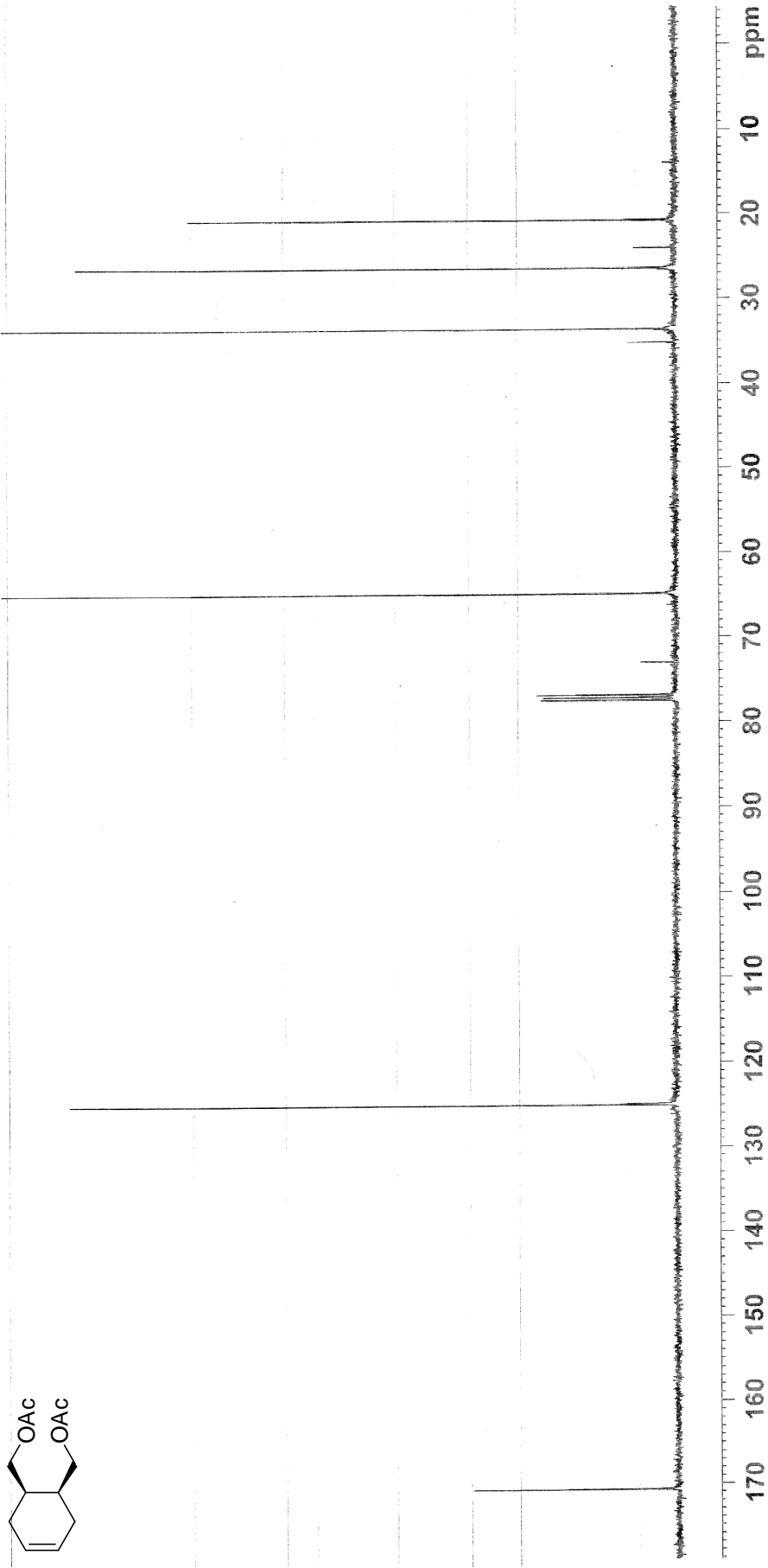
Ek Şekil A1. Sikloheks-4-ene-1,2-dioldimetanol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



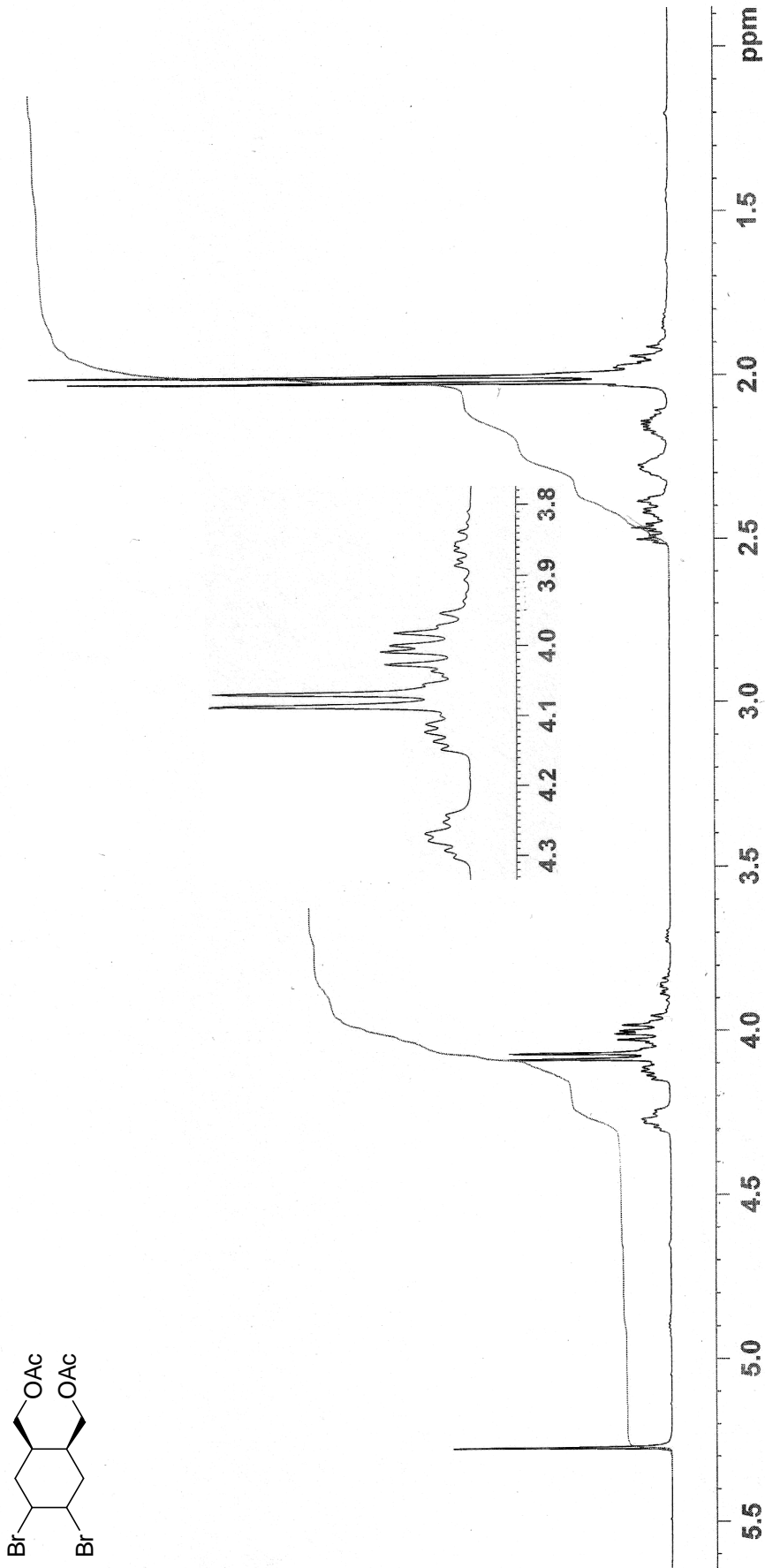
Ek Şekil A2. Sikloheks-4-ene-1,2-diyldimetanol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



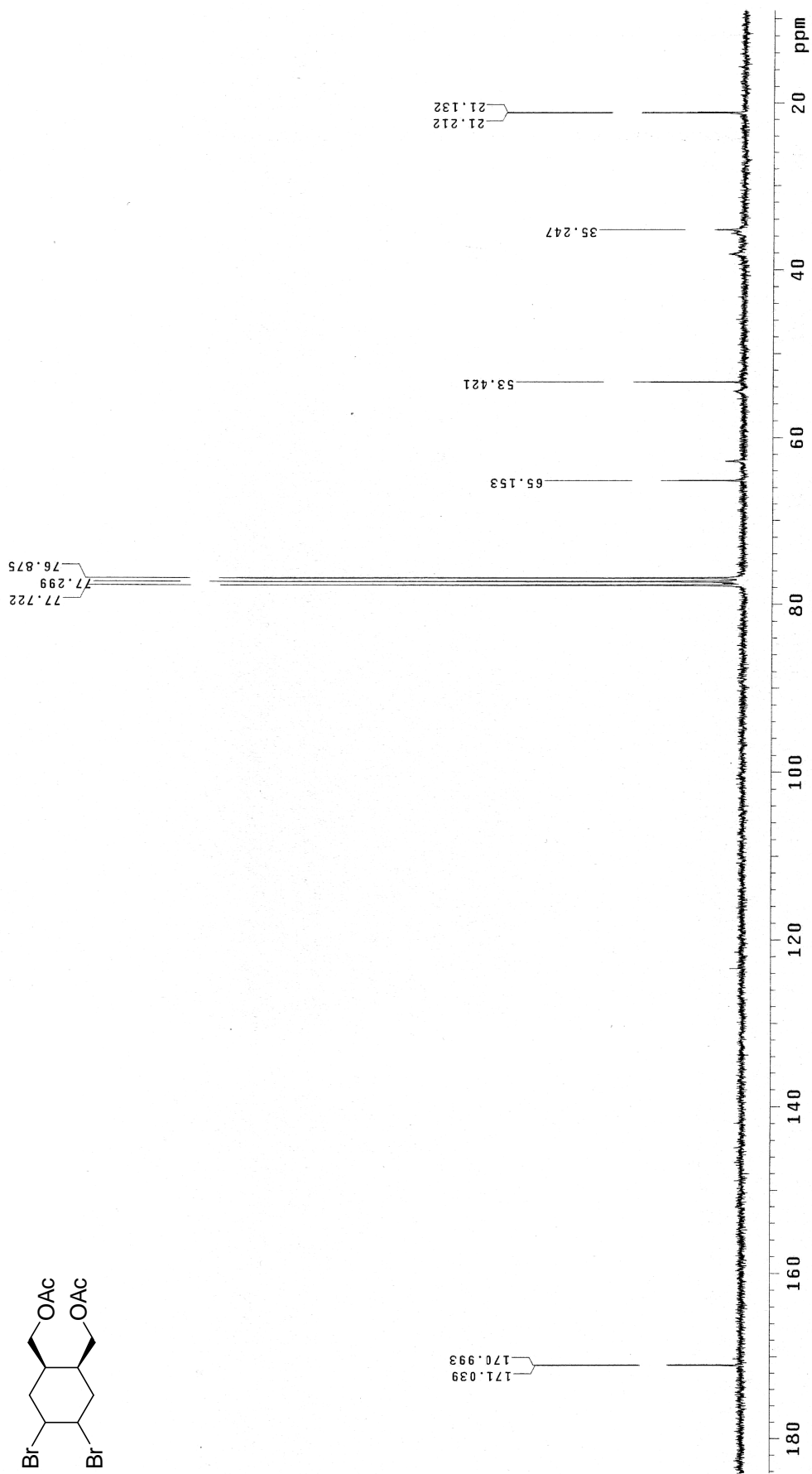
Ek Şekil A3. Cis-1,2-diasetoksimetilsiklohek-4-en bileşğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

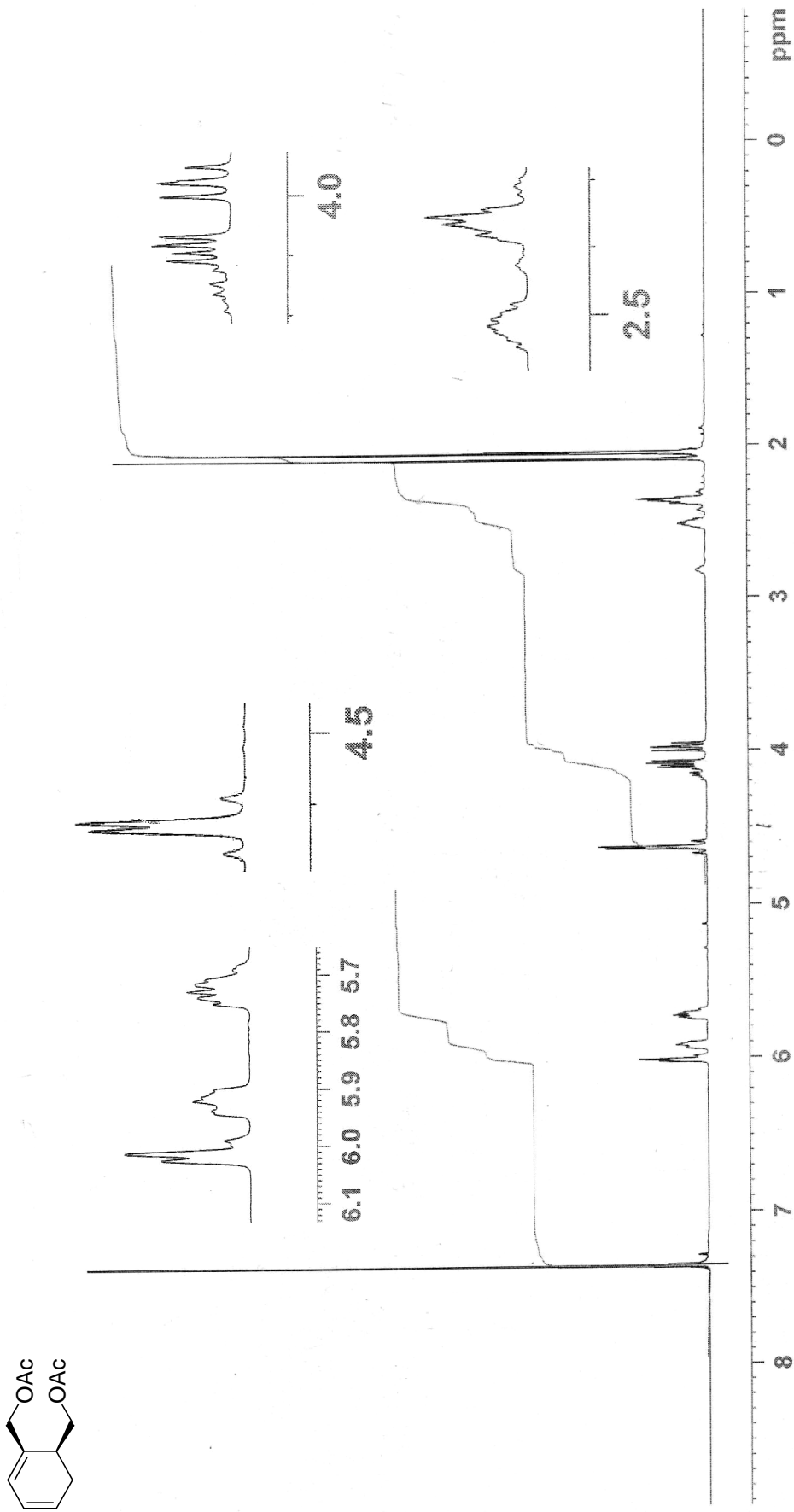


Ek Şekil A4. Cis-1,2-diasetoksimetilsiklohek-4-en bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3)

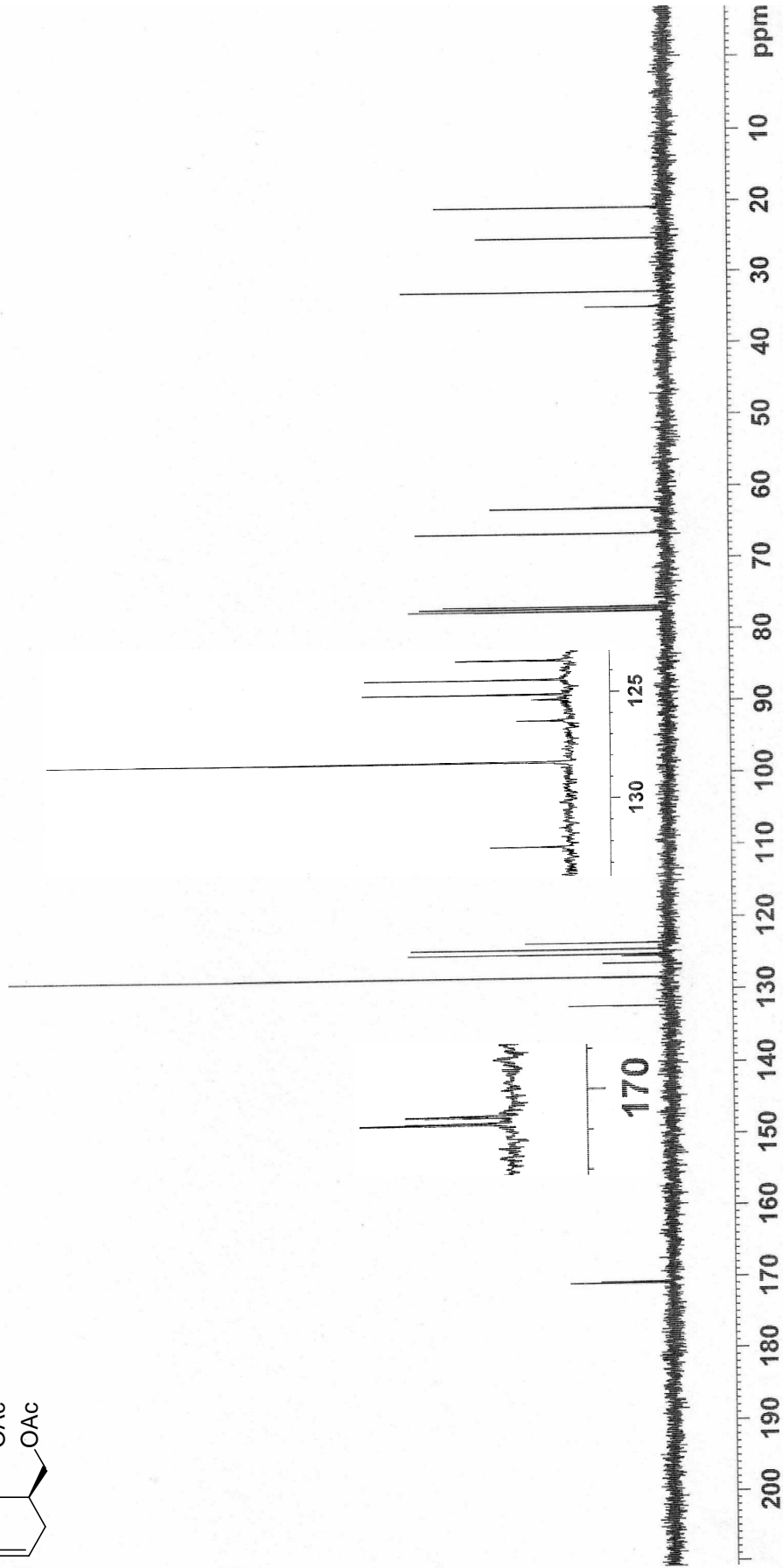


Ek Şekil A5. ((1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosikloheksan-1,2-diyil)bis(metilen)diasetat bileşğinin ¹H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃)

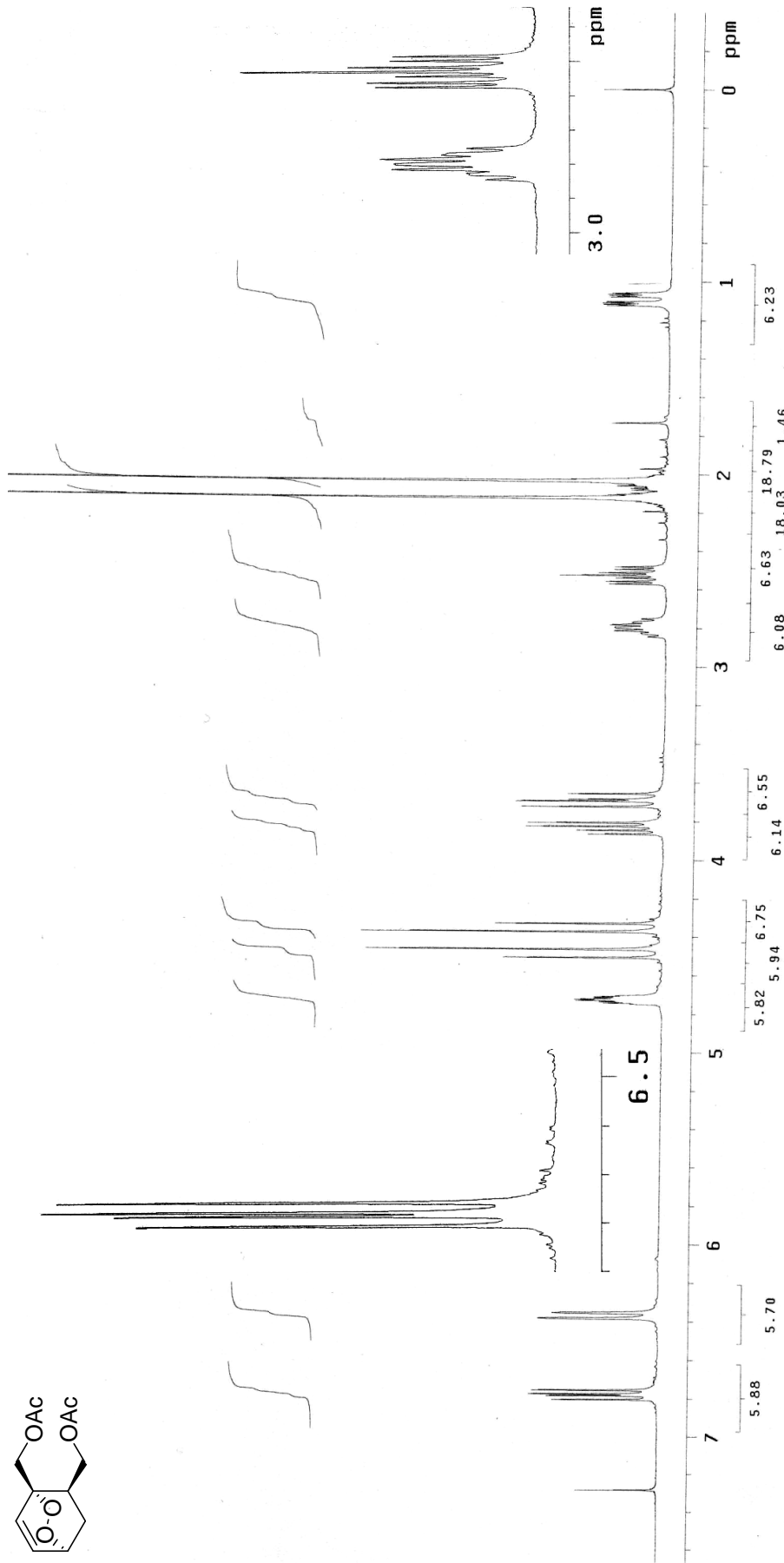
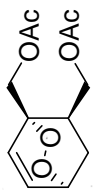
Ek Şekil A6. ((1S,2R,4S,5S)-4,5-dibromosikloheksan-1,2-diyil)bis(metilen)diasetat bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



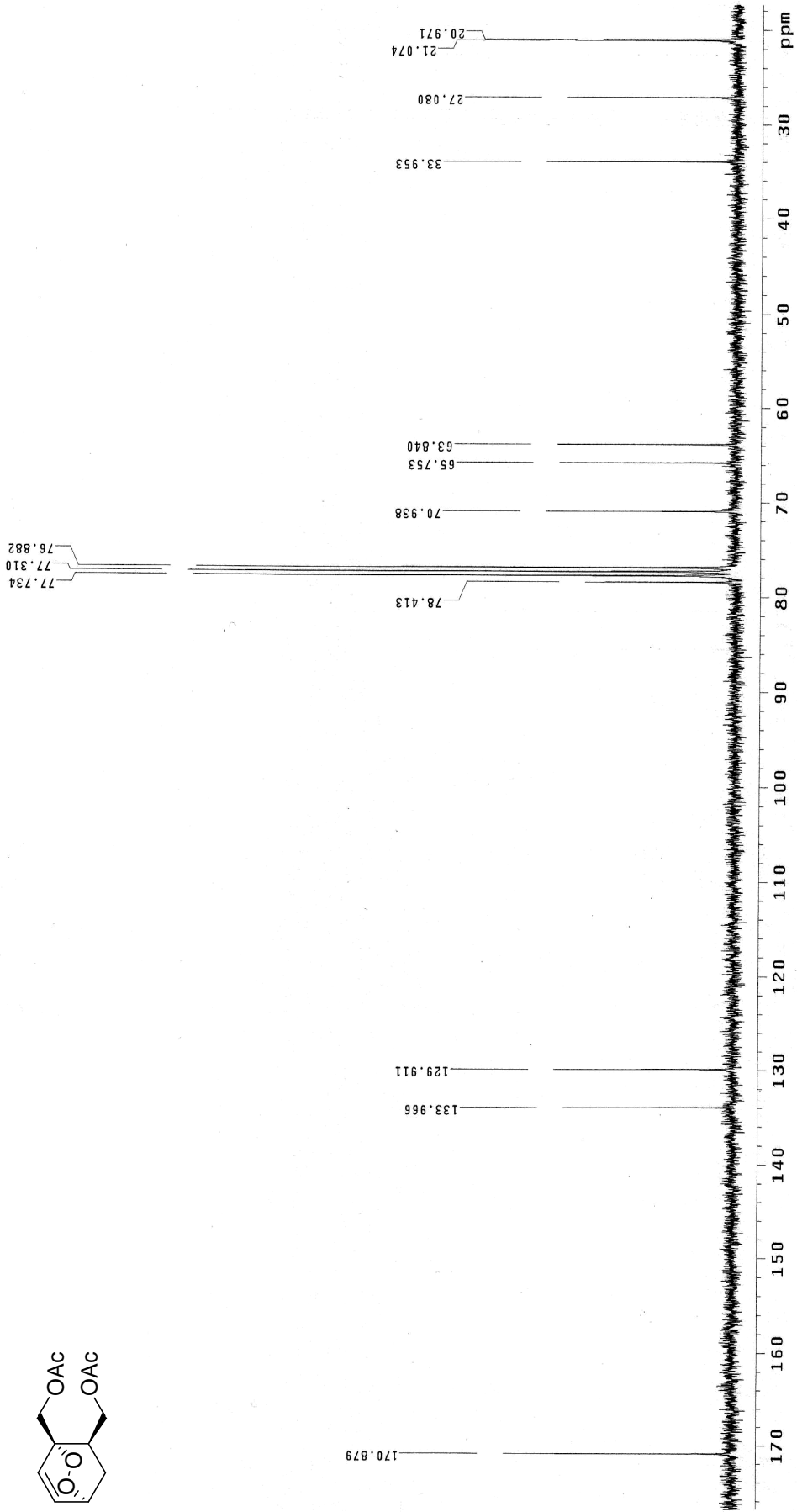
Ek Şekil A7. Siklohekza-2,4-diene-1,2-diy(bis(metilen)di asetat bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



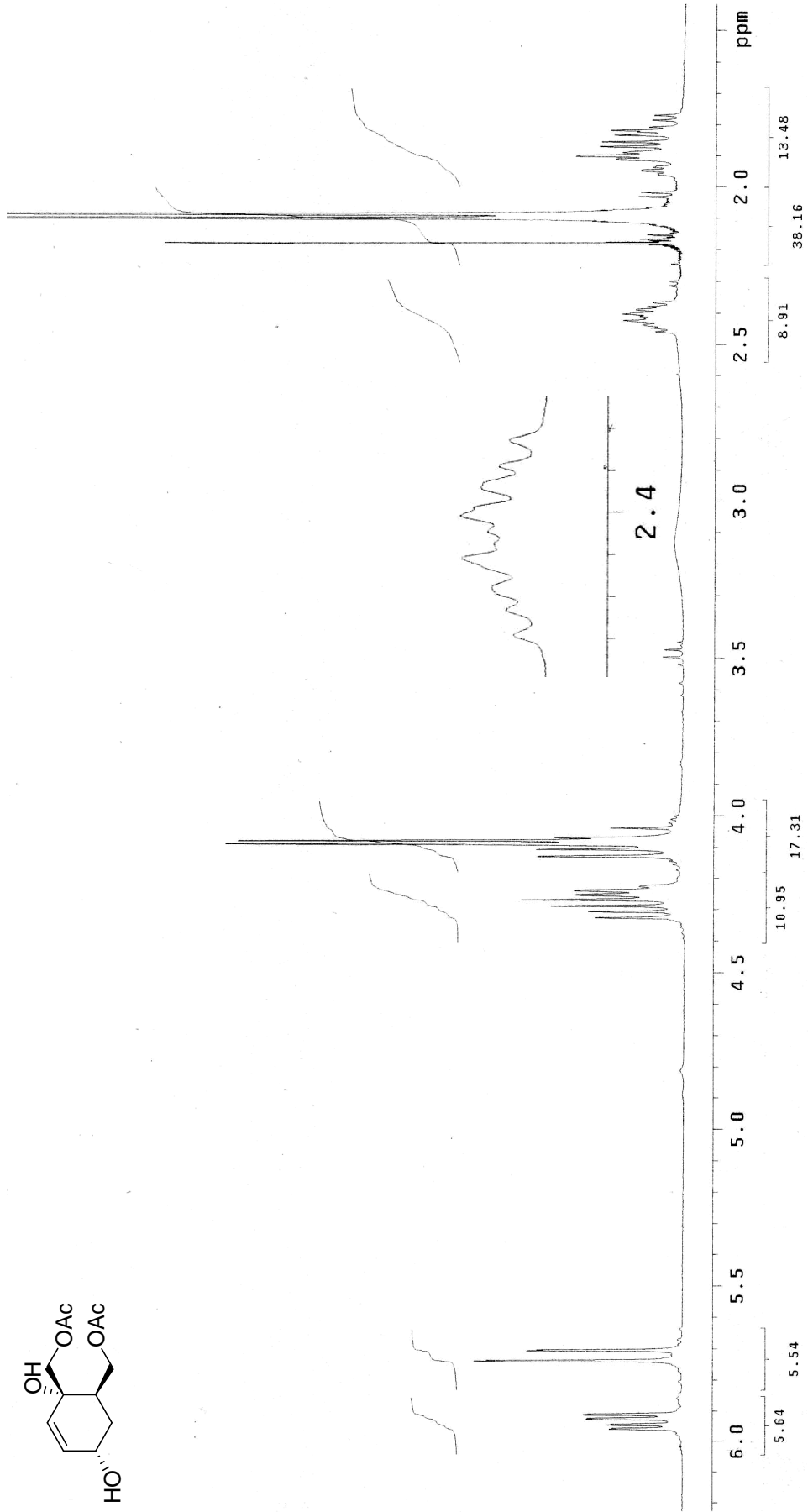
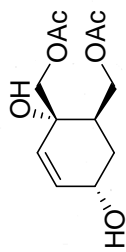
Ek Şekil A8. Siklohekza-2,4-diene-1,2-diy(bis(metilen)di asetat bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃)



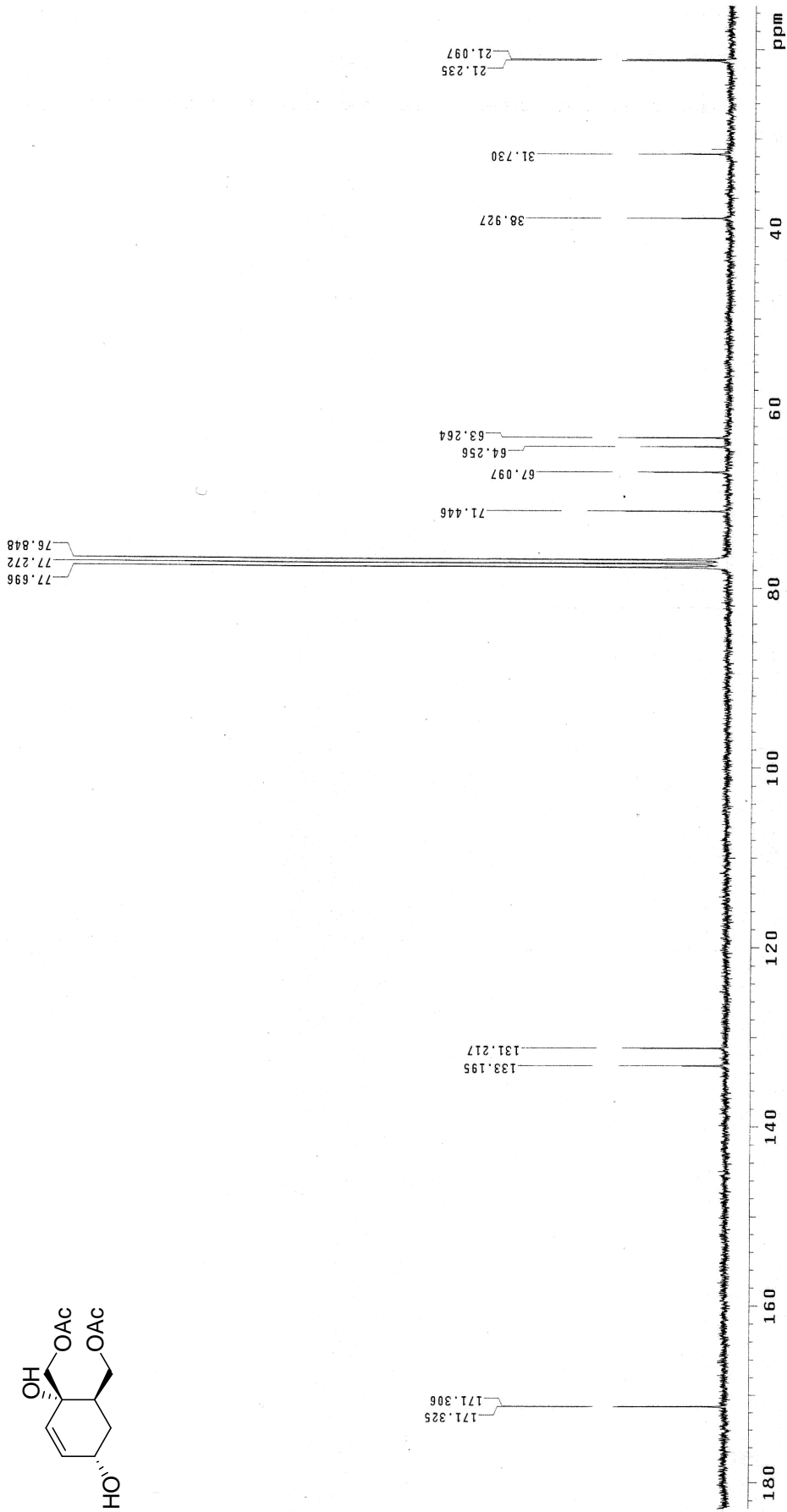
Ek Şekil A9. (1S, 4S, 7R)-2,3-dioksa-bisiklo (2.2.2)okt-5-ene-1,7-diylbis(metilen)diasetat bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)



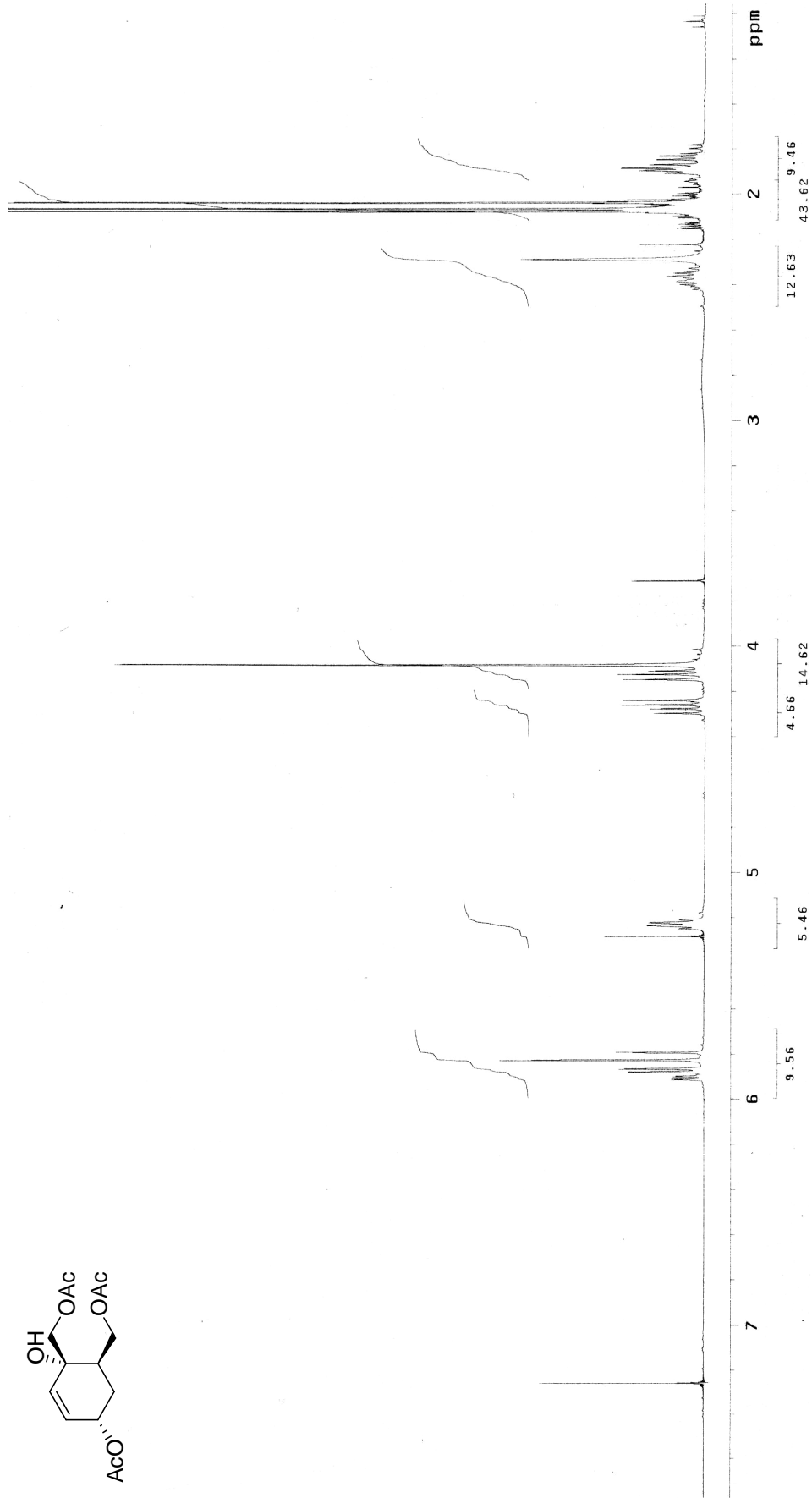
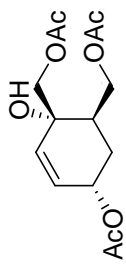
Ek Şekil A10. (1S, 4S, 7R)-2,3-dioksa-bisiklo (2.2.2)okt-5-ene-1,7-diyilbis(metilen)diasetat bileşiminin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



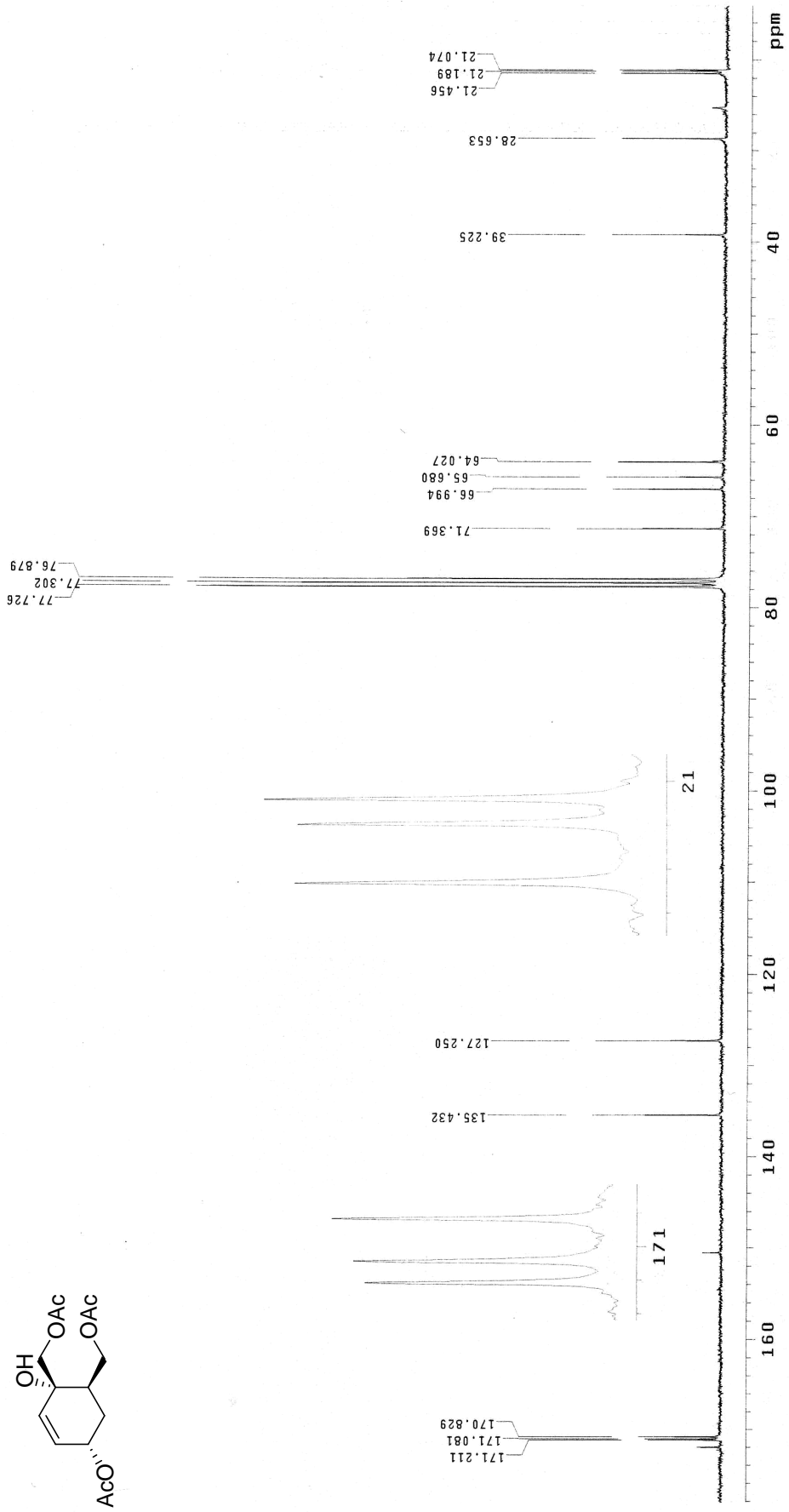
Ek Şekil A11. ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisikloheks-3-ene-1,2-diyloasetat bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



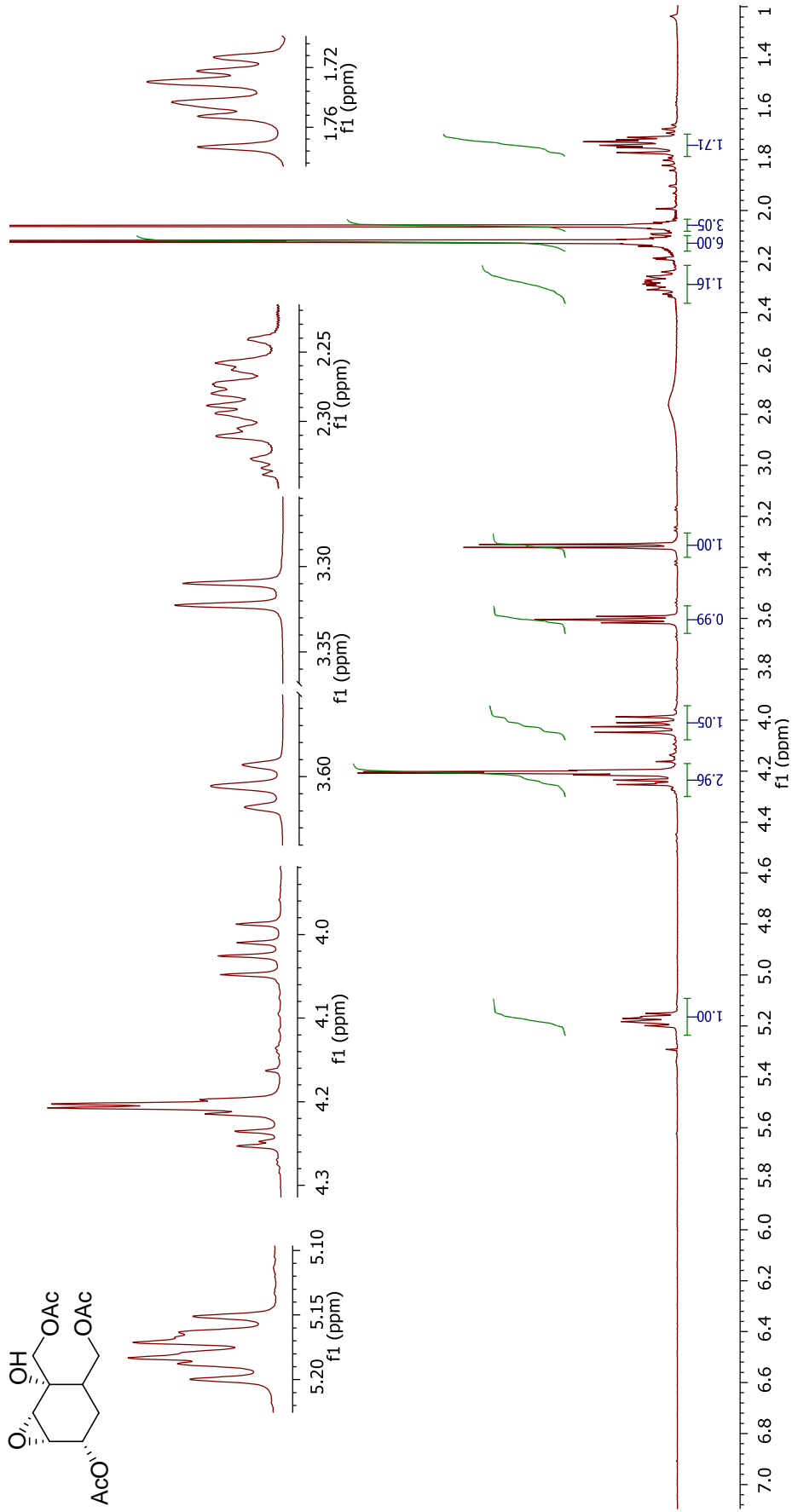
Ek Şekil A12. ((1R,2S,5S)-2,5-dihidroksisikloheks-3-ene-1,2-diy(bismetilen)diasetat bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3))



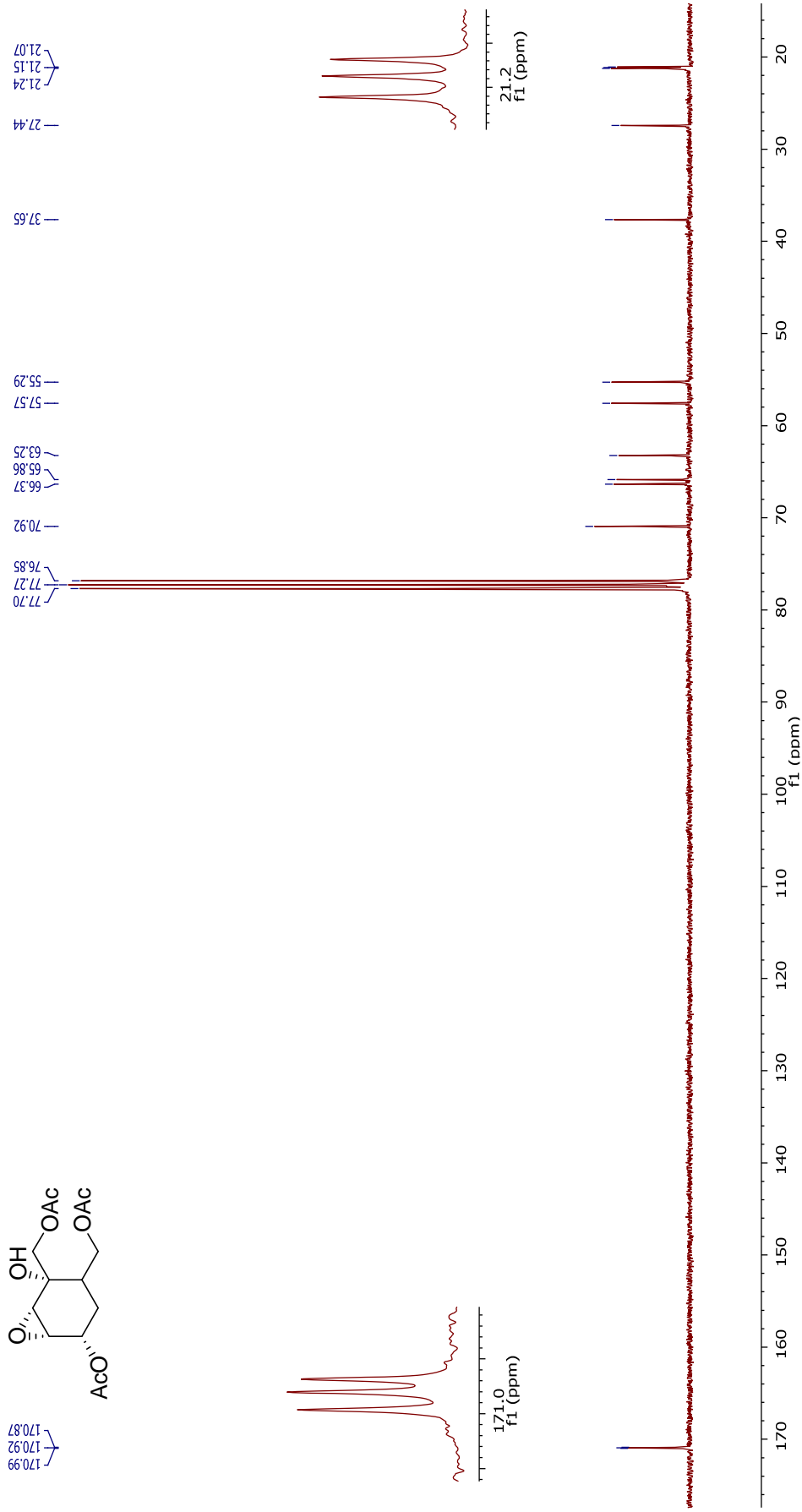
Ek Şekil A13. [(2S,5S)-5-asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-sikloheks-3-en-il]metilasetat bileşiginin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



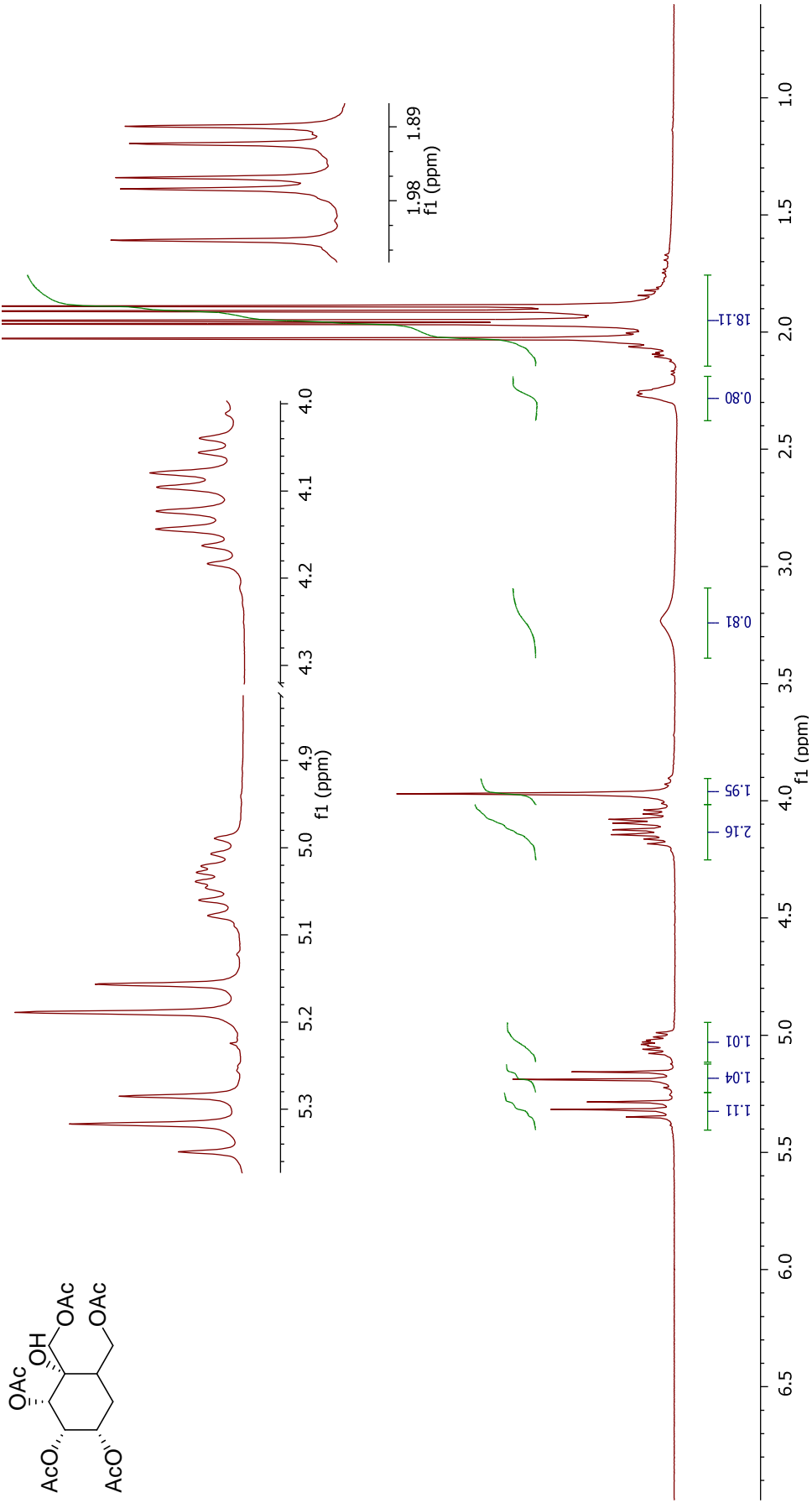
Ek Şekil A14. [(2S,5S)-5-asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-sikloheks-3-en-il]metilasetat bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



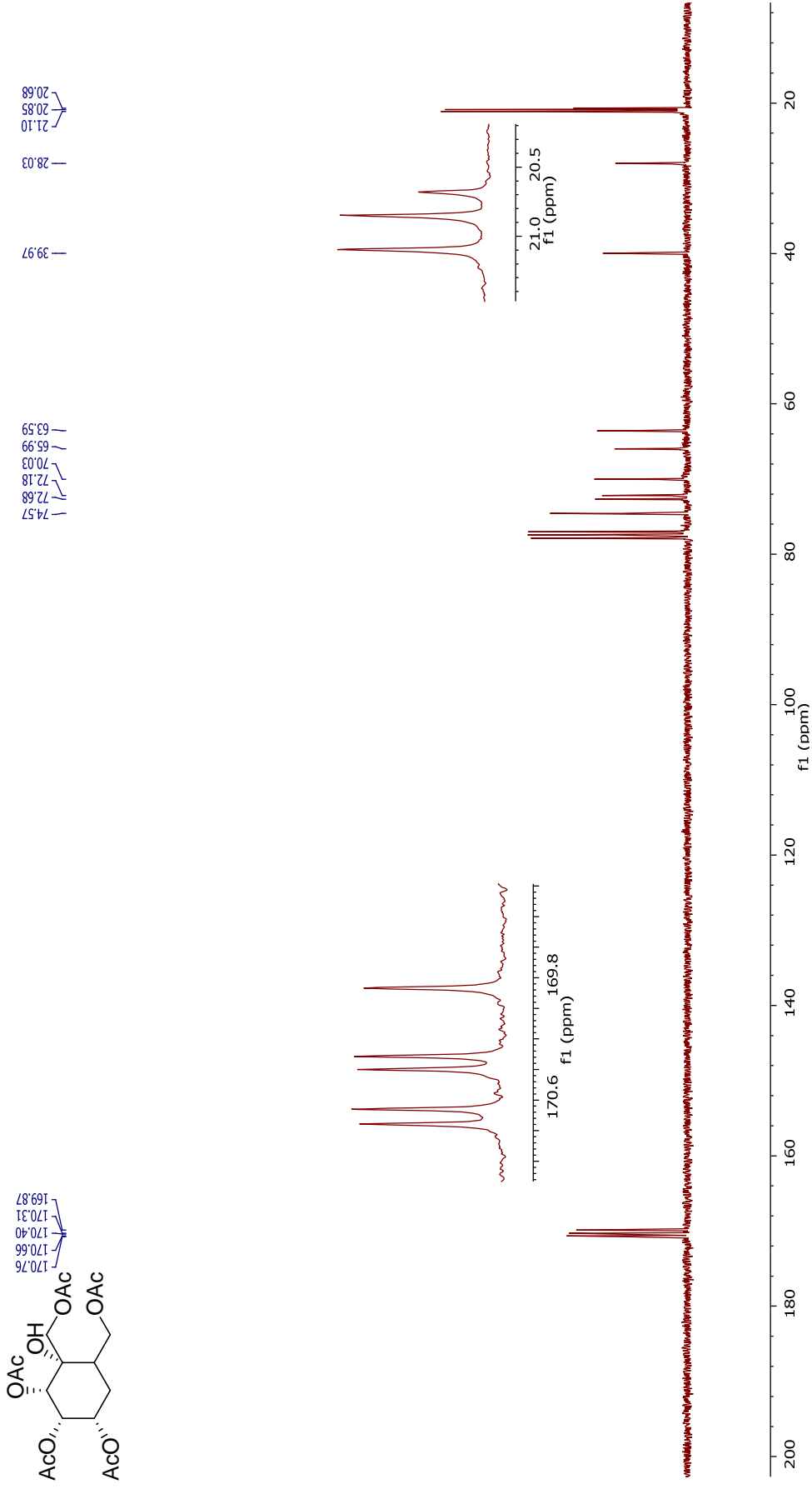
Ek Şekil A15. [(1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-5-(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-3-yl]metil asetat bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



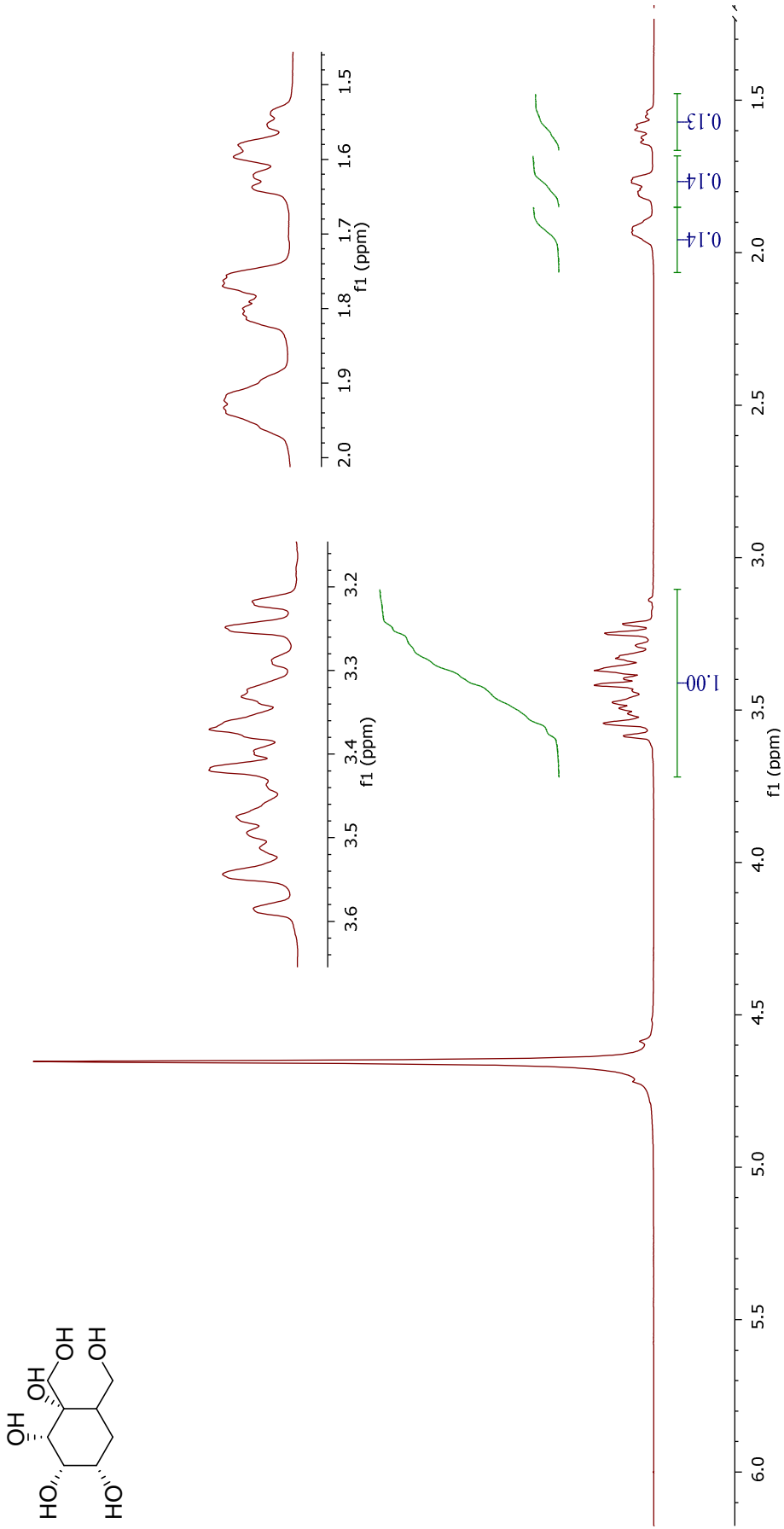
Ek Şekil A16. [(1S,2S,5S,6S)-5-(asetiloksi)metil]-2-(asetiloksi)metil]-2-hidroksi-7-oksabisiklo[4.1.0]heptan-3-y]metil asetat bileşiginin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



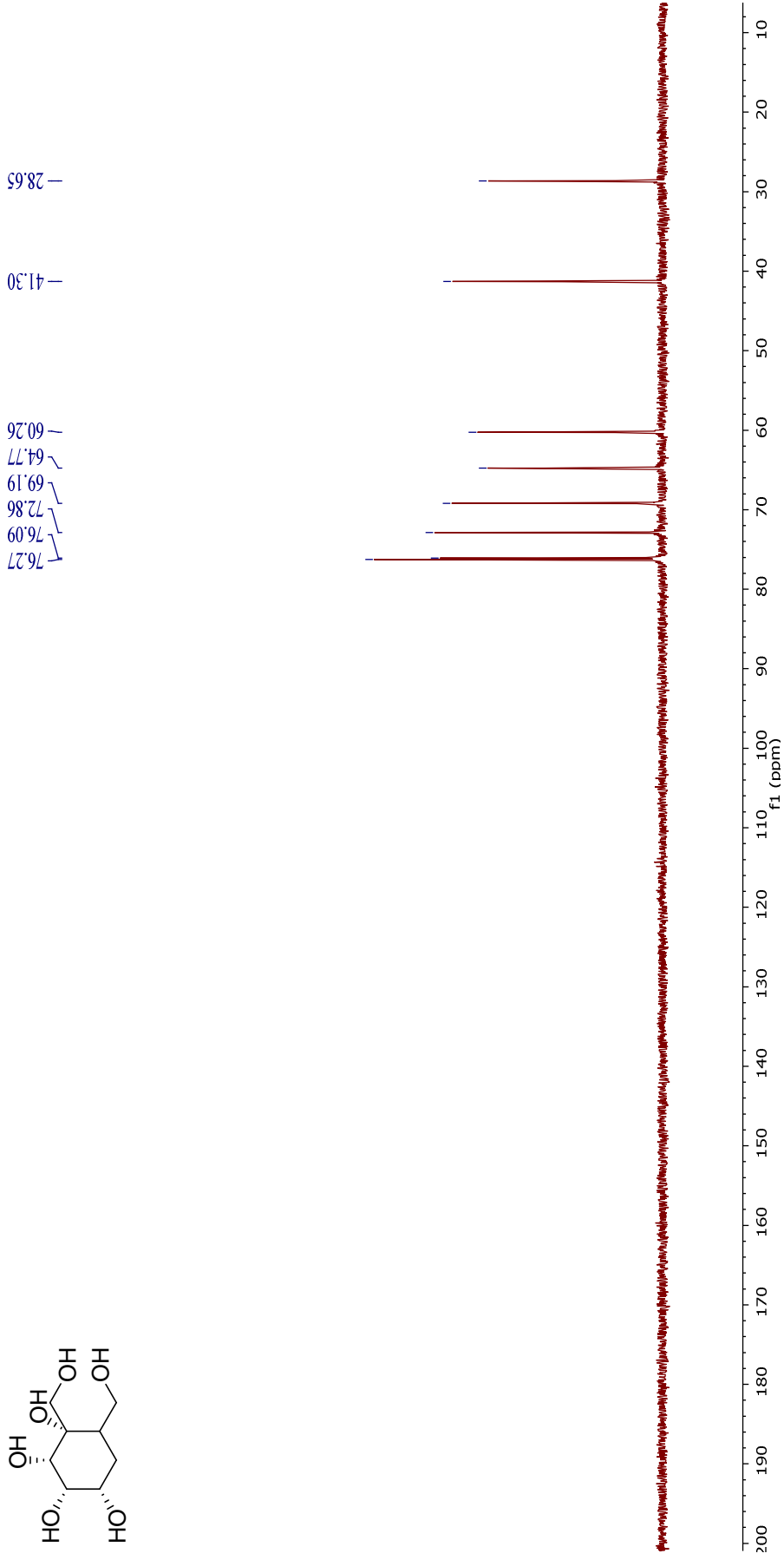
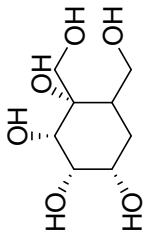
Ek Şekil A17. [(2S,3S,4S,5S)-3,4,5-tris(asetiloksi)-2-[(asetiloksi)metil]-2-hidroksisikloheksil]metilasetat bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil A18. [(2S,3S,4S,5S)-3,4,5-tris(asetiloksi)metil]-2-hidroksisikloheksil]metilasetat bileşğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil A19. (1S,2S,3S,4S)-1,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3,4-tetraol bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil A20. (1S,2S,3S,4S)-1,6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1,2,3,4-tetraol bileşiminin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Sinem ÇAMBUL, 1985 yılında Karasu'da doğdu, İlk ve orta öğrenimini Karasu'da tamamladı. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya bölümünden mezun oldu, aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladı.