

**Benzohalokonduritollerin Sentezi ve Bunların Bazı
Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi**

Program Kodu: 1001

Proje No: 113Z699

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Arif BARAN

Araştırmacı(lar):

Danışman(lar):

Bursiyer(ler):
Emel KARAKILIÇ
Yunus MERCAN

MAYIS 2016
SAKARYA

ÖNSÖZ

Gerek sentetik açıdan, gerekse göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerinden dolayı oldukça önem arz eden siklitol ve türevleri, doğal olarak bulunmasının yanı sıra laboratuvar ortamında sentezlenebilmeleri de organik kimya açısından ilgi uyandırmaktadır. Siklitol/ /siklitol türevlerinin yapılarında bulunan hidroksil gruplarının halka üzerinde birbirlerine göre farklı konumlanmaları ve farklı stereojen merkez içermelerinden dolayı farklı yapıya sahip çok sayıda izomerlerin oluşumuna yol açmakta, bu nedenle bunların sentezlerine olan ilgi oldukça önem arz etmektedir.

Siklitoller, AIDS araştırmalarında yaygın olarak kullanılmalarının yanı sıra HIV virüsünün ve glikozidaz enzimlerinin inhibisyon/aktivasyonunda da etkili ajanlardır. Önceleri bitkilerden izole edilen ve sonra kimyasal yolla da sentezlenen siklitoller anti-enflamatuvar, anti-bakteriyal, anti-viral gibi biyolojik özellikleri taşırlar. Kemoterapi ve diyabet tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılırlar. Böcek öldürücü ve bitki büyüme düzenleyicileri olarak bilinen siklitoller, bitki metabolitlerinin enzim inhibitörü türünden biyolojik aktivite gösterirler.

Bu çalışmada, dihidro naftalin iskeletini içeren benzenoid-konduritol, benzenoid-halo-konduritol, benzenoid-pseudo-şekerler ve benzenoid-pseudo-halo-şeker grubu içeren siklitol bileşikleri başarılı şekilde gerçekleştirilmiş ve literatüre kazandırılacaktır. Sentezlenen bu bileşikler glikozidazlar ve amilaza karşı inhibisyonları test edilerek biyolojik aktivite özellikleri belirlendi. Böylelikle önemli biyolojik aktivite gösteren bileşikler belirlenerek bu bileşiklerin sentez yöntemlerinin iyileştirilebilmesi ve geliştirilebilmesi için yeni bakış açısı ve fikirlerin oluşmasına olanak sağlayacaktır. Elde ettiğimiz bu bileşiklerin, -X (halojen), -OH ve -CH₂OH gibi fonksiyonel grupları içermeleri nedeni ile doğal ürün yapısını teşkil etmeleri de önem arz etmektedir.

Söz konusu çalışmalar bir proje kapsamında yapılmış olup, tamamıyla TÜBİTAK (TBAG) tarafından desteklenmiştir. Bu destek kapsamında proje içeriği olarak en az üç tane etki değeri yüksek SCI dergisine sunulabilecek makale hazırlanmakta ve Sakarya TTO'ya patent başvuru çalışmasına da devam edilmektedir. Proje kapsamında ACSOC'a (uluslararası), bir bildiri sunulmuştur. Proje ekibi olarak verilen destekten ötürü TÜBİTAK'a teşekkürü borç bilmekteyiz. Ayrıca proje süresince çalışmalarımızda da sürekli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız, bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında yardımını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Metin BALCI'ya teşekkür ederiz. Projenin her basamağının hazırlanması ve NMR'ların alınması konusunda yardımlarını esirgemeyen doktora öğrencisi Gökay AYDIN'a ve projede bursiyer olarak çalışan Emel KARAKILIÇ, Yunus MERCAN'a katkılardan ötürü ayrıca teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO ve ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET ve ABSTRACT.....	xi
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
1.1. Konduritoller	1
1.2. Bromo Konduritoller	1
1.3. Kuercitoller (Sikloheksanpentoller)	3
1.4. Yalancı (pseudo-şekerler) Şekerler	4
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	6
2.1. Sikloheksitoller	6
2.1.1. Giriş.....	6
2.1.2. 4-Dihidroksibenzenden ve 1,3-Sikloheksadien-Ketalden Halojeno- Konduritol Sentezi	6
2.1.3. Mono- ve Dihalojeno- Konduritol Sentezi	6
2.1.4. Antimikrobiyal Yöntemle Halojeno-Konduritol Sentezi	7
2.1.5. Floro-Bromo- ve Kloro-Bromo Konduritol Sentezi	8
2.2. Kuersitollerin Konfigürasyonu Tayini	8
2.3. Pseudo-Şekerlerin Sentezi	9
2.3.1. Furan ve Akriklik Asidin Siklokatılmasından Pseudo-Şekerlerin Sentezi	10
2.3.2. Oksosikloheksankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentezi	11
2.3.3. Hidroftalik Anhidritten Pseudo-Şekerlerin Sentezi	11
2.3.4. 1,4-Diasetoksi-1,3-bütadien ile Alil-asetatin Siklokatılmasından Pseudo-Şekerlerin sentezi	13
2.3.5. Pseudo- α -DL-Galaktopranoz Sentezi	14
2.3.6. Pseudo- β -DL-galaktopranoz ve Pseudo- α -DL-altropranozun myo- İnositolden Sentezi	14
2.3.7. Oksonorbornen-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin	

Sentezi	15
2.3.8. Cis-Dihidrodiol Araürünüden Karbo-Şeker Sentezi	16
2.3.9. Sübstitüe Benzen Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi	17
2.3.10. İyodobenzenden Karboşekeri Sentezi	18
2.3.11. Bishomo-İnositol Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi	19
2.4. Konduritol ve Pseudo Şekerlerin Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri	23
2.5. Polihidroksi Sikloheksanol Bileşikleri ve Biyolojik Önemi	26
2.6. Organik Halojenür ve Organik Halojeno- Polihidroksi Bileşiklerinin Kullanıldığı Alanlar	29

BÖLÜM 3.

GEREÇ VE YÖNTEM, DENEYSEL BULGULAR	30
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	31
3.2. Deneysel Çalışmalar	31
3.3. A Kısmı: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen Karbonat 20 Sentezi	31
3.3.1. <i>cis</i> -1,2,3,6-Tetrahidroftalik anhidrit (7) sentezi	31
3.3.2. (1R,2S)-Sikloheks-4-ene-1,2-Diyldimetanol 68'in <i>cis</i> -1,2,3,6- Tetrahidroftalik anhidrid 7'den Sentezi	31
3.3.3. (1R,2S)-Sikloheks-4-ene-1,2-Diylbis(metilen) bis (4-metil benzene sulfonat) 69 Sentezi	32
3.3.4. (4R,5S)-4,5-Bis(iodometil)sikloheks-1-ene 70'in Sentezi	33
3.3.5. 4,5-Dimetilensikloheks-1-ene 8'nin Sentezi	33
3.3.6. 1,4,5,8-Tetrahidrobenzo[d][1,2]dioxin 9'in Sentezi	34
3.3.7. 4,7-Dihidroizobenzofuran 10'un Sentezi	35
3.3.8. Etilen karbonatın Klorlanması	35
3.3.9. Vinilen Karbonatın Sentezi	36
3.4. B Kısmı: Vinilen Karbonat Katılması	36
3.4.1. B Kısmı-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen karbonat 20'in Siklokatılması	36
3.4.2. B Kısmı-2: Vinilen Karbonat Katılması-Endo	38
3.4.2.1. (3aR,4S,9R,9aS)- 3a,4,9,9a- tetra hidro -4,9- epoksi nafto [2,3- d] [1,3]diokzol-2-on 11a'nın Sentezi	38
3.4.2.2. (1R,2R,3S,4S)- 1,2,3,4-tetra hidro-1,4-epoksi naftalen-2,3-diol 11xa'nın Sentezi	39
3.4.2.3. (1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4-Tetra hidro-1,4-Epoksi naftalen -2,3-	

diyl Di asetat 73 Sentezi	39
3.4.2.4. Benzo-endo-okso diasetat 73'deki Okso- Köprüsünün BBr ₃ ile Açılması	41
3.4.2.5. (1S,2R,3R,4R)- 4-bromo- 1,2,3,4-tetra hidro nafthalen-1,2,3-triyl tri asetat 13-Br-Ac Sentezi	42
3.4.2.6. (1S,2R,3R,4R)- 4-bromo- 1,2,3,4- tetra hidro nafthalen-1,2,3-triol 13-Br-OH Sentezi	43
3.4.2.7. (1R,2R,3S,4S)-1,4- dibromo- 1,2,3,4-tetra hidro nafthalen-2,3-diyl di asetat 13-2Br Sentezi	44
3.4.2.8. (1R,2R,3S,4S)-1,4- dibromo- 1,2,3,4-tetra hidro nafthalen -2,3-diol 13-2Br-OH Sentezi	45
3.4.2.9. (1R,2R,3R,4S)- 1-kloro- 4-hidroksi- 1,2,3,4-tetra hidro nafthalen-2,3-diyl di asetat 13-Cl sentezi	45
3.4.2.10. (1S,2R,3R,4R)- 4-kloro- 1,2,3,4- tetra hidro nafthalen-1,2,3-triyl tri asetat 13-Cl-Ac Sentezi	46
3.4.2.11. (1S,2R,3R,4R)- 4-kloro- 1,2,3,4- tetra hidro nafthalen- 1,2,3-triol 13-Cl-OH	47
3.4.2.12. (1R,2R,3S,4S)- 1,4- dikloro- 1,2,3,4- tetra hidro nafthalen -2,3-diyl di asetat 13-2Cl Sentezi	48
3.4.2.13. (1R,2R,3S,4S)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronafthalen-2,3-diol 13-2Cl-OH Sentezi	49
3.4.2.14. (1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4- tetra hidro naftalen-1,2,3,4- tetra asetat 13-4OAc Sentezi	50
3.4.2.15. (1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4- tetra hidro nafthalen- 1,2,3,4- tetraol 13-4OH Sentezi	51
3.4.2.16. Benzo-okso-diasetat 73'ün AcBr reaktifi ile okso köprüsünün açılması	52
3.4.2.17. Benzo-okso-diasetat 73'ün AcBr/H ₂ SO ₄ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	52
3.4.2.18. Benzo-okso-diasetat 73'ün AcCl reaktifi ile okso köprüsünün açılması	53
3.4.2.19. Benzo-okso-diasetat 73'ün AcCl/H ₂ SO ₄ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	53
3.4.2.20. Benzo-okso-diasetat 73'ün BF ₃ .OEt ₂ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	54

3.4.3. B Kısmı-3: Vinilen Karbonat Katılması-Ekzo	54
3.4.3.1. (3aR,4R,9S,9aS)- 3a,4,9,9a- tetra hidro-4,9- epoksi nafto [2,3-d] [1,3] diksol-2-on 12a'nın Sentezi	54
3.4.3.2. (1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4- tetra hidro- 1,4-epoksi naftalen- 2,3-diol 12ya'nın Sentezi	55
3.4.3.3. (1R,2R,3S,4S)- 1,2,3,4- tetra hidro- 1,4-epoksi naftalen- 2,3-diyl di asetat 74 Sentezi	55
3.4.3.4. Benzo-ekzo-diasetat 74 BBr ₃ ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	56
3.4.3.5. Benzo-okso-diasetat 74'ün AcBr (10 ekiv.)/H ₂ SO ₄ (1 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	57
3.4.3.6. Benzo-okso-diasetat 74'ün AcBr (1 ekiv.)/H ₂ SO ₄ (2 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	59
3.4.3.7. Benzo-okso-diasetat 74'ün AcBr (1 ekiv.)/H ₂ SO ₄ (1 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	60
3.4.3.8. Benzo-ekzo-diasetat 74 BCl ₃ ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	60
3.4.3.9. Benzo-ekzo-diasetat 74 BCl ₃ ile -70°C'de okso köprüsünün açılması	61
3.4.3.10. Benzo-okso-diasetat 74'ün AcCl (10 ekiv.)/H ₂ SO ₄ (1 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	62
3.4.3.11. (1R,2R,3S,4R)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diol 14-2Cl-OH Sentezi	63
3.4.3.12. Benzo-ekzo-diasetat 74 Ac ₂ O ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması	64
3.4.3.13. (1R,2R,3S,4R)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,2,3,4-tetraol 14-4OH Sentezi	65
3.5. C Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması	67
3.5.1. (3aR,4R,9S,9aS)-3a,4,9,9a-Tetra hidro-4,9-Epoksi nafto [2,3-c] furan-1,3 (5H,8H)- Dion 16 Sentezi	67
3.5.2. ((1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4,5,8- Hekza hidro- 1,4-Epoksi naftalen- 2,3-	

diyl) dimetanol 16a Sentezi	67
3.5.3. ((1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4,5,8- Hekza hidro- 1,4-Epoksi naftalen- 2,3- diyl) bis (metilen) Di asetat 76 Sentezi	68
3.5.4. ((1R,2S,3R,4S)- 1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-Epoksi naftalen-2,3-diyl) bis (metilen) Di asetat 78 Sentezi	69
3.5.5. Benzo-okso-diasetat 78 BBr ₃ (1.3 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	70
3.5.6. ((1R,2R,3S,4R)- 1-asetoksi- 4-bromo- 1,2,3,4- tetra hidro naftalen- 2,3-diyl) bis (metilen) di asetat 18-Br-Ac Sentezi	71
3.5.7. ((1R,2S,3R,4R)-1- bromo-4-hidroksi- 1,2,3,4- tetrahidro naftalen-2,3- diyl) dimetanol 18-Br-OH Sentezi	72
3.5.8. Benzo-okso-diasetat 78 BBr ₃ (2.2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	73
3.5.9. ((1S,2R,3S,4S)- 1,4- dibromo- 1,2,3,4- tetra hidro naftalen-2,3-diyl) di methanol 18-2Br-I-OH Sentezi	74
3.5.10. Benzo-okso-diasetat 78 BCl ₃ (1 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	75
3.5.11. ((1R,2R,3S,4S)- 1-asetoksi- 4-kloro- 1,2,3,4- tetra hidro naftalen- 2,3-diyl) bis (metilene) di asetat 18-Cl-Ac Sentezi	76
3.5.12. ((1S,2S,3R,4R)-1- kloro-4-hidroksi- 1,2,3,4-tetrahidro naftalen-2,3- diyl) dimetanol 18-Cl-OH Sentezi	77
3.5.13. Benzo-okso-diasetat 78 BCl ₃ (2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	78
3.5.14. Benzo-okso-diasetat 78 Ac ₂ O, H ₂ SO ₄ ile okso köprüsünün açılması	79
3.5.15. (1S,2R,3S,4S)-2,3-bis(hidroksi metil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4- diol 18-4OH-I Sentezi	80
3.5.16. (1R,2R,3S,4S)-2,3-bis(hidroksi metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4- diol 18-4OH-II Sentezi	81
3.6. D Kısmı: Dietil Fumarat Katılması	83
3.6.1. Ftal-diol 80 Sentezi	83
3.6.2. Etoksidihidrobenzo-furan 81 sentezi	83
3.6.3. (1R,2S,3R,4S)- Dietil 1,2,3,4- Tetra hidro-1,4-epoksi naftalen-2,3- dikarboksilat 83 Sentezi	84
3.6.4. ((1R,2R,3S,4S)- 1,2,3,4- tetrahidro- 1,4-epoksi naftalen-2,3-diyl) bis (metilen) diasetat 83A Sentezi	85
3.6.5. Benzo-okso-diasetat 83A BBr ₃ (1.3 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	86
3.6.6. ((1S,2S,3S,4S)-1-asetoksi-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3- diyl) bis (metilen) diasetat 83A-Br-Ac Sentezi	87

3.6.7. ((1S,2S,3S,4S)-1-bromo-4-hidroksi-1,2,3,4-tetra hidro naftalen -2,3-diyl) dimetanol 83A-Br-OH Sentezi	88
3.6.8. Benzo-okso-diasetat 83A BBr ₃ (2.2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	89
3.6.9. ((1R,2S,3S,4S)-1,4-dibromo-1,2,3,4-tetra hidro naftalen-2,3-diyl) dimetanol 83A-2Br-I-OH Sentezi	90
3.6.10. Benzo-okso-diasetat 83A BCl ₃ (1 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	91
3.5.11. ((1R,2S,3S,4R)-1-asetoksi-4-kloro-1,2,3,4-tetra hidro naftalen-2,3-diyl) bis (metilen) diasetat 83A-CI-Ac Sentezi	92
3.5.12. ((1R,2S,3S,4R)-1-kloro-4-hidroksi-1,2,3,4-tetra hidro naftalen-2,3-diyl) dimetanol 83A-CI-OH Sentezi	93
3.6.13. Benzo-okso-diasetat 83A BCl ₃ (2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması	94
3.6.14. ((1R,2S,3S,4S)- 1,4- dikloro- 1,2,3,4- tetra hidro naftalen- 2,3-diyl) di metanol 83A-2Cl-I-OH Sentezi	95
3.6.15. ((1S,2S,3S,4S)-1,4-di kloro-1,2,3,4-tetra hidro naftalen-2,3-diyl) di metanol 83A-2Cl-II-OH Sentezi	96
3.6.16. Benzo-okso-diasetat 83A Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ ile okso köprüsünün açılması	97
3.6.17. (1R,2S,3S,R)- 2,3- bis (hidroksimetil)-1,2,3,4- tetra hidro naftalen- 1,4-diol 83A-4OH-I Sentezi	98
3.6.18. (1S,2S,3S,4S)-2,3-bis (hidroksimetil)- 1,2,3,4-tetra hidro naftalen- 1,4-diol 83A-4OH-II Sentezi	99
3.7. E Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışmaları	100
3.7.1 Sentezlenmesi Gerçekleştirilen Moleküllerin Aktivite Ölçümleri İçin Yöntemler	100

BÖLÜM 4.

BULGULAR VE TARTIŞMA, SONUÇ	101
4.1. A Kısmı: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen Karbonat 19 Sentezi Bulgu ve Sonuçları	103
4.2. B Kısmı: Vinilen Karbonat Katılması Bulgu ve Sonuçları	104
4.2.1. B Kısmı-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen karbonat 19'ın Siklokatalması Bulgu ve Sonuçları	104
4.2.2. B Kısmı-2: Vinilen Karbonat Katılması-Endo Bulgu ve Sonuçları	105

4.2.3. B Kısmı-3: Vinilen Karbonat Katılması-Ekzo Bulgu ve Sonuçları	113
4.3. C Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması Bulgu ve Sonuçları	119
4.4. D Kısmı: Dietil Fumarat Katılması Bulgu ve Sonuçları	125
4.5. E Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışması Bulgu ve Sonuçları	132
4.5.1. Sentezi gerçekleştirilen –Br içeren hidroliz ürünlerinin biyolojik aktivite sonuçları	132
4.5.2. Sentezi gerçekleştirilen –Cl içeren hidroliz ürünlerinin biyolojik aktivite sonuçları	134
4.5.3. Sentezi gerçekleştirilen –OH içeren hidroliz ürünlerinin biyolojik aktivite sonuçları	136
REFERANSLAR	138
EKLER	
EK A	145
EK B1	159
EK B2 ENDO	167
EK B3 EKZO	211
EK C MALEİK ANHİDRİT	244
EK D DİETİL FUMARAT	318

TABLO ve ŞEKİL LİSTELERİ

Şekil 1.1	Konduritoller	1
Şekil 1.2	Halo-benzenden çıkılarak (+)-Pinitol sentezi	2
Şekil 1.3.	Glikozit Bağının bağlanma şekli	2
Şekil 1.4	Kuercitol İzomerleri	3
Şekil 1.5.	Pseudo-şekerleri	4
Şekil 2.1.	Bromo- Konduritol-B sentezi	6
Şekil 2.2.	Bromo-konduritol-C sentezi	6
Şekil 2.3.	Kinondan çıkılarak farklı halojeno-konduritollerin sentezleri	7
Şekil 2.4.	Halo-benzenden çıkılarak halokonduritollerin sentezi	7
Şekil 2.5	Floro-Bromo- ve Kloro-Bromo Konduritol Sentez şeması	8
Şekil 2.6.	Kuersitollerin konfigürasyon tayini	9
Şekil 2.7.	Kuersitol ve pseudoşekerler	10
Şekil 2.8	Furan ve Akrilik Asidin Siklokatılmasından Pseudo-Şekerlerin sentez şeması	10
Şekil 2.9.	Oksosikloheksankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentez şeması	11
Şekil 2.10.	Hidroftalik anhidritten Pseudo-şekerlerin sentez şeması	11
Şekil 2.11.	Bishimo-allo-inositol sentez şeması	12
Şekil 2.12.	Bishomo-chiro-inositol sentez şeması	13
Şekil 2.13.	Pseudo-β-DL-glukopranoz sentez şeması	13
Şekil 2.14.	Pseudo-α-DL-galaktopranoz	14
Şekil 2.15.	Pseudo-β-DL-galaktopranoz ve Pseudo-α-DL-altropranozun sentez şeması	15
Şekil 2.16.	Oksonorbornen-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi	16
Şekil 2.17.	Karbo-şekerleri için sentez metotları şeması	17
Şekil 2.18.	Sübstitüe benzen türevlerinden Pseudo-Şekerlerin sentez şeması ..	18
Şekil 2.19.	İyodobenzenden Karboşekeri Sentez şeması	19
Şekil 2.20.	5-hidroksimetil-2-sikloheksanon'dan çıkılarak Pseudo-şekerlerin sentez şeması	20
Şekil 2.21.	Bishomo-İnositol Türevleri Sentez Şeması-1	21
Şekil 2.22.	Bishomo-İnositol türevleri Sentez Şeması-2	22

Şekil 2.23.	Konduritol E, C ve F çeşitli yöntemlerle sentezi	23
Şekil 2.24.	Konduritol B, A ve D çeşitli yöntemlerle sentezi	23
Şekil 2.25.	Kinol 36'dan çıkılarak hidronaftalin türevi sentezi	25
Şekil 2.26.	Hidronaftalin türevi bazı bileşikler	25
Şekil 2.27.	Bazı Halokonduritol Bileşikleri	26
Şekil 2.28.	Bazı Bisiklitol Bileşikleri	27
Şekil 2.29.	Bazı Polihidroksi Alkol Bileşikleri	28
Şekil 2.30.	Bazı Hidronaftalin Bileşikleri	28
Şekil 2.31.	Naftalin bis-epoksit 140'dan çıkarak tetrol 142 sentezi	29
Şekil 4.1.	Dihidroizobenzofuran 10 ve dienofil 19, 20, 82 katılması birlikte oluşan çeşitli benzohalokonduritollerin bileşik yapıları	101
Şekil 4.2.	Proje sonucunda elde edilen çeşitli benzohalokonduritollerin bileşik yapıları	102
Şekil 4.3.	cis-hidroftalikanhidritten ekzosiklik dien 8 eldesi	103
Şekil 4.4.	Dihidroizobenzofuran 10 bileşiğinin sentezi	103
Şekil 4.5.	Dihidroizobenzofuran 10 ve vinilen karbonat 19 katılması ile oluşan ürünler	104
Şekil 4.6.	Benzo-endo-okso siklokatılma 11a bileşiğinin ORTEP diyagramı	105
Şekil 4.7.	Endo-okso 11'den çıkılarak endo-okso diasetat 73 sentezi	106
Şekil 4.8.	Benzo-endo-diasetat 73'ün BBr ₃ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	107
Şekil 4.9.	Benzo-bromo-triasetat 13-Br-Ac bileşiğinin ORTEP diyagramı	108
Şekil 4.10.	Benzo-endo-diasetat 73'ün BCl ₃ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	109
Şekil 4.11.	Benzo-endo-diasetat 73'ün BF ₃ .OEt ₂ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	110
Şekil 4.12.	Benzo-endo-diasetat 73'ün Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	110
Şekil 4.13.	Benzo-endo-diasetat 73'ün AcBr/H ₂ SO ₄ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	111
Şekil 4.14.	Benzo-endo-diasetat 73'ün AcCl/H ₂ SO ₄ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	111
Şekil 4.15.	Benzo-endo-diasetat 73 okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması	112

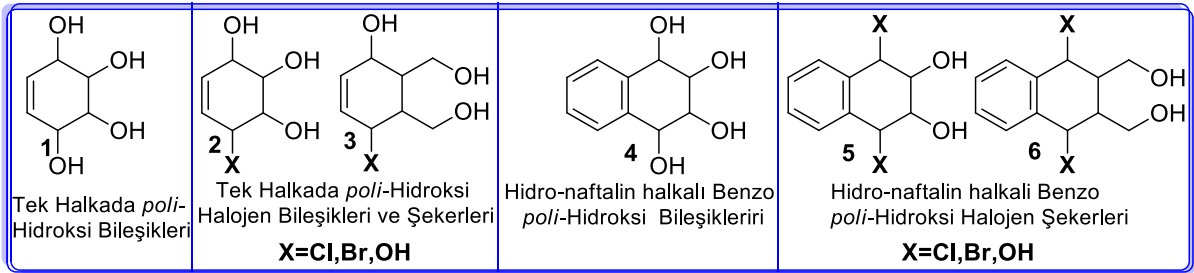
Şekil 4.16.	Benzo-ekzo-okso 12'den çıkılarak ekzo-okso diasetat 74 sentezi ...	113
Şekil 4.17.	Ekzo-okso diasetat 74 BBr_3 ve BCl_3 reaktifleri ile okso köprüsünün açılması	114
Şekil 4.18.	Ekzo-okso diasetat 74 AcBr ve AcCl reaktifleri ile okso köprüsünün açılması	115
Şekil 4.19.	Benzo-kloro-triasetat 14-Cl-Ac bileşiğinin ORTEP diyagramı	116
Şekil 4.20.	Ekzo-okso diasetat 74 AcBr ve H_2SO_4 1-2 ekiv. ile okso köprüsünün açılması	116
Şekil 4.21.	Ekzo-okso diasetat 74 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifleri ile okso köprüsünün açılması	117
Şekil 4.22.	Benzo-ekzo-diasetat 74 okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması	118
Şekil 4.23.	Dihidroizobenzofuran 10 ve maleik anhidrit 20' den çıkılarak benzo-ekzo-diasetat 78 eldesi	119
Şekil 4.24.	Benzo-okso-diasetat 78 bileşiğinin ORTEP diyagramı	120
Şekil 4.25.	Benzo-okso-diasetat 78 BBr_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması	121
Şekil 4.26.	Benzo-okso-diasetat 78 BCl_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması	122
Şekil 4.27.	Benzo-okso-diasetat 78 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	123
Şekil 4.28.	Benzo-tetraasetat 18-4OAc-I bileşiğinin ORTEP diyagramı	123
Şekil 4.29.	Benzo-okso-diasetat 78 okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması	124
Şekil 4.30.	Ftalitik anhidrit 79'dan çıkılarak okso-diasetat 83A eldesi	125
Şekil 4.31.	Okso-diasetat 83-A bileşiğinin BBr_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması	126
Şekil 4.32.	Benzo-dibromo diasetat 83A-2Br-I bileşiğinin ORTEP diyagramı	127
Şekil 4.33.	Okso-diasetat 83-A bileşiğinin BCl_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması	128
Şekil 4.34.	Okso-diasetat 83A bileşiğinin $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması	128
Şekil 4.35.	Benzo-tetraasetat 83A-4OAc-I bileşiğinin ORTEP diyagramı	129
Şekil 4.36.	Okso-diasetat 83A okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması-1	130
Şekil 4.37.	Okso-diasetat 83A okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması:	

	Genel Şeması-2	131
Şekil 4.38.	Sentezi gerçekleştirilen –Br içeren hidroliz bileşikler	133
Şekil 4.39.	Sentezi gerçekleştirilen –Cl içeren hidroliz bileşikler	134
Şekil 4.40	Sentezi gerçekleştirilen –OH içeren hidroliz bileşikleri	136
Tablo 1.	Çesitli konduritol türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi	24
Tablo 2.	Hidronaftalin türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi	25
Tablo 3.	Sentezi gerçekleştirilen –Br içeren bileşiklerin α -Glucosidase and α -Amylase enzimlerine karşı inhibisyonu	133
Tablo 4.	Sentezi gerçekleştirilen –Cl içeren bileşiklerin α -Glucosidase and α -Amylase enzimlerine karşı inhibisyonu	135
Tablo 5.	Sentezi gerçekleştirilen –OH içeren bileşiklerin α -Glucosidase and α -Amylase enzimlerine karşı inhibisyonu	137

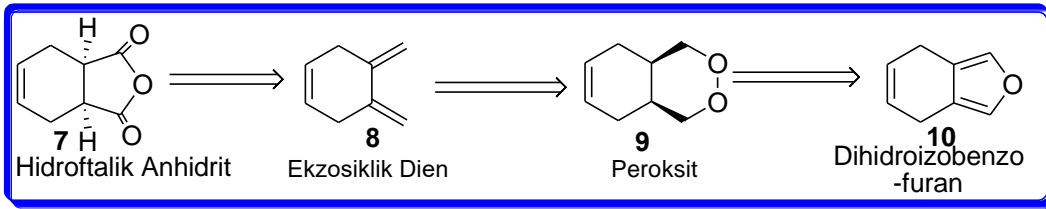
ÖZET

Naftalin iskeletine sahip aromatik poli-hidroksi halojen bileşikleri organik kimya, biyokimya, organometalik kimya ve malzeme bilimi alanında geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu çalışmada, yapılarında halojen, metanol ve hidroksil grupları ihtiva eden hidronaftalin türevleri sentezlenmiştir.

Literatürde tek halkalı poli-hidroksi **1** ve poli-hidroksi halojen **2** bileşikleri mevcut olmasına rağmen, poli-hidroksi halojen şekerleri **3** içeren türevleri bilinmemektedir. Ayrıca çift halkada (hidronaftalin halkasında) benzo-polihidroksi naftalin **4** bileşikleri bilinirken bunların poli-hidroksi halojen bileşikleri **5** ve ilgili bileşiklerin şekerleri **6**'da bilinmemektedir.



Allilik pozisyonda halojen içeren hidronaftalin halkalı halo-oksitol **5**, **6** bileşiklerinin seçimli sentezleri ilk defa bu çalışmada gerçekleştirilmiştir. Çalışma, hidroftalik anhidrit **7**'den çıkarak bir dizi kimyasal reaksiyonlarla ekzosiklik dien **8** sentezlendi ve bu diene sentetik potansiyeli yüksek olan fotooksjenasyon reaksiyonu uygulanarak endo peroksit **9** sentezlendi. Bu bileşiğin FeSO₄ ile düzenlenmesi sonucu dihidroizobenzofuran **10** elde edildi.



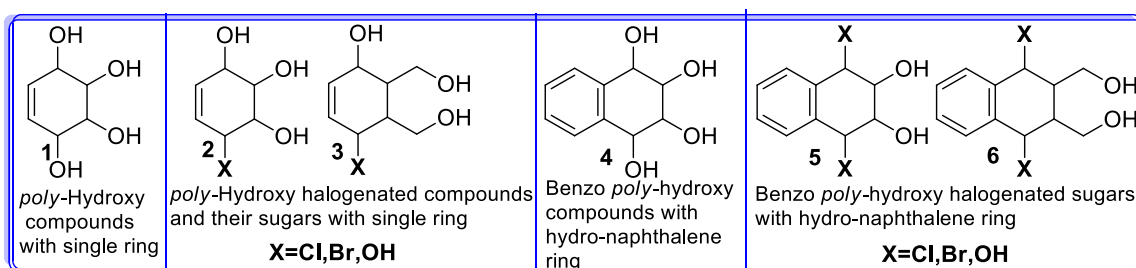
Dihidroizobenzofuran **10**'a, dienofillerin (vinilen karbonat **19**, maleik anhidrit **20**, dietil fumarat **82**) katılması ile dihidrobenzooksonbornen türevleri **11**, **12**, **16**, **83** sentezlendi. Bu türevlerdeki halka aromatikleştirilerek ve oksijen köprüsü seçimli olarak diole ve halohidrine dönüştürülerek sentezlendi. Aromatik poli-hidroksi bileşikleri **4**, aromatik poli-hidroksihalojen **5** ve bunların pseudo şekerleri **6** stereoselektif olarak sentezlendi. Bu moleküllerin seçimli, etkin, kısa yoldan sentezleri gerçekleştirildikten sonra bunların glikozidazlara ve amilaza karşı biyolojik aktiviteleri testleri gerçekleştirildi.

Anahtar kelimeler: Naftalin, Siklitoller, Benzohalokonduritoller, Benzohaloşekerler, Benzooksonbornen, Konduritoller

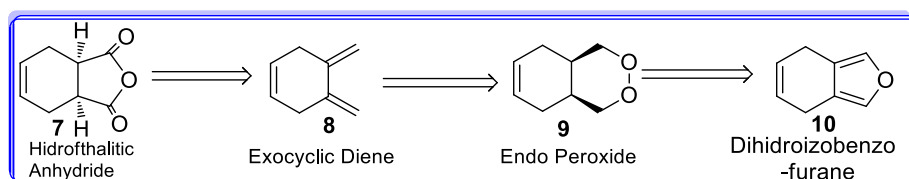
ABSTRACT

Poly-hydroxy aromatic halogen compounds with naphthalene skeleton have broad field of usage in organic chemistry, biochemistry, organo-metallic chemistry and material science. In this study molecules planned to synthesize are hydro-naphthalene cyclic compounds containing halogen, methanol and hydroxyl groups.

Although polyhydroxy compounds **1** and polyhydroxy halogen compounds **2** bounded to single ring exist in the literature their sugars **3** are not known. Also, benzo-polyhydroxy compounds **4** are known in the literature, poly-hydroxy halogen compounds **5** and poly-hydroxy halogen sugars **6** bounded to hydro-naphthalene ring (bounded to double ring) are not known.



Selective synthesis of halogeno-oxytol compounds **5**, **6** having tetrahydronaphthalene ring containing halogen at allylic position were achieved in this study for the first time. In this study, exocyclic diene **8** was synthesized starting from hydrophthalic anhydride **7**. And endo peroxide **9** was synthesized from the diene by applying photooxygenation reaction which had high synthetic potential. This compound was obtained to dihydrobenzofurane **10** by the rearrangement with FeSO_4 .



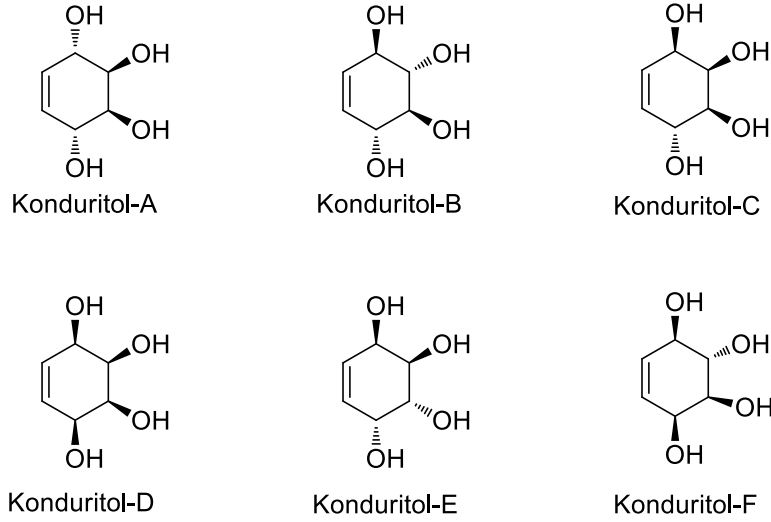
Dihydro-benzooxonorbornene derivatives **11**, **12**, **16**, **83** was synthesized by adding dienophiles (vinylene carbonate **19**, maleic anhydride **20**, diethyl fumarate **82**) to dihydrobenzofurane **10**. Double bonds in these derivatives was aromaticized and oxo-bridge selectively converted to diol and halohydrins. Thus, the aromatic polyhydroxy alcohols **4**, aromatic polyhydroxyhalogens **5** and their pseudo sugars **6** was synthesized stereospecifically. After the synthesis of these compounds with selective, efficient and short route, their biological activities against glycosidase and amylase was tested.

Key words: Napthalene, Cyclitols, Benzohaloconduiritols, Benzohalosugars, Benzooxonorbornene, Conduiritols

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1.1. Konduritoller

İlk konduritol, tropikal bir bitki türünden sentezlenmiştir. Doğal olarak sentezlenen bu bileşik sikloheksan yapısında olup çift bağ içeren 1,2,3,4-tri hidroksi sikloheksan olduğu tespit edilmiştir (KUBLER, 1909). Daha sonra bu tür bileşiklere ait diastereomerik formda birçok bileşik sentezlenmiştir (BALCI, 1990). Bu izomer bileşikler sentez ve izolasyon sırasına göre A; B; C; D; E; F sembolleriyle ifade edilmiştir.



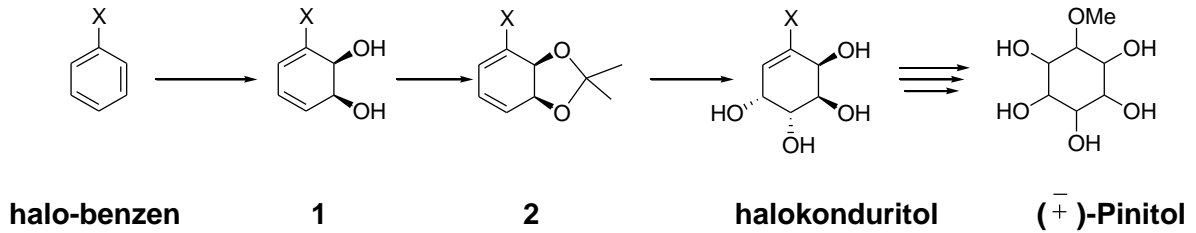
Şekil 1.1. Konduritoller

Sentezlenen bu bileşiklerden konduritol-A, konduritol-F doğal olarak sentezlenirken diğerleri sentetik olarak elde edilmişlerdir. Günümüze kadar konduritol sentezleri giderek artmaktadır. Artan bu ilgi bunların üstlendikleri biyolojik fonksiyonlarıdır. Bu biyolojik fonksiyonlar; İnsülin düzenleyicisi olarak biyolojik aktite gösterip insülin salgısını düzenleyen ilaçlara model oluşturmalarıdır. Konduritol yapısındaki çift bağların yükseltgenmesi ile bunların üst analogu olan kuersitol ve inositol yapısını oluşturan moleküllere anahtar bileşiklerdir. Konduritol, kuersitol ve inositol yapılarını ihtiva eden yalancı şekerler, glikozidazların inhibitörleri gibi davranmaları nedeniyle oldukça önemli bileşiklerdir.

1.2. Bromo Konduritoller

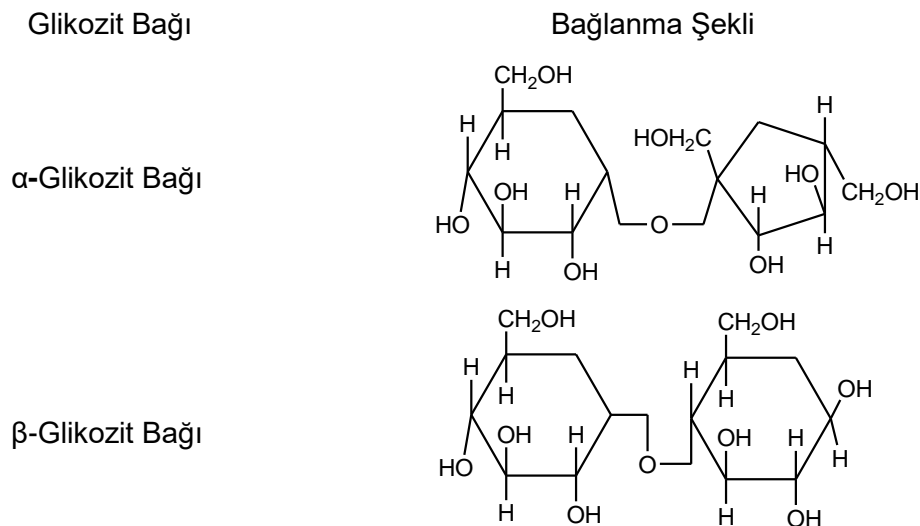
Son yıllarda glikozidaz inhibitörleri olarak aktivite gösteren halojenokonduritollerin sentezleri ile ilgili çalışmalar gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmalarda daha çok halojeno-

benzen türevlerinin antibakteriyel ortamda halojeno-cis-diol **1** bileşiklerine dönüştürülmesi reaksiyonları takip edilerek yapılır (Şekil 1.2). Bu bileşiklerden poliollerin sentezi geniş bir kullanım alanı oluşturmaktadır. Başarılı bir şekilde geliştirilen bu yöntem/yöntemlerden faydalanılarak halojeno-benzenden çıkılarak halojenokonduritol ve halojenokonduritolün yükseltgenmesi ile de siklitol (pinitol) sentezleri geniş bir kullanım alanı oluşturmuştur (BROWN, 1993).



Şekil 1.2. Halo-benzenden çıkılarak (+)-Pinitol sentezi

Bromokonduritoller, AIDS araştırmalarında biyolojik aktiviteye sahip olmasının yanı sıra diyabette de önemli biyolojik ajanlardır. Doğada yaklaşık olarak 3000 civarında enzim mevcuttur. Bunların yaklaşık 150 tanesi glikozidazlardır. Glikozidazlar, substrat özelliğine bağlı olarak mono-, oligo- ve polisakkaritlerle birlikte N- ve S-glikozit bağlarının hidrolizi gerçekleştiren enzimlerdir. Bir enzimin stereospesifliği ilk olarak glikozidazlar aracılığıyla gözlenmiştir ki enzim ya α -glikozit bağına ya da β -glikozit bağına kırır.



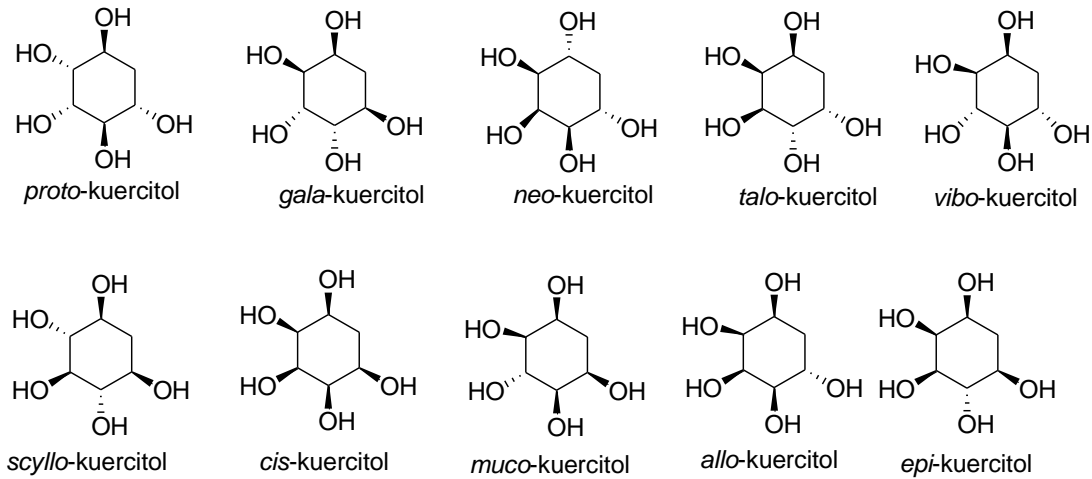
Şekil 1.3. Glikozit Bağının bağlanma şekli

Bunların içinde en önemlileri α -glikozidaz (maltaz), β -glikozidaz, β -galaktozidaz (sakkaraz, invertaz), β -glikofuranaz ve amilazlardır. α -Glikozidaz, gerçekten maltozdaki α -glikozit bağlarını parçalar. β -glikozidaz, β -metil glikozit, amigdalin ve sellobioz β -glikozidleri

hidroliz eder. B-galaktozidaz (laktaz), özellikle laktozun β -glikozit bağına parçalayarak galaktoz ve glikozu oluşturur. B-fruktozidaz, sukrozu glikoz ve fruktoza parçaladığı gibi furanoid yapıdaki β -fruktozidleri de hidroliz eder. β -Glukuronidaz, mukoidleri de kapsayan glukuronidleri parçalar. Amilazlar, nişasta ve glikojeni parçalar (BEYER, 1996).

1.3. Kuercitoller (Siklohekzanpentoller)

Konduritollerin bir üst analogu siklohekzan pentoller veya kuersitollerdir. İlk siklohekzanpentol (kuercitol), quercus meşe ağacı yapraklarından Broconnot tarafından izole edildi. Yapısı siklohekzanpentol olarak belirlenen bu alkol, quercitol olarak adlandırıldı (BRACONNOT, 1849).



Şekil 1.4. Kuercitol İzomerleri

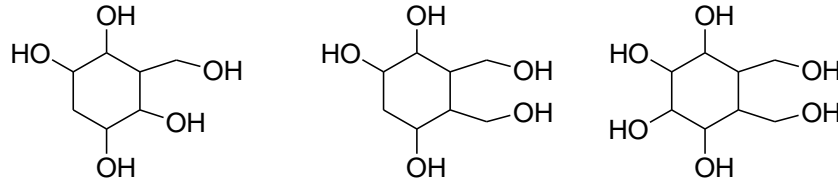
Kuercitoller organik kimyada bilinen en geniş diastereoizomer ailesindedir (McCASLAND, 1965). Siklohekzanpentol 16 stereoisomerden oluşmaktadır. Bunlardan onikisi altı enantiyomer çifti halinde, diğer dördü simetrik yapıdadır. Karışıklığı önlemek için bu izomerlerin konfigürasyonları *allo*, *cis*, *epi*, *gala*, *muco*, *neo*, *proto*, *scyllo*, *talo* ve *vibo* ön ekleriyle veya rakamlarla (1,3,4/2,5 gibi) belirtilerek adlandırılmıştır (McCASLAND, 1961).

Doğada birçok bitkide quercitol izomerlerinden (+)-*proto-kuercitol* ve (-)-*vibo-kuercitol*'ün mevcut olduğu bulunmuştur. (+)-*proto-* ve (-)-*proto-*kuersitol ve (-)-*vibo-kuercitol* olmak üzere sadece üç quercitol enantiyomeri optikçe aktiftir. (-)-*vibo-kuercitol*, *gymnema sylvestre*, *stephania hermandifolia*, *menispermum canadense* ve özellikle *viburnum tinus* gibi pek çok bitkiden izole edilmiştir (POSTERNAK, 1965). Braconnot tarafından izole edilen quercitol, optikçe aktif, doymuş, siklik bir yapıya sahiptir. Prunier, quercitolü HI ile ısıttığında

fenol, kinon, benzen ve hidrokinonun bir karışımını elde ettiğini, MnO_2 ve H_2SO_4 varlığında genellikle kinona yükseltgendiğini, soğukta permanganat ile muamele edildiğinde de oksalik asit, karbondioksit, malonik asit ve diğer ürünleri verdiğini tespit etti. Bu reaksiyonlar molekülde bir $-CH_2-$ grubunun varlığına işaret ediyordu. Kanonnikof tarafından sikloheksanpentol yapısı tayin edilmesine rağmen kuercitolün gerçek konfigürasyonu uzun bir müddet belirlenemedi (POSTERNAK, 1965).

1.4. Yalancı (pseudo-şekerler) Şekerler

Yapılan araştırmalarda kuersitol ve inositol türevi olan bu yalancı şekerlerin kuersitol ve inositollerden daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir.



Şekil 1.5. Pseudo-şekerleri

Monosakkarid grubundan olan bu yalancı şeker moleküllerine pseudoşekerleri olarak adlandırılmaktadır. Yapay tatlandırıcılar olarak da bilinen bu moleküller validamisin antibiyotiklerinin yapıtaşı olmalarının yanı sıra glikozidazlarının inhibitörleri ve antidiyabet ilaçları olarak da bilinmektedir (PINGLI, 1994).

Pseudo-şekerler karbohidratların karboksilik analoglarıdır. 2,3,4,5-tetrahidroksi-1-(hidroksimetil)-sikloheksanlar veya 5-a-karboheksa-piranozlar, halka oksijeni bir metilen grubu ile yer değiştirdiği için heksapiranolarla ilişkilidir. Yapısal olarak gerçek şekerlere benzerlikleri ile tanınan bu bileşiklerin sentezine olan ilgi büyüktür (PINGLI, 1994). Pseudo-şeker terimi, McCasland tarafından ilk sentetik analogun DL-pseudo- α -talopiranozun 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 (TRAN, 1998).

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 nedeni ile doğal şekerlerle kıyaslanabilir. Enzim substratları veya inhibitörleri olarak bilindikleri için bu alandaki sentezler yoğunluk kazanmıştır (BOYD, 2005).

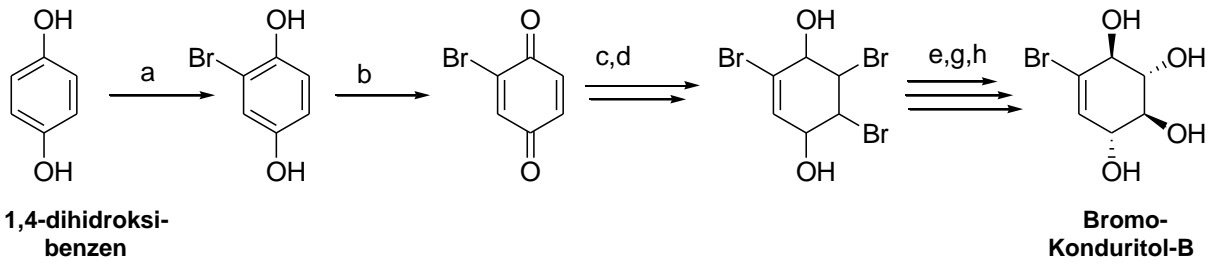
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİKLOHEKZİTOLLER

2.1.1. Giriş

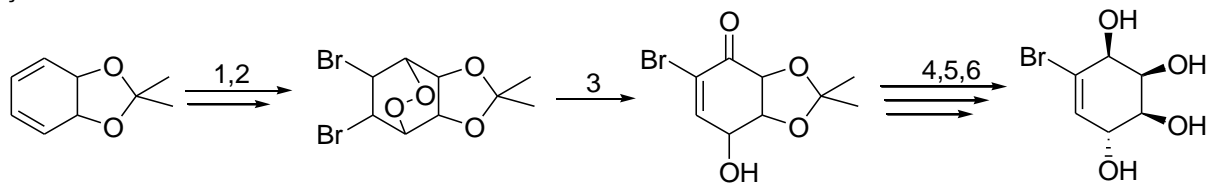
2.1 2. 4-Dihidroksibenzen ve 1,3-Sikloheksadien-Ketalden Halojeno-Konduritol Sentezi

Süstitüe bromokonduritollerin sentezi ile ilgili bir sentez de dihidroksibenzen ve benzen-cis-diolden gerçekleştirilmiştir (CANTEKİN, 2009). 1,4-dihidroksi benzenin bromlanması, yükseltgenmesi, tekrar bromlanması, indirgenmesi, bromların uygun pozisyonda asetat ile süstitüsü ve oluşan asetatlı molekülün bazik ortamda hidrolizi ile süstitüe bromokonduritol-B'nin sentezi gerçekleştirilmiştir. Diğer bir sentezde benzen-cis-diole singlet oksijen katılması, brominasyonu, oluşan ürünün düzenlenmesi, karbonil grubunun indirgenmesi, asetatlanma ve bazik ortamda hidroliz gibi birseri reaksiyonla bromokonduritol-C'nin sentezi gerçekleştirilmiştir.



a) Br₂/eter, b) CAN/CH₃CN, c) Br₂/DCM, d) NaBH₄/eter, e) Ac₂O/piridin, g) AgOAc/AcOH/Ac₂O h) NH₃/MeOH

Şekil 2.1. Bromo- Konduritol-B sentezi



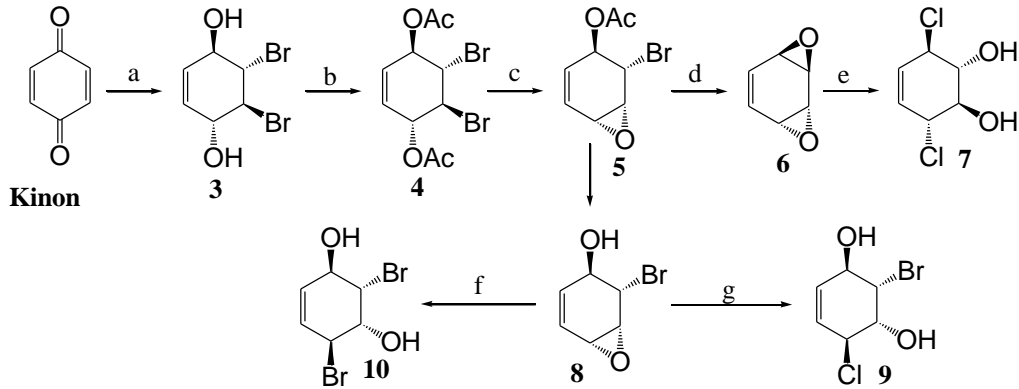
1) O₂/TPP/DCM, 2) Br₂/DCM, 3) DMSO, 4) NaBH₄/THF, 5) Ac₂O/H⁺, 6) NH₃/MeOH

Şekil 2.2. Bromo-konduritol-C sentezi

2.1 3. Mono- ve Dihalojeno- Konduritol Sentezi

Mono-, di- ve tri-halojeno-konduritollerin sentezleri oldukça sınırlıdır. Bu sentezlerin sınırlı olması, bunların biyolojik aktivitelerinin pek bilinmediğini göstermektedir. Mono- ve dihalojeno-konduritollerin sentezi ile ilgili bir çalışma yapılmış fakat biyolojik testleri

yapılmamıştır. Bu çalışmada kinonun brominasyonundan **3** çıkılarak yapılmış bir çalışmadır. Kinonun bromlanması **3**, indirgenmesi **3**, asetatlanması **4**, bazik ortamda mono- ve diepoksidasyonu **5,6,8** ile oluşan epoksitlerin değişik reaktiflerle açılması **7,9,10** gibi bir seri reaksiyonla glikozidazların inhibitörü olan halojeno-konduritollerin sentezleri gerçekleştirilmiş fakat biyolojik inhibisyonları test edilmemiştir (GUO, 1993; MEHTA, Tetrahedron Lett. 1999).

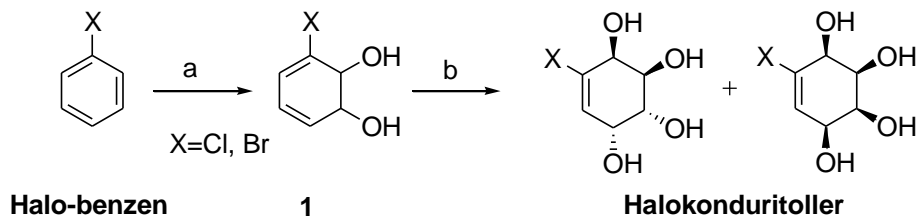


a) i. Br_2/CCl_4 , ii. NaBH_4 , b) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{piridin}$, c) NaOMe , d) KOH , e) LiCuCl_4 , f) LiNiBr_4 , g) LiCuCl_4

Şekil 2.3 Kinondan çıkılarak farklı halojeno-konduritollerin sentezleri

2.1 4. Antimikrobiyal Yöntemle Halojeno-Konduritol Sentezi

Glikozidazların kovalent inhibitörleri olan başka bir çalışma halojenobenzenin önce pseudomonas putida ile antibakteriyal olarak indirgenmesinden dien-diolün oluşturulmasıdır. Oluşan dien-diolün farklı reaksiyon şartlarında yükseltgenmesi ile süstitüe halojeno konduritoller sentezlenmiştir (CHARLESS, 1993).

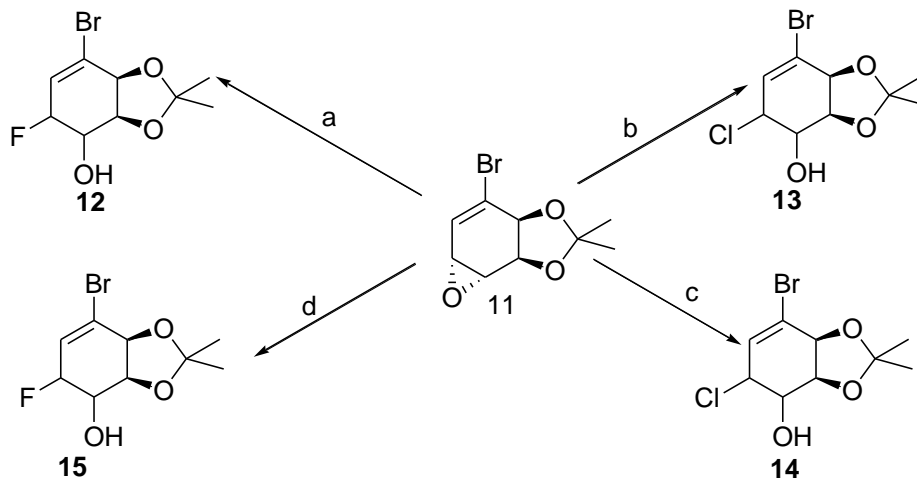


a) *pseudomonas putida*, b) OsO_4/NMO

Şekil 2.4. Halo-benzenden çıkılarak halokonduritollerin sentezi

2.1 5. Floro-Bromo- ve Kloro-Bromo Konduritol Sentezi

Hudlicky ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada 3-kloro-siklohekza-3,5-dien-cis-1,2-diol'den hazırlanan epoksi-ketal 11'in, değişik reaktiflerle açılması sonucu halojeno-konduritol F ve Halojeno-konduritol E türevleri elde edilmiştir. Çalışmada $\text{FeCl}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ve $\text{TBSCl/Ti(OPr}^1)_4$ ile diklorokonduritol **13,14**, $\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$ ve $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ile de floro-klorokonduritol **12,15** türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu moleküllerinin glikozidazlara karşı biyolojik aktivite testleri yapılmamıştır. Bu tür moleküllerinin biyolojik aktivitelerinin ölçülmesi bundan sonraki ilgili araştırmalara ışık tutması bakımından önemlidir (HUDLICKY, 1997).



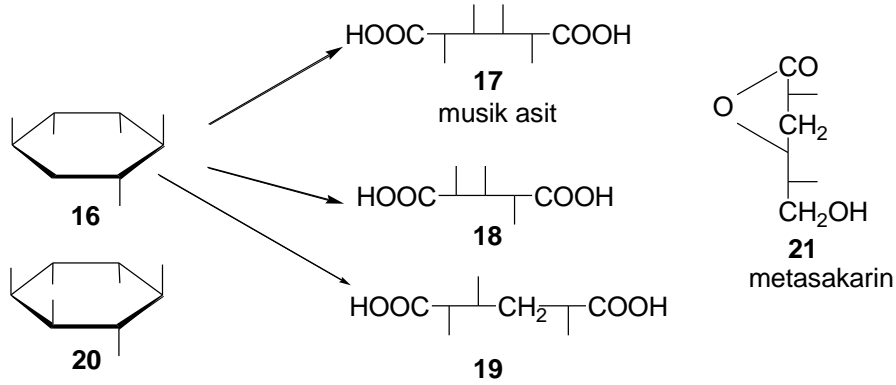
a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, b) $\text{FeCl}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, c) $\text{TBSCl/Ti(OPr}^1)_4$, d) $\text{Bu}_4\text{PH}_2\text{F}_3$

Şekil 2.5. Floro-Bromo- ve Kloro-Bromo Konduritol Sentez şeması

2.2. Kuersitollerin Konfigürasyonu Tayini

Konduritolün bir üst analogu, siklohekzanpentoller olup bu bileşikler kuersitol olarak adlandırılırlar. Bu bileşikler inositollerin deoksi türevleri olup, dört tanesi mezo, altı tanesi optikçe aktif formda olmak üzere 10 tane diastereomerleri vardır. Bunlardan proto- ve vibo-kuersitol tabiatta mevcuttur. Kuercitol'ün konfigürasyonunu belirlemek amacıyla Kilani ve Scheber, tarafından yapılan bir seri reaksiyon ile quersitolü **16** nitrik asit ile yükseltgediklerinde konfigürasyonu kesin olarak bilinen musik asiti **17** ve (-)-trihidroksiglutarik asidi **18** elde edildi. Musik asidin **17** oluşumunu, metilen grubuna saldırı ile halka parçalanması ve onun karboksile dönüşümü şeklinde açıkladı. **18**'de ise $-\text{CH}_2-$ grubunun aynı anda halkanın her iki köşesinden parçalanması ile oluştuğu düşünüldü. Bu sonuç musik asit **17** oluştuğu için molekülün birkaç konfigürasyonunun olabileceğini göstermekteydi.

Posternak tarafından Quercitolün **16** gerçek konfigürasyonu ilk defa 1932'de belirlendi (POSTERNAK, 1932).

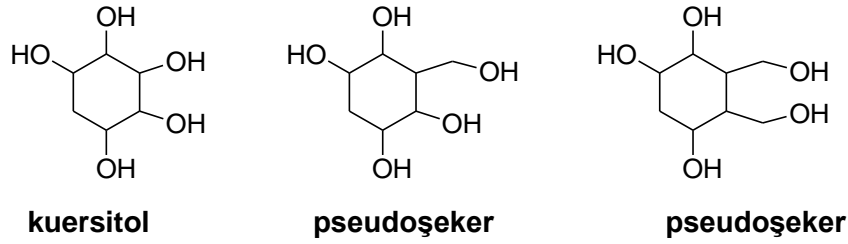


Şekil 2.6. Kuersitollerin konfigürasyon tayini

Posternak, tarafından kuercitol bileşiğinin permanganatla yükseltgenmesinde bir metasakaronik asit olan **18**-deoksimusik asiti **19** elde edildiği tespit edildi. Ayrıca **19**, metasakarın **21** nitrik asit oksidasyonundan da elde edildi. O halde kuersitolün gerçek konfigürasyonu (1,3,4/2,5)-sikloheksanpentol **16** yapısında olduğu kanıtlandı. Bu yapı (+)-inositolün **20** formülü ile karşılaştırılırsa (+)-kuercitol, **19**-deoksi-(+)-inositol olarak düşünülebilir. Daha sonraları Plouvier tarafından (1,3,4/2,5)-sikloheksanpentole **16** "(+)-proto-kuersitol (**16**-kuercitol)" adı verildi (PLOUVIER, 1961). (-)-proto-kuercitol ise yine Plouvier tarafından 1961' de Eucalyptus populnea ağacının yapraklarından izole edildi (PLOUVIER, 1961). McCasland ve grubu (**16**-formunda), (+)-proto-kuercitolün konfigürasyonunu daha sonra 220 MHz H-NMR spektroskopisiyle doğruladı (McCASLAND, 1969). Kuersitollerin değişik yöntemlerle sentezlerinin geliştirilmesinden sonra bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri araştırılmış ve yapılan ilk araştırmalarda olumlu sonuçlar alınmamış olsa da (POSTERNAK, 1932), daha sonraki çalışmalarda bazı kuersitol izomerlerinin (*neo*-, *epi*-, *vibo*-, *scyllo*-) biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (SOTHEESWARAN, 1989), (BAKER, 1989), (MOYER, 1988).

2.3. Pseudo-Şekerlerin Sentezi

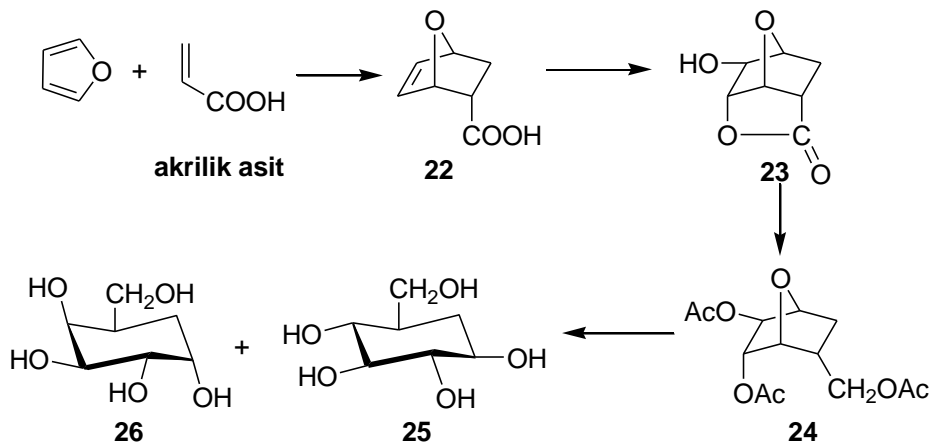
Kuersitollerin değişik türevlerinin hazırlanması ile ilgili olarak literatüre yeni sentetik metotlar tanımlanmıştır. Bu sentetik metotlarda siklitol molekülündeki komşu bir veya iki hidroksil fonksiyonel gurubunun metanol ile süstitüe edildiği, ve süstitüsyon sonucu değişik yalancı şeker izomerlerinin sentezlendiği bilinmektedir.



Şekil 2.7. Kuersitol ve pseudoşekerler

2.3.1 Furan ve Akrilik Asidin Siklokatalımasından Pseudo-Şekerlerin Sentezi

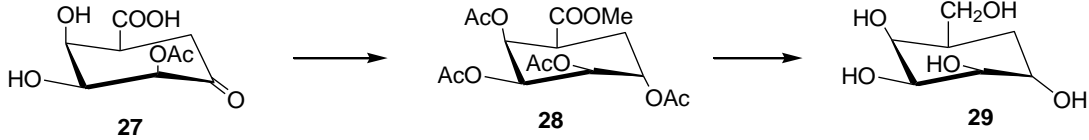
Bu yalancı şekerlere psudeo şekerleri denilmektedir. İlk pseudo-şeker 1966'da G. E. McCasland ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Pseudo-şekerlerin sentezi için en erişilebilir başlangıç materyali furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma ürünüdür. Furan ve akrilik asidin Diels-Alder katılma reaksiyonu bilinen endo-7-oksabisiklo[2.2.1.]hept-5-ene-2-karboksilik asidi **22** verir. 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 **23** oluşur. **23**'ün lityum alüminyum hidrit ile indirgenmesi ve asetilasyonunda ekzo-5-endo-6-dihidroksi-endo-2-dihidroksimetil-7-oksa-bisiklo[2.2.1.]heptanı **24** verir. **24** nolu bileşikteki okso köprüsünün sülfürik asit katalizörlüğünde, asetik anhidrit 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 bileşiklerindeki asetat fonksiyonel gruplarının hidrolizi ile hidroksit yapısında **24** ve **25** nolu pseudo-şekerler oluşur (SUAMI, 1987).



Şekil 2.8. Furan ve Akrilik Asidin Siklokatalımasından Pseudo-Şekerlerin sentez şeması

2.3.2 Oksosikloheksankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentezi

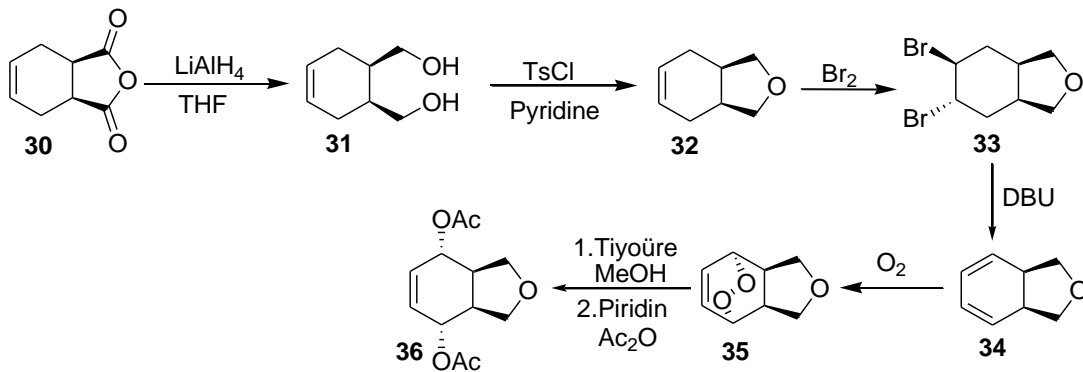
Pseudoşekerlerle ilgili başka bir çalışmada da pseudo- α -DL-talopranoz 4, 4-asetoksi-2,3-dihidroksi-5-oksosikloheksankarboksilikasit'den **27** sentezlenmiştir. **27** nolu bileşiğin NaBH_4 ile indirgenmesi ve esterifikasyondan sonra bu molekülün hidroliz edilmesiyle pseudo şeker **29** elde edilmiştir.



Şekil 2.9. Oksosikloheksankarboksilikasitten Pseudo-Şekerlerin Sentez şeması

2.3.3. Hidroftalik Anhidritten Pseudo-Şekerlerin Sentezi

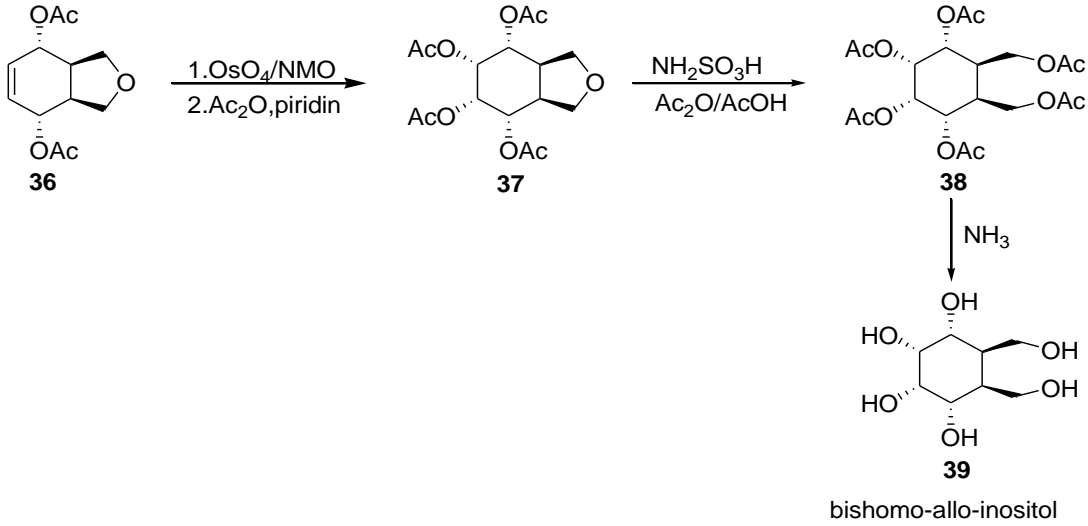
Anahtar molekül olarak seçilen **36** nolu bileşik, ucuz ve kolay elde edilebilen cis-hidroftalik anhidritten sentezlenmiştir. Cis-hidroftalik anhidritin LiAlH_4 varlığında indirgenmesi **31**, TsCl ve piridin ile hidrofuranasyonu **32**, brominasyonu **33**, HBr eliminasyonu **34**, fotooksjenasyonu **35** ve fotooksjenasyon reaksiyonunda elde edilen oksijen-oksijen bağlarının indirgenmesi ve asetatlanması ile **36** nolu bileşik elde edilmiştir (BARAN, 2009) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Hidroftalik anhidritten Pseudo-şekerlerin sentez şeması

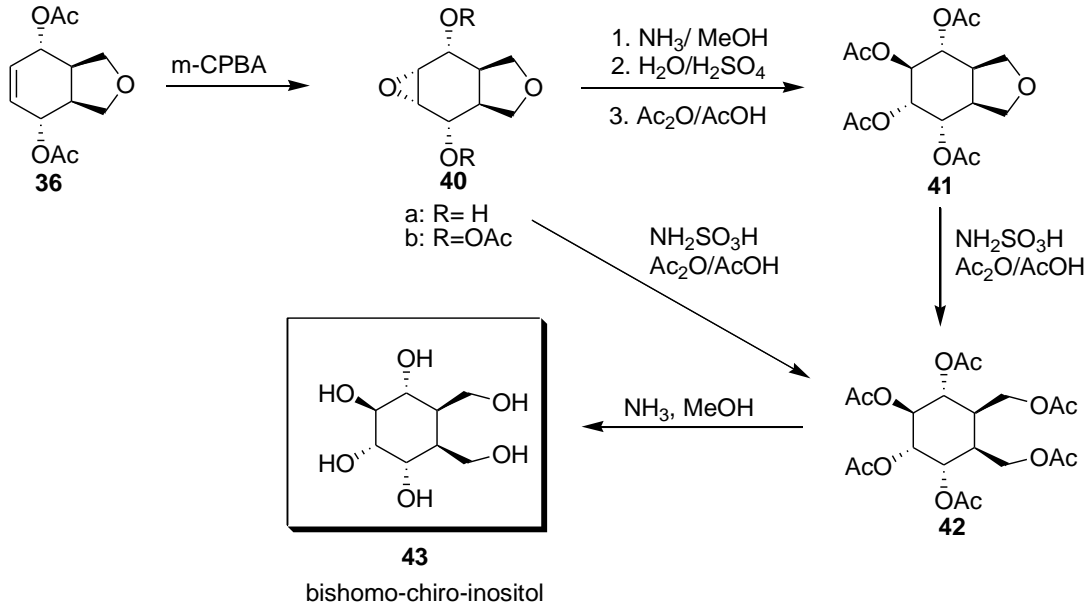
Pseudoşekerlerin sentezi için kuersitollerin bir üst analogu olan **36** nolu bileşikten çıkılarak ve bu bileşikte bulunan alkenik fonksiyonel grubun değişik oksidatif reaktiflerle yükseltgenmesi sağlanmıştır. OsO_4 katalizörlüğünde N-metilmorfolin N-oksit kullanılarak yapıdaki çift bağın yükselgenmesi ile oluşan diol asetatlanarak furanoid-tetraasetat **37** molekülü sentezlenmiştir (Şekil 2.11). Asidik ortamda furan halkasının açılması ve bazik

hidroliz ile pseudo-şeker analogu bishimo-allo-inositol **39**'un sentezi gerçekleştirilmiştir (BARAN, 2009).



Şekil 2.11. Bishimo-allo-inositol sentez şeması

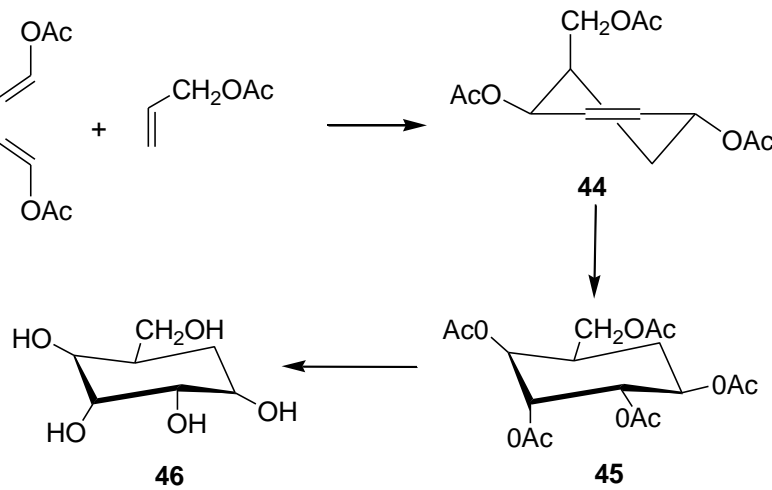
Diğer izomerik bishomo-chiro-inositol türevlerinin sentezi için, diasetat **36**, m-CPBA ile reaksiyona sokulmuş ve tek izomer **40** elde edilmiştir. Epoksitin açılması için komşu grup desteği dikkate alınarak yapılan işlemler düşünülmüş ve epoksit-diasetat **40**, önce yapıdaki asetatlar hidroliz edilmiş 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 (Şekil 2.12). 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 (BARAN, 2009).



Şekil 2.12. Bishomo-chiro-inositol sentez şeması

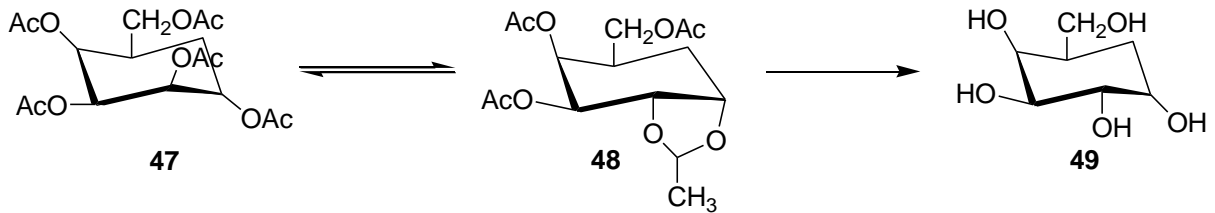
2.3.4. 1,4-Diasetoksi-1,3-bütadien ile Alil-asetatın Siklokatalımasından Pseudo-Şekerlerin Sentezi

Literatürde yer alan önemli bir çalışma da; 1,4-diasetoksi-1,3-bütadien ile alilasetatın Diels-Alder tepkimesinden elde edilen siklokatalıma ürünü, 2,5-dihidroksi-3-siklohekzen-1-metanol triasetatın **44** sentezidir. Oluşan siklohekzen-triasetat bileşiğindeki alkenik çift bağların oksidatif reaktiflerle yükseltgenmesinde, bir siklohekzitol veya karbon şekerinin **45** sentezi gerçekleştirilmiştir. Birbirini izleyen hidrosilasyon ve asetilasyonla 2,3,4,5-tetrahidroksi-1-siklohekzanmetanol pentaasetat **45** sentezlendikten sonra bu bileşiğin bazik hidrolizi ile pseudo- β -DL-glukopranoz **46** sentezlenmektedir.

Şekil 2.13. Pseudo- β -DL-glukopranoz sentez şeması

2.3.5. Pseudo- α -DL-Galaktopranoz Sentezi

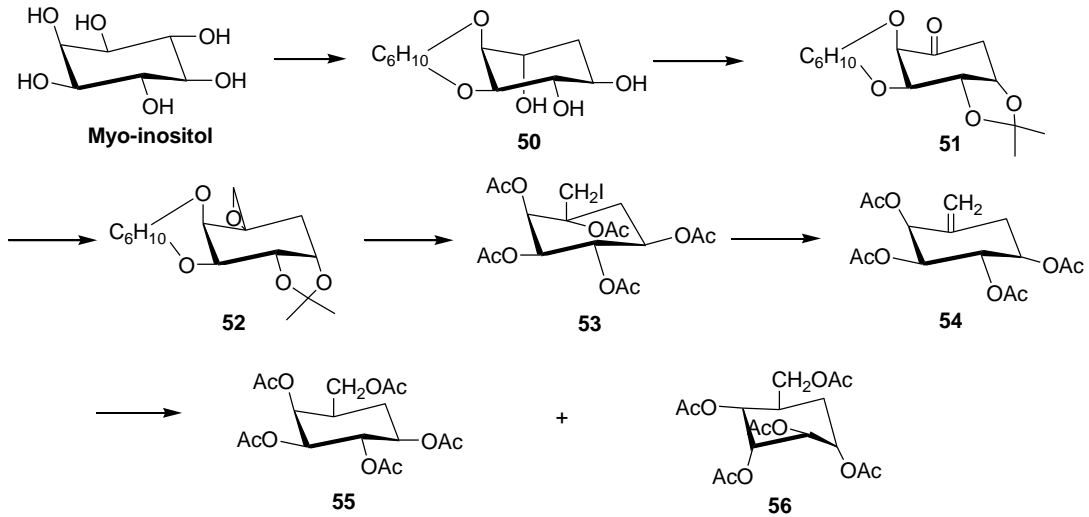
Pseudo- α -DL-talopranozpentaasetat **47** ise sülfirik asit içeren asetik asit içinde ısıtıldığında C-4 üzerinden epimerizasyona uğramış ve gerekli dönüşümlerden sonra pseudo- α -DL-galaktopranoz **49** elde edilmiştir.



Şekil 2.14. Pseudo- α -DL-galaktopranoz

2.3.6. Pseudo- β -DL-galaktopranoz ve Pseudo- α -DL-altropranozun myo-İnositolden Sentezi

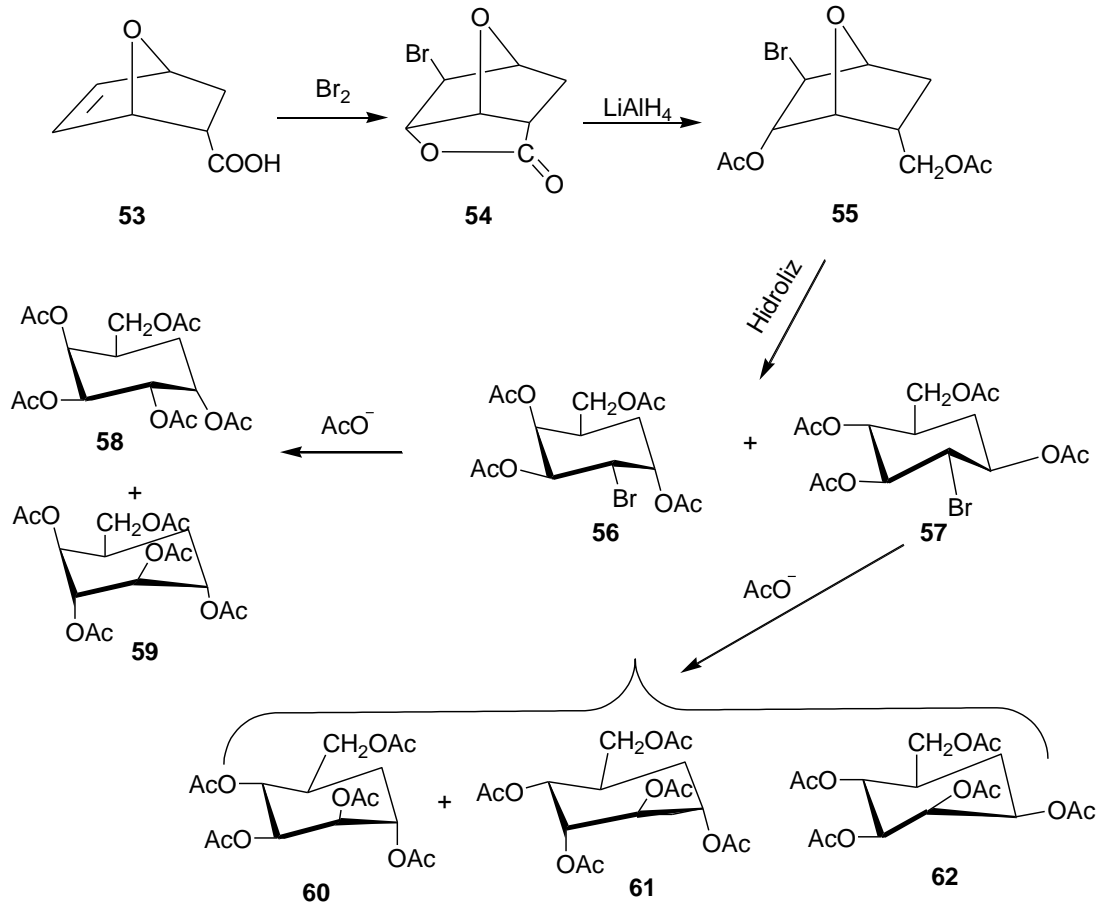
Aşağıda, molekül içi yapılan reaksiyonlarda iki pseudo-şeker, pseudo- β -DL-galaktopranoz **55** ve pseudo- α -DL-altropranoz **56** myo-inositolden hazırlanmıştır. İlk başta myo-inositol dört basamaklı reaksiyonlar sonucunda [1,2,0]-sikloheksilidin-5-deoksiciro-inositol'e **50** çevrilmiştir. **50**'ün 2,2-dimetoksipropanla 0-izopropildenasyonu ve takip eden Pfitzner-Moffat oksidasyonu 2-deoksi-kiroinosos-1 türevini vermiştir. Diazometanla bir yan zincirin **51**'e girmesiyle spiro epoksit **52** oluşmuştur. Hidroyodik asit ile **52**'de ki oksijen halkasının açılması ve bunu takip eden asetilasyonla da pentaasetat **53** oluşmuştur. Bu bileşiğin de glasiyal asetik asit içinde çinko tozu ile ısıtılması sonucu **53** eksosiklik olefin **54**'e dönüşmüştür. **54**'ün hidroborasyonu, hidrojen peroksitle bunu izleyen oksidasyonu ve takibinde asetilasyonu pseudo- β -DL-galaktopranoz pentaasetat **55** ve pseudo- α -DL-altropranoz pentaasetatı **56** vermiştir. **55** ve **56**'nın hidrolizi de pseudo-şekerleri vermiştir.



Şekil 2.15. Pseudo- β -DL-galaktopranoz ve Pseudo- α -DL-altropranozun sentez şeması

2.3.7. Oksonorbornen-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

Karbon-şekerleri ile ilgili diğer bir diğer çalışmada, α -ido, α -manno, β -altro ve β -manno konfigürasyonlarında olan dört pseudo-şeker, ardışık reaksiyonlarla **53**'den hazırlanmıştır. Endo-3-asetoksi-endo-5-asetoksi-metil-ekso-2-bromo-7-oksabisiklo [2.2.1] heptan **55** bromo lakton **54** hidroliz edilerek elde edilmiştir. **55** nolu moleküldeki okso köprüsünün açılması ve esterifikasyonu ile **56** ve **57** izomer bileşikler sentezlenmiştir. **56**'ün asetat anyonu ile nükleofilik yerdeğiştirilmesi ve bunu takip eden asetilleme sonucunda %10 oranında pseudo- α -DL-galaktopranoz pentaasetat **58** ve %31 oranında da pseudo- α -DL-galaktopranoz pentaasetatı **59** elde edilmiştir. Reaksiyon kademelerinin ilerleyişinde brom atomunun bir asetat iyonuyla yerdeğiştirme reaksiyonunda visinal trans asetoksil grubunun anşimetrik destekle, 2,3-siklik asetoksonyum aracılığıyla ilerlemiştir. **57**'ün bir asetat anyonuyla yerdeğiştirme reaksiyonu % 62 verimle pseudo- α -DL-manopranoz pentaasetatı **60** vermiştir ve % 27 verimle de pseudo- β -DL-altropranoz pentaasetatı **61** vermiştir, bunların hidrolizi ise bunlarla ilgili olan pseudo-şekerleri vermiştir. **57** nolu molekül, sodyum asetatla reaksiyona girdiğinde doğrudan pseudo- β -DL-manopranoz türevini vermek üzere SN^2 yerdeğiştirme tepkimesine göre (% 49 verimle) **62** meydana gelmiştir.

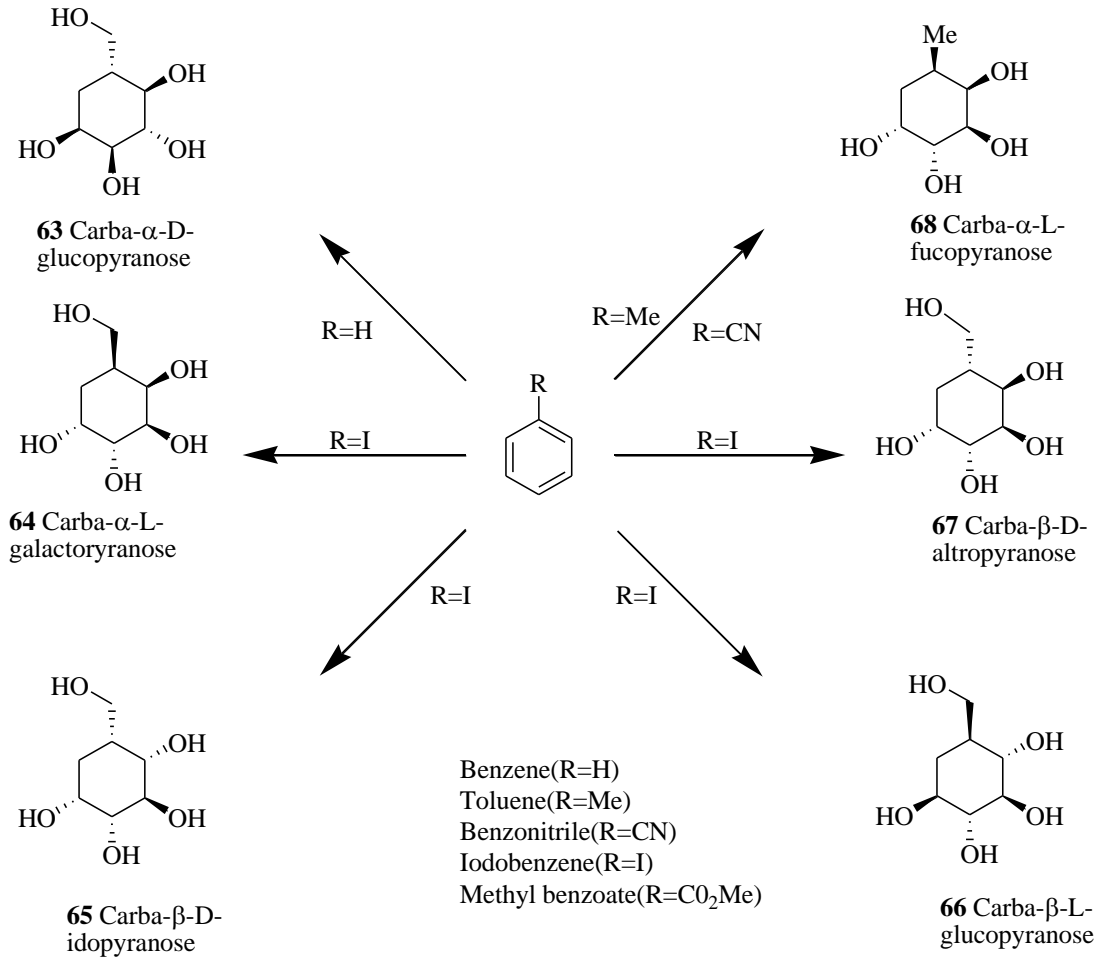


Şekil 2.16. Oksonornoren-Karboksilik Asit Türevinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

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- **55** ve α -altro-C **56** konfigürasyonlarına sahip pseudo-şekerler myo-inositolden sentezlenmiştir. Geri kalan diğer 11 pseudo-şeker ise furan ve akrilik asidin **53** diels-alder katılmasından sentezlenmiştir.

2.3.8. Cis-Dihidrodiol Araürününden Karbo-Şeker Sentezi

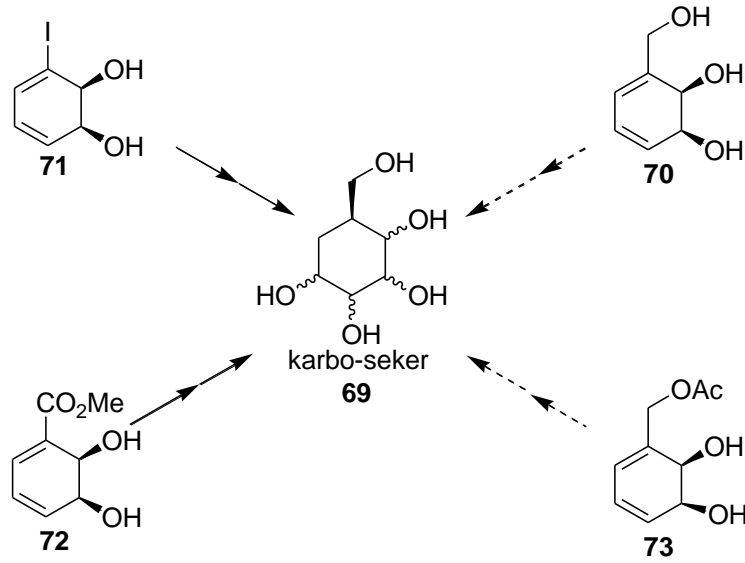
Karba şekerlerin tanımlanması için çok değişik metotlar mevcuttur. Bu metotlardan birisi karbon iskeletine sahip toluen, benzonitril, iodobenzen ve metilbenzoattan çıkılarak antibakteriyal yöntemlerle cis-dihidrodiol araürünü elde edilmiş ve bu araürün kullanılarak karba- α -D-gikopiranoz **63**, karba- α -L-galaktopiranoz **64**, karba- β -D-idopiranoz **65**, karba- β -L-glikopiranoz **66**, karba- β -D-altropiranoz **67**, karba- α -L-fukopiranoz **68** karbo-şekerleri için sentez metotları geliştirilmiştir.



Şekil 2.17. Karbo-şekerleri için sentez metotları şeması

2.3.9. Sübstitüe Benzen Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

Toluen, benzonitril, iyodo benzen ve metil benzoatlar, karbonşekerlerinin sentezinde kullanılan cis-dihidrodiollerin sentezi için ideal öncü bileşiklerdir. Bu çalışmada bu öncü bileşikler kullanılarak yüksek enantiyomerik saflıkta değişik karbonşekerlerinin türevleri **69** sentezlenmiştir. Ekzosiklik yapıya sahip ve hidroksimetilen içeren karbonşekeri öncüsü bileşikler gösterilmiştir (FU, 2002).

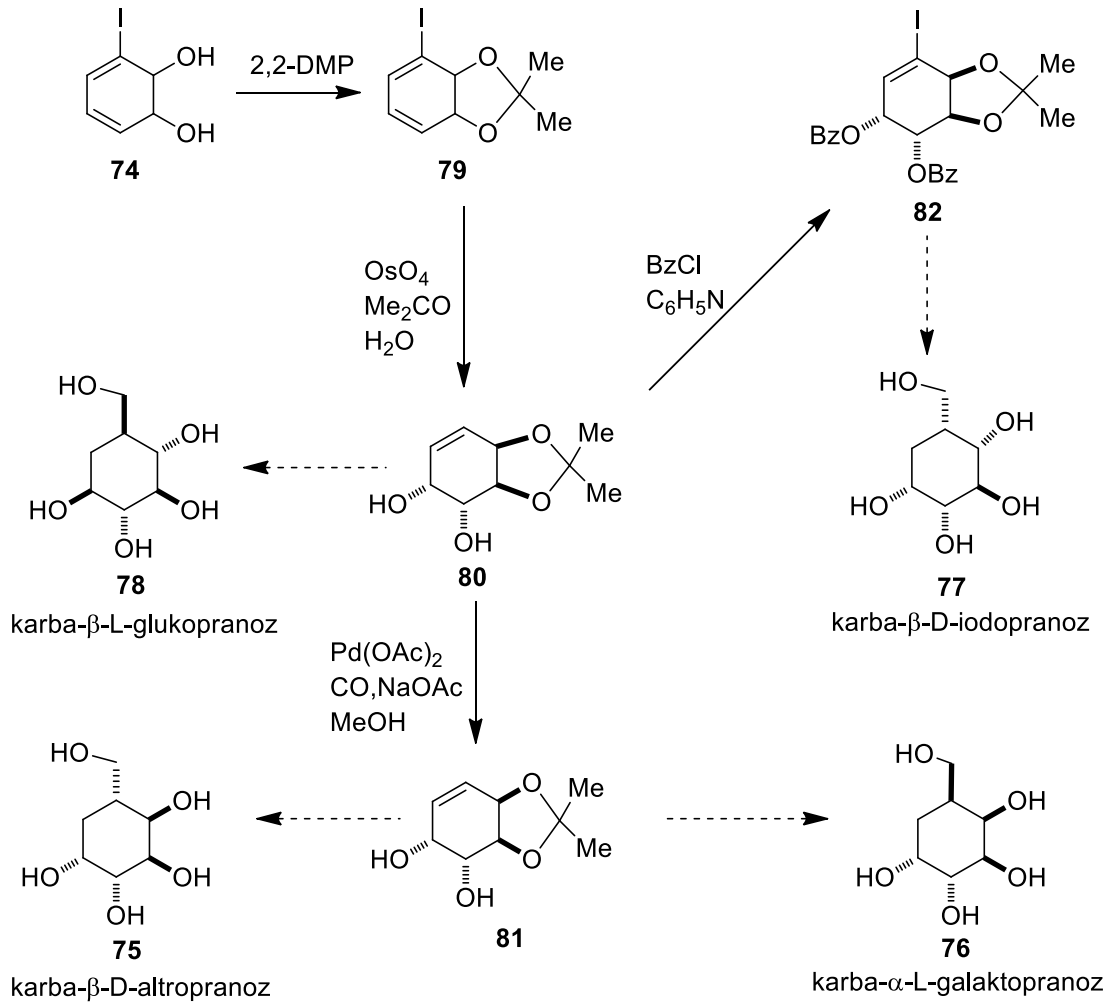


Şekil 2.18. Sübtitüe benzen türevlerinden Pseudo-Şekerlerin sentez şeması

Benzil alkolün *cis*-dihidrodiol **70** ara ürünü, ekzosiklik hidrosimetilen grubu içeren karbon halkasına sahip olmasından dolayı ideal bir karbon şekeri öncüsüdür. Benzil alkol, toluen dioksijenaz (TDO) kaynağı olan *pseudomonas putida* UV4 adlı toprak bakterisinde, dönüştürülmüş olarak az miktarda bulunmuştur. Ekzosiklik hidrosimetilen grubunun yarışmalı enzim-kataliz oksidasyonunun, benzaldehit ve benzoik asit ürünü için, gerekli olan *cis*-dihidrodiol'ün **70** 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 **70** meydana getirilmiştir.

2.3.10. İyodobenzenden Karboşekeri Sentezi

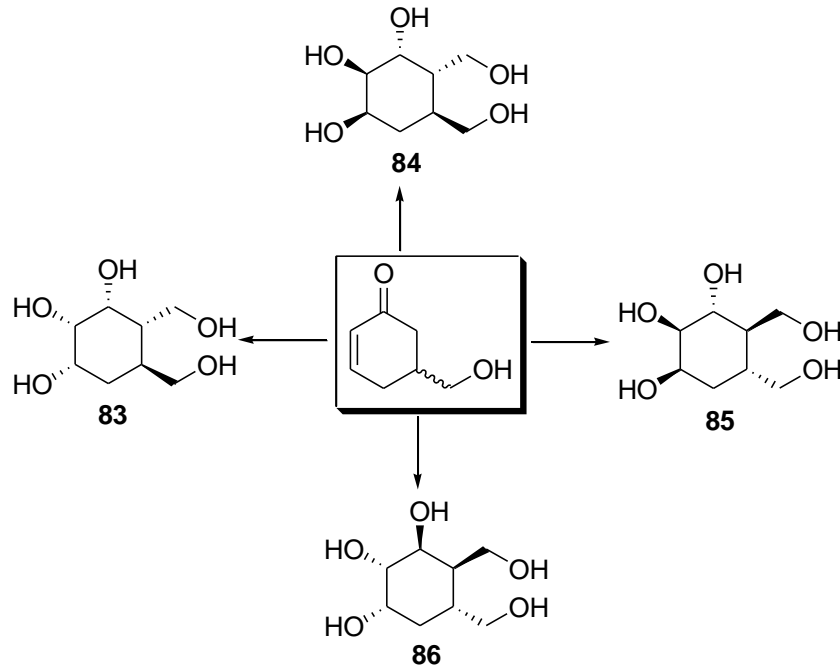
İyodobenzenin enantiosaf araürünü, *cis*-(1*S*-2*S*)-1,2-dihidroksi-1,2-dihidro-3-iyodosikloheksa-1,3-dien **74**, *p. putida* UV4 bakteri mutant varyantı kullanılarak elde edilmiştir. Biyokimyasal reaksiyon sonucunda elde edilen pranoz karboşekerleri, karba- β -D-altropranoz **75** ve karba- α -L-galaktopranoz'un **76** C-3 ve C-4 pozisyonlarında bulunan iki kiral merkez içerir, bunların mutlak konfigürasyonları özdeştir. *Cis*-diolün (3*aS*,7*aS*)-asetonid türevi **79** olarak korunması bunu takip eden *cis*-dihidroksilasyon, aseton-su çözeltisi içinde N-metilmorfolin N-oksit varlığında osmiyum tetraoksitin katalitik miktarı kullanılarak, (3*aS*,4*R*,5*R*,7*aS*)-diol asetonid izomeri **80**, %87 verimle oluşmuştur.



Şekil 2.19. İyodobenzenden Karboşeker Sentez şeması

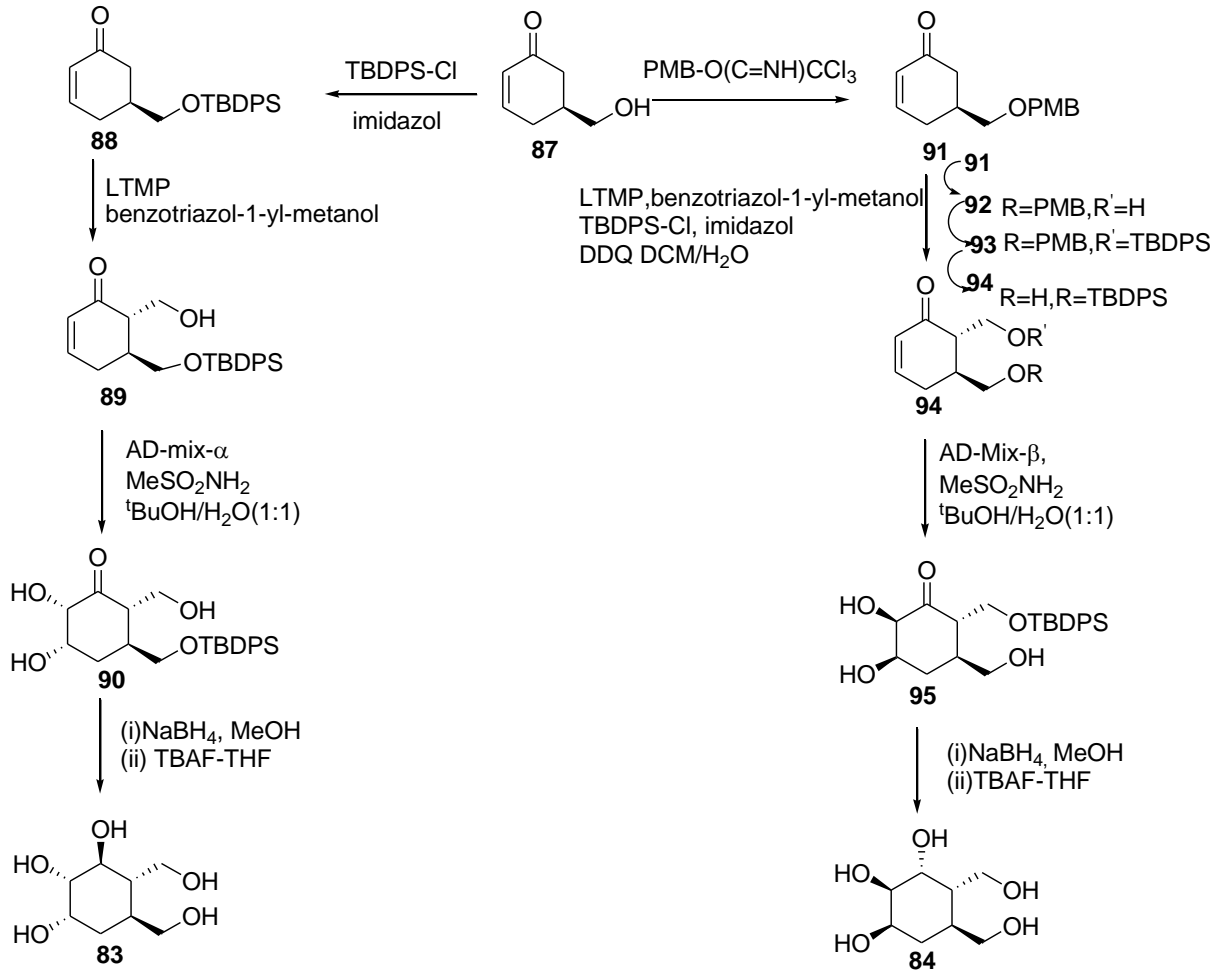
2.3.11. Bishomo-İnositol Türevlerinden Pseudo-Şekerlerin Sentezi

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 5-hidroksimetil-2-sikloheksanon'un her iki enantiyomerinden yola çıkılarak bishomo-inositol türevlerinin **83**, **84**, **85**, **86** izomerleri sentezlenmiştir.



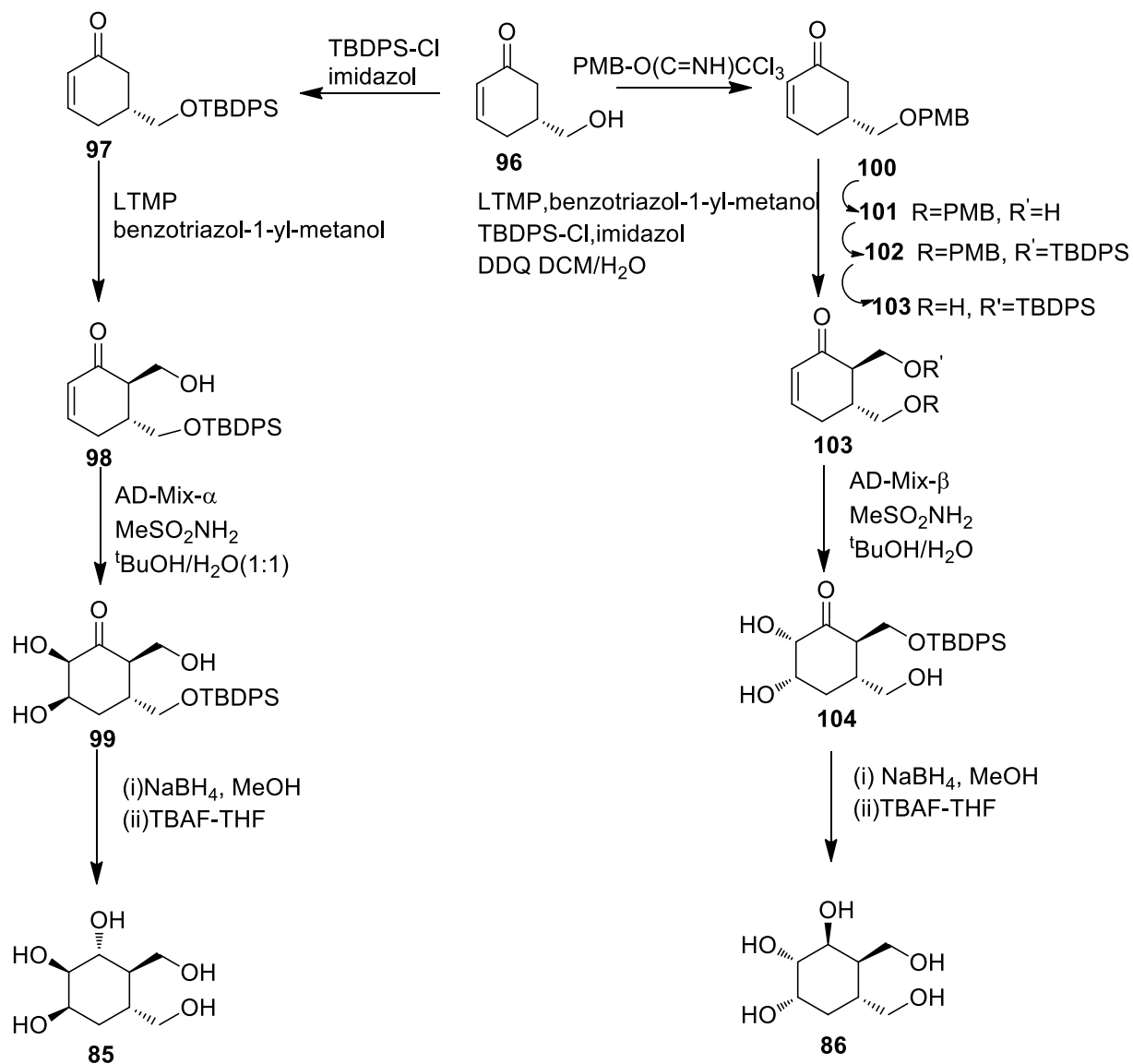
Şekil 2.20. 5-hidroksimetil-2-sikloheksanon'dan çıkılarak Pseudo-şekerlerin sentez genel şeması

83 ve **84** nolu siklitollerin sentezi, (S)-5-hidroksimetil-2-sikloheksanondan başlatılmıştır, ilk olarak serbest hidroksil grubu TBDPS ile korunmuş, karbonil grubunun α konumuna hidroksi metil grubu eklenmesi ile hidroksi keton **89** bileşiği elde edilmiştir. Ardından çift bağın dihidroksilasyonu ile yükseltgenmesi sonucu trihidroksi-keton **90** elde edilmiştir. Son aşamada karbonil grubunun indirgenmesi ve TBDPS grubunun hidroliz edilmesi ile sikloheksitol **83** elde edilmiştir. **84** nolu bileşiğin sentezi için de öncelikle serbest hidroksil grubunun korunması **91** ve bir sonraki bileşiğin öncüsünün hazırlanması için bileşiğin benzotriazol-1-yl-metanol ile hidroksimetilasyonu sağlanarak **92** nolu bileşik elde edilmiştir. Serbest hidroksil grubu TBDPS-eterik formunda korunarak bileşik **93** elde edilmiştir, bunu takiben PMB grubunun DDQ ile hidrolizi sonucu **94** elde edilmiştir. **94** nolu bileşiğin AD-mix- β ile asimetrik dihidroksilasyonu sonucu tek diastreomer olarak **95** elde edilmiştir ve karbonil grubunun indirgenmesi ve de TBDPS grubunun hidroliz edilmesi ile sikloheksitol **84** elde edilmiştir.



Şekil 2.21. Bishomo-Inositol Türevleri Sentez şeması-1

Siklitol **85** ve **86**'ın sentezi için, enantiomerik (R)-5-hidroksimetil-2-sikloheksanon kullanılmıştır. Bu moleküllerin sentezi için kullanılan yöntem **83** ve **84** nolu bileşiğin elde edilmesinde kullanılan yöntemle aynıdır, anahtar reaksiyon **96** 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 NaBH_4 kullanılarak indirgenmeyle bishomo inositol türevleri **83** ve **84** elde edilmiştir.

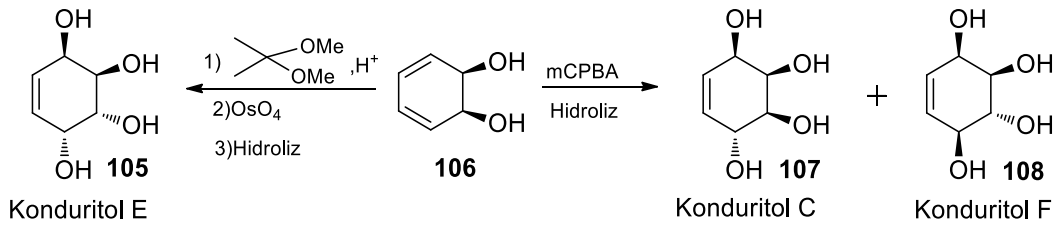


Şekil 2.22. Bishomo-İnositol türevleri Sentez şeması-2

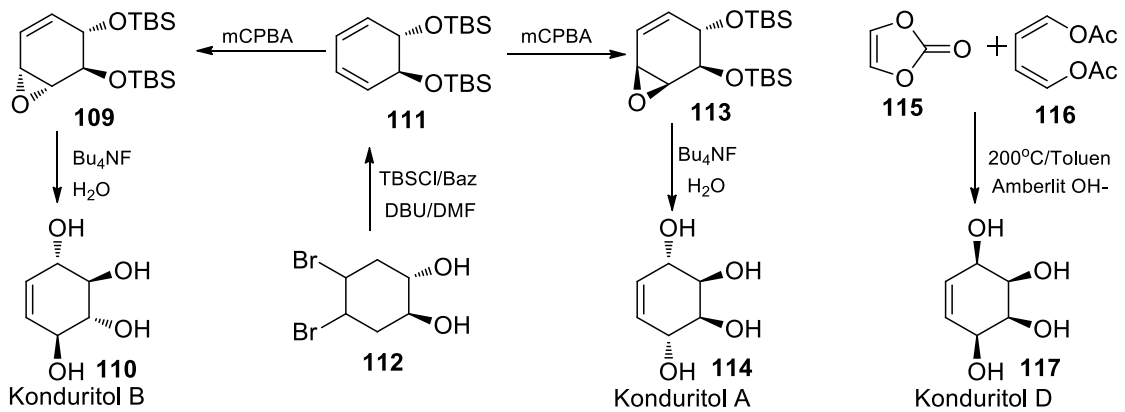
2.4. Konduritol ve Pseudo Şekerlerin Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri

İnsülin salınımının düzenleyicisi olan ve doğal yollardan elde edilen konduritol-A ve konduritol-F ve diğer bütün konduritol izomerleri laboratuvar şartlarında sentezlenmiş ve zamanla bunların biyolojik/farmakolojik etkileri incelenmiştir. Sentezlenen bu moleküllerin biyolojik sonuçlarından bazıları kısaca sıralanmıştır. **a₁** insülin modülatörü veya düzenleyicisi, **a₂** *anti-viral*, **a₃** *anti-kanser*, **a₄** *anti-HIV*, **a₅** bitki büyüme ve/veya düzenleyici, **a₆** ilaçların hammaddesi ve/veya aktif bileşeni olmaları (MEHTA,1999; HÖFS,2000) gibi etkiler içermesi bakımından sentezlenmeye ve araştırılmaya değer bir konu olarak güncelliğini korumaktadır.

Tüm konduritol izomerlerini (konduritol-A,-B,-C,-D,-E,-F) içeren bir sentez yöntemi aşağıda verilmiş ve izomerlerin insülinin düzenleyicisi olduklarını tablo ile gösterilmiştir (Tablo 1).



Şekil 2.23. Konduritol E, C ve F çeşitli yöntemlerle sentezi



Şekil 2.24. Konduritol B, A ve D çeşitli yöntemlerle sentezi

Blington ve araştırma grubu tarafından, deney fareleri üzerinde konduritol A ve diğer konduritollerin (konduritol-B,-C,-D,-E,-F) insülin salgısına etkisini gösteren ilginç bir seri

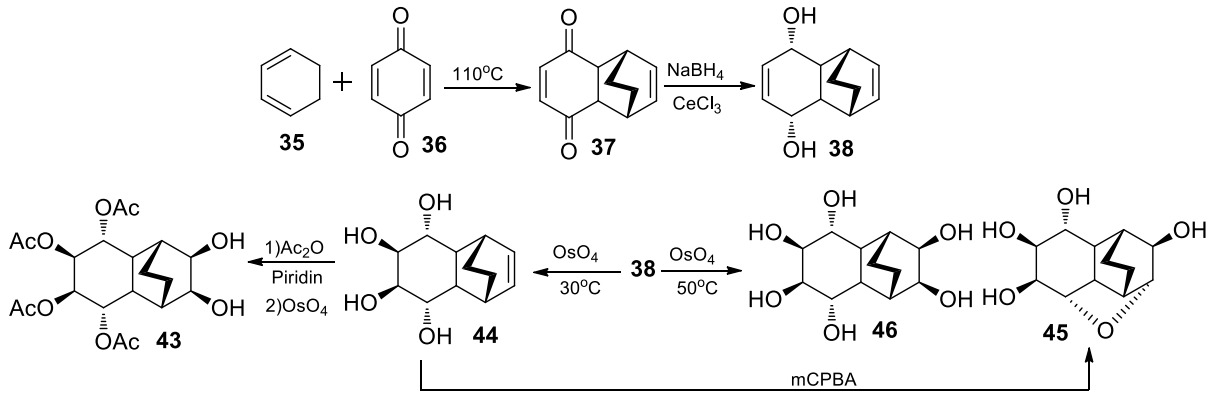
deney yapılmıştır (Şekil 2.23, 2.24). İn vitro şartlarda yapılan bu deneylerde insülin salgısının bir göstergesi olarak şeker derişimindeki değişim incelenmiş, düşük ve yüksek düzeyde glikoz içeren deney ortamlarında konduritollerin glikoz düzeyine etkisi incelenmiş ve **Tablo 1**, **Tablo 2**'deki veriler elde edilmiştir [14].

Tablo 1. Çesitli konduritol türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi

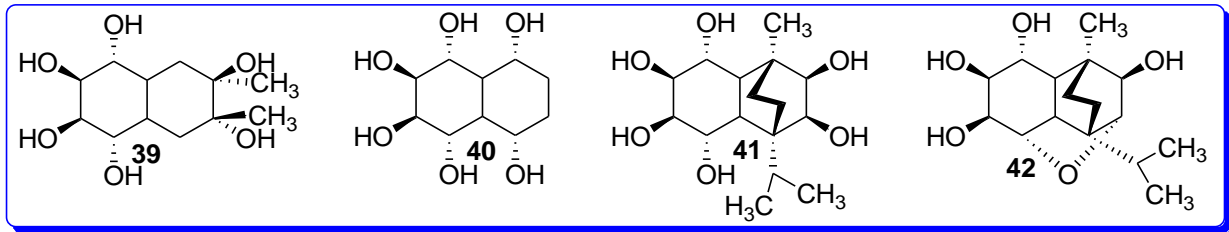
Konduritol İzomerleri	2.8mM glikozdaki % değişiklik	16.7mM glikozdaki % değişiklik
21 (Konduritol A)	+45	-30
105 (Konduritol E)	+12	+15
107 (Konduritol C)	+27	-20
108 (Konduritol F)	+9	-3
110 (Konduritol B)	+41	+50
117 (Konduritol D)	0	0
Çift bağı doyurulmuş Konduritol A	-16	-13

Tablo 1'deki verilere göre özellikle konduritol A, düşük düzeydeki glikoz düzeyini artırırken veya iyi bir simulasyon gösterirken, yüksek düzeydeki glikoz düzeyini düşürmüş yani iyi bir inhibisyon göstermiştir. Verilen konsantrasyon ortamlarında konduritol izomerlerinde özellikle konduritol A'nın, insülin salgısı üzerindeki etkisi ilginçtir. Dolayısıyla insülin modülatörü en iyi gösteren yani en iyi biyolojik aktivite gösteren konduritol-A'dır. Bu da muhtemelen konduritol-A iskeletindeki hidroksil gruplarının bağlanışları ($\alpha\beta\beta\alpha$) ile ilgilidir.

Tablo 2'de ise deneylerde kullanılan sikloheksadien **118**'in süstitüe terpene ve kinon **119**'e katılması ile elde edilen bazı konduritol A, analoglarının indirgenmesi ile oluşan hidronaflalin türevleri **122**, **123**, **124**, **125**, **126**, **128**, **129**'un insülin salgısı üzerinde farklı modülasyon gösterdiği tespit edilmiştir [15].



Şekil 2.25. Kinol 36'dan çıkılarak hidronaftalin türevi sentezi



Şekil 2.26. Hidronaftalin türevi bazı bileşikler

Tablo 2. Hidronaftalin türevlerinin glikozdaki yüzde değişimi

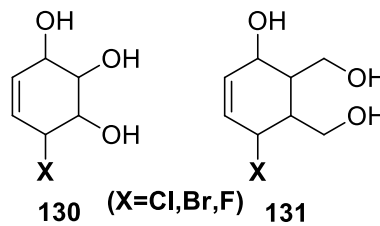
Bileşiklerin numarası 2.8mM glikozdaki % değişiklik 16.7mM glikozdaki % değişiklik

122	-60	0
123	-45	-35
124	-30	-30
125	-60	-45
126	-60	-23
128	0	-70
129	-18	+44

Tablo 2'de konduritol A analogu **129**, düşük düzeydeki glikoz düzeyini düşürürken veya iyi bir inhibisyon gösterirken, yüksek düzeydeki glikoz düzeyini artırmakta yani iyi bir simülasyon göstermektedir. Tablodaki diğer konduritol A analogları **122**, **123**, **124**, **125**, **126**, **128** ve **129**'un, **Tablo 1**'deki konduritol izomerlerinin aksine her iki glikoz konsantrasyonu ortamında da güçlü bir insülin inhibisyonu gösterdiği ön plana çıkmıştır. **Tablo 1** ve **Tablo 2**'deki biyolojik sonuçlara bakılarak araştırmacılar, konduritoller ve ilgili pseudo-şeker analoglarının insülin salgısı üzerine düzenleyici etkilere sahip olduklarını baz alarak konduritol türevlerinin ilaç veya ilaç aktif madde konusunda yeni araştırma alanları oluşturulabileceklerini göstermişlerdir (CHAPLEUR, 2005). Sikloheksan tetrole bağlı hidroksil gruplarından bir veya birkaçının -Cl, -Br, -F ve -NH₂ gibi gruplar tarafından değiştirilmesi ile elde edilen yeni analogların biyolojik aktiviteleri araştırılmış ve ilgi çekici sonuçlar rapor edilmiştir (GUO, 1993). Bu bileşiklerden halo-konduritoller, α-glikozidazların potansiyel kovalent inhibitörü oldukları ve AIDS araştırmalarında glikozidazlara karşı inhibitör olarak yaygın bir şekilde davrandıkları gösterilmiştir.

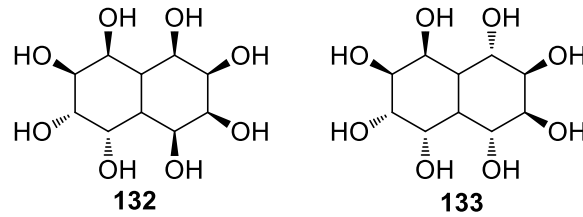
2.5. Polihidroksi Sikloheksanol Bileşikleri ve Biyolojik Önemi

Son yıllarda ilgi odağı olmaya devam eden polihidroksi sikloheksanol türevleri doğada geniş bir alana yayılmıştır. Eskiden beri bu bileşikler tatlandırıcı, ağrı kesici, ateş düşürücü, *anti* viral, *anti* HIV ve *anti* bakteriyal olarak bilinmesinin yanı sıra hücreler arası haberleşmede (komünikasyonda) görevli oldukları bilinmektedir (MEHTA, 1999; HÖFS, 2000; LEY, 1989). Bununla beraber biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile sentetik ilgi uyandıran halo-konduritol türevleri **130** diyabet, viral enfeksiyonlar, HIV ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı ve glikozidazlara karşı biyolojik ajan olarak kullanıldıkları bilinmektedir (MEHTA, 2000) (Şekil 2.27).



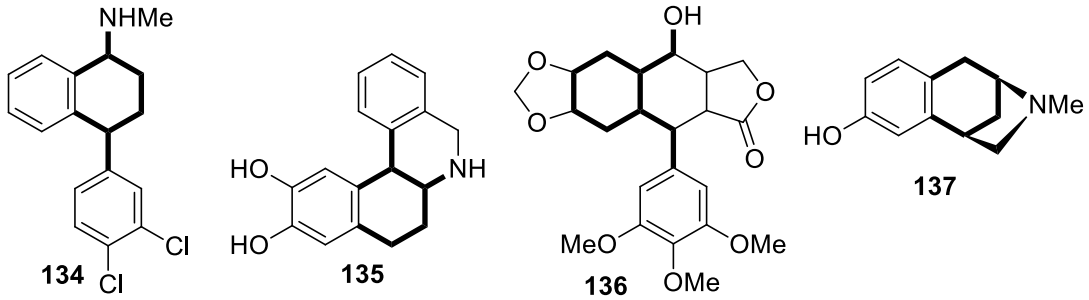
Şekil 2.27. Bazı Halokonduritol Bileşikleri

Yapısında -OH ve -NH₂ gruplarını içeren tek halkalı siklitol bileşiklerinin sentezi ve biyolojik özellikleri bilinmesine rağmen tek halkada halojen ve metanol gruplarını aynı anda içeren halo-oksitol şekerleri **131**'ün sentezi ve biyolojik özellikleri bilinmemektedir (DATEMA, 1982). Bu açıdan bu tür moleküllerin sentezlenmesi ve biyolojik açıdan incelenmesinin önemli olacağı düşünülmektedir. Halojen içermeyen konduritollerdeki hidroksil gruplarının bir veya birkaçının metanol gibi fonksiyonel gruplarla değiştirilerek yeni karba-şeker (yalancı şeker) türevleri sentezlenmiştir. Bu şeker türevlerinin biyolojik aktivite araştırmaları, analogları olan siklitollerden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (HÖFS, 2000; MEHTA, 2000; MAHAPATRA, 2010). Polisiklik halka içeren siklitollerin sentezi üzerine yeni metotlar geliştirilmiştir. Siklitollerin yeni bir üyesi olarak bilinen bu bisiklitol **132**, **133** grubu bileşikler iki konduritolün hibritidir. Diels-Alder metodu ile sentezlenen bu iki polisiklitolden **132**, güçlü ve seçici α -glikozidaz inhibitörü olarak aktivite gösterirken **133** aktivite göstermemiştir (MEHTA, 2000) (Şekil 2.28).



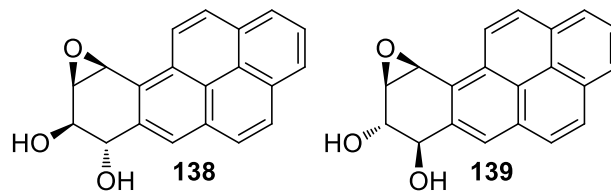
Şekil 2.28. Bazı Bisiklitol Bileşikler

Hidronaftalin polisiklik iskeleti içeren bazı polihidroksi alkol türevleri, doğal ürünlerin ve endüstriyel açıdan önemli sayılabilecek bazı alkaloidlerin yapısında bulunur ve onların biyolojik fonksiyonları oldukça dikkate değerdir (LAUTENS, 1999). Örneğin biyoaktif özelliklere sahip aşağıdaki moleküllerden herbirinin fonksiyonları farklı, enantiyoselektif olarak hidronaftalin halkasından sentezlenmiş önemli birer ilaç ajanlarıdır. Bu bileşiklerden sertralin **134** *antidepresan* (LAUTENS, 1997), dihydrexidin **135** parkinson tedavisinde kullanılan ve tümör hücrelerinin sönmesinde görevli (LAUTENS, 1999), podopylotoksin **136** *anti* kanserde etkili (KAMAL, 1996), morfinin bir alt analogu olan aphanorphin **137** ise D1, D2 reseptör hücreleri üzerinde etkili ilaç ajanları olduğu bilinmektedir (LAUTENS, 1999) (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. Bazı Polihidroksi Alkol Bileşikleri

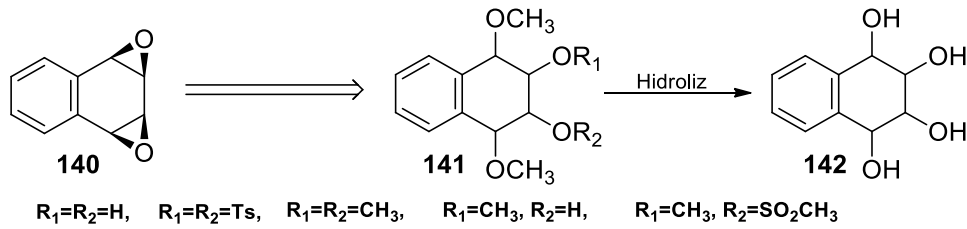
Biyoaktif fonksiyonlarının yanısıra hidronaftalin iskeleti içeren benzenoid molekülleri **138**, **139**'in organik yarı iletkenler ve parlak malzemeler gibi uygulamalarına artan büyük ilgi nedeni ile sentezleri araştırmacıların dikkatini çekmiştir (WATSON, 2001). Halojen içeren aromatik bileşikler doğal ürünlerin, zirai kimyasalların ve farmakolojik olarak önemli bileşiklerin sentezinde endüstriyel ara ürünler olarak geniş oranda kullanılmaktadır. Ayrıca naftalin ve türevleri diğer bazı bileşiklerin sentezinde başlangıç bileşiği konumunda olduğundan, endüstriyel malzeme ve doğal ürün sentezleyen kimyacılar naftalin hidroksi halojenürlere yoğun ilgi duymaktadır. Bu bileşikler endüstriyel amaçlı pek çok makro molekülün sentezinde yapı taşı rolündedir. Polisiklik hidroksi-hidronaftalin halka sistemini içeren bazı benzosiklitol analogları **138**, **139** farelerin veya kobayların boşaltım sistemleri üzerinde de etkili ajanlar olduğu bilinmektedir (TSANG, 1982) (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Bazı Hidronaftalin Bileşikleri

Baylor ve grubu tarafından fareler üzerinde uygulanan bir bileşiğin sentezinde, naftalinin enzimatik epoksidasyonu gerçekleştirilmiş ve *cis*- bisepoksit izomerleri sentezlenmiştir. Daha sonraki laboratuvar çalışmalarında, naftalinin *trans*-epoksidasyonu da gerçekleştirilerek *trans*-

bis-epoksit izomeri sentezlenmiş (STILLWELL, 1978) ve bu izomerlerden çıkılarak çeşitli benzo- konduritol yapısında tetra-hidroksi naftalin izomerleri elde edilmiştir. Örneğin, *anti* bakteriyal ortamında önce *cis* yapıda naftalin *bis*-epoksit **140** elde edilmiş, bu bisepoksitin değişik reaktiflerle açılarak izomerik tetrol ürün karışımları **141** elde edilmiştir. Daha sonra **67** nolu molekülün hidrolizi ile tetrahidroksi hidro naftalin türevleri **142** elde edilmiştir (TSANG, 1982) (Şekil 2.31).



Şekil 2.31. Naftalin bis-epoksit 140'dan çıkarak tetrol 142 sentezi

Tetra- süstitüe hidro-naftalin izomerleri **141** potansiyel foto-sensitizör ve elektron-transfer sensitizörleri olarak davrandıkları ve aynı zamanda ticari olarak bazı önemli polimerlerin hammaddesini teşkil eden mezofazlar olduğu bilinmektedir (TSANG, 1982).

2.6. Organik Halojenür ve Organik Halojeno-Polihidroksi Bileşiklerinin Kullanıldığı Alanlar

Endüstride insektisit (böcek öldürücü), herbisit (yabani otlarla mücadele) ve germisit (dezenfektan) olarak kullanılan kimyasal maddelerin büyük bir çoğunluğu organik halojen bileşiklerinden oluşmaktadır (OGREN, 1984). Bunun yanında halojen türü halkalı moleküllerin tutuşma noktası daha yüksek olduğu için ısıya dayanıklı malzemelerin yapımında kullanılır (OGREN, 1984). Benzosiklik halo-polioller ise tıpta *anti*-bakteriyel *anti*-viral, *anti*-dezenfektan, *anti*-HIV, *anti*-diyabet ve *anti*-kanser ilaçlar olarak kullanılmaktadır (MEHTA 1999; KENSHO, 1992). Ayrıca hidroksi grubu veya grupları içeren bu bileşikler, başka organik sentezlere geçmek için anahtar moleküllerdir. Farklı yöntemlerle sentezi sınırlı olan bu benzohidroksi-halojen ara ürünleri sentezlendikten sonra bu ara ürünlerden çeşitli dönüşümlerle amaçlanan değişik moleküllere geçilir. Bu yüzden çok kademeli sentezlerde organik ara ürünlerin önemli bir sınıfı halo-polihidroksitlenmiş aromatik bileşikler teşkil etmektedir.

BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM, DENEYSEL BULGULAR

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneyisel 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. Deneyisel Çalışmalar

Proje aşağıdaki kısımlara ayrılarak daha anlaşılır olacağı düşünülmüştür.

A Kısım: 4,7-Dihidroizobenzofuran **10** ve Vinilen Karbonat **20** Sentezi

B Kısım: Vinilen Karbonat Katılması

B Kısım-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran **10** ve Vinilen karbonat **20**'in Siklokatılması

B Kısım-2: Vinilen Karbonat Katılması-Endo

B Kısım-3: Vinilen Karbonat Katılma-Ekzo

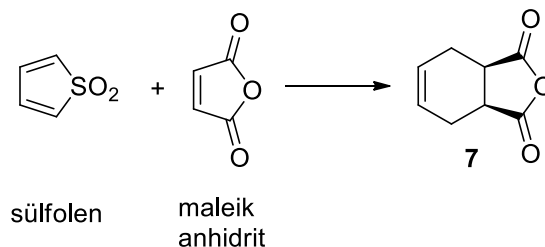
C Kısım: Maleik Anhidrit Katılması

D Kısım: Dietil Fumarat Katılması

E Kısım: Biyolojik Aktivite Çalışmaları

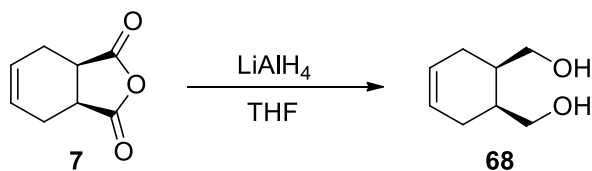
3.3. A Kısmı: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen Karbonat 20 Sentezi

3.3.1. *cis*-1,2,3,6-Tetrahidroftalik anhidrit (7) sentezi



Sülfolen (2 g, 22.87 mmol) ve maleik anhidrit (2.5 g, 25.5 mmol) 4 ml benzen içerisinde çözünerek termoliz tüpünde 160-170°C de bir gün ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla beyaz katı olarak *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftalik anhidrit **7** (3.7 g, 83%) elde edildi.

3.3.2. (1R,2S)-Sikloheks-4-ene-1,2-Diyldimetanol **68**'in *cis*-1,2,3,6-Tetrahidroftalik anhidrit **7**'den Sentezi



cis-1,2,3,6-Tetrahidroftalik anhidrit **7** (30.5 g, 0.20 mol) THF de (500 mL) çözüldü. Reaksiyon balonunda THF de (200 mL) LiAlH₄ (8.00g) çözülüp, oluşan bu karışıma 0°C de eterde çözülmüş olan anhidrit karşımı damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonun sıcaklığı oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca manyetik olarak karıştırıldı. Karışım metanol ile söndürülüp sulu Na₂SO₄ ile hidroliz edildi. Oluşan solüsyon EtOAc (1000 mL) ile ekstrakte edilip MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak sikloheks-4-ene-1,2-dimethanol **68** hiçbir purifikasyon olmaksızın renksiz sıvı olarak (15.1 g, 53%) elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-A-1'de verilmiştir.

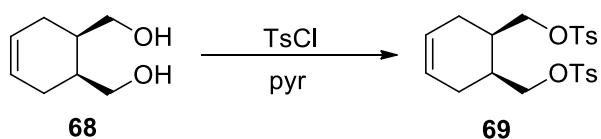
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.62 (s, 2H), 3.76-7.70 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 125.6, 63.7, 37.8, 26.9.

IR (KBr, cm^{-1}): 3304.06, 3022.45, 2889.37, 2841.15, 1436.97, 1246.02, 1097.50, 1026.13, 977.91, 956.69.

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 67.57; H, 9.92, O, 22.50. **Found:** C, 67.40; H, 9.75, O, 22.38

3.3.3. (1R,2S)-Sikloheks-4-ene-1,2-Diyibis(metilen) bis(4-metilbenzensulfonat) 69 Sentezi



Sikloheks-4-ene-1,2-dimethanol **68** (7 g, 49.23 mmol) 10 mL piridinde çözüldü. 0°C de karışmakta olan karışıma p-toluensulfonil klorür (28.15 g, 147.68 mmol) 35 mL piridinde çözünerek damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C de bir gece boyunca manyetik olarak karıştırıldı. Oluşan karışım EtOAc (3x250 mL) ile ekstrakte edilip MgSO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak di-tosil **69** elde edildi. Elde edilen ürün ilave bir purifikasyon tabii tutulmaksızın dietileterde çözülerek kristallendirilmeye bırakıldı ve bir süre sonra kristallendi (19.6 g, 88%). ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-A-2'de verilmiştir.

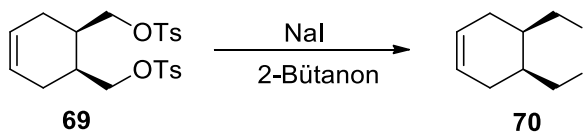
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 6 1.5-2.5 (m, 6 H), 2.46 (s, 6 H), 3.92 (d, 4 H, $J = 6.8$ Hz), 5.4-5.6 (m, 2 H), 7.2-7.8 (m, 8 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 148.7, 136.8, 134.9, 133.5, 128.6, 77.1, 38.9, 24.4, 21.3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3304.06, 3022.45, 2889.37, 2841.15, 1436.97, 1246.02, 1097.50, 1026.13, 977.91, 956.69.

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$: C, 58.64; H, 5.82, O, 21.31, S, 14.23. **Found:** C, 58.86; H, 5.95, O, 21.61, S, 14.41

3.3.4. (4R,5S)-4,5-Bis(iodometil)sikloheks-1-ene 70'in Sentezi



(1S,2R)-Sikloheks-4-ene-1,2-diyibis(metilen) bis(4-metilbenzenesulfonat) **69** (8 g, 17.76 mmol) 2-bütanon (150 mL) da çözülüp üzerine NaI (6.65 g, 44.36mmol) ilave edilidi ve 3 gün reflüks edildi. Çözücü uzaklaştırılıp oluşan kalıntı (15 g) silikajelde hekzan ile süzülerek renksiz sıvı di-iyot **70** (5.68 g, 88%) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-A-3'de verilmiştir.

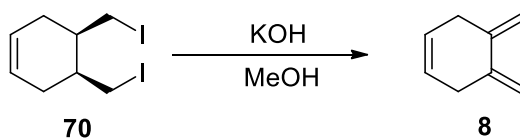
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.58 (b s, 1H), 3.19(dd, $J=9.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 125.2 (2C), 40.6 (2C), 30.0 (2C), 8.2 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3022, 2949, 2904, 2891, 2833, 1734, 1651, 1435, 1421, 1387, 1364, 1335, 1279, 1192, 1163, 1126, 1024, 939, 912, 895, 870, 804, 765, 745, 664, 646, 631.

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{I}_2$: C, 26.54; H, 3.34. Found: C, 26.40; H, 3.23.

3.3.5. 4,5-Dimetilensikloheks-1-ene 8'nin Sentezi



(4S,5R)-4,5-bis(iyodometil)sikloheks-1-en **70** (5 g, 13.81mmol) metanol (50 mL) de çözülüp potasyum hidroksit (2.32 g, 41.35 mmol) ilave edilerek oluşan karışım 1,5 saat reflüks edildi. Karışım destillendi. Destillenen dien **8** ve metanol karışımı su ile seyreltilip dietileter (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Ekstrakte edilenler birleştirilip tuz ile bir kez yıkandıktan sonra eter fazı destilenerek ekzosiklik dien **8** renksiz sıvı (1.47 g, 100%) olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-A-4'de verilmiştir.

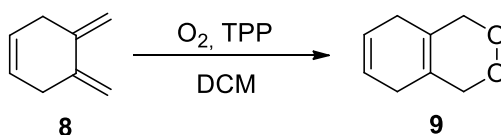
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.70 (d, *J*=1.5 Hz, 1H, H₅ or H₆), 5.12 (d, *J*=1.5Hz, 1H, H₈), 4.78 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H, H₇), 2.95 (bs, 1H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 145.5 (2C), 125.5 (2C), 109,3 (2C), 33.6 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 3080, 3030, 2978, 2909, 2866, 2814, 2360, 1786, 1660, 1636, 1424, 1302, 1265, 1165, 1017, 887, 822, 735, 698, 644.

Anal. Calcd for C₈H₁₀: C, 90.51; H, 9.49. **Found:** C, 90.72; H, 9.72.

3.3.6. 1,4,5,8-Tetrahydrobenzo[d][1,2]dioxin 9'in Sentezi



Dien **8** (1.0 g, 9.42 mmol), 250 ml CH₂Cl₂'de çözülerek karışan çözeltiliye 100 mg tetraphenylporphyrine (TPP) katalizör olarak ilave edildikten sonra karışan çözeltiden oksijen gazı geçirildi ve aynı zamanda 0°C de projeksiyon lambası (500 W) ile ışıklandırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyonun 25 dakika sonra bittiği gözlemlendi. Solvent 15 °C'da düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Renksiz bir kalıntı (1.12 g, %86) elde edildi. Eter/hekzan, 1.1 oranında kristallendirilerek beyaz katı olarak endoperoksit **9** elde edildi. Erime noktası 88-90 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-A-5'de verilmiştir.

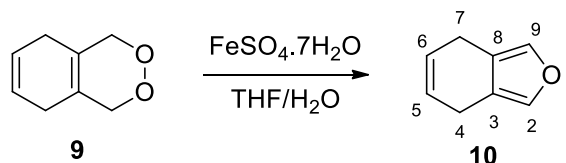
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.77 (s, 2H, H₆ and H₇), 4.40 (s, 4H, H₁ or H₄), 2.58 (s, 4H, H₅ and H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 123.7, 123.6, 72.5, 26.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3036,2887, 2826, 1655, 1435, 1385, 1354, 1244, 1188, 1138, 1124, 1041, 1018, 988, 955, 903, 839, 777,744, 723, 665, 650.

Anal. Calcd for C₈H₁₀O₂: C, 69.54; H, 7.30, O, 23.16. **Found:** C, 69.21; H, 7.04, O, 22.96

3.3.7. 4,7-Dihidroizobenzofuran 10'un Sentezi



Endopeksit **9** (1 g, 7.24 mmol) 25 ml THF de çözülüp üzerine damla damla 30 ml suda çözülmüş $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (3.3 g, 11.87 mmol) çözeltisi damla damla 0 °C de ilave edilerek karıştırıldı. Damlama bittikten sonra 20 dakika 0 °C de karıştırma devam edildikten sonra oda sıcaklığına getirilerek bir saat daha karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon 100 ml suyla seyreltilerek, dietiler (3x100ml)'le ekstrakte edildi ve. Na_2SO_4 ile kurutuldu. Düşük basınç altında 30 °C de organik çözücü uzaklaştırılarak sarımsı sıvı olarak benzofuran **10** (0.64 g, %74) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-A-6'de verilmiştir (AEDE de GROT, 2013).

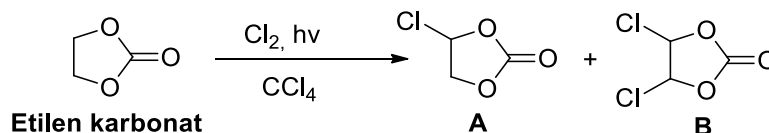
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.25 (m, 2H, H_2 and H_9), 5.87 (m, 2H, H_5 and H_6), 3.19 (m, 4H, H_4 and H_7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 137.5 (2C), 124.1 (2C), 119.0 (2C), 20.6 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3199, 1672, 1366, 1144, 1056, 983.

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$: C, 79.97; H, 6.71; O, 13.32. Found: C, 79.82; H, 6.52, O, 13.01.

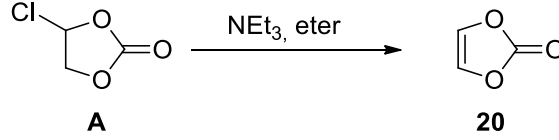
3.3.8. Etilen karbonatın Klorlanması



Etilenkarbonat CCl_4 içinde çözülerek 500 watt gücündeki bir civa lambasıyla ışınlandırılırken çözeltiye sürekli klor gazı gönderildi. Reaksiyonun ilerleyişi, NMR spektrumu alınarak takip edildi. Reaksiyonun bittiği anlaşıldıktan sonra, çözücünün uzaklaştırılması ile monoklor-**A** ve

diklor **B** ürün karışımları elde edildi. Ana ürün olarak oluşan monoklor etilenkarbonat düşük basınç altında destillenerek saflaştırıldı (NEWMAN, 1955).

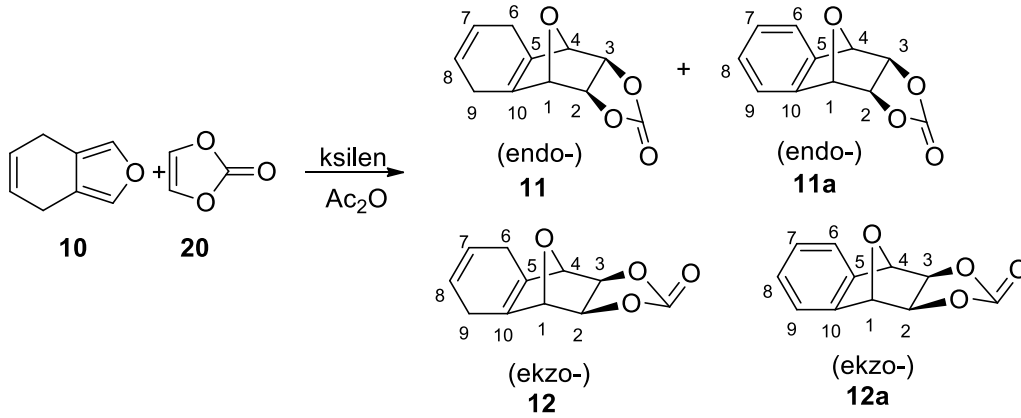
3.3.9. Vinilen Karbonatın Sentezi



Monokloretilenkarbonat **A**, literatür yöntemi takip edilerek eterin kaynama sıcaklığında NEt_3 ile muamele edilerek vinilenkarbonat **20** elde edildi (NEWMAN, 1955).

3.4. B Kısmı: Vinilen Karbonat Katılması

3.4.1. B Kısmı-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran **10** ve Vinilen karbonat **20**'in Siklokatılması



Benzofuran **10** (1 g, 8.32 mmol) 10 ml ksilende çözülüp üzerine vinilen karbonat (0.71 g, 8.32 mmol) ve Ac_2O (0.85 g, 8.32 mmol) ilave edilerek kapalı tüpte $140^\circ C$ de 1 gün süresince karıştırıldı. Evaoperatörde çözücü uzaklaştırılarak 1.8 gr ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürünün NMR'ı alınarak silikagel kolonunda hekzan/etilasetat (2/1) kolon yapıldı ve endo-okso **11**, benzo-endo-okso **11a** ve ekzo-okso **12**, benzo-ekzo-okso **12a** sırasıyla elde edilmiştir.

Endo-okso 11: Beyaz katı olarak (1.05 gr, 61%) izole edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B1-1'de verilmiştir..

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.72 (s, 2H, H_{78}), 5.00 (s, 4H, H_{14} ve H_{23}), 3.03-2.91 (m, 2H, H_6), 2.89-2.72 (m, 2H, H_6').

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 154.79, 137.62, 123.59, 81.11, 75.24, 24.63.

IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 2970, 1793, 1739, 1427, 1356, 1229, 1217, 1149, 1077, 1017, 946, 835, 749, 685, 628.

Anal.Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 64.07, H, 4.89, O, 31.04. **Found:** C, 64.33, H, 5.07, O, 31.16.

Benzo-endo-okso 11a: Beyaz katı olarak (0.37 gr, 22%) izole edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B1-2'de verilmiştir..

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.40-7.45 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, H_{78} aromatik), 7.36-7.44 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, H_{69} aromatik), 5.61 (dd, 2H, $\text{H}_{2,3}$, $J = 3.0$, 2.1 Hz), 5.19 (dd, 2H, $\text{H}_{1,4}$, $J = 3.0$, 1.9 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 154.03, 139.20, 129.11, 122.93, 80.74, 75.02.

IR (KBr, cm^{-1}): 3033, 2881, 2828, 1790, 1440, 1426, 1355, 1148, 1074, 1017, 946, 857, 834, 763, 748, 684, 607.

Anal.Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$: C, 64.71, H, 3.95, O, 31.34. **Found:** C, 64.56, H, 4.17, O, 31.22.

Ekzo-okso 12: Renksiz sıvı olarak (0.038 g, 2%) izole edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B1-3'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.70 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.64 (s, 3H), 3.23 – 2.77 (m, 5H), 2.80 – 2.36 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 155.36, 137.61, 123.71, 82.67, 77.76, 23.82.

IR (KBr, cm^{-1}): 2891, 2826, 1774, 1637, 1536, 1430, 1367, 1279, 1160, 1063, 1006, 949, 918, 858, 767, 729, 678, 653, 626.

Anal.Calcd for C₁₁H₁₀O₄: C, 64.07, H, 4.89, O, 31.04, **Found:** C, 64.24, H, 5.01, O, 31.35.

Benzo-ekso-okso 12a: Beyaz katı olarak (0.073 gr, 4%) izole edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B1-4'de verilmiştir..

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.34-7.40 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, aromt), 7.27-7.33 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, aromt), 5.44 (s, 2H, H_{2,3}) 4.74 (s, 2H, H_{1,4}).

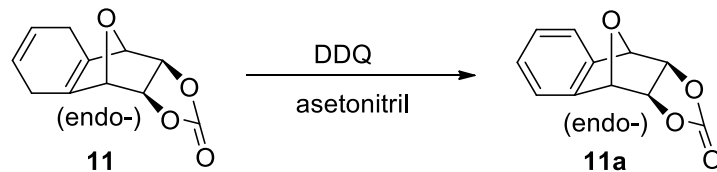
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 155.17, 139.77, 129.11, 122.19, 121.81, 81.94, 79.08.

IR (KBr, cm⁻¹): 3064, 3032, 3004, 1784, 1465, 1368, 1163, 1069, 988, 936, 918, 862, 767, 733, 654, 607.

Anal.Calcd for C₁₁H₈O₄: C, 64.71, H, 3.95, O, 31.34, **Found:** C, 65.03, H, 4.28, O, 31.41.

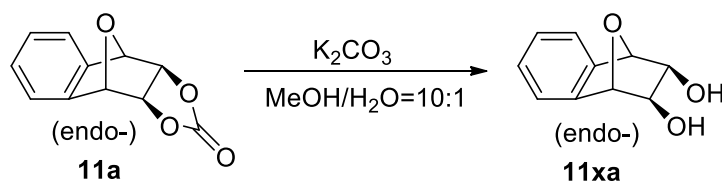
3.4.2. B Kısmı-2: Vinilen Karbonat Katılması-Endo

3.4.2.1. (3aR,4S,9R,9aS)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-epoksinafto[2,3-d][1,3]diokzol-2-on 11a'nın Sentezi



Endo-okso **11** (0.4 g, 1.94 mmol) 20 ml asetonitrilde çözülüp üzerine DDQ (0.48 g, 2.33 mmol) ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak 0.82 gr kalıntı elde edildi. Bu kalıntı DCM ile muamele edilerek çöken katılar filtre edildi. Geri kalan kısım DCM ile 3 gr silikagel ile kolonda süzülerek benzo-endo-okso **11a** (0.32 g, %81) beyaz katı olarak elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Şekil Ek A1.1 ve Ek A2.2'de verilmiştir.

3.4.2.2. (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalen-2,3-diol **11xa**'nın Sentezi



Benzo-endo-okso **11a** (0.3 g, 1.47 mmol) 15 ml MeOH/H₂O çözücü karışımında çözümlü üzerine K₂CO₃ (0.36 g, 2.64 mmol, 1.8 equiv.) ilave edilerek 18 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde asetik asit ile hidroliz edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı silika gel kolonunda etilasetat/hegzan (2:1) ile süzülerek benzo-endo-diol **11xa** (0.22 g, %84) beyz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 110-112 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-1'de verilmiştir.

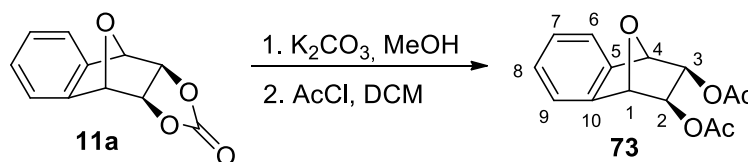
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.40 (q, AA' part of AA'BB' system, 2H, arom), 7.29 (q, BB' part of AA'BB' system, 2H, arom), 5.30 (m, AA' part of AA'BB' system, 2H, H₁ veya H₂), 5.38 (m, BB' part of AA'BB' system, 2H, H₃ veya H₆), 1.83 (bs, 2x-OH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 141.7, 127.7, 122.7, 81.7, 66.9.

IR (KBr, cm⁻¹): 3286, 2956, 2924, 1738, 1651, 1600, 1459, 1392, 1330, 1225, 1152, 1109, 1011, 982, 909, 852, 790, 729, 711, 610.

Anal.Calcd. for C₁₀H₁₀O₃: C, 67.41; H, 5.66; O, 26.94, **Found:** C, 67.13, H, 5.38, O, 27.01.

3.4.2.3. (1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-Epoksinaftalen-2,3-diyl Diasetat **73** Sentezi



Benzo-endo-okso **11a** (1.5 g, 7.35mmol) 50 ml metanolde çözümlü üzerine K₂CO₃ (1.83 g, 13.22mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ortamı asetik asit ile asitlendirilerek oluşan tuz filtre edildi, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı.

Oluşan kalıntı 50 ml DCM de çözüldü ve üzerine AcCl (1.65 g, 21.05 mmol) ilave edilip 2 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon bitirilerek 1N HCl ve 3 kez DCM ile ekstrakte edildi. Toplanan çözücü tekrar 3 kez su ile ekstrakte edildi. Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak benzo-endo-okso diasetat **73** (1.62 g, 84%) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 177-179°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-2'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.36-7.23 (m, 4H, arom), 5.51 (dd, 2H, H₂₃, J=3.2, 2.0 Hz), 5.21 (dd, 2H, H₁₄, J=3.2, 2.0 Hz), 1.84 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.41, 141.59, 127.82, 121.92, 80.04, 68.70, 20.67.

IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 2928, 2851, 1737, 1698, 1564, 1463, 1431, 1374, 1244, 1221, 1173, 1107, 1087, 968, 901, 835, 794, 761, 676, 655, 608.

Anal. Calcd for C₁₄H₁₄O₅: C, 64.12, H, 5.38, O, 30.50, **Found:** C, 64.02; H, 5.54, O 30.76.

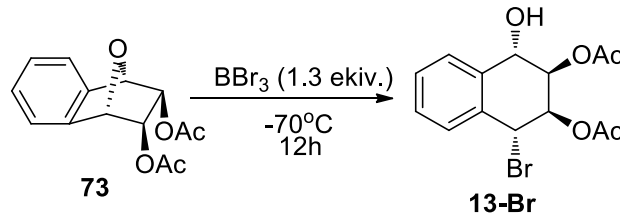
Genel Metot A

Benzo-okso-diasetatların okso köprülerinin BBr₃, BCl₃, BF₃.OEt₂ ile hem -70°C'ta 24 saate hem de -70°C'den oda sıcaklığına kadar aynı sürede açıldığında aynı ürünler oluşur. Bu metoda kısaca aşağıda verilmiştir.

Benzo-okso-diasetat (1 mmol) DCM ile çözünerek reaksiyon balonunda azot gazı altında manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Reaksiyon karışımı -70°C'e gelinceye kadar soğutulur ve şırınga ile 1M BBr₃, 1M BCl₃ veya BF₃.OEt₂ (1-2 ekiv) reaktifleri azot altında enjekte edilip reaksiyon balonu stopper ile kapatılır. Reaksiyon karışımı -70°C'ta 12-24 saat boyunca karıştırılır. Daha sonra reaksiyona sırasıyla NaHCO₃ (1-2 mmol) ve su ilave edilip aynı sıcaklıkta nötürleştirilir ve su ile vorkap yapılır veya reaksiyon karışımı soğuk buz banyosundan oda sıcaklığına gelinceye kadar 45 dakika boyunca karıştırılır. Organik faz ayrılır ve DCM (3x50ml) ile ekstrakte edilir. Organik fazlar birleştirilip Na₂SO₄ ile kurutulur. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılıp filtre edilerek aşağıda gösterildiği üzere gerekli purifikasyonlar yapılarak benzo-halo-diasetatlar elde edilmiştir.

(6) (a) Baran, A.; Kazaz, C.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y. Tetrahedron **2003**, 59, 3643-3648. (b) Koreeda, M.; Gapalawamy, R. J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 10595-10596.

3.4.2.4. Benzo-endo-okso diasetat 73'deki Okso- Köprüsünün BBr₃ ile Açılması



Genel Metod A'ya göre Benzo-endo-diasetat **73** (0.5 g, 1.91 mmol) 100 ml reaksiyon balonunda azot altında DCM (50 ml) ile çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C'e gelinceye kadar soğutuldu ve şırınga ile 1M BBr₃ (2.48 mL, 1.3 ekiv.) azot altında enjekte edilip reaksiyon balonu stopper ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı -70°C de 12 saat boyunca karıştırıldı ve ardından reaksiyona sırasıyla NaHCO₃ (0.16 g, 1.91 mmol) ve su (3ml) ilave edilip aynı sıcaklıkta -70°C de hidroliz edildi. Reaksiyon karışımı soğuk buz banyosundan uzaklaştırılarak oda sıcaklığına gelinceye kadar 45 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrıldı ve DCM (3x50ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılıp filtre edilerek aşağıda gösterildiği üzere gerekli purifikasyonlar yapılarak benzo-bromodiasetat **13-Br** (0.59 g, 90%) sarı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-3'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.63 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.72 (dd, *J*_{2,3}=8.5, *J*_{2,1}=2.3 Hz, 1H, H₂), 5.68 (dd, *J*_{1,6}=4.0, *J*_{1,2}=2.3 Hz, 1H, H₁), 5.29 (bd, *J*_{6,1}=4.0 Hz, 1H, H₆), 5.03 (bd, *J*_{3,2}=8.5 Hz, 1H, H₃), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.3, 170.4, 136.2, 132.9, 130.8, 129.6, 128.9, 128.2, 73.3, 72.0, 68.7, 46.1, 21.3, 21.2;

IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 2925, 2854, 1743, 1489, 1427, 1369, 1214, 1128, 1039, 929, 842, 799, 773, 723, 686, 668, 611;

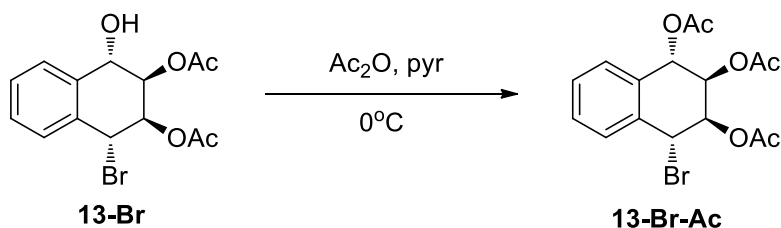
Anal. Calcd for C₁₄H₁₅BrO₅: C, 49.00, H, 4.41, O, 23.31, Found: C, 49.22, H, 4.65, O, 23.42.

GENEL METOT B

Benzo mono-halojen-hidroksi Diasetatların Asetilasyonu. DCM'de çözülmüş Benzo-mono-halo-hidroksi diasetat (1 mmol)'a piridin ilave edilir ve manyetik olarak karışmakta olan çözeltiye DCM içerisinde çözülmüş Ac₂O (1.5 mmol) 0°C de damla damla ilave edilir.

Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelerek bir gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon karışımı buzlu su HCl (5%) ile asitlendirilir ve sırasıyla DCM, su ve doymun NaHCO_3 ile yıkanır. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulur, çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak benzo-halo-triasetatlar ürünleri elde edilir.

3.4.2.5. (1S,2R,3R,4R)-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3-triyl triasetat **13-Br-Ac** Sentezi



DCM (5 ml)'de çözülmüş benzo-bromo-diasetat **13-Br** (0.15 g, 0.44 mmol)'a piridin (0.5 ml) ilave edilerek oluşan çözeltiye, DCM (5 mL) içinde çözülmüş Ac_2O (0.067 g, 0.66 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelerek bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra genel metot B uygulanarak benzo bromo triasetat **13-Br-Ac** (0.12 g, 71%) renksiz sıvı olarak elde edildi. Erime noktası: $126-128^\circ\text{C}$. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-4'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.46 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.34 (bd, $J_{3,2}=7.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3,}$), 5.83 (dd, $J_{2,3}=7.8$, $J_{2,1}=2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{2,}$), 5.68 (dd, $J_{1,6}=4.6$, $J_{1,2}=2.3$ Hz, 1H, H_1), 5.29 (bd, $J_{6,1}=4.6$ Hz, 1H, H_6), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 171.1, 170.2 (2C), 133.9, 132.5, 131.1, 129.5, 129.4, 128.4, 73.1, 69.7, 69.3, 45.6, 21.3, 21.12, 10.

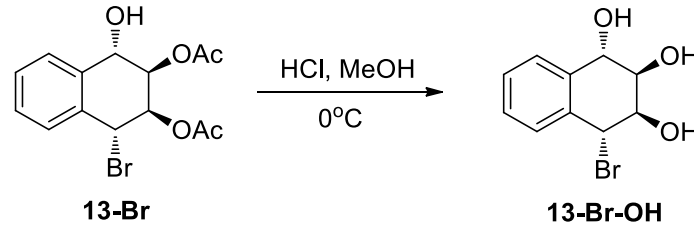
IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 2920, 2850, 1745, 1711, 1491, 1420, 1371, 1217, 1160, 1118, 1037, 932, 856, 792, 775, 734, 681, 627;

Anal.Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_6$: C, 49.89, H, 4.45, O, 24.92, Found: C, 49.70, H, 4.56, O, 25.26.

GENEL METOT C.

Benzo-halo-asetatların Hidrolizi; Halo-benzo-siklitollerin Sentezi^{5b}. Benzo-halo di-, tri-, tetra asetatlar mutlak metanol içerisinde çözüldü. HCl veya NH₃ gazı, karışmakta olan çözeltiden 2-10 dakika boyunca 0°C de geçirildi. Daha sonra reaksiyon tamamlanarak solvent düşük basınç altında uzaklaştırılarak halo-benzo-siklitoller elde edildi.

3.4.2.6. (1S,2R,3R,4R)-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3-triol 13-Br-OH Sentezi



Genel Metot C göre; Benzo-bromo-diasetat **13-Br** (0.21 g, 0.611 mmol) mutlak metanol (20 ml) içerisinde çözünerek yukarıdaki metota göre hidroliz edilecek ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra hidroliz ürünü benzo-bromo-triol **13-Br-OH** etil asetat ile kristallendirilerek (0.11 g, 69%) beyaz toz olarak elde edildi. Erime noktası: 133-135 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-5'de verilmiştir.

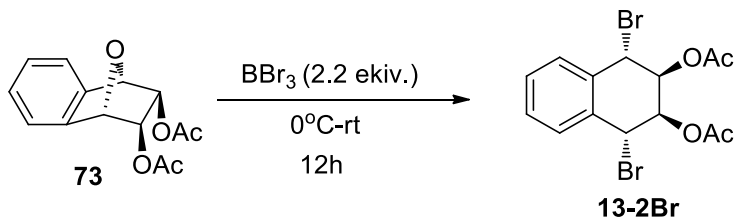
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm = 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 5.32 (bd, *J*_{6,1}=4.1 Hz, 1H, H₆), 4.81 (bd, *J*_{3,2}=8.0 Hz, 1H, H₃), 4.39 (dd, *J*_{1,6}=4.1, *J*_{1,2}=2.3 Hz, 1H, H₁), 4.30 (dd, *J*_{2,3}=8.0, *J*_{2,1}=2.3, 1H, H₂), 5.00 (bs, 3H, -OH);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ ppm = 138.0, 134.1, 130.9, 128.5, 127.81, 127.75, 74.3, 71.2, 70.4, 51.7;

IR (KBr, cm⁻¹): 3335, 3233, 1738, 1448, 1400, 1216, 1133, 1049, 1039, 968, 914, 823, 760, 731, 722, 641;

Anal.Calcd for C₁₀H₁₁BrO₃: C, 46.36, H, 4.28, Found: C, 46.11, H, 4.05.

3.4.2.7. (1R,2R,3S,4S)-1,4-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl diasetat **13-2Br** Sentezi



Benzo-endo-diasetat **73** (0.65 g, 2.48 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C soğutularak 1M BBr₃ (5.45 mL, 2.2 ekiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelene kadar 12 saat boyunca karıştırıldı ve sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında sırasıyla NaHCO₃ (0.42 g, 4.96 mmol) ve su (3ml) ilave edilerek reaksiyon hidroliz edildi. Reaksiyon karışımı yukarıdaki Genel Metot A yöntem uygulanarak benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** (0.86 g, %85) sarı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-6'de verilmiştir.

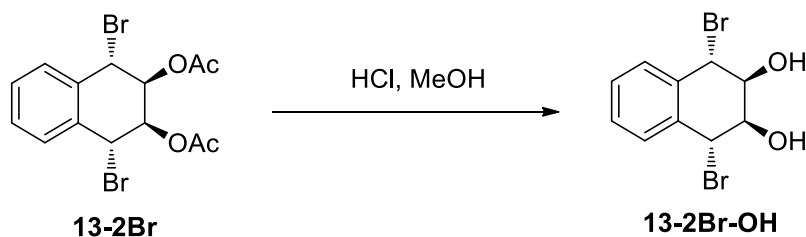
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.52 (m, AA' part of AA'BB' system, 2H), 7.34 (m, BB' part of AA'BB' system, 2H), 5.87 (AA' part of AA'XX' system, 2H, H₁ and H₂), 5.35 (XX' part of AA'XX' system, 2H, H₃ and H₆), 2.09 (s, 6H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 169.9, 133.4, 131.2, 129.5, 72.3, 46.5, 21.1;

IR (KBr, cm⁻¹): 3483, 3062, 2972, 1747, 1428, 1368, 1210, 1228, 1043, 1028, 929, 852, 772, 736, 699, 669, 637;

Anal.Calcd for C₁₄H₁₄Br₂O₄: C, 41.41, H, 3.48, O, 15.76, Found: C, 41.68, H, 3.32, O, 16.03.

3.4.2.8. (1R,2R,3S,4S)-1,4-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diol 13-2Br-OH Sentezi



Genel Metot C göre; Benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** (0.32 g, 0.79 mmol) mutlak metanol (30 ml) içinde çözünerek gerekli metota göre hidroliz edilecek ve HCl'li metanol uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen benzo-dibromo-diol **13-2Br-OH** etil asetat ile kristallendirilerek (0.18 g, 71%) beyaz toz olarak elde edildi. Erime noktası: 130-132°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-7'de verilmiştir.

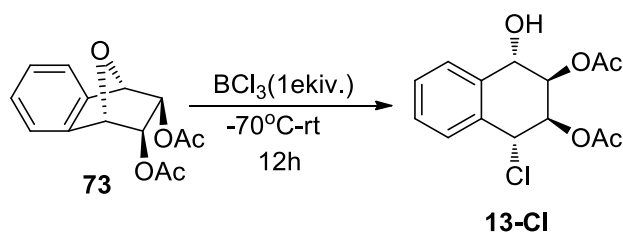
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/ CD₃OD: 5/1): δ ppm = 7.46-7.41 (m, AA' part of AA'BB' system, 2H), 7.26-7.21 (m, BB' part of AA'BB' system, 2H), 5.28 (AA' part of AA'XX', 2H, H₃ and H₆), 4.50 (XX' part of AA'XX' system, 2H, H₁ and H₂), 3.80-3.75 (m, 2H, -OH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/ CD₃OD: 5/1): δ ppm = 134.2, 131.2, 129.0, 73.1, 52.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 3245, 2969, 2945, 1427, 1393, 1316, 1283, 1161, 1146, 1106, 1044, 1079, 1029, 897, 867, 803, 771, 687, 659;

Anal.Calcd for C₁₀H₁₀Br₂O₂: C, 37.30, H, 3.13, Found: C, 37.62, H, 3.35.

3.4.2.9. (1R,2R,3R,4S)-1-kloro-4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl diasetat 13-Cl sentezi



Benzo-endo-diasetat **73** (1.2 g, 4.58 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C soğutulularak 1M BCl₃ (4.58 mL, 1 equiv) şırınga ile enjekte edildi ve 12 saat boyunca karıştırıldı. Bu sıcaklıkta doygun NaHCO₃ (0.38 g, 4.58 mmol) ilave edilerek reaksiyon hidroliz edildi. Daha sonra oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırıldı ve yukardaki Genel Metot A uygulanarak benzo-kloro-diasetat **13-Cl** (1.16 g, %85) sarı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-8'de verilmiştir.

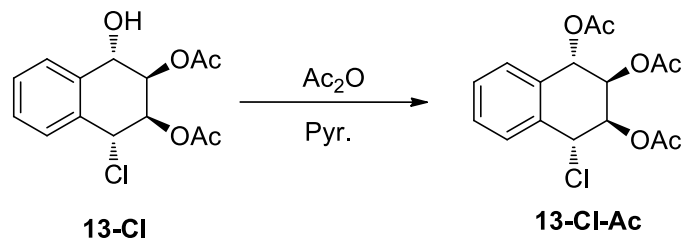
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.60 (bd, *J*=6.4Hz, 1H, H_{aromatik}), 7.46-7.35 (m, 3H), 5.64 (dd, *J*_{1,6}=4.7, *J*_{1,2}=2.3 Hz, 1H, H₁), 5.61 (dd, *J*_{8,3}=7.6, *J*_{2,1}=2.3 Hz, 1H, H₂), 5.16 (d, *J*_{6,1}=4.7 Hz, 1H, H₆), 4.95 (d, *J*_{3,2}=7.6 Hz, 1H, H₃), 2.49 (bs, 1H, OH), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.2, 170.4, 136.1, 132.7, 130.2, 129.6, 129.0, 128.5, 72.9, 72.1, 68.8, 56.2, 21.3, 21.1;

IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 2927, 1742, 1429, 1369, 1216, 1131, 1041, 929, 802, 790, 747, 712, 727, 615;

Anal.Calcd for C₁₄H₁₅ClO₅: C, 56.29, H, 5.06, O, 26.78, Found: C, 56.44 , H, 5.36 , O, 26.95.

3.4.2.10. (1S,2R,3R,4R)-4-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3-triyl triasetat **13-Cl-Ac** Sentezi



Benzo-kloro-diasetat **13-Cl** (0.14 g, 0.47 mmol)'a piridin (0.5 ml) ilave edilerek oluşan çözeltiye DCM (5 mL) içinde çözülmüş Ac₂O (0.072 g, 0.70 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca karıştırılır ve Genel Metot B uygulanarak benzo-kloro triasetat **13-Cl-Ac** (0.133 g, 83%) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 132-134°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-9'de verilmiştir.

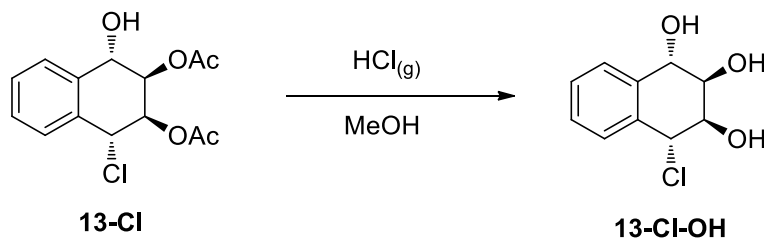
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.52 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.23 (bd, $J_{3,2}=6.7$ Hz, 1H, H₃), 5.70 (dd, $J_{2,3}=6.7$ Hz, $J_{2,1}=2.3$ Hz, 1H, H₂), 5.63 (dd, $J_{1,6}=4.7$, $J_{1,2}=2.3$ Hz, 1H, H₁), 5.18 (bd, $J_{6,1}=4.7$ Hz, 1H, H₆), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.8, 170.2, 170.1, 133.7, 132.3, 130.3, 129.59, 129.55, 128.8, 72.8, 69.6, 69.3, 55.9, 21.3, 21.11, 21.10;

IR (KBr, cm⁻¹): 3484, 2970, 1744, 1431, 1370, 1208, 1042, 950, 916, 794, 732, 638;

Anal. Calcd for C₁₆H₁₇ClO₆: C, 56.40, H, 5.03, O, 28.17, **Found:** C, 56.72, H, 5.18, O, 28.33.

3.4.2.11. (1S,2R,3R,4R)-4-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3-triol 13-Cl-OH



Benzo-kloro-diasetat **13-Cl** (0.36 g, 1.21 mmol) mutlak metanol (20 ml) içinde çözülerek ve HCl gazı geçirilerek hidroliz edildi. Genel Metot C'ye göre gerekli işlemler uygulanarak kloro-triol **13-Cl-OH** sentezlendi sonra etil asetat ile kristallendirilerek (0.2 g, 77%) beyaz toz olarak elde edildi. Erime noktası: 147-149 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-10'de verilmiştir.

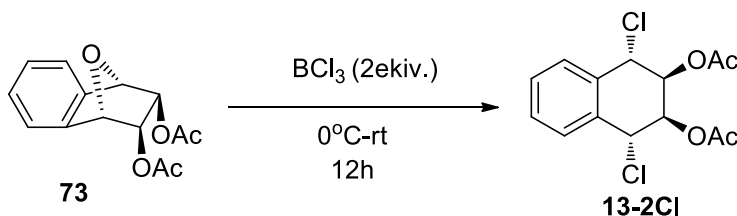
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm = 7.53 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=6.9$ Hz 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 5.12 (bd, $J_{6,1}=5.0$ Hz, 1H, H₆), 4.72 (bd, $J_{3,2}=7.2$ Hz, 1H, H₃), 4.27 (dd, $J_{1,6}=5.0$, $J_{1,2}=2.4$ Hz, 1H, H₁), 4.16 (dd, $J_{2,3}=7.2$, $J_{2,1}=2.4$ Hz, 1H, H₂);

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ ppm = 137.6, 133.9, 130.2, 128.6, 128.3, 127.9, 73.8, 71.7, 70.7, 60.4;

IR (KBr, cm⁻¹): 3326, 2939, 2914, 1422, 1365, 1270, 1223, 1081, 1047, 1022; 905, 882, 858, 816, 730, 708, 666, 630, 605;

Anal.Calcd for C₁₀H₁₁ClO₃: C, 55.96, H, 5.17, **Found**: C, 55.76, H, 5.41.

3.4.2.12. (1R,2R,3S,4S)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl diasetat 13-2Cl Sentezi



Benzo-endo-diasetat **73** (0.75 g, 2.86 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C soğutularak 1M BCl₃ (5.72 mL, 2 ekiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelene kadar 12 saat boyunca karıştırıldı. Sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında sırasıyla NaHCO₃ (0.48 g, 5.72 mmol) ve su (3ml) ilave edilerek reaksiyon söndürüldü. Reaksiyon karışımına yukarıdaki Genel Metot A uygulanarak benzo-dikloro-diasetat **13-2Cl** (0.81 g, %89) sarı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-11'de verilmiştir.

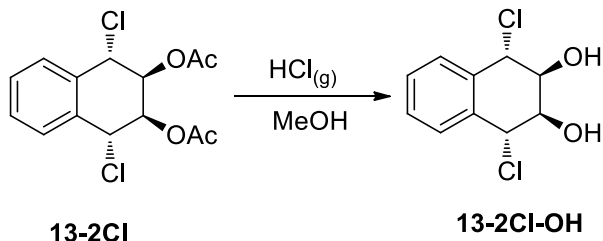
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.52 (m, 2H, AA' part of AA'BB' system), 7.39 (m, 2H, BB' part of AA'BB' system), 5.77 (AA' part of AA'XX' system, 2H, H₁ and H₂), 5.20 (XX' part of AA'XX', 2H, H₃ and H₆), 2.09 (bs, 6H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 169.9, 133.1, 130.2, 129.6, 71.9, 56.1, 21.0;

IR (KBr, cm⁻¹): 2970, 1748, 1430, 1368, 1228, 1064, 1034, 932, 856, 782, 745, 719, 635;

Anal.Calcd for C₁₄H₁₄Cl₂O₄: C, 53.02, H, 4.45, O, 20.18, **Found**: C, 53.14, H, 4.29, O, 20.34.

3.4.2.13. (1R,2R,3S,4S)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diol 13-2Cl-OH Sentezi



Benzo-dichloro-diacetate **13-2Cl** (0.38 g, 1.20 mmol) mutlak metanol (20 ml) içinde çözünerek Genel Metot C göre hidroliz edildi ve oluşan benzo-dichloro-diol **13-2Cl-OH** etil asetat ile kristallendirilerek (0.19 g, 68%) beyaz toz olarak elde edildi. Erime noktası: 156-158 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-12'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.49 (AA' part of AA'BB' system, 2H), 7.34 (BB' part of AA'BB' system, 2H), 5.15 (AA' part of AA'XX' system, 2H, H₃ and H₆), 4.44 (XX' part of AA'XX' system, 2H, H₁ and H₂), 2.64 (bs, 2H, -OH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/ CD₃OD: 7/1): δ ppm = 133.6, 130.2, 129.2, 72.8, 60.13;

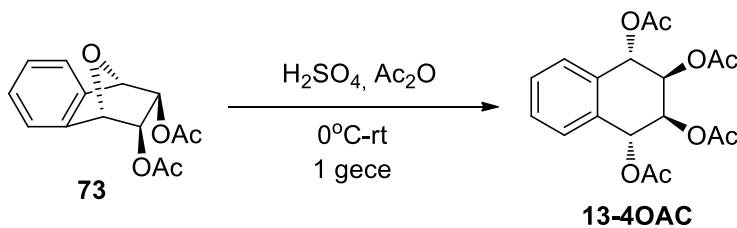
IR (KBr, cm⁻¹): 3384, 3286, 2928, 1450, 1423, 1342, 1186, 1126, 1085, 1054, 906, 870, 822, 776, 745, 718, 686, 622;

Anal.Calcd for C₁₀H₁₀Cl₂O₂: C, 51.53, H, 4.32, **Found:** C, 51.87, H, 4.46.

GENEL METOT D

Benzo-okso-diasetatların Ac₂O, H₂SO₄ reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığına okso köprülerinin açılması⁶. DCM de çözünen Benzo-endo- veya benzo-ekzo-diasetatlar (1 mmol)'a Ac₂O (12 mmol) ilave edilerek oluşan çözeltiye H₂SO₄ (0.4 mmol) 0°C de ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına varıncaya kadar bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su ile seyreltilerek NaHCO₃ ilave edilip 15 dakika karıştırıldı ve nötralize edildi. Reaksiyon karışımı buzlu su HCl (5%) ile asitlendirilerek sırasıyla DCM, su ve doygun NaHCO₃ ile yıkandı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak benzo-tetra-asetat ürünleri elde edildi.

3.4.2.14. (1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3,4- tetraasetat 13-4OAc Sentezi



Genel Metot D göre; DCM (40 ml)'de çözülen benzo-endo-diasetat **73** (1 g, 3.81 mmol)'a Ac_2O (4.31 mL, 45.55 mmol) ilave edilerek oluşan çözeltiye H_2SO_4 (0.15 g, 1.53 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C 'den oda sıcaklığına vardıktan sonra ilave bir gece daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su ile seyreltilip doymun NaHCO_3 ile nötralize edildi. Reaksiyon karışımı gerekli prosedür yöntemi uygulanarak elde edilen koyu kahverengi kalıntı, silika gel (5 gr) ile DCM ile kolon yapılarak benzo-tetraasetat **13-4OAc** (0.61 g, 88%) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: $108-110^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-13'de verilmiştir.

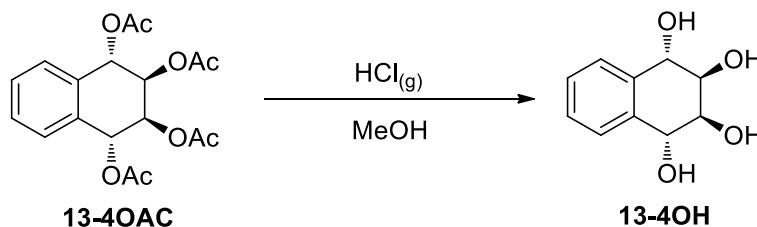
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.39-7.35 (m, AA' part of AA'BB' system, 2H), 7.33-7.29 (m, BB' part of AA'BB' system, 2H), 6.19 (quasi d, A part of AA'XX' system, 2H, H_3 and H_6), 5.50 (m, X part of AA'XX' system, 2H, H_1 and H_2), 2.14 (bs, 6H), 2.06 (bs, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 170.6, 170.3, 132.9, 129.5, 129.1, 70.2, 69.6, 21.3, 21.1.

IR (KBr, cm^{-1}): 2973, 2878, 1740, 1458, 1431, 1369, 1212, 1119, 1042, 1021, 954, 911, 759, 729, 648, 628.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8$: C, 59.34, H, 5.53, O, 35.13, Found: C, 59.47, H, 5.86, O, 35.01.

3.4.2.15. (1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-tetraol 13-4OH Sentezi



Benzo-tetraacetate **13-4OAc** (0.4 g, 1.10 mmol) mutlak metanol (20 ml) içinde çözünerek Genel Metot C'ye göre; hidroliz edildi. Oluşan benzo-tetrol **13-4OH**, etil asetatla çözülerek kristallendirmeye bırakıldı ve (0.19 g, 88%) beyaz toz olarak elde edildi. Erime noktası: 205-207°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B2-14'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ ppm = 7.29-7.19 (m, 4H), 4.66 (bs, 4H, -OH), 4.55 (quasi d, A part of AA'XX' system, 2H, H₃ and H₆), 3.93 (quasi d, X part of AA'XX' system, 2H, H₁ and H₂).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O): δ ppm = 135.4, 128.9, 128.8, 72.2, 70.7;

IR (KBr, cm⁻¹): 3306, 2902, 1636, 1455, 1400, 1262, 1191, 1087, 1008, 907, 883, 860, 810, 724, 661, 627;

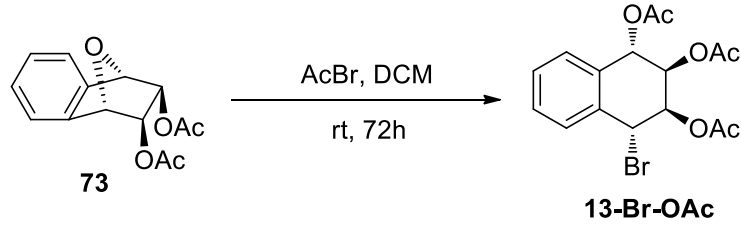
Anal.Calcd for C₁₀H₁₂O₄: C, 61.22, H, 6.16, **Found:** C, 61.39, H, 6.41.

GENEL METOT E

Benzo-okso-diasetatların AcBr veya AcCl/H₂SO₄ reaktifleri ile okso köprülerinin açılması. Benzo-endo- veya benzo-ekzo-diasetatlar (1 mmol) DCM içerisinde çözüldü ve azot gazı altında 0°C'ta karışan çözeltiye AcBr veya AcCl (1-10 mmol) ilave edilip reaksiyon balonu ağzı kauçuk stopper ile kapatıldı. 2 dakika sonra 0°C de H₂SO₄ (1-2 mmol) cam şırınga ile AcCl'li balona enjekte edildi (Not: AcBr'li balon H₂SO₄ ilave edilmeden okso köprüsü açıldı). Reaksiyon balonlarının ağzı kapatıldı. Reaksiyon karışımları oda sıcaklığına gelinceye kadar uzun bir süre karıştırıldı. Arada bir stopperler açılarak TLC ile reaksiyonların bitip bitmediği kontrol edildi. Reaksiyonlar bittikten sonra karışımlara su (2-3 mL) ilavesi sonra NaHCO₃ (2-3 g) ilavesi yapılarak hidroliz edildi. Daha sonra sırasıyla karışıma DCM

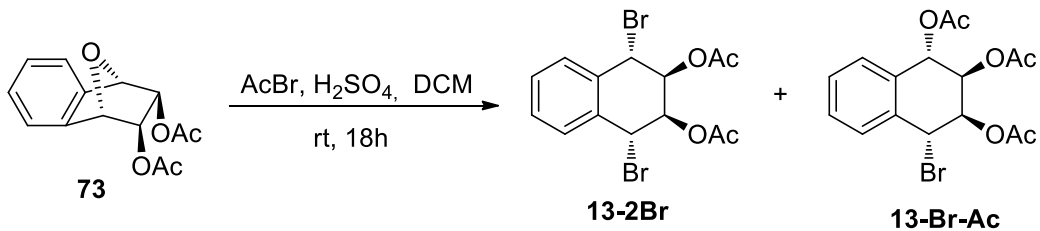
(3x50 mL), su (3x50 mL), tuzlu su (2x30 mL) ilave edilerek vorkap edildi. Organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutulup, evaoperatorde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntılar kolon kromatografisi ile çeşitli oranlarda çözücü karışımları kullanılarak benzo-halo-asetatlar elde edildi.

3.4.2.16. Benzo-okso-diasetat 73'ün AcBr reaktifi ile okso köprüsünün açılması



Benzo-endo-diasetat **73** (0.1 g, 0.38 mmol) susuz DCM (5 mL) içerisinde çözülüp azot atmosferinde kauçuk stopper ile reaksiyon balonunun ağzı kapatıldı. 0°C de cam şırınga ile AcBr (0.070 g, 0,572 mmol) direk olarak ilave edildi. Kauçuk stopper ile kapatılıp reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırılmaya bırakıldı. Karışan reaksiyon karışımından ara sıra örnek alınarak reaksiyonun bitip bitmediği TLC ile kontrol edildi. 72 saat sonra reaksiyon bittiğinde, karışıma önce su (1mL) sonra NaHCO_3 (1 g) ilave edilip hidroliz edildi. Bu karışım ilave olarak 15 dakika daha karıştırıldıktan sonra Genel metot E'de tarif edildiği gibi ekstrakte edildi. DCM ile kolon kromatografisi yapılarak benzo-bromo-triacetate **13-Br-Ac** (0.124 g, 84%) tek ürün olarak elde edildi.

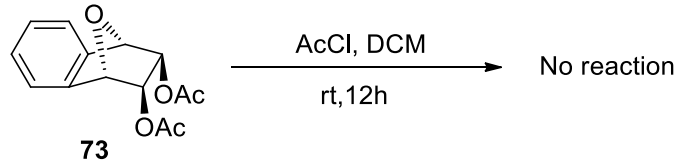
3.4.2.17. Benzo-okso-diasetat 73'ün AcBr/ H_2SO_4 reaktifi ile okso köprüsünün açılması



Benzo-endo-diasetat **73** (0.12 g, 0.46 mmol) susuz DCM (5 mL) içerisinde çözülüp azot atmosferinde kauçuk stopper ile reaksiyon balonu ağzı kapatıldı. 0°C de cam şırınga ile AcBr (0.56g, 4.58 mmol) direk olarak ilave edildi. Karışmakta olan karışıma H_2SO_4 (0.045g, 0.458 mmol) damla olarak ilave edildi. Kauçuk stopper ile kapatılıp reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar 18 saat boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Ve sonra Genel metot

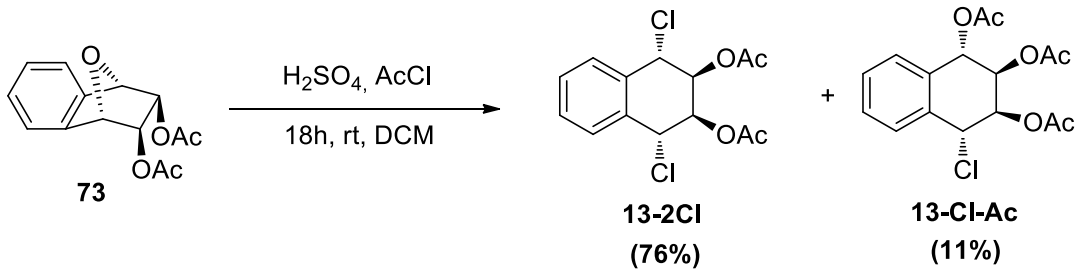
E'de tarif edildiği gibi ekstrakte edildi. EtOAc/Hegzan (1:4) ile kolon kromatografisi yapılarak benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** (0.13 g, 70%) ve benzo-bromo-triasetatlar **13-Br-Ac** (0.028 g, 16%) elde edildi.

3.4.2.18. Benzo-okso-diasetat **73**'ün AcCl reaktifi ile okso köprüsünün açılması



Benzo-endo-diasetat **73** (0.1 g, 0.38 mmol) susuz DCM (5 mL) içerisinde çözülüp azot altında kauçuk stopper ile reaksiyon balonu ağzı kapatıldı. 0°C de cam şırınga ile AcCl (0.045 g, 0.572 mmol) direk olarak ilave edildi. Kauçuk stopper ile kapatılıp reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar TLC ile kontrol edilerek 72 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra su (0.3 mL) ilave edilip ardından NaHCO₃ ile hidroliz edildi. Genel metot E göre ekstrakte edildi. DCM ile kolon kromatografisi yapılarak başlangıç maddesi benzo-okso-diasetat **73** elde edildi.

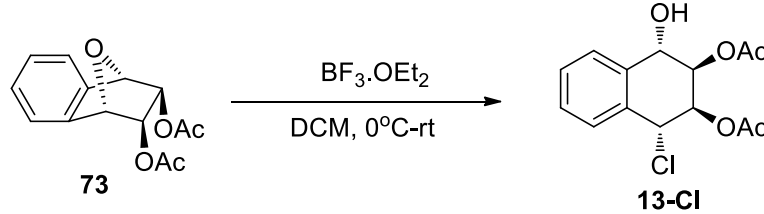
3.4.2.19. Benzo-okso-diasetat **73**'ün AcCl/H₂SO₄ reaktifi ile okso köprüsünün açılması



Benzo-endo-diasetat **73** (0.13 g, 0.496 mmol) susuz DCM (5 mL) içerisinde çözülüp azot altında kauçuk stopper ile reaksiyon balonunun ağzı kapatıldı. 0°C de cam şırınga ile AcCl (0.39 g, 4.96 mmol) ve ardından H₂SO₄ (0.049g, 0.496 mmol) damla olarak ilave edildi. Kauçuk stopper ile kapatılarak reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve ilave 18 saat karıştırılmadan sonra. genel metot E'ye göre ekstrakte edildi. EtOAc/Hegzan (1:4) ile kolon

kromotografisi yapılarak benzo-dikloro-di- ve tri-asetatlar, **13-2Cl** (0.12 g, 76%) and **13-Cl-Ac** (0.019 g, 11%) elde edildi.

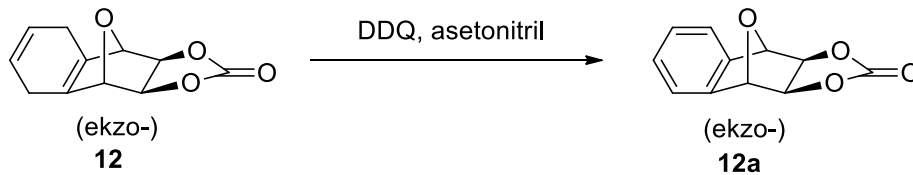
3.4.2.20. Benzo-okso-diasetat 73'ün BF₃.OEt₂ reaktifi ile okso köprüsünün açılması



Genel Metot A göre; benzo-endo-diasetat **73** (0.17 g, 0.648 mmol) DCM (20 ml) içerisinde çözüldü. Çözelti 0°C'ta soğutulup, BF₃.OEt₂ (0.08 mL, 1 ekuiv.) cam sıringa ile enjekte edildi. Reaksiyon balonu kauçuk stopper ile kapatıldı. Karışan çözelti oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla su (4 damla) ve NaHCO₃ (0.5 g) eklenerek hidroliz edildi. Ekstraksiyonu ve purifikasyonu için Genel Metot A uygulanarak benzo-klorohidroksi diasetat **13-Cl** (0.14 g, 72%) sarı sıvı olarak elde edildi.

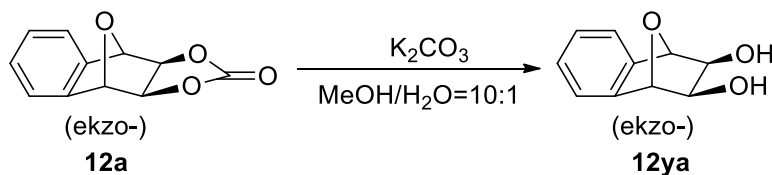
3.4.3. B Kısmı-3: Vinilen Karbonat Katılması-Ekzo

3.4.3.1. (3aR,4R,9S,9aS)-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9-epoksinafto[2,3-d][1,3]dioksol-2-on 12a'nın Sentezi



Ekzo-okso **12** (0.3 g, 1.45 mmol) 20 ml asetonitrilde çözüldü ve üzerine DDQ (0.40 g, 1.75 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak 0.82 gr kalıntı elde edildi. Bu kalıntı DCM ile muamele edilerek çöken katılar filtre edildi. Geri kalan kısım DCM ile r silikagel kolonda (3 gr) süzülerek benzo-ekzo-okso **12a** (0.25 g, %84) beyaz katı olarak elde edildi.

3.4.3.2. (1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalen-2,3-diol 12ya'nın Sentezi



Benzo-endo-okso **12a** (0.3 g, 1.47 mmol) 15 ml MeOH/H₂O:(19/1)karışımında çözünüp üzerine K₂CO₃ (0.36 g, 2.64 mmol, 1.8 equiv.) ilave edilip 18 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitirilerek oluşan tuz filtre edildi, ve sonra asetik asit ilave edilerek hidroliz edildi. çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı silika gel kolonunda etilasetat/hegzan (2:1) oranında purifike edilerek benzo-endo-diol **12ya** (0.22 g, %84) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 174-176 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-1'de verilmiştir.

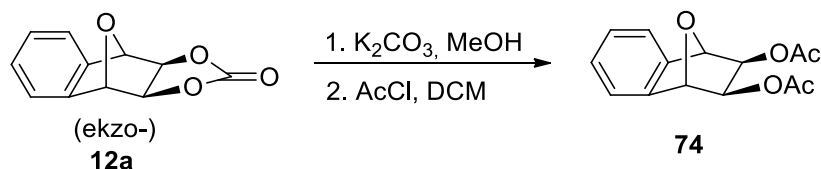
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD=3:1): δ ppm = 7.22-7.18 (q, AA' part of AA'BB' system, 2H, arom), 7.15-7.10 (q, BB' part of AA'BB' system, 2H, arom), 5.07 (bs, AA' part of AA'BB' system, 2H, H₁ or H₂), 3.82 (bs, BB' part of AA'BB' system, 2H, H₃ or H₆), 3.70 (bs, 2x-OH);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD=3:1): δ ppm = 142.4, 127.8, 120.7, 85.2, 70.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3377, 3028, 3006, 2964, 2929, 1456, 1346, 1284, 1192, 1076, 978, 944, 846, 813, 760, 657.

Anal.Calcd. for C₁₀H₁₀O₃: C, 67.41; H, 5.66; O, 26.94, **Found:** C, 67.15, H, 5.31, O, 26.81.

3.4.3.3. (1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksinaftalen-2,3-diyl diasetat 74 Sentezi



Benzo-ekzo-okso **12a** (0.42 g, 2.06 mmol) 50 ml metanolde çözülüp üzerine K₂CO₃ (0.51 g, 3.7 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırılır ve sonra birkaç damla

asetik asitle asitlendirilerek hidroliz edilir. Oluşan tuz filtre edilir ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılır. Elde edilen kalıntı DCM (30 ml) çözümlenerek üzerine 2 ml AcCl ilave edilir ve 2 gün boyunca karıştırılır. Bu süre sonunda reaksiyon bitirilerek 1N HCl ile 3 kez DCM ile ekstrakte edilir. Toplanan çözücü Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak benzo-ekzo-okso diasetat **74** (0.41 g, %76) beyaz katı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-2'de verilmiştir.

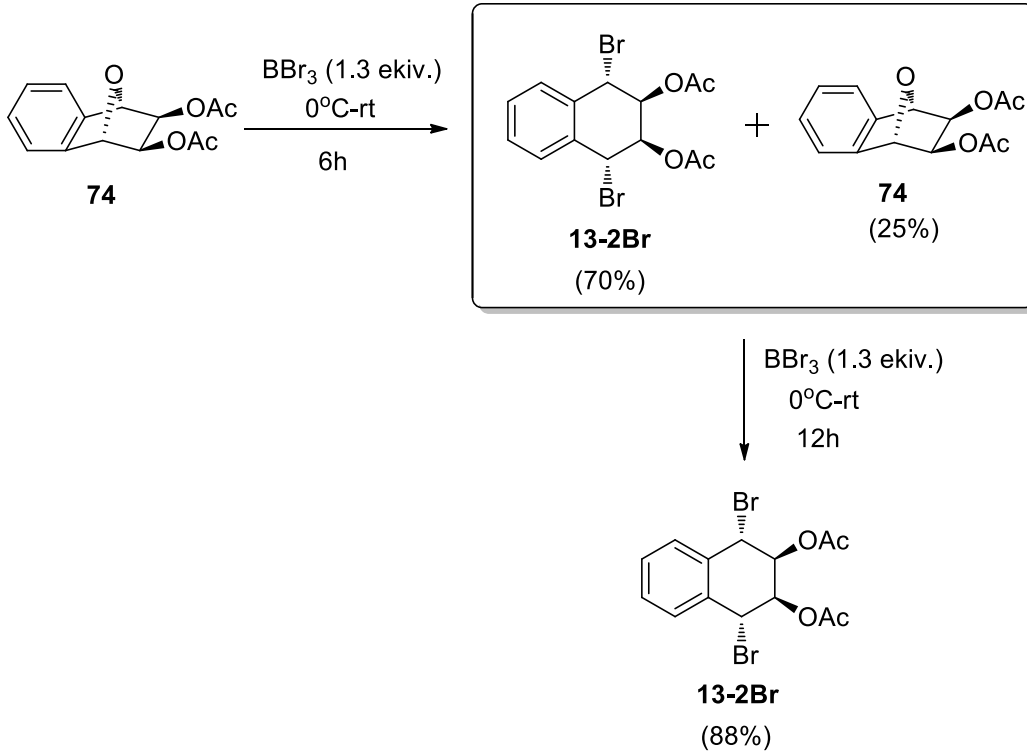
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.35 (dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz, 2H), 7.25 (dt, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.15 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.55, 141.78, 128.46, 121.22, 83.04, 72.97, 21.27;

IR (KBr, cm⁻¹): 3006, 2924, 1741, 1464, 1431, 1373, 1245, 1232, 1213, 1198, 1063, 1019, 956, 938, 864, 845, 787, 652, 602;

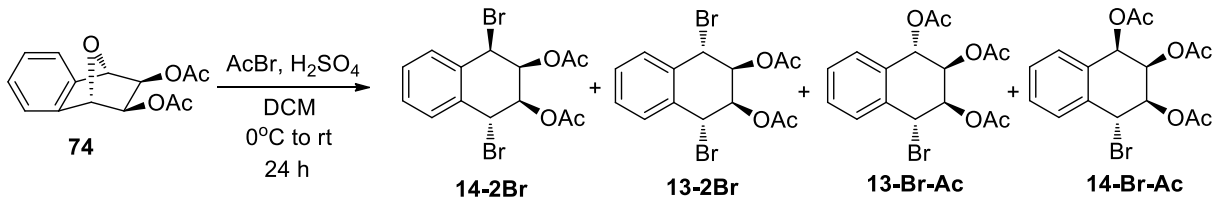
Anal. Calcd for C₁₄H₁₄O₅: C, 64.12, H, 5.38, O, 30.50, **Found:** C, 63.89, H, 5.49, O, 30.35.

3.4.3.4. Benzo-ekzo-diasetat **74** BBr₃ ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.5 g, 1.91 mmol) 100 ml reaksiyon balonunda azot altında DCM (50 ml)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'e gelinceye kadar soğutuldu ve şırınga ile 1M BBr₃ (2.48 mL, 1.3 ekv.), azot altında enjekte edilip reaksiyon balonu stopper ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar 6 saat boyunca karıştırıldı. Sonra reaksiyona sırasıyla su (3ml) ve NaHCO₃ (0.16 g, 1.91 mmol) ilave edilip oda sıcaklığında 15 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrıldı ve yukarıda uygulanan prosedüre göre dibromo diasetat **13-2Br** (70%) ile benzo-ekzo diasetat **74** (25%) NMR takibi sonucu tespit edildi. ¹H-NMR spektrumu ile takip edilen reaksiyonun bitmediği anlaşılınca elde edilen ürün karışımı tekrar aynı prosedürle 1M BBr₃ (2.48 mL, 1.3 equiv) ilave edilerek reaksiyona devam edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına varıncaya kadar 12 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı genel metot A göre nötrale edilerek benzo-dibromo diasetat **13-2Br** (0.272 g, 88%) tek ürün olarak elde edildi. Benzo-dibromo diasetat **13-2Br** DCM ile kolonda süzülerek (0.248 g, 88%) olarak elde edildi.

3.4.3.5. Benzo-okso-diasetat **74**'ün AcBr (10 ekv.)/H₂SO₄ (1 ekv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.48 g, 1.83 mmol) susuz DCM (20 mL) içerisinde çözülp azot altında kauçuk stopper ile reaksiyon balonu kapatıldı. 0°C de cam şırınga ile AcBr (1.36 ml, 18.30mmol) direk olarak ilave edildi. Karışmakta olan karışıma 0°C H₂SO₄ (0.179 g, 1.83 mmol) damla olarak ilave edildi. Kauçuk stopper ile kapatılıp reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar 24 saat boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra Genel metot E'de tarif edildiği gibi hidroliz edilip ardından ekstrakte edildi. EtOAc/Hegzan (1:6) kullanılarak tekrarlanan kolon kromatografisi ile benzo-dibromo-di ve triasetatlar elde edildi.

(1R,2R,3S,4R)-1,4-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl diasetat 14-2Br: Sarı sıvı olarak (0.094g, 13%) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-3'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.56 (m, 1H, H_d , aromat.), 7.47 (m, 1H, H_a , aromat.), 7.37-7.32 (m, 2H, H_b and H_c , aromat.), 5.78 (bd, 1H, H_3 , $J_{32}=4.7$ Hz), 5.73 (dd, 1H, H_2 , $J_{23}=4.7$, $J_{21}=2.1$ Hz), 5.62 (dd, 1H, H_1 , $J_{16}=5.1$, $J_{12}=2.3$ Hz), 5.38 (d, 1H, H_6 , $J_{61}=5.1$ Hz), 2.17 (bs, 3H), 2.11 (bs, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 170.2, 170.1, 133.6, 132.7, 131.8, 131.1, 129.6 (2C), 72.9, 67.8, 46.8, 46.3, 21.2, 21.1;

IR (KBr, cm^{-1}): 3356, 2928, 1707, 1378, 1232, 1041, 1013, 878, 761, 738, 692, 664, 607;

Anal.Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_4$: C, 41.41, H, 3.48, **Found:** C, 41.52, H, 3.73.

13-2Br: (0.32 g, 43%)

13-Br-Ac (0.19 g, 27%).

(1R,2R,3R,4R)-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3-triyl triasetat 14-Br-Ac: Beyaz katı olarak (0.021, 11%) elde edildi. Erime noktası: 166-168 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-4'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.62 (m, 1H, H_d), 7.43-7.33 (m, 3H, H_a , H_b , H_c), 6.15 (bd, 1H, H_3 , $J_{32}=4.2$ Hz), 5.71 (dd, 1H, H_2 , $J_{23}=4.4$, $J_{21}=1.8$ Hz), 5.69 (d, 1H, H_6 , $J_{61}=5.2$ Hz), 5.29 (dd, 1H, H_1 , $J_{16}=5.0$, $J_{12}=1.8$ Hz), 2.17 (bs, 3H, CH_3), 2.16 (bs, 3H, CH_3), 2.10 (bs, 3H, CH_3).

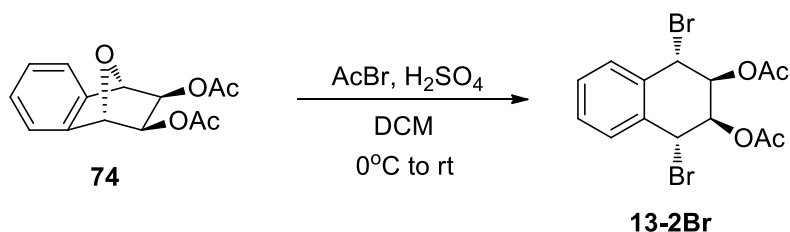
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.7, 170.6, 170.3, 133.7, 131.6, 131.2, 129.5, 129.4, 127.6, 68.6, 68.1, 67.9, 46.6, 21.2, 21.1 (2C).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ ppm = 7.29 (m, 1H), 6.99 (m, H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.99 (bd, 1H, H₃, J₃₂=4.1 Hz), 5.68 (dd, 1H, H₂, J₂₃=4.1, J₂₁=2.1 Hz), 5.34 (bd, 1H, H₆, J₆₁=5.3 Hz), 4.85 (dd, 1H, H₁, J₁₆=5.5, J₁₂=2.1Hz), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 3H, CH₃);

IR (KBr, cm⁻¹): 2983, 2925, 2854, 1746, 1728, 1371, 1215, 1187, 1059, 1036, 1019, 963, 920, 742, 714, 651, 605;

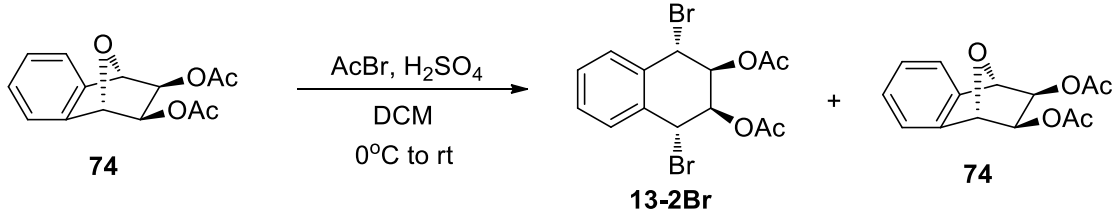
Anal.Calcd for C₁₆H₁₇BrO₆: C, 49.89, H, 4.45, O, 24.92, **Found:** C, 50.06, H, 4.77.

3.4.3.6. Benzo-okso-diasetat 74'ün AcBr (1 ekiv.)/H₂SO₄ (2 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



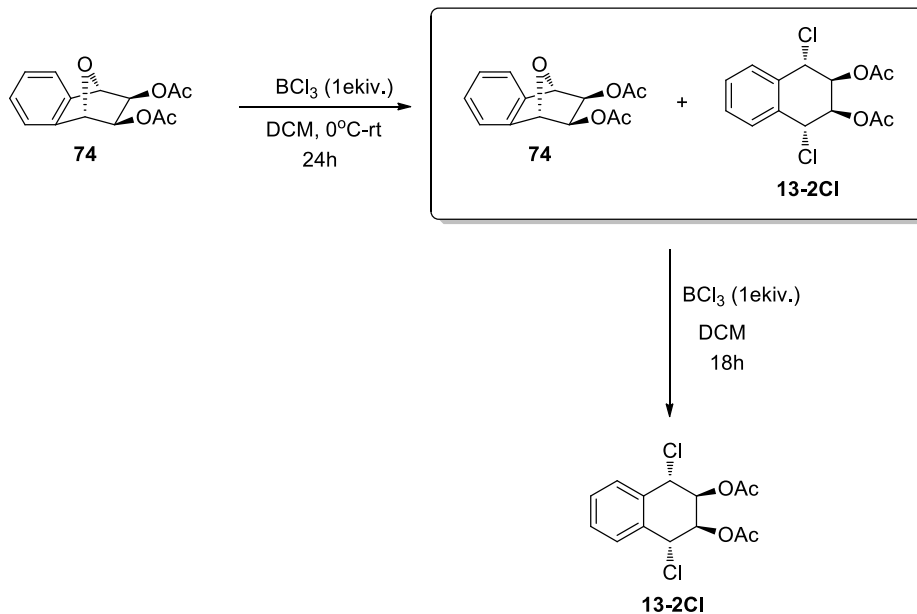
Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.1 g, 0.38 mmol), susuz DCM (3 mL), AcBr (0.028 ml, 0.38 mmol) azot altında 0°C de karışmakta olan karışıma H₂SO₄ (0.075g, 0.76 mmol) damla damla ilave edilip kauçuk stopper ile reaksiyon balonu ağzı kapatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar ve ilave olarak 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra Genel metot E göre hidroliz edilip ardından ekstrakte edildi. Önce DCM ardından EtOAc/Hegzan (1:4) ile kolon kromatografisi yapılarak **13-2Br** (0.11 g, 71%) tek ürün olarak elde edildi.

3.4.3.7. Benzo-okso-diasetat **74**'ün AcBr (1 ekiv.)/H₂SO₄ (1 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



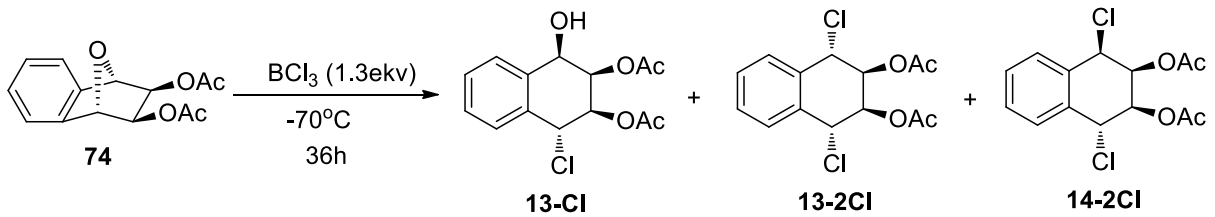
Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.1 g, 0.38 mmol), susuz DCM (3 mL) içinde çözüldü 0°C'ta karışan çözeltiye AcBr (0.028 ml, 0.38 mmol) azot altında ilave edildi. 0°C de karışmakta olan bu karışıma H₂SO₄ (0.038 g, 0.38 mmol) damla damla ilave edilip kauçuk stopper ile reaksiyon balonu ağzı kapatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelinceye kadar ve ilave olarak 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra Genel metot E'de tarif edildiği gibi hidroliz edilip ardından ekstrakte edildi. Elde edilen kalıntı önce DCM ardından EtOAc/Hegzan (1:3) ile kolon kromatografisi yapılarak ilk fraksiyon olarak **13-2Br** (0.032 g, 21%) ikinci fraksiyon olarak da benzo-ekzo-diasetate **74** (0.066 g, 66%) elde edildi.

3.4.3.8. Benzo-ekzo-diasetat **74** BCl₃ ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



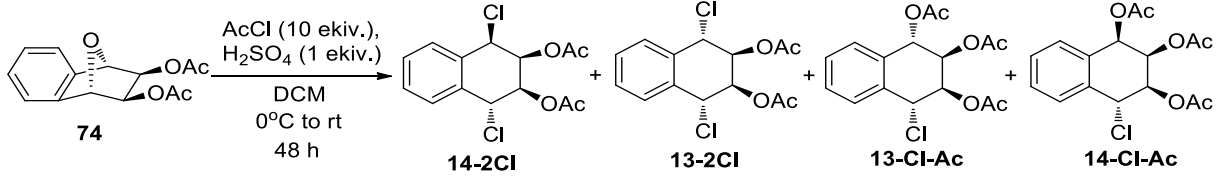
Genel Metod A'a göre; Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.5 g, 1.91 mmol) 100ml reaksiyon balonunda azot altında DCM (50 ml)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı 0°C'e gelinceye kadar soğutuldu ve şırınga ile 1M BCl₃ (0.76 mL, 1 ekiv) azot altında enjekte edilip reaksiyon balonu stopper ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelinceye kadar 24 saat boyunca karıştırıldı. Hidroliz etmek için reaksiyona sırasıyla NaHCO₃ ve su (3ml) ilave edilip oda sıcaklığında 15 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz buharlaştırıldıktan sonra benzo-ekzo diasetat **74** (30%) ve benzo-dikloro diasetat **13-2Cl** (70%) oluştuğu ¹H-NMR ile tespit edildi ve reaksiyonun bitmediği anlaşıldıktan sonra elde edilen ürün karışımı aynı yöntemle saflaştırıldıktan sonra aynı yöntemle 1M BCl₃ (0.76 mL, 1 ekiv) ile mamule edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına varıncaya kadar ve ilave olarak 18 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı genel metot A göre nötrale edilerek benzo-dikloro diasetat **13-2Cl** (0.218 g, %90) tek ürün olarak elde edildi. Elde edilen **13-2Cl** DCM ile kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0.205 g, 85%).

3.4.3.9. Benzo-ekzo-diasetat **74** BCl₃ ile -70°C'de okso köprüsünün açılması



Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.7 g, 2.67 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C soğutulularak 1M BCl₃ (3.47 mL, 1.3 ekiv.) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı -70°C'de 36 saat boyunca karıştırıldı. Bu karışıma -70°C'de sırasıyla NaHCO₃ ve su ilave edilerek reaksiyon söndürüldü. Reaksiyon karışımına Genel Metod A uygulanarak benzo-kloro-diasetat **13-Cl** (0.60 g, %75), benzo-dikloro diasetat **13-2Cl** (0.065 g, %8) ve benzo-dikloro diasetat **14-2Cl** (0.080 g, %9) olarak elde edildi.

3.4.3.10. Benzo-okso-diasetat **74**'ün AcCl (10 ekiv.)/H₂SO₄ (1 ekiv.) reaktifleri ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



Benzo-ekzo-diasetat **74** (0.39 g, 1.49 mmol), DCM (10 mL) ve AcCl (0.11 ml, 1.49 mmol) karıştırıldıktan sonra bu karışıma 0°C de H₂SO₄ (0.044g, 0.45mmol) damla damla ilave edilip stopper ile reaksiyon balonu kapatıldı ve 10 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilip ilave olarak 48 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra Genel metot E'ye göre sulu NaHCO₃ ile hidroliz edildi ve DCM ile ekstrakte edildi. Organik faz evaoperatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen kalıntı, etilasetat/hegzan (6:1) kullanılarak kolon kromatografisi yapıldı ve benzo-bromo-di ve tri-asetatlar sırasıyla aşağıdaki gibi elde edildi.

(1R,2R,3S,4R)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl diasetat 14-2Cl: Renksiz sıvı olarak (0.16 g, 34%) elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-5'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.59 (m, 2H, H_a, H_d), 7.40 (m, 2H, H_b, H_c), 5.82 (dd, 1H, H₂, J₂₃=4.1, J₂₁=2.1 Hz), 5.51 (d, 1H, H₃, J₃₂=4.1 Hz), 5.41 (dd, 1H, H₁, J₁₆=7.6, J₁₂=2.1 Hz), 5.30 (d, 1H, H₆, J₆₁=7.6 Hz), 2.12 (s, 6H, 2xCH₃);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.3, 170.2, 133.0, 132.8, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 73.7, 69.7, 57.1, 56.0, 21.0, 20.9;

IR (KBr, cm⁻¹): 2976, 2946, 2905, 1226, 1709, 1488,,1429, 1384, 1256, 1226, 1067, 993, 972, 925, 886, 854, 826, 785, 738, 675, 638.

Anal.Calcd for C₁₄H₁₄Cl₂O₄: C, 53.02, H, 4.45, **Found:** C, 52.87, H, 4.77.

13-2Cl: (0.19 g, 40%)

13-Cl-Ac (0.06 g, 12%).

(1R,2R,3R,4R)-4-chloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,2,3-triyl triasetat 14-Cl-Ac: Beyaz katı olarak (0.022, 4%) elde edildi. Erime noktası: 134-136 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-7'de verilmiştir.

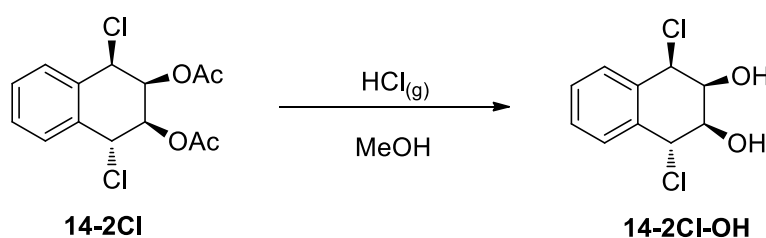
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.64 (m, 2H, H_d), 7.43-7.34 (m, 2H, H_b, H_c), 7.33-7.21 (m, 1H, H_a), 6.29 (d, 1H, H₃, J₃₂=3.8 Hz), 5.79 (dd, 1H, H₂, J₂₃=3.8, J₂₁=2.1Hz), 5.48 (dd, 1H, H₁, J₁₆=7.9, J₁₂=2.0 Hz), 5.34 (d, 1H, H₆, J₆₁=7.9 Hz), 2.13 (bs, 3H, CH₃), 2.12 (bs, 3H, CH₃), 2.04 (bs, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.5, 170.4, 170.0, 133.3, 131.8, 129.9, 129.3 (2C), 127.4, 72.8, 69.1, 68.3, 57.6, 21.1, 21.01, 21.0;

IR (KBr, cm⁻¹): 2993, 2970, 2930, 1744, 1486, 1456, 1438, 1380, 1339, 1366, 1215, 1204, 1135, 1119, 1099, 1058, 1040, 946, 927, 845, 791, 752, 732, 709, 668, 618;

Anal.Calcd for C₁₆H₁₇ClO₆: C, 56.40, H, 5.03, **Found:** C, 56.51, H, 5.16.

3.4.3.11. (1R,2R,3S,4R)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diol **14-2Cl-OH** Sentezi



Benzo-dikloro-diasetat **14-2Cl** (0.075 g, 0.24 mmol) mutlak metanol (5mL)'da çözüldükten sonra HCl(g) reaksiyon ortamından geçirilerek method C'deki gibi hidroliz edildi ve benzo-dikloro-diol **14-2Cl-OH** (0.047 g, 85%) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 149-151°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-6'de verilmiştir.

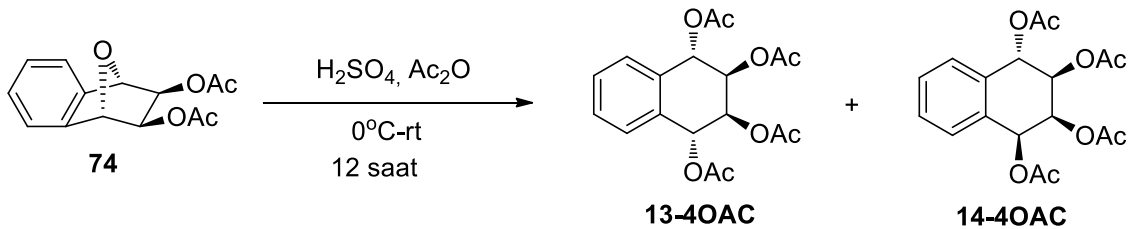
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.61-7.57 (m, 2H, H_{aromat.}), 7.40-7.37 (m, 2H, H_{aromat.}), 5.43 (d, 1H, H₃, J₃₂=3.5 Hz), 4.54 (dd, 1H, H₂, J₂₃= 3.5, J₂₁=2.0 Hz), 5.36 (d, 1H, H₆, J₆₁=7.1 Hz), 4.17 (dd, 1H, H₁, J₁₆=7.3, J₁₂=2.4 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 133.3, 132.7, 130.0, 129.9, 129.6, 129.4, 75.4, 70.3, 61.7, 61.3;

IR (KBr, cm⁻¹): 3331, 2929, 1571, 1478, 1429, 1352, 1285, 1261, 1219, 1117, 1109, 1090, 1056, 983, 953, 922, 875, 876, 821, 784, 744, 718, 964, 683, 616;

Anal.Calcd for C₁₀H₁₀Cl₂O₂: C, 51.53, H, 4.32, **Found:** C, 51.12, H, 4.20.

3.4.3.12. Benzo-ekzo-diasetat **74** Ac₂O ile 0°C'den oda sıcaklığında okso köprüsünün açılması



Genel Metot D'e göre; benzo-ekzo-diasetat **74** (0.58 g, 2.21 mmol), DCM (40 ml), Ac₂O (2.51 mL, 26.54 mmol) karışımı ile oluşan çözeltiye 0°C'ta H₂SO₄ (0.086 g, 0.88 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına ve ilave olarak 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı yukarıdaki metotda belirtildiği gibi NaHCO₃ ilave edilip 15 dakika karıştırılarak nötrale edildi. Reaksiyonun çözücüleri uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen koyu kahverengi kalıntı, etil asetat/hegzan (1:10) ile kolon (silika gel 9 gr) yapılarak benzo-tetraasetat **13-4OAc** (Beyaz katı olarak (0.12 g, %15)) ve **14-4OAc** (Sarımsı vizkoz sıvı olarak (0.41 g, %51)) bileşikleri elde edildi.

Benzo-tetraasetat **14-4OAc**:

¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-8'de verilmiştir.

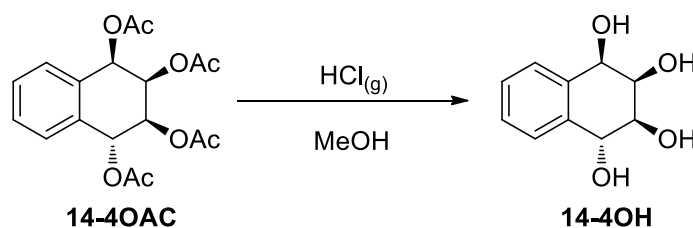
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.39-7.36 (m, 2H, H_{arom.}), 7.26 (m, 2H, H_{arom.}), 6.39 (bd, 1H, H₆, J₆₁=7.9 Hz), 6.28 (bd, 1H, H₃, J₃₂=3.5 Hz), 5.78 (dd, 1H, H₂, J₂₃=3.5, J₂₁=2.3 Hz), 5.40 (dd, 1H, H₁, J₁₆=7.9, J₁₂=2.1 Hz), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.0, 170.6, 170.5, 170.1, 132.6, 132.2, 129.1, 129.0, 127.8, 127.3, 70.7, 70.6, 69.9, 68.6, 21.3, 21.0 (2C), 20.99.

IR (KBr, cm⁻¹): 2929, 2856, 1740, 1492, 1456, 1432, 1368, 1213, 1118, 1038, 1019, 980, 952, 935, 817, 761, 731, 637.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₀O₈: C, 59.34; H, 5.53; O, 35.13; **Found:** C, 59.48; H, 5.72; O, 35.47

3.4.3.13. (1R,2R,3S,4R)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,2,3,4-tetraol 14-4OH Sentezi



Benzo-tetraasetat **14-4OAc** (0.16 g, 0.44 mmol) mutlak metanol (5mL) çözüldü ve genel method C'deki gibi içerisinde HCl(g) geçirilerek vade çözücü uçurularak benzo-tetrol **14-4OH** (0.078 g, 91%) beyaz toz halinde elde edildi. Erime noktası: 211-213 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-B3-9'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD₃): δ ppm = 7.51 (m, AA' part of AA'BB' system, 2H, arom), 7.29 (m, BB' part of AA'BB' system, 2H, arom), 4.87 (bs, 4xOH), 4.80 (bd, 1H, H₆, J₆₁=7.6 Hz), 4.73 (bd, 1H, H₃, J₃₂=3.2 Hz), 4.21 (dd, 1H, H₂, J₂₃=3.2, J₂₁=1.7 Hz), 3.77 (dd, 1H, H₁, J₁₆=7.6, J₁₂=1.5 Hz);

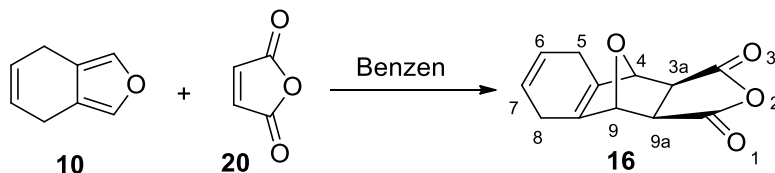
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD₃): δ ppm = 136.8, 136.7, 127.6, 127.49 (2C), 127.46, 74.7, 72.6, 71.4, 70.0;

IR (KBr, cm^{-1}): 3333, 3236, 2905, 1448, 1301, 1132, 1098, 1033, 1049, 967, 914, 885, 860, 823, 760, 730, 721, 641;

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 61.22, H, 6.16, **Found:** C, 61.29, H, 6.42.

3.5. C Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması

3.5.1. (3aR,4R,9S,9aS)-3a,4,9,9a-Tetrahidro-4,9-Epoksinafto[2,3-c]furan-1,3(5H,8H)-Dion **16** Sentezi



Benzofuran **10** (4 gr, 33.29 mmol) 25 ml benzende çözülüp üzerine 0 °C de maleik anhidrit (3.92 gr, 39.95 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığına getirilerek 24 saat karıştırılır. Çözücü düşük basınç ve yüksek sıcaklıkta uzaklaştırıldı. Oluşan solüsyon dietileter ile kristallendirilerek beyaz katı olarak endo-anhidrit **16** (6.1 gr, 84%) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-1'de verilmiştir.

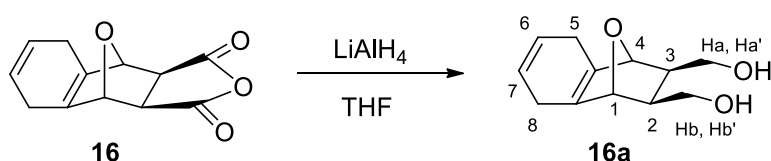
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.72 (m, 2H, H_6 and H_7), 5.26 (m, 2H, H_4 and H_9), 3.19 (bs, 2H, H_{3a} and H_{9a}), 3.11-2.9 (m, 2H, H_5 , AA' part of AA'XX' system), 2.76-2.61 (m, 2H, H_8 , XX' part of AA'XX' system).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 170.48 (2C), 140.33 (2C), 123.78 (2C), 84.40 (2C), 49.73 (2C), 23.33 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3031, 2837, 1862, 1835, 1770, 1226, 1075, 988, 951, 922, 860, 757, 713, 683.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 66.05; H, 4.62; Found: C,66.28, H, 4.80.

3.5.2. ((1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4,5,8-Hekzahidro-1,4-Epoksinaftalen-2,3-diyl)dimetanol **16a** Sentezi



0 °C de azot altında karışmakta olan 250 ml THF üzerine LiAlH₄ (1.83 gr, 48.12 mmol) ilave edildi. 100 ml THF de çözülmüş olan (7 gr, 32.08 mmol) anhidrit **16** 0°C de damla damla ilave edilerek 1 gece boyunca karıştırılır. Reaksiyon sonlandırmak için sulu Na₂SO₄ damlatılarak beyaz çökelti oluncaya kadar devam edilerek söndürüldü. Çökelti süzülerek evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sıvı diol diklormetanda Na₂SO₄ ile kurutulup çektirildi. Elde edilen madde etanolle kristallendirilerek okso-diol **16a** (5.8 gr, 87%) elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-2'de verilmiştir.

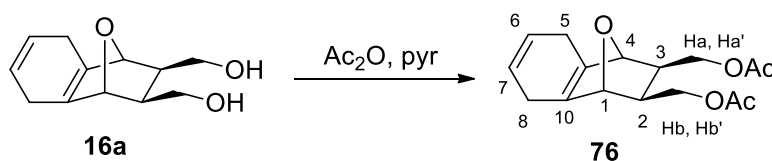
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.71 (bs, 2H, H₆ and H₇), 4.49 (bs, 2H, H₁ and H₄), 3.91-3.78 (m, 4H, H_a, H_{a'} and H_b, H_{b'}), 3.22 (bs, 2H, 2x-OH), 2.97-2.82 (m, 2H, H₈), 2.73-2.58 (m, 2H, H₅), 2.0 (m, 2H, H₂ and H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 138.7 (2C), 124.4 (2C), 83.5 (2C), 63.2 (2C), 44.3 (2C), 23.4 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 3385, 3247, 3025, 2970, 2950, 2849, 1739, 1434, 1362, 1229, 1116, 1043, 1016, 944, 915, 848, 759, 704, 643, 672, 622.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O₃: C, 69.21, H, 7.74; **Found:** C, 69.04; H, 7.89.

3.5.3. ((1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4,5,8-Hekzahidro-1,4-Epoksinaftalen-2,3-diyol)bis(metilen) Diasetat **76** Sentezi



Diol **16a** (3.8 gr, 18.25 mmol) 5 ml piridinde çözünüp buz banyosunda üzerine 8 ml Ac₂O ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 ml su üzerine ilave edilip NaHCO₃ ilave edilerek nötralleştirildi ve 3 kez 100 ml diklorometan ile ekstrakte edildi. Toplanan karışım Na₂SO₄ ile kurutulup evaporatörde çektirildi. Okso-diasetat **76** (4.6gr, %86) kahverengi katı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-3'de verilmiştir.

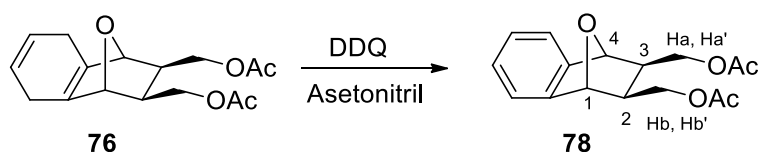
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 5.67 (bs, 2H, H₆ and H₇), 4.57 (bs, 2H, H₁ and H₄), 4.23 (m, 2H, H_a and H_{a'}), 4.07-4.00 (m, 2H, H_b, H_{b'}), 2.94-2.84 (m, 2H, H₈), 2.68-2.53 (m, 2H, H₅), 2.05 (bs, 6H, 2xCH₃), 2.04-2.00 (m, 2H, H₂, H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.1 (2C), 138.4 (2C), 124.3 (2C), 82.7 (2C), 64.1 (2C), 40.9 (2C), 23.3 (2C), 21.2 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 2933, 2888, 2824, 1736, 1483, 1431, 1356, 1284, 1241, 1213, 1028, 950, 877, 849, 820, 768, 699.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₀O₅: C, 65.74, H, 6.90, O, 27.37. **Found:** C, 65.90, H, 6.73, O, 27.12.

3.5.4. ((1R,2S,3R,4S)-1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-Epoksi naftalen-2,3-diyl) bis(metilen) Diasetat **78** Sentezi



Okso-diasetat **76** (350 mg, 1.2 mmol) 15 ml asetonitrilde çözülerek DDQ (353 mg, 1.44 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi ve 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silikagel kolonunda DCM ile kolon yapılarak benzo-okso-diasetat **78** (290 mg, %83) sarı katı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-4'de verilmiştir.

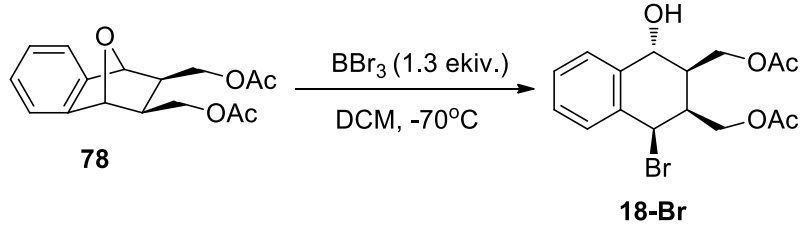
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.28 (m, 2H, AA' part of AA'BB' system), 7.18 (m, 2H, BB' part of AA'BB' system), 5.21(s, 2H, H₁ and H₄), 4.31 (m, 2H, H_a, H_{a'}), 4.16 (m, 2H, H_b, H_{b'}), 2.18-2.14 (m, 2H, H₂ and H₃), 2.12(bs, 6H, 2xCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.1 (2C), 144.9 (2C), 127.3 (2C), 119.5 (2C), 81.7 (2C), 63.7 (2C), 42.3 (2C), 21.3 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 3197, 2989, 2254, 1758, 1738, 1560, 1452, 1365, 1223, 1172, 1031, 888, 852, 792, 772, 711, 646.

Anal.Calcd for C₁₆H₁₈O₅: C, 66.19, H, 6.25; **Found**: C, 66.46; H, 6.56.

3.5.5. Benzo-okso-diasetat **78** BBr₃ (1.3 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Genel Metod A'a göre Benzo-okso-diasetat **78** (0.7 g, 2.41 mmol) 100ml reaksiyon balonunda azot altında DCM (50 ml)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C'e gelinceye kadar soğutuldu ve şırınga ile 1M BBr₃ (3.13 mL, 1.3 ekiv), azot altında enjekte edilip reaksiyon balonu stopper ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı -70°C de 12 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyona sırasıyla su (3ml) ve NaHCO₃ (0.16 g, 1.91 mmol) ilave edilip aynı sıcaklıkta -70°C de söndürüldü. Reaksiyon karışımı soğuk buz banyosundan uzaklaştırılarak oda sıcaklığına gelinceye kadar 45 dakika boyunca karıştırıldı. Organik faz ayrılıp ve DCM (3x50ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilip Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırılıp elde edilen kalıntı 3 gr silikagel kolonunda dietileter ile süzülerek benzo-monobrom-diasetat **18-Br** (0.68 g, %76) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 117-119 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-5'de verilmiştir.

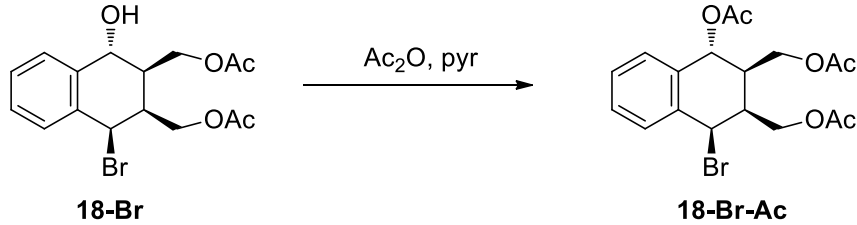
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.41-7.36 (m, 2H, AA' part of AA'BB' system), 7.35-7.31 (m, 2H, BB' part of AA'BB' system), 5.58 (bd, 1H, H₁, J₁₂=2.6 Hz), 4.79 (bd, 1H, H₄, J=3.8 Hz), 4.73 (dd, A part of AB system, J=11.4, 8.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, B part of AB system, J=11.4, 5.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, A part of AB system, J=12.1, 4.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, B part of AB system, J=12.0, 9.4 Hz, 1H), 2.02-2.95 (m, 1H, H₃), 2.73-2.66 (m, 1H, H₂), 2.11 (s, 3H, -OAc), 2.03 (s, 3H, -OAc).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 172.3, 170.9, 136.4, 134.2, 131.3, 130.4, 129.7, 129.3, 65.8, 63.5, 63.2, 51.1, 43.5, 37.5, 21.2, 21.1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 2991, 2934, 2913, 1737, 1713, 1385, 1363, 1261, 1250, 1216, 1189, 1027, 998, 974, 880, 846, 782, 734, 673, 657, 623, 615.

Anal.Calcd for C₁₆H₁₉BrO₅: C, 51.77; H, 5.16; O, 21.55; **Found**: C, 51.56; H, 5.28.

3.5.6. ((1R,2R,3S,4R)-1-asetoksi-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl) bis (metilen) di asetat 18-Br-Ac Sentezi



Genel metot B göre; DCM (5 ml)'de çözülmüş benzo-bromo-diasetat **18-Br** (0.12 g, 0.32 mmol)'e, piridin (0.3 ml) ilave edilerek oluşan çözeltiye, DCM (5 mL) içinde çözülmüş Ac₂O (0.05 g, 0.48 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelerek bir gece boyunca karıştırılarak benzo bromo triasetat **18-Br-Ac** (0.091 g, 68%) sarı vizkoz sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-6'de verilmiştir.

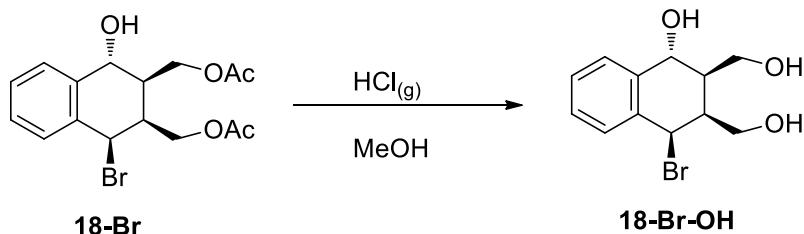
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.47-7.28 (m, 4H), 6.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.60 (s, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 11.9, 4.4 Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.94 (t, *J* = 11.9, 10.1 Hz, 1H), 3.25 (q, *J* = 6.9, 5.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.1, 170.6, 170.1, 141.7, 137.4, 128.8, 128.7, 126.9, 124.6, 68.5, 65.1, 62.1, 62.0, 38.0, 36.4, 21.4, 21.2, 20.9.

IR (KBr, cm⁻¹): 2948, 2894, 1718, 1486, 1372, 1022, 968, 927, 846, 785, 738, 674, 664, 636, 622.

Anal.Calcd for C₁₈H₂₁BrO₆: C, 52.31, H, 5.12, **Found:** C, 52.44, H, 5.34.

3.5.7. ((1R,2S,3R,4R)-1-bromo-4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-2,3-diyl) dimetanol 18-Br-OH Sentezi



Benzo-bromo-diasetat **18-Br** (0.18 g, 0.49 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözülerek içerisinde HCl(g) geçirildi ve genel method C'deki işlemler uygulanarak benzo-bromo-triol **18-Br-OH** (0.105 g, 75%) koyu kahverengi vizkoz olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-7'de verilmiştir.

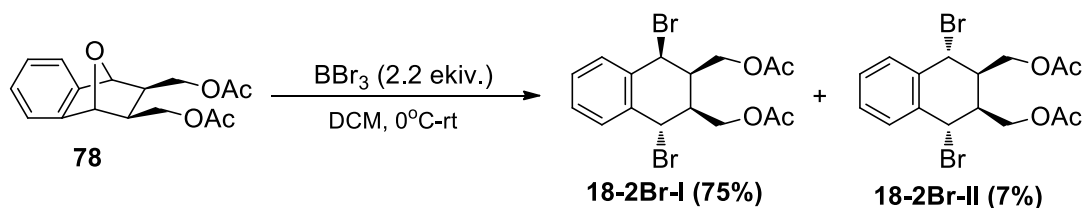
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm = 7.55 (bd, AA' part of AA'BB' system, H_a , 1H), 7.22 (bt, BB' part of AA'BB' system, H_y , 1H), 7.31 (td, AA' part of AA'BB' system, 1H, H_a), 7.12 (bd, BB' part of AA'BB' system, 1H, H_y), 5.49 (bs, 3H, OH), 5.08 (d, 1H, $J_{12}=4.1$ Hz, H_1), 4.74 (s, 1H, H_4), 4.04 (bd, 1H, $J=8.8$ Hz, H_x), 3.56 (q, 1H, $J=8.2$ Hz, H_x), 3.82 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.70 (t, 1H, $J=4.6$ Hz, H_2), 2.29 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ ppm = 138.6, 137.9, 128.6, 128.4, 127.6, 126.5, 78.2, 72.5, 63.9, 61.1, 49.8, 44.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3264, 2942, 2857, 1487, 1429, 1366, 1258, 1135, 1016, 924, 878, 796, 681, 640.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$: C, 50.19, H, 5.27, **Found:** C, 50.55, H, 5.46.

3.5.8. Benzo-okso-diasetat 78 BBr₃ (2.2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-endo-diasetat **73** (0.4 g, 1.38 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C soğutulurak 1M BBr₃ (3.03 mL, 2.2 ekiv.) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelene kadar 12 saat boyunca karıştırıldı ve sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında sırasıyla NaHCO₃ ve su ilave edilerek reaksiyon hidroliz edildi. Reaksiyon karışımına Genel Metot A uygulanarak benzo-dibromo-diasetat ürünleri elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-8'de verilmiştir.

Benzo-dibromo-diasetat 18-2Br-I: Sarı sıvı olarak (0.45 g, %75) elde edildi.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.49 (m, 1H, H_{aromat}), 7.36-7.26 (m, 3H, H_{aromat}), 5.65 (d, 1H, J₁₂=4.7 Hz, H₁), 5.59 (d, 1H, J₄₃=1.8 Hz, H₄), 4.50-4.35 (m, 3H, -CH₂-), 4.08 (dd, 1H, -CH₂-, J=14.7, J=10.8 Hz), 3.28 (m, 1H, H₄), 2.80 (m, 1H, H₃), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.0, 170.8, 134.9, 133.7, 132.1, 131.5, 129.8, 129.7, 66.1, 61.8, 50.3, 48.9, 43.2, 35.8, 21.2, 21.1.

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ ppm = 7.07 (dd, AA' part of AA'BB' system, J= 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, BB' part of AA'BB' system, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (ddd, 2H, J=14.6, 7.3, 1.7 Hz, H_{aromat}), 5.49 (d, 1H, H₄, J₄₃=1.7 Hz), 5.08 (d, 1H, H₁, J₁₂=4.7 Hz), 4.45 (dd, 1H, J=11.7, J_{x3}=4.4 Hz), 4.33 (ddd, 2H, J=18.8, 11.4, 7.3 Hz), 4.03 (dd, 1H, J=11.7, 10.2 Hz), 3.23-3.11 (m, 1H, H₂), 2.83 (m, 1H, H₃), 1.64 (bs, 3H), 1.54 (bs, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): δ ppm = 169.7, 169.6, 135.1, 133.7, 132.0, 131.3, 129.4 (2C), 65.7, 61.5, 50.5, 48.7, 43.2, 35.8, 20.20, 20.17.

IR (KBr, cm^{-1}): 3042, 2959, 2870, 2813, 1732, 1470, 1418, 1366, 1243, 1227, 1155, 1038, 991, 960, 851, 810, 769, 741, 669, 651.

Anal.Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_4$: C, 44.27, H, 4.18, **Found**: C, 44.41, H, 4.26.

Benzo-dibromo-diasetat 18-2Br-II: Kahverengi sıvı olarak (0.04 g, %7) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-10'de verilmiştir.

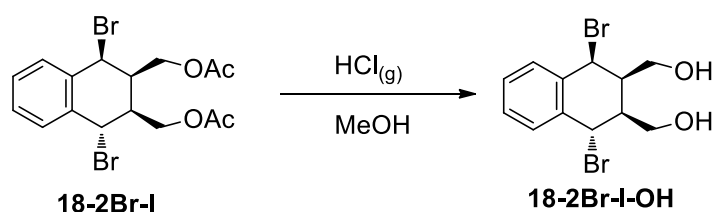
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.38 (m, AA' part of AA'BB' system, 2H), 7.23 (m, BB' part of AA'BB' system, 2H), 5.32 (d, 2H, $J=6.4$ Hz, AA' part of AA'XX' system, H_1 and H_4), 4.33 (dd, 2H, $J=11.4, 6.1$ Hz), 4.06 (dd, 2H, $J=11.2, 10.3$ Hz), 3.11 (dd, 2H, $J=10.3, 5.3$ Hz, XX' part of AA'XX' system, H_2 and H_3), 1.95 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 170.9 (2C), 135.0 (2C), 131.3 (2C), 129.4 (2C), 63.0 (2C), 48.8 (2C), 43.0 (2C), 21.1 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 2984, 1738, 1703, 1659, 1451, 1367, 1245, 1209, 1174, 1134, 1076, 989, 970, 898, 890, 792, 765, 748, 659.

Anal.Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_4$: C, 44.27, H, 4.18, **Found**: C, 42.53, H, 4.35.

3.5.9. ((1S,2R,3S,4S)-1,4-dibromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl)dimethanol 18-2Br-I-OH Sentezi



Benzo-dibromo-diasetat **18-Br-I** (0.1 g, 0.23 mmol) mutlak metanol (5mL)'da çözülerek reaksiyon ortamından HCl(g) geçirildi. Genel method C'deki işlem/işlemler uygulanarak benzo-dibromo-diol **18-2Br-I-OH** (0.071 g, %88) koyu kahverengi vizkoz olarak elde edildi. $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-9'de verilmiştir.

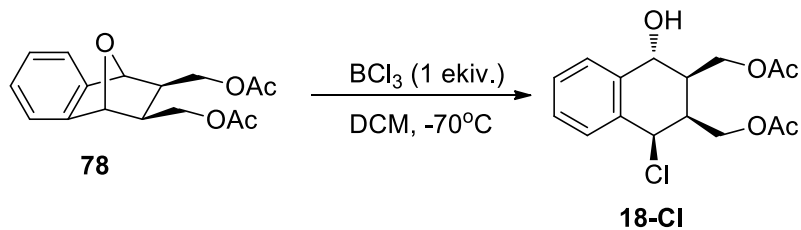
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.40 (bd, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.17 (bd, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.81 (bs, H_4 , 1H), 4.24 (m, 1H, H_1), 4.05 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.54 (bd, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.38 (bd, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H, H_2), 2.61 (t, 1H, H_3 , $J=7.0$ Hz), 1.65 (bs, 2H, -OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 138.7, 134.4, 131.0, 129.0, 128.9, 127.3, 82.2, 78.7, 66.2, 62.9, 57.9, 44.9.

IR (KBr, cm^{-1}): 3245, 2964, 2914, 1495, 1463, 1347, 1275, 1162, 957, 920, 851, 794, 752, 676.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$: C, 41.17, H, 4.03, Found: C, 41.29, H, 4.22.

3.5.10. Benzo-okso-diasetat **78** BCl_3 (1 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-okso-diasetat **78** (0.5 g, 1.72 mmol) DCM (50 ml)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C soğutulurak 1M BCl_3 (1.72 mL, 1 equiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı -70°C'de 12 saat boyunca karıştırıldı ve ardından reaksiyon karışımına -70°C'de sırasıyla su (3ml) ve NaHCO_3 ilave edilerek reaksiyon söndürüldü. Reaksiyon karışımı buz banyosundan alınarak oda sıcaklığına gelinceye kadar 45 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımına Genel Metot A uygulanarak elde edilen kalıntı, DCM ile 4 gr silika gel kolonunda

süzülerek benzo-monoklor-diasetat **18-Cl** (0.44 g, %78) beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 129-131°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-11'de verilmiştir.

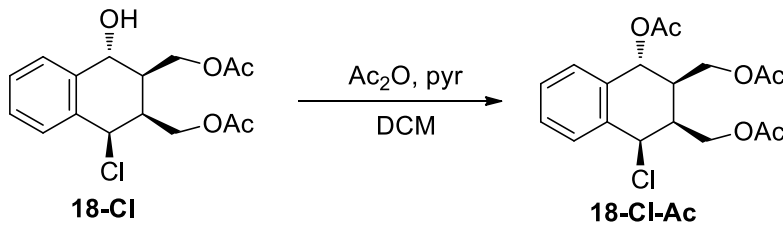
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.44-7.33 (m, 4H, H_{aromat}), 5.33 (d, 1H, J₁₂=3.2 Hz, H₁), 2.63 (ddd, 1H, H₂, J = 12.5, 8.0, 2.5 Hz), 2.90 (dddd, 1H, H₃, J = 12.3, 8.8, 5.3, 3.6 Hz), 5.33 (bd, 1H, H₄, J₄₃=4.1 Hz, H₄), 4.69 (dd, 1H, H_x, J=11.5, 8.5 Hz), 4.28 (dd, 1H, H_x, J=11.5, 5.6 Hz), 4.42 (dd, 1H, H_y, J=12.3, 4.7 Hz), 4.01 (dd, 1H, H_y, J=12.0, 5.0 Hz), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 172.4, 171.0, 136.8, 133.6, 131.0, 130.1, 129.7, 129.2, 66.0, 63.22, 63.17, 58.9, 43.1, 37.0, 21.2 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 2984, 2247, 2230, 1738, 1703, 1570, 1452, 1406, 1367, 1245, 1210, 1033, 890, 898, 792, 749, 765, 660.

Anal.Calcd for C₁₆H₁₉ClO₅: C, 58.81; H, 5.86; **Found:** C, 59.12; H, 5.69.

3.5.11. ((1R,2R,3S,4S)-1-asetoksi-4-kloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl) bis (metilene) di asetat **18-Cl-Ac** Sentezi



DCM (10 ml)'de çözülmüş benzo-bromo-diasetat **18-Cl** (0.10 g, 0.31 mmol) piridin (0.3 ml) ilave edilerek oluşan çözeltiye, DCM (5 mL) içinde çözülmüş Ac₂O (0.047 g, 0.46 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek bir gece boyunca karıştırıldı ve genel metot B'deki işlemler uygulanarak benzo-kloro-triasetat **18-Cl-Ac** (0.096 g, 85%) koyu sarı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-12'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.42-7.32 (m, 4H), 6.28 (bd, 1H, H₁, J₁₂=4.1 Hz), 5.35 (bd, 1H, H₄, J₄₃=2.4 Hz), 4.42 (dd, A part of AB system, J=11.1, 8.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, B part

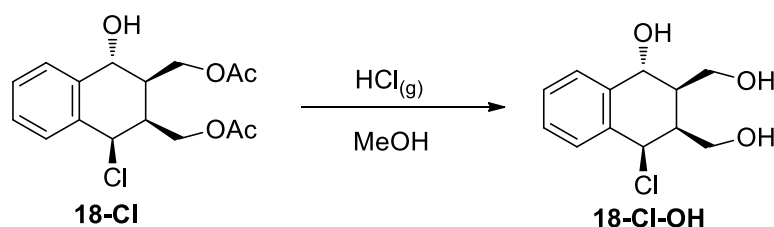
of AB system, $J=11.1, 6.2$ Hz, 1H), 4.35 (dd, A part of AB system, $J=12.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, B part of AB system, $J=11.8, 10.2$ Hz, 1H), 3.18 (ddt, H_2 , $J=12.6, 10.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.70 (dddt, H_3 , $J=10.0, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.09 (bs, 6H, $2 \times CH_3$), 2.06 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 171.2, 171.0, 170.5, 134.0, 133.5, 131.3, 130.5, 129.93, 129.87, 66.5, 62.7, 62.2, 58.2, 42.3, 34.6, 21.4, 21.2, 21.1.

IR (KBr, cm^{-1}): 2961, 2907, 2882, 2822, 1728, 1463, 1426, 1367, 1254, 1239, 1064, 1032, 945, 312, 753, 724, 662, 655

Anal. Calcd for $C_{18}H_{21}ClO_6$: C, 58.62, H, 5.74, Found: C, 58.74, H, 5.96.

3.5.12. ((1S,2S,3R,4R)-1-kloro-4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidro naftalen-2,3-diyl) dimetanol **18-Cl-OH** Sentezi



Benzo-kloro-diasetat **18-Cl** (0.17 g, 0.52 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözüldü ve manyetik olarak karışan bu çözelti içerisinde $HCl_{(g)}$ geçirilerek hidroliz edildi. Geri kalan işlemler için genel method C prosedürler kullanılarak benzo-kloro-triol **18-Cl-OH** (0.11 g, 87%) koyu kahverengi vizkoz olarak elde edildi. 1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-13'de verilmiştir.

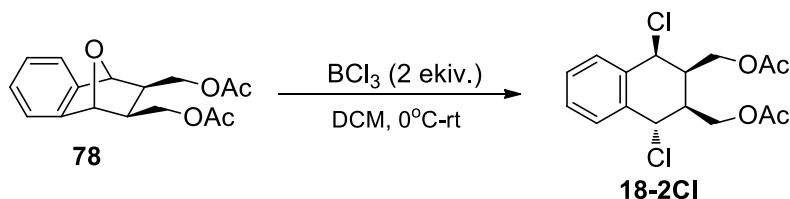
1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm = 7.55 (bd, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.15 (bs, 3OH), 4.74 (bs, 1H, H_1), 4.05 (d, H_4 , $J_{43}=9.1$ Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.79-3.35 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.69 (t, 1H, $J=5.0$ Hz), 2.28 (t, 1H, $J=7.0$ Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ ppm = 138.6, 137.9, 128.6, 128.3, 127.5, 126.5, 78.2, 72.5, 63.8, 61.1, 49.8, 44.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3328, 2947, 2891, 1486, 1457, 1362, 1263, 1230, 1196, 1070, 1029, 988, 974, 888, 815, 767, 746, 714, 680, 653, 624.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₅ClO₃: C, 59.39, H, 6.23, **Found:** C, 59.67, H, 6.42.

3.5.13. Benzo-okso-diasetat **78** BCl₃ (2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-okso-diasetat **78** (0.35 g, 1.21 mmol) DCM (50 ml)'de çözüldü ve manyetik olarak karışan çözelti, 0°C'a soğutularak 1M BCl₃ (2.41 mL, 2 ekiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelene kadar 12 saat boyunca karıştırıldı ve sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında sırasıyla NaHCO₃ ve su ilave edilerek reaksiyon hidroliz edildi. Reaksiyon karışımına Genel Metot A uygulanarak benzo-dibromo-diasetat **18-2Cl** (0.328 g, %79) sarı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-14'de verilmiştir.

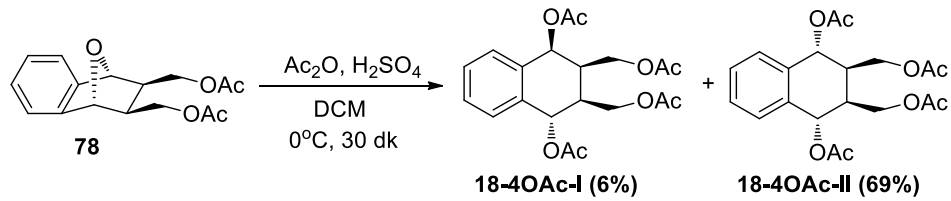
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆/CDCl₃: 3/1): δ ppm = 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.20 (dd, J=11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=11.7, 10.5 Hz, 1H), 3.10 (dddd, H₂, J=11.2, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H, H₃), 1.72 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆/CDCl₃: 3/1): δ ppm = 170.2, 170.1, 134.6, 133.1, 131.2, 131.1, 129.6, 129.5, 63.9, 62.1, 58.2, 56.2, 42.5, 35.4, 20.5 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 2996, 2923, 2893, 1754, 1735, 1394, 1385, 1261, 1206, 1183, 1033, 998, 955, 846, 785, 734, 673, 614.

Anal.Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_4$: C, 55.67, H, 5.26, **Found**: C, 55.78, H, 5.61.

3.5.14. Benzo-okso-diasetat **78** Ac_2O , H_2SO_4 ile okso köprüsünün açılması



DCM (20 ml)'de çözülen benzo-okso-diasetat **78** (0.45 g, 1.55 mmol)'e Ac_2O (1.76 mL, 18.60 mmol) ilave edildi. Oluşan çözeltiye H_2SO_4 (0.061 g, 0.62 mmol), 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C 'ta 30 dakika boyunca karıştırıldı. Sonra bu karışıma doygun NaHCO_3 ilave edilerek oda sıcaklığına getirildi ve 15 dakika karıştırılarak nötrale edildi. Reaksiyon karışımına Genel Metot D uygulanarak elde edilen kalıntı silika gel (6 gr) ile etilasetat/hegzan (1:6) ile kolon yapılarak benzo-tetraasetat ürünleri izole edildi.

Benzo-tetraasetat 18-4OAc-I: Beyaz katı olarak (0.038 g, %6) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-15'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.44-7.26 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.26 (d, 1H, $J=4.1$ Hz, H_1), 6.2 (d, 1H, $J=2.7$ Hz, H_4), 4.39 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J_{\text{HbHb}'}=11.1$ Hz, $J_{\text{Hb}3}=9.0$ Hz, H_b), 4.12 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J_{\text{Hb}'}\text{H}_b=11.1$ Hz, $J_{\text{Hb}'}3}=6.1$ Hz, H_b'), 4.34 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J_{\text{HaHa}'}=11.7$ Hz, $J_{\text{Ha}2}=5.0$ Hz, H_a), 3.94 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J_{\text{Ha}'}\text{Ha}=11.7$ Hz, $J_{\text{Ha}'}2}=9.7$ Hz, H_a'), 2.96 (dddd, 1H, H_2 , $J=12.9, 9.4, 6.1, 3.8$ Hz), 2.50 (m, 1H, H_3), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 171.2 (2C), 170.7, 170.5, 134.8, 132.4, 131.4, 130.2, 129.9, 129.8, 70.1, 66.9, 62.3, 62.1, 38.9, 35.3, 21.6, 21.4, 21.2, 21.1.

IR (KBr, cm^{-1}): 2975, 2952, 1730, 1493, 427, 1367, 1222, 1040, 1013, 984, 961, 904, 830, 766, 638, 657, 604.

Anal.Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$: C, 61.22, H, 6.16, **Found**: C, 61.36, H, 6.38.

Benzo-tetraasetat 18-4OAc-II: Sarımsı sıvı olarak (0.42 g, %69) elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-17'de verilmiştir.

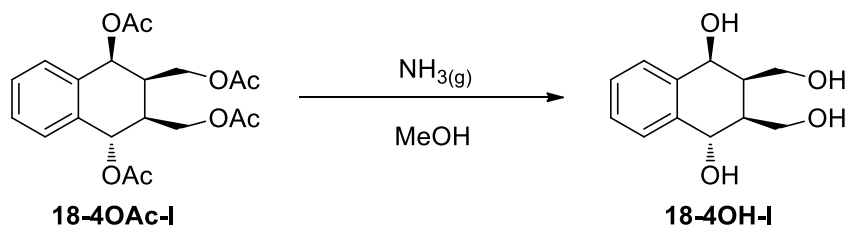
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.38-7.27 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.13 (bd, 1H, AA'XX' sisteminin AA' kısmı, $J_{12}=6.1\text{Hz}$, H_1), 6.07 (bd, 1H, AA'XX' sisteminin XX' kısmı, $J_{43}=5.0\text{Hz}$, H_4), 4.41 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, $J_{\text{HaHa}'}=11.7\text{Hz}$, $J_{\text{Ha2}}=6.4\text{Hz}$, H_a), 3.98 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, $J_{\text{HaHa}'}=11.7\text{Hz}$, $J_{\text{Ha2}}=5.6\text{Hz}$, H_a'), 4.3 (dd, 2H, $J=7.3, 2.4\text{Hz}$, H_b ve H_b'), 2.76 (m, 2H, H_2 ve H_3), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 171.0 (4C, C=O), 134.1, 133.8, 129.6, 129.4, 129.1, 128.3, 69.7, 69.5, 62.5, 62.3, 38.8, 37.5, 21.5, 21.4, 21.2, 21.1

IR (KBr, cm^{-1}): 2990, 2961, 1739, 1724, 1466, 1431, 1379, 1366, 1260, 1225, 1062, 1020, 983, 975, 830, 771, 650, 619.

Anal.Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$: C, 61.22, H, 6.16, **Found**: C, 61.34, H, 6.38.

3.5.15. (1S,2R,3S,4S)-2,3-bis(hidroksi metil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4-diol 18-4OH-I Sentezi



Benzo-tetraasetat **18-4OAc-I** (0.12 g, 0.31 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözülerek içerisinde $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirildi ve genel method C uygulanarak benzo-tetrol **18-4OH-II** (0.055 g, 80%) açık sarımsı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-16'de verilmiştir.

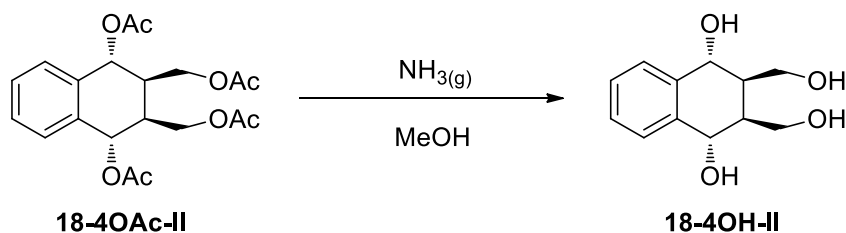
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm = 7.44-7.41 (m, 2H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 7.31-7.26 (m, 2H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 4.89 (bs, 4H, -OH), 4.83 (t, 2H, H₁ ve H₄), 3.89 (dd, 1H, J=10.9, 7.1 Hz), 3.80 (dd, 1H, J=11.5, 4.7 Hz), 3.72-3.61 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ ppm =138.5, 137.4, 129.5, 128.4, 127.8 (2C), 68.7, 68.0, 60.6, 60.1, 45.2, 41.1.

IR (KBr, cm^{-1}): 3288, 1655, 1400, 1203, 1149, 1015, 766, 638.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27, H, 7.19, **Found:** C, 64.59, H, 7.58.

3.5.16. (1R,2R,3S,4S)-2,3-bis(hidroksi metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,4-diol **18-4OH-II** Sentezi



Benzo-tetraasetat **18-4OAc-II** (0.15 g, 0.38 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözüldü ve içerisinde $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirilerek hidroliz edildi. Ayırma/safılaştırma için genel method C'deki işlemler uygulanarak benzo-tetrol **18-4OH-II** (0.07 g, 82%) açık sarımsı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-C-18'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm = 7.49-7.41 (m, 2H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı, Haromat), 7.30-7.25 (m, 2H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 4.92 (bs, 4H, -OH), 3.87 (bd, 2H, J₄₃=5.6 Hz, H_b ve H_{b'}), 3.78 (dd, 1H, AB sisteminin A kısmı, J=10.8 Hz, J=5.8 Hz, H_a), 3.59 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, J=9.1 Hz, J=6.1 Hz, H_{a'}), 2.46 (m, 1H, H₂), 2.30 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ ppm = 138.4, 137.9, 129.0, 127.9, 127.7, 127.4, 69.1, 68.1, 60.5, 58.9, 43.4, 42.1.

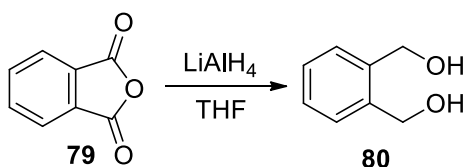
IR (KBr, cm⁻¹): 3254, 2964, 2927, 2902, 1482, 1438, 1406, 1221, 1126, 1029, 952, 848, 807, 753, 667, 607.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O₄: C, 64.27, H, 7.19, **Found:** C, 64.38, H, 7.45.

B PLANI

3.6. D Kısımı: Dietil Fumarat Katılması

3.6.1. Ftal-diol 80 Sentezi

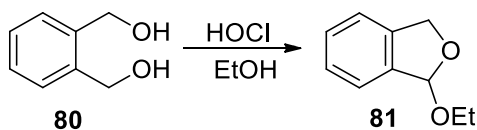


200 ml THF'ye, 0°C de LiAlH_4 (6.66 g, 175.54 mmol) azot altında ilave edilerek manyetik olarak karıştırıldı. Azot atmosferinde ftalik anhidrit **79** (20 g, 135.03 mmol) katı olarak azar azar ilave edildi. Üç saat 0°C de karıştırıldıktan sonra ilave olarak 5 saat refluks sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde sulu Na_2SO_4 ile azar azar ilave edilerek hidroliz işlemi gerçekleştirildi. Oluşan beyaz çökelti filtre edilip çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Na_2SO_4 ile kurutuldu. Geri kalan kısım etanolde kristallendirilerek ftal-diol **80** (15.5 g, 83%) beyaz katı olarak elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.29 (s, 2H), 4.61(s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 139.59, 129,96, 128,81, 64,34.

3.6.2. Etoksidihidrobenzo-furan 81 sentezi

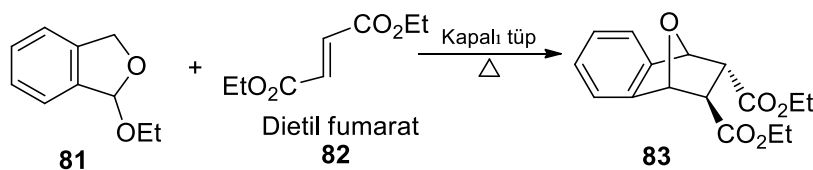


Ftal-diol **80** (2 g, 14.48 mmol) 30 ml metanol ve 100 ml hegzan içerisinde çözünerek 0°C de damla damla 3.8 ml derişik H_2SO_4 ilave edildi. Ardından damla damla 50 ml HOCl 0°C de ilave edildi ve iki gün manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde hegzan ve su fazı ayrıldı. Ayrıştırılan su fazı 3 kez 100 ml hegzan ile work-up edildi. Tüm hegzan fazları birleştirilip 3 kez 100 ml su ile workup yapılarak Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Hegzan fazı vakumlu destilasyon yapılarak etoksidihidrobenzo-furan **81** (1.1 g, 46%) sarı sıvı olarak elde edildi.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.41-7.26 (4H, m), 6.19 (1H, d), 5.22 (1H, dm), 5.08 (1H, d), 3.44 (3H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 139.2, 136.5, 128.5, 126.8, 122.4, 121.7, 106.1, 72.0, 53.1.

3.6.3. (1R,2S,3R,4S)-Dietil 1,2,3,4-Tetrahidro-1,4-epoksinaftalen-2,3-dikarboksilat **83** Sentezi



1-Etoksi-1,3-dihidroizobenzofuran **81** (0.5 g, 3.05 mmol) 10 ml ksilen de çözümlenip üzerine dietilfumarat **82** (0.524 g, 3.05 mmol) ve Ac₂O (0.31 g, 3.05 mmol) ilave edilerek kapalı tüpte 1 gece boyunca ısıtıldı. Reaksiyon bittiği TLC ile anlaşıldığında çözücü evaoperatorde uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım 3 gram silikagel kolonunda hegzan ile süzüldü. Dikarboksilat **83** (0.72 g, 81%) sarı vizkoz sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-1'de verilmiştir.

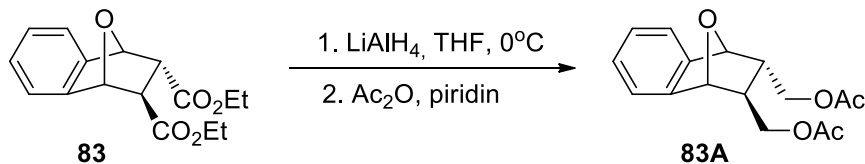
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.35 (m, 1H, H_{aromat}), 7.26-7.16 (m, 3H, H_{aromat}), 4.29-4.21 (m, 4H, -CH₂), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.02 (d, 2H, J=4.1), 1.35-1.29 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 172.23, 170.11, 144.42, 142.55, 127.89, 127.34, 120.92, 119.69, 83.15, 80.65, 77.82, 77.40, 76.97, 61.82, 61.29, 49.50, 49.36, 14.51, 14.47.

IR (KBr, cm⁻¹): 2982, 2939, 2906, 1729, 1462, 1446, 1369, 1304, 1279, 1198, 1178, 1097, 1033, 997, 941, 905, 858, 760, 729, 648, 609.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈O₅: C, 66.19; H, 6.25 **Found:** C, 66.36; H, 6.55.

3.6.4. ((1R,2R,3S,4S)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoksi naftalen-2,3-diyl) bis(metilen) diasetat **83A** Sentezi



0 °C de azot altında karışmakta olan 100 ml THF üzerine LiAlH₄ (1.44 gr, 37.89 mmol) ilave edilir. 75 ml THF de çözülmüş olan dikarboksilat **83** (5 gr, 17.22 mmol) 0°C de damla damla ilave edilerek 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırmak için sulu Na₂SO₄ damlatıldı ve beyaz çökelti oluncaya kadar devam edilerek hidroliz edildi. Çökelti süzülerek geri kalan solvent evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sıvı diol diklormetanda Na₂SO₄ ile kurutulup çektirildi. Elde edilen kahverengi kalıntı okso-diol (3.2 gr, %90) olduğu nmr ile kontrol edilerek elde edildi. Ardından Diol (3.2 gr, 15.52 mmol) 7 ml piridinde çözerek buz banyosunda üzerine Ac₂O (4.4 ml, 46.55 mmol) ilave edilerek 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 100 ml doygun NaHCO₃ ilave edilerek nötralleştirildi ve 3 kez 100 ml diklorometan ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik solvent, Na₂SO₄ ile kurutulup evaporatörde çektirildi. Elde edilen kalıntı silika kolonunda (10 gr) etilasetat/hegzan (1:6) ile süzülerek benzo-okso-diasetat **83A** (3.5 gr, %78) açık sarı renkli sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-2’de verilmiştir.

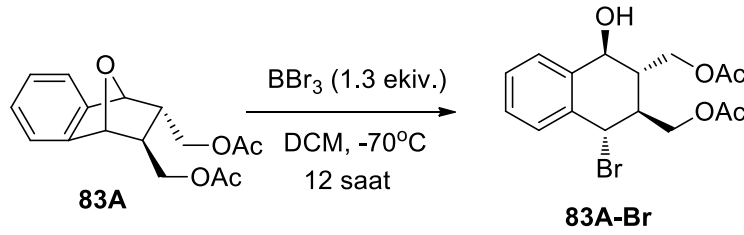
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.30-7.18 (m, 6H), 5.35 (bd, 1H, 4.1 Hz), 5.18 (bs, 1H), 4.21 (dq, 2H, J=10.8, 6.7 Hz), 3.75 (q, 1H, J=6.4 Hz), 3.25 (q, 1H, J=9.7 Hz), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.2, 170.9, 145.0, 142.2, 127.7, 127.2, 121.2, 119.5, 81.2, 81.0, 66.3, 65.3, 44.7, 42.9, 21.2, 21.1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3057, 3012, 2950, 2928, 2895, 1730, 1464, 1433, 1381, 1363, 1235, 1078, 1039, 1027, 967, 863, 850, 763, 642, 628.

Anal.Calcd for C₁₆H₁₈O₅: C, 66.19; H, 6.25 **Found:** C, 66.32; H, 6.47.

3.6.5. Benzo-okso-diasetat **83A** BBr_3 (1.3 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-okzo-diasetat **83A** (0.4 g, 1.38 mmol) 100ml reaksiyon balonunda azot altında DCM (50 ml)'de çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C gelinceye kadar soğutuldu ve şırınga ile 1M BBr_3 (1.79 mL, 1.3 equiv), azot altında enjekte edilip reaksiyon balonu stopper ile kapatıldı. Reaksiyon karışımı -70°C de 12 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyona aynı sıcaklıkta sırasıyla NaHCO_3 ve su ilave edilip hidroliz edildi ve reaksiyon ortamı oda sıcaklığına gelene kadar 45 dakika boyunca karıştırıldı. Organik fazı yukarıda belirtilen Genel Metod A'ya göre ayırma/safılaştırma sağlanarak benzo-bromo diasetat **83A-Br** (0.38 g, %74) sarı sıvı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-3'de verilmiştir.

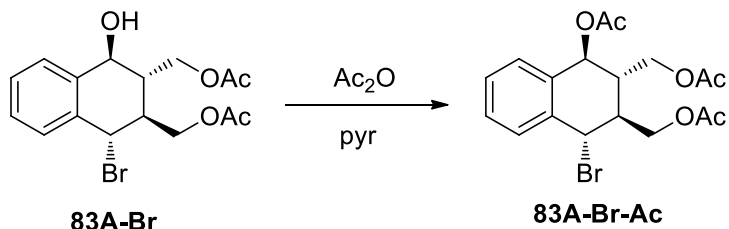
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.64 (bd, 1H, H_{aromat}), 7.37-7.31 (m, 1H, H_{aromat}), 7.29-7.26 (m, 2H, H_{aromat}), 5.50 (d, 1H, $J=9.6$ Hz, H_4), 5.46 (d, 1H, $J=2.6$ Hz, H_1), 4.59 (dd, 1H, $J=12.0, 2.0$ Hz, H_b), 4.80 (dt, 1H, $J=12.0, 2.6$ Hz, H_b'), 4.38 (t, 1H, $J=11.1$ Hz, H_a), 4.14 (dd, 1H, $J=11.1, 8.5$ Hz, H_a'), 2.97 (tq, 1H, $J=12.3, 2.6$ Hz, H_3), 2.25 (dddd, 1H, $J=11.4, 8.2, 5.9, 2.9$ Hz, H_2), 2.09 (bs, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 170.9, 170.8, 136.8, 135.4, 132.3, 129.7, 129.3, 128.8, 65.0, 62.4, 53.3, 50.5, 43.2, 40.2, 21.12, 21.10.

IR (KBr, cm^{-1}): 2969, 2898, 1733, 1489, 1452, 1365, 1250, 1226, 1170, 1121, 1106, 1051, 1022, 919, 847, 772, 737, 680, 640.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_4$: C, 44.27; H, 4.18; **Found:** C, 44.38; H, 4.54.

3.6.6. ((1S,2S,3S,4S)-1-asetoksi-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl) bis (metilen) diasetat **83A-Br-Ac Sentezi**



DCM (5 ml)'de çözülmüş benzo-bromo-diasetat **83A-Br** (0.17 g, 0.46 mmol)'a piridin (0.3 ml) ilave edilerek oluşan çözeltiyeye, DCM (5 mL) içinde çözülmüş Ac_2O (0.07 g, 0.69 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon ortamının sıcaklığı Reaksiyon oda sıcaklığına yükseltildikçe bu sıcaklıkta bir gece boyunca karıştırıldı ve yukarıdaki Genel Metot B'ye göre işlemler uygulanarak benzo-bromo-triasetat **83A-Br-Ac** (0.16 g, 86%) sarı vizkoz sıvı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-4'de verilmiştir.

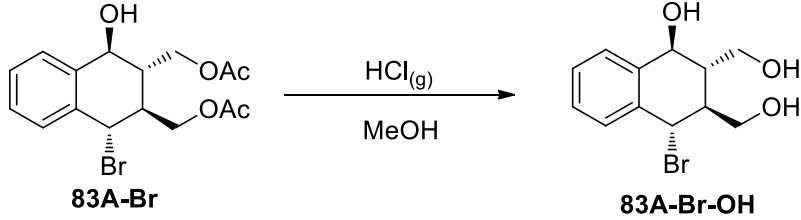
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.44-7.27 (m, 4H), 6.37-6.08 (dd, 2H), 4.41 – 4.21 (m, 2H), 4.10 (dt, $J = 11.9, 7.8, 5.3$ Hz, OH), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 1H), 2.09 (s, $J = 0.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, $J = 0.7$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 171.3, 171.2, 170.2, 129.7, 129.5, 128.1, 127.97, 127.45, 127.36, 71.4, 67.8, 62.3, 62.0, 38.7, 35.6, 21.25, 21.14, 21.09.

IR (KBr, cm^{-1}): 2987, 1739, 1488, 1457, 1431, 1389, 1369, 1254, 1235, 1078, 1062, 1034, 958, 910, 802, 763, 716, 657.

Anal.Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$: C, 52.31, H, 5.12, **Found:** C, 52.47, H, 5.44.

3.6.7. ((1S,2S,3S,4S)-1-bromo-4-hidroksi-1,2,3,4-tetra hidro naftalen -2,3- diyl) dimetanol 83A-Br-OH Sentezi



Benzo-bromo-diasetat **18-Br** (0.15 g, 0.40 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözülerek manyetik olarak karışan çözelti içerisinde HCl(g) geçirildi. Hidroliz işlemi genel method C'ye göre benzo-bromo-triol **18-Br-OH** (0.097 g, 84%) beyaz vizkoz olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-5'de verilmiştir.

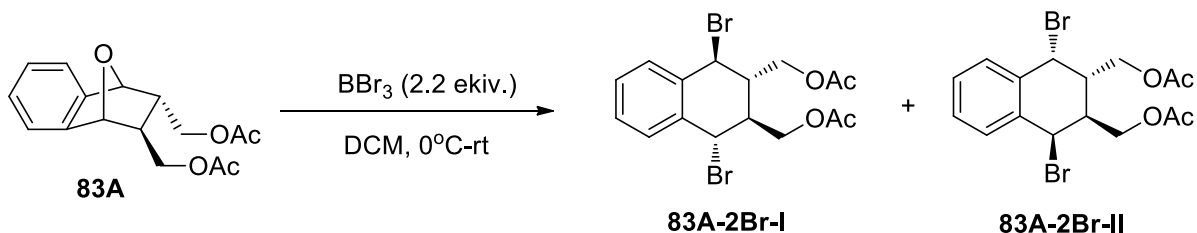
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ ppm = 7.16-6.90 (m, 4H), 4.71 (s, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.69-4.57 (t, 2H), 4.00 (dd, $J = 10.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.80 (td, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 2H), 2.59 (tt, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.25 (m, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ ppm = 129.80, 129.76, 127.39 (2C), 126.10, 126.08, 71.2, 67.1, 61.2, 60.1, 44.2, 39.2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3362, 3324, 2994, 2941, 2918, 1489, 1428, 1368, 1250, 1201, 1188, 1064, 1019, 965, 847, 776, 724, 673, 626.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$: C, 50.19, H, 5.27, **Found:** C, 50.36, H, 5.62.

3.6.8. Benzo-okso-diasetat 83A BBr₃ (2.2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-diasetat **83A** (0.5 g, 1.72 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C soğutulurak 1M BBr₃ (3.79 mL, 2.2 ekiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelene kadar 18 saat boyunca karıştırıldı ve sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında sırasıyla NaHCO₃ ve su ilave edilerek reaksiyon hidroliz edildi. Reaksiyon karışımı yukarıda belirtilen Genel Metot A'daki prosedürler uygulanarak renkli vizkoz kalıntı elde edildi ve DCM ile kolon kromatografisi (silika gel 7 gr) yapılarak benzo-dibromo-diasetat ürün karışımları izole edildi.

Benzo-dibromo-diasetat 83A-2Br-I: (0.57 g, %76) beyaz katı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-6'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.59 (m, H_{aromat}, AA' part of AA'BB' system, 2H), 7.33 (m, H_{aromat}, BB' part of AA'BB' system, 2H), 5.52 (d, 2H, H₁ or H₄, J= 7.0 Hz, AA' part of AA'XX' system), 2.58 (dt, 2H, H₂ and H₃, J=11.2, 6.8 Hz, XX' part of AA'XX' system), 4.45 (dd, 2H, J_{aa'}=11.6, J_{3a}=3.8 Hz), 4.21 (dd, 2H, J_{bb'}=11.6, J_{2b}=5.0 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.9, 135.4, 130.2, 129.1, 65.3, 49.9, 45.1, 21.1.

IR (KBr, cm⁻¹): 3012, 2950, 2928, 2895, 1729, 1464, 1381, 1362, 1236, 1078, 1040, 967, 921, 851, 763, 641, 627.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈Br₂O₄: C, 44.27, H, 4.18, **Found:** C, 44.41, H, 4.25.

Benzo-dibromo-diasetat 83A-2Br-II: (0.04 g, %5) beyaz katı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-8'de verilmiştir.

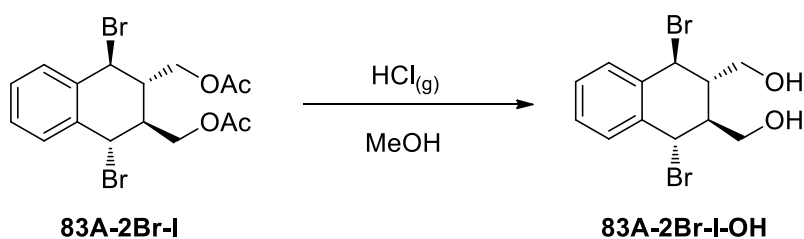
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.47-7.16 (m, 1H), 5.66 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.31 (tdd, J = 15.6, 10.6, 3.7 Hz, 1H), 2.73-2.46 (m, 1H), 2.23-1.99 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 170.8 (2C), 135.4 (2C), 130.8 (2C), 129.6 (2C), 65.1 (2C), 54.72 (2C), 37.7 (2C), 21.2 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 2970, 2899, 1733, 1452, 1391, 1365, 1251, 1226, 1121, 1050, 1022, 983, 874, 847, 772, 737, 681, 641,

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_4$: C, 44.27, H, 4.18, **Found:** C, 44.63, H, 4.51.

3.6.9. ((1R,2S,3S,4S)-1,4-dibromo-1,2,3,4-tetra hidro naphthalen-2,3-diyl) dimethanol 83A-2Br-I-OH Sentezi



Benzo-dibromo diasetat **83A-2Br-I** (0.23 g, 0.53 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözülerek ve reaksiyon içerisinde $\text{HCl}_{(g)}$ geçirilerek hidroliz sağlandı. Ayırma-saflaştırma işlemide Genel Metot C'ye göre yapılarak benzo-dibromo-diol **83A-2Br-I-OH** (0.155 g, 84%) koyu kahverenkli sıvı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-7'de verilmiştir.

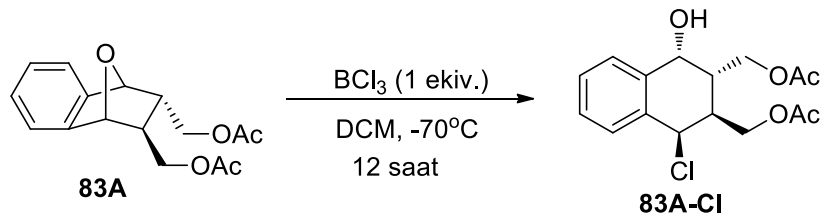
^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ ppm = 7.44-7.34 (m, 6H, H_{aromat}), 5.65 (bs, 2H, H_1 and H_4), 3.64-3.53 (m, 2H, -OH), 2.49-2.45 (m, 2H, H_2 and H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ ppm = 136.3, 131.2, 129.8, 62.5, 60.4, 40.0.

IR (KBr, cm^{-1}): 3407, 3054, 2925, 2870, 1502, 1439, 1362, 1346, 1215, 1098, 1051, 1013, 882, 814, 790, 748, 661, 630.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$: C, 41.17, H, 4.03, Found: C, 41.18, H, 4.26.

3.6.10. Benzo-okso-diasetat 83A BCl_3 (1 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-okso-diasetat **78** (0.8 g, 2.76 mmol) DCM (50 ml) içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı -70°C soğutulurak 1M BCl_3 (2.76 mL, 1 equiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı -70°C 'de 12 saat boyunca karıştırıldı ve ardından reaksiyon karışımına -70°C 'de sırasıyla NaHCO_3 ve su ilave edilerek reaksiyonhidroliz edildi. Reaksiyon karışımı ısı, oda sıcaklığına yükseltildikten sonra 45 dakika boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra Genel Metot A'a göre hidroliz ve vorkap işlemi tamamlanarak bir kalıntı elde edildi. Elde edilen kalıntı DCM ile (10 gr silika) kolonunda süzülerek benzo-monoklor-diasetat **83A-Cl** (0.65 g, %72) renksiz sıvı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-9'de verilmiştir.

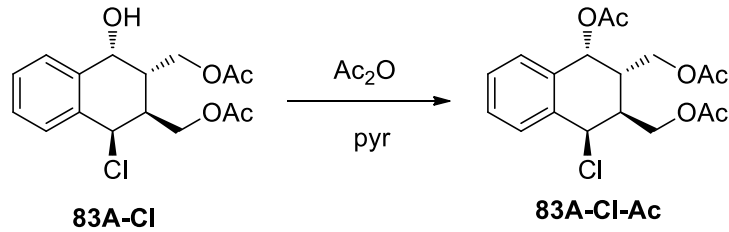
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.47 (d, 1H, H_{aromat}), 7.34 (m, 3H, H_{aromat}), 6.27 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, H_4), 5.02 (d, 1H, $J=2.9$ Hz, H_1), 4.28 (q, 1H, $J=11.2$ Hz, H_b), 3.87 (dd, 1H, $J=11.5$, 5.0 Hz, H_b), 4.28 (q, 1H, $J=10.8$ Hz, H_a), 4.03 (d, 1H, $J=10.8$ Hz, H_a), 2.78 (m, 1H, H_2), 2.48 (m, 1H, H_3), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 171.4, 170.7, 138.1, 134.1, 130.6, 129.8, 129.2, 129.0, 71.8, 68.7, 63.2, 62.7, 38.0, 33.7, 21.4, 21.2.

IR (KBr, cm^{-1}): 2987, 2971, 2941, 1733, 1491, 1466, 1387, 1366, 1231, 1084, 1042, 977, 963, 869, 847, 801, 765, 717, 701, 657, 641.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$: C, 58.81; H, 5.86; Found: C, 59.08; H, 5.99.

3.5.11. ((1R,2S,3S,4R)-1-asetoksi-4-kloro-1,2,3,4-tetra hidro naphthalen-2,3-diyl) bis (metilen) diasetat 83A-CI-Ac Sentezi



DCM (10 ml)'de çözülmüş benzo-kloro-diasetat **83A-CI** (0.12 g, 0.37 mmol) piridin (0.3 ml) ilave edilerek manyetik olarak karışan çözeltiye, DCM (5 mL) içinde çözülmüş Ac_2O (0.056 g, 0.55 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına gelerek bir gece boyunca karıştırıldı ve Genel metot B'ye göre prosedürler uygulanarak benzo-kloro-triasetat **83A-CI-Ac** (0.112 g, 83%) koyu sarı sıvı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-10'de verilmiştir.

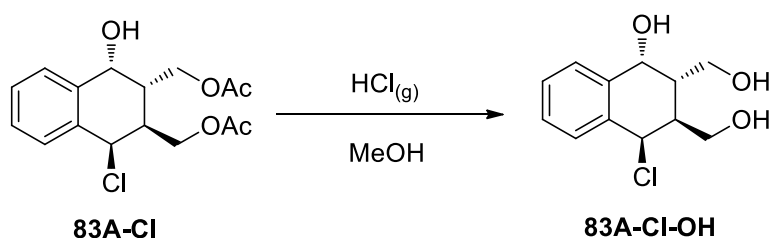
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.15 (qd, $J = 3.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.20 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.09 (s, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.53-4.30 (m, 3H), 4.10 (dd, $J = 11.3, 6.9$ Hz, 1H), 3.24 (dddd, $J = 8.3, 6.8, 4.6, 3.4$ Hz, 1H), 2.71 (dt, $J = 7.2, 3.7, 1.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.73 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ ppm = 171.23, 171.17, 169.56, 129.78, 129.55, 128.30, 127.94, 127.65, 127.59, 67.18, 62.42, 62.09, 60.71, 41.70, 34.67, 21.34, 21.16, 20.61.

IR (KBr, cm^{-1}): 2987, 2917, 1738, 1487, 1457, 1432, 1389, 1369, 1254, 1235, 1062, 1077, 1034, 959, 910, 763, 775, 715, 658, 641, 623.

Anal.Calcd for C₁₈H₂₁ClO₆: C, 58.62, H, 5.74, **Found:** C, 58.98, H, 5.76.

3.5.12. ((1R,2S,3S,4R)-1-kloro-4-hidroksi-1,2,3,4-tetra hidro nafthalen-2,3-diyl) dimetanol 83A-CI-OH Sentezi



Benzo-kloro-diasetat **83A-CI** (0.21 g, 0.64 mmol) mutlak metanol (10mL) varlığında ve içerisinde HCl_(g) geçirilerek hidroliz edildi ve Genel Metot C göre ayırma saflaştırma işlemi uygulanarak benzo-kloro-triol **83A-CI-OH** (0.128 g, 82%) koyu kahverengi vizkoz olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-11’de verilmiştir.

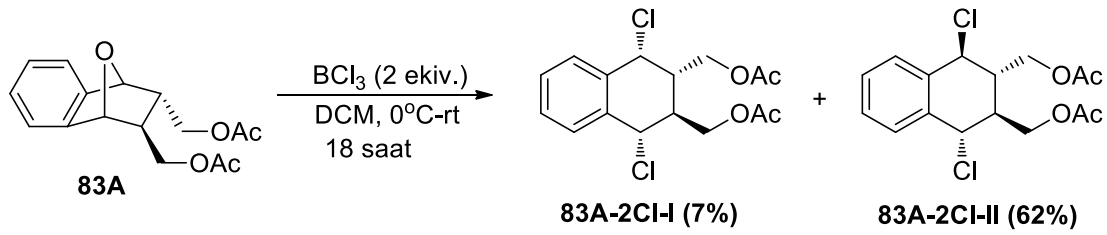
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm = 7.05 (m, *J* = 14.9, 12.8, 6.1, 4.0 Hz, 4H), 5.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.30 (p, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.02 (m, *J* = 9.3, 7.6, 5.9 Hz, 1H), 2.76 (ddt, *J* = 9.8, 7.1, 5.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ ppm = 129.91, 129.45, 127.41, 127.27, 126.13, 126.03, 72.74, 70.43, 70.25, 68.06, 46.30, 43.51.

IR (KBr, cm⁻¹): 3384, 3315, 3025, 2939, 2824, 1442, 1434, 1361, 1228, 1217, 1042, 1016, 943, 848, 758, 704, 671, 642, 621.

Anal.Calcd for C₁₂H₁₅ClO₃: C, 59.39, H, 6.23, **Found:** C, 5.76, H, 6.28.

3.6.13. Benzo-okso-diasetat 83A BCl₃ (2 ekiv.) ile okso köprüsünün açılması



Benzo-diasetat **83A** (0.5 g, 1.72 mmol) DCM (50 ml)'da çözüldü ve manyetik olarak karışan çözelti, 0°C'a soğutulurak 1M BCl₃ (3.44 mL, 2 ekiv) şırınga ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'den oda sıcaklığına gelene kadar vebu sıcaklıkta ilave 18 saat daha karıştırıldı ve sonra reaksiyon karışımına oda sıcaklığında sırasıyla NaHCO₃ ve su ilave edilerek reaksiyon hidroliz edildi. Reaksiyon karışımı ilgili Genel Metot A uygulanarak benzo-dikloro-diasetat izomerleri **83A-2Cl-I** ve **83A-2Cl-II** olarak elde edildi.

Benzo-dikloro-diasetat 83A-2Cl-I: Beyaz katı olarak (0.04 g, %7) elde edildi. Erime noktası: 152-154°C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-12'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.66 (d, 1H, H_{aromat}, J=7.6 Hz), 7.39 (m, 1H, H_{aromat}), 7.32 (m, 2H, H_{aromat}), 5.32 (d, 1H, H₄, J₄₃=2.6 Hz), 5.24 (bd, 1H, H₁, J₁₂=10.0 Hz), 4.63 (dd, 1H, H_b, J_{2b}=12.0 Hz, J_{bb'}=2.4 Hz), 4.36 (dd, 1H, H_{b'}, J_{2b'}=12.0 Hz, J_{bb'}=2.3 Hz), 4.40 (dd, 1H, H_{a'}, J_{aa'}= 11.2 Hz, J_{3a'}=5.3 Hz), 4.22 (dd, 1H, H_a, J_{aa'}=11.2, J_{3a}=8.8 Hz), 2.83-2.75 (m, 1H, H₂), 2.61-2.52 (m, 1H, H₃), 2.10 (s, 6H, 2xCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.9, 170.8, 135.8, 135.2, 130.7, 129.8, 129.6, 128.9, 63.8, 61.6, 59.6, 58.5, 41.1, 39.9, 21.1, 21.0.

IR (KBr, cm⁻¹): 3054, 2925, 2870, 1736, 1600, 1438, 1362, 1214, 1099, 1051, 1013, 882, 853, 814, 790, 748, 630.

Anal.Calcd for C₁₆H₁₈Cl₂O₄: C, 55.67; H, 5.26; **Found:** C, 55.93; H, 5.34.

Benzo-monokloro-diasetat 83A-Cl-II: Beyaz katı olarak (0.37 g, %62) elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-14'de verilmiştir.

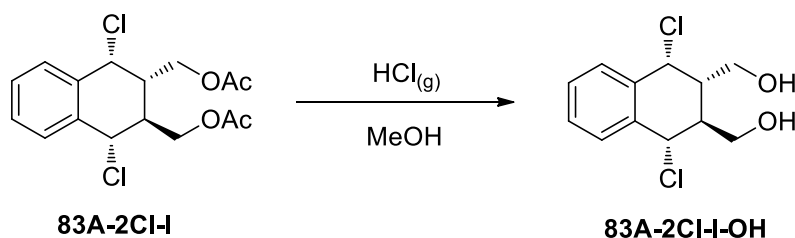
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.53 (q, 2H, H_{aromat}, AA' part of AA'BB' system), 7.30 (q, 2H, H_{aromat}, BB' part of AA'BB' system), 5.27 (m, 2H, H₁ and H₄, AA' part of AA'XX' system), 2.35 (m, 2H, H₂ or H₃, XX' part of AA'XX' system), 4.42 (dd, 2H, H_a and H_{a'}, J=11.7, 3.2 Hz), 4.13 (dd, 2H, H_b and H_{b'}, J=11.7, 3.8 Hz), 2.02 (bs, 3H), 2.01 (bs, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 170.9 (2C), 135.4 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 63.8 (2C), 58.3 (2C), 44.5 (2C), 21.0 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 2987, 2971, 2941, 1733, 1491, 1466, 1387, 1366, 1231, 1084, 1042, 977, 963, 869, 847, 801, 765, 717, 701, 657, 641.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₈Cl₂O₄: C, 55.67; H, 5.26; **Found:** C, 55.84; H, 5.42.

3.6.14. ((1R,2S,3S,4S)-1,4-dikloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,3-diyl) dimetanol 83A-2Cl-I-OH Sentezi



Benzo-dikloro-diasetat **83A-2Cl-I** (0.11 g, 0.32 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözüldü ve reaksiyon içerisinde HCl_(g) geçirilerek hidroliz sağlandı ve Genel Metot C göre ayırma-safılaştırmadan sonra benzo-dikloro-diol **83A-2Cl-I-OH** (0.065 g, 78%) sarımsı sıvı olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-13'de verilmiştir.

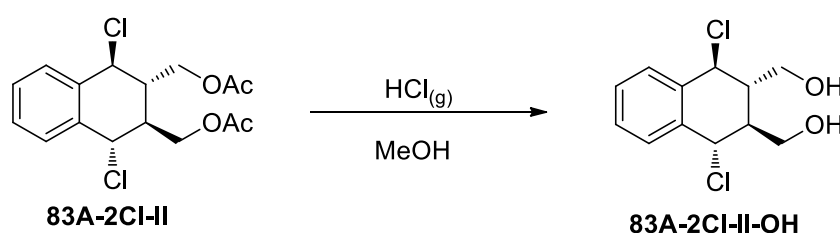
¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ ppm = 7.42 (m, 2H, AA' part of AA'BB' system), 7.35 (m, 2H, BB' part of AA'BB' system), 5.65 (bs, 2H, H₁ and H₄, AA' part of AA'XX' system), 2.47 (bd, 2H, H₂ or H₃, XX' part of AA'XX' system), 2.67-2.53 (m, 4H, H_{aa'} or H_{bb'}).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ ppm = 136.3 (2C), 131.2 (2C), 129.8 (2C), 62.5 (2C), 60.4 (2C), 40 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3295, 2970, 2814, 2801, 1425, 1361, 1308, 1248, 1155, 1034, 1009, 944, 918, 839, 747, 708, 684, 642.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$: C, 55.19, H, 5.40, **Found**: C, 55.52, H, 5.57.

3.6.15. ((1S,2S,3S,4S)-1,4-di kloro-1,2,3,4-tetra hidro nafthalen-2,3-diyl) dimetanol 83A-2Cl-II-OH Sentezi



Benzo-dikloro-diasetat **83A-2Cl-II** (0.14 g, 0.406 mmol) mutlak metanol (10mL)'da çözüldükten sonra manyetik olarak karışan çözültiden $\text{HCl}_{(g)}$ geçirilerek ve genel method C'deki işlemler uygulanarak benzo-dikloro-diol **83A-2Cl-II-OH** (0.085 g, 80%) sarımsı sıvı olarak elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-15'de verilmiştir.

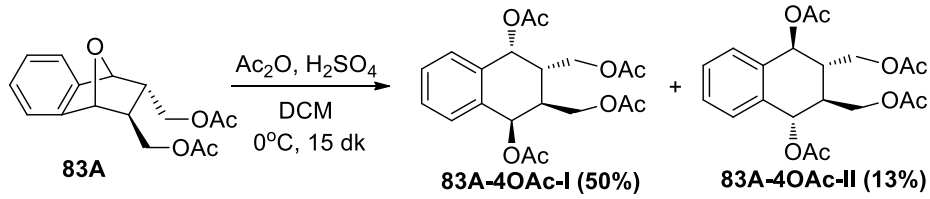
^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ ppm = 7.42 (m, 2H, AA' part of AA'BB' system), 7.35 (m, 2H, BB' part of AA'BB' system), 5.65 (bs, 2H, H_1 and H_4 , AA' part of AA'XX' system), 2.46 (m, 2H, H_2 and H_3 , XX' part of AA'XX' system), 3.55 (m, 4H, H_a , H_a' , H_b , H_b').

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ ppm = 136.3 (2C), 131.2 (2C), 129.9 (2C), 62.5 (2C), 60.4 (2C), 39.9 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3362, 3315, 3006, 2991, 2972, 1468, 1417, 1354, 1219, 1165, 1056, 1018, 944, 842, 759, 708, 682, 651.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2$: C, 55.19, H, 5.40, **Found**: C, 55.37, H, 5.74.

3.6.16. Benzo-okso-diasetat 83A Ac₂O/H₂SO₄ ile okso köprüsünün açılması



DCM (20 ml)'de çözülen benzo-okso-diasetat **83A** (0.50 g, 1.72 mmol)'ya, Ac₂O (1.95 mL, 25.63 mmol) ilave edilerek oluşan çözeltiye H₂SO₄ (0.068 g, 0.69 mmol) 0°C de damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C de 15 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra su ile seyreltilip NaHCO₃ ilave edilip oda sıcaklığına getirilerek 15 dakika karıştırıldı ve nötralize edildi. Reaksiyon karışımının ayrılması için Genel Metot C'deki yöntem uygulandı ve elde edilen kalıntı etilasetat/hegzan (1/6) ile kolondan geçirilerek (silika 4 gr) benzo-tetraasetat izomerleri izole edildi.

Benzo-tetraasetat 83A-4OAc-I: Beyaz toz katı (0.34 g, %50) olarak elde edildi. Erime Noktası: 128-130 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-16'de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.47 (q, 2H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 7.34 (q, 2H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 6.29 (bs, 2H, H₁ ve H₄), 4.19 (m, 4H, metilenik –CH₂-), 2.71 (m, 2H, H₂ ve H₃), 2.08 (s, 6H), 2.03 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.1, 170.6, 134.7, 130.0, 129.7, 68.3, 62.5, 35.9, 21.4, 21.1.

IR (KBr, cm⁻¹): 2990, 2960, 1739, 1724, 1448, 1409, 1379, 1366, 1260, 1224, 1101, 1062, 1020, 951, 941, 846, 830, 771, 650, 619.

Anal.Calcd for C₂₀H₂₄O₈: C, 61.22, H, 6.16, **Found:** C, 61.59, H, 6.44.

Benzo-tetraasetat 83A-4OAc-II: Kahverengi sıvı (0.09 g, %13) olarak elde edildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-18'de verilmiştir.

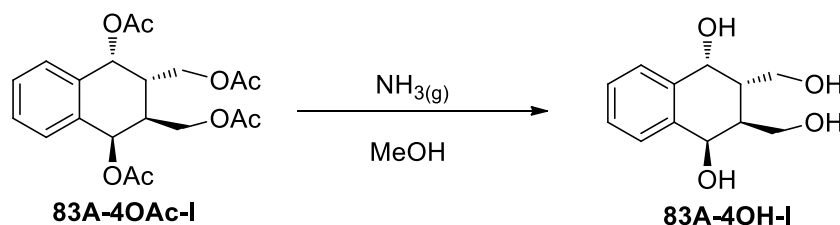
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm = 7.33 (m, 2H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 7.25 (m, 2H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 6.08 (d, 2H, J=6.1 Hz, H₁ ve H₄), 4.22 (dd, 2H, J=11.4, 4.1 Hz, H_a ve H_{a'}), 2.29 (m, 2H, H₂ ve H₃), 2.14 (s, 6H), 2.06 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ ppm = 171.1 (2C), 170.7 (2C), 134.4 (2C), 129.0 (2C), 127.6 (2C), 70.0 (2C), 63.5 (2C), 39.9 (2C), 21.4 (2C), 21.1 (2C).

IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 1732, 1491, 1456, 1433, 1367, 1217, 1121, 1019, 977, 830, 761, 687, 603.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₄O₈: C, 61.22, H, 6.16, **Found:** C, 61.43, H, 6.52.

3.6.17. (1R,2S,3S,R)-2,3-bis (hidroksimetil)-1,2,3,4-tetra hidronaftalen-1,4-diol **83A-4OH-I** Sentezi



Benzo-tetraasetat **83A-4OAc-I** (0.4 g, 1.02 mmol) mutlak metanol (20mL) içerisinde NH_{3(g)} geçirilerek hidroliz edildi. Genel Metot C'deki prosedürler uygulanarak benzo-tetrol **83A-4OH-I** (0.195 g, 85%) beyaz katı olarak elde edildi. Erime Noktası: 153-155 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-17'de verilmiştir.

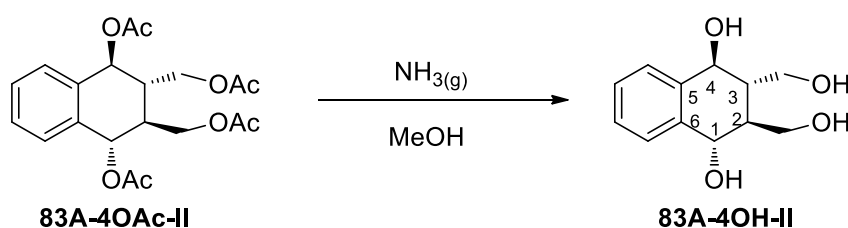
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm = 7.38-7.29 (m, 4H, H_{aromat}), 4.89 (bs, 6H, 4x-OH ve H₁, H₄), 3.87 (bs, 4H, -CH₂-), 2.45 (bs, 2H, H₂ ve H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ ppm = 138.2 (2C), 129.3 (2C), 128.1 (2C), 69.0 (2C), 62.0 (2C), 38.5 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3406, 3282, 2961, 2907, 2892, 2865, 1663, 1614, 1420, 1406, 1273, 1235, 1184, 1115, 1071, 1041, 1003, 947, 961, 912, 931, 881, 844, 785, 761, 752, 689, 622, 606.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27, H, 7.19, **Found**: C, 64.48, H, 7.24 .

3.6.18. (1S,2S,3S,4S)-2,3-bis (hidroksimetil)-1,2,3,4-tetra hidro naftalen-1,4-diol **83A-4OH-II** Sentezi



Benzo-tetraasetat **83A-4OAc-II** (0.09 g, 0.23 mmol) metanol (10mL)'da çözüldü ve manyetik olarak karışan çözelti içerisinde $\text{NH}_3(\text{g})$ geçirilerek hidroliz sağlandı. Genel Metot C'ye göre; gerekli ayırma saflaştırmadan sonra benzo-tetrol **83A-4OH-II** (0.046 g, 89%) beyaz renkli katı olarak elde edildi. Erime Noktası: 182-184 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve ilgili diğer spektrumlar Ek-D-19'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ ppm = 7.48 (m, 2H, AA'BB' sisteminin AA' kısmı), 7.27 (m, 2H, AA'BB' sisteminin BB' kısmı), 4.90 (bs, 4x-OH), 4.79 (m, 2H, H_1 ve H_4), 3.88-3.74 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.69 (m, 2H, H_2 ve H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ ppm = 138.9 (2C), 127.7 (2C), 126.6 (2C), 68.6 (2C), 61.1 (2C), 44.9 (2C).

IR (KBr, cm^{-1}): 3274, 2971, 2928, 2900, 2841, 1486, 1449, 1246, 1206, 1132, 1028, 1053, 1003, 949, 773, 722, 676, 642, 608.

Anal.Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 64.27, H, 7.19, **Found**: C, 64.62, H, 7.50 .

3.7. E Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışmaları

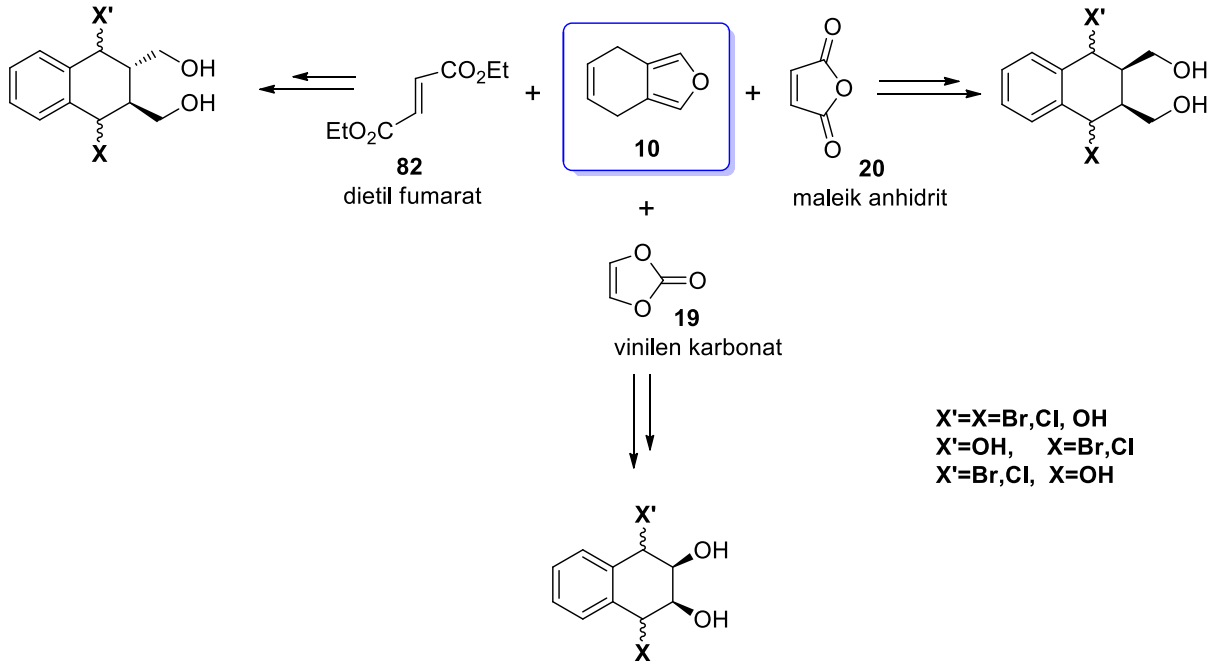
3.7.1 Sentezlenmesi Gerçekleştirilen Moleküllerin Aktivite Ölçümleri İçin Yöntemler

α - Glikozidaz aktivitesinin ölçülmesi için yöntem (α -glikozidaz, β -glikozidaz aynı yöntemle uygulanır): α -Glikozidaz enzimi, paranitrofenil α - D- glikopiranozid (PNPG), fosfat tamponu pH 6.8 ve 100 mM sodyum karbonat, 0.85 mM PNPG, fosfat tamponu pH 6.8, çeşitli konsantrasyonlarda inhibitör maddeler (0.01-200 μ M) içeren reaksiyon karışımı 37°C'de 5 dakika inkübe edilir ve 0.075 ünite enzim eklenerek 37°C'de yarım saat inkübe edilir ve reaksiyon 2 mL 100 mM sodyum karbonat eklenerek durdurulur ve 400 nm'de açığa çıkan paranitrofenol absorbansı ölçülür. Kontrol olarak ise içinde inhibitör madde bulunmayan karışım hazırlanır bunun 400 nm'deki absorbansı ölçülür ve sentezlenen bileşiklerin α -glikozidaz enzim inhibisyon yüzdesi hesaplanır (KIM, 2004; SCOTT, 2000; HOLLONDER, 1997).

α -Amilaz aktivitesinin ölçülmesi için yöntem: α amilaz enzimi, %0.5 nişasta çözeltisi, fosfat tamponu, DNS (%1 3,5 dinitro salisilik asit, %12 sodyumpotasyum tartarat (0.4 M sodyum hidroksit içinde hazırlanır), çeşitli konsantrasyonlarda inhibitör maddeler. İnhibitör içermeyen reaksiyon karışımı kontrol olarak hazırlanır. 37°C'de 5 dakika inkübe edilir 2 mL DNS reaktifi eklenerek reaksiyon durdurulur ve reaksiyon karışımı 15 dakika 100°C'de ısıtılır ve 10 mL'ye destile su ile seyreltilir ve 540 nm' de absorbans ölçülerek α amilaz inhibisyon yüzdesi hesaplanır (KIM, 2004; SCOTT, 2000; HOLLONDER, 1997; BARAN 2012; BARAN 2009).

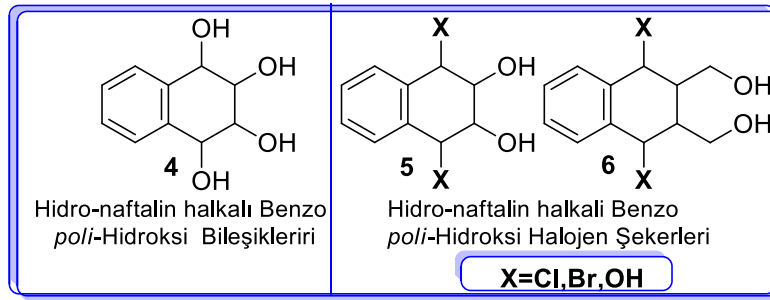
BÖLÜM 4. BULGULAR VE TARTIŞMA/SONUÇ

Bu çalışmada *cis*-hidroftalik anhidritten **7** çıkılarak dört basamak sonucunda yüksek verimle elde edilebilen ekzosiklik dien **8**, singlet oksijen reaksiyonuyla endoperoksit **9** elde edildi. Bu bileşikteki singlet oksijen bağlarının kolaylıkla indirgenmesi ile elde edilen dihidroizobenzofuran **10** sentezlenmesi sağlandı. **10** yapısındaki benzofuran halkasındaki doymamış hidrokarbonların çeşitli dienofillerle (vinilen karbonat **19**, maleik anhidrit **20** ve dietil fumarat **82**) diels alder katılma tepkimeleri gerçekleştirilerek dihidrobenzooksonorbornen türevleri **11**, **12**, **16**, **83** sentezleri başarıyla elde edildi.



Şekil 4.1. Dihidroizobenzofuran **10** ve dienofil **19**, **20**, **82** katılması birlikte oluşan çeşitli benzohalokonduritollerin bileşik yapıları

Bu türevlerdeki halka aromatlştırıldı ve oksijen köprüsü seçimli olarak diole ve halohidrin türevlerine dönüştürülmesi sağlanarak aromatik poli-hidroksi bileşikleri **4**, aromatik poli-hidroksihalojen **5**, ve bunların pseudo şekerleri **6** stereoselektif olarak sentezlendi (Şekil 1 ve Şekil 2) Ayrıca diğer birçok karbon şekerlerinin sentezlerini gerçekleştirilebilecek önemli ara ürünler sentezlendi. Bu moleküllerin seçimli, etkin, kısa yoldan sentezleri gerçekleştirildikten sonra bunların glikozidazlara ve amilaza karşı biyolojik aktiviteleri test edildi.



Şekil 4.2. Proje sonucunda elde edilen çeşitli benzohalokonduritollerin bileşik yapıları

Proje aşağıdaki kısımlara ayrılarak daha anlaşılır olacağı düşünülmüştür.

I. BÖLÜM

A Kısım: 4,7-Dihidroizobenzofuran **10** ve Vinilen Karbonat **19** Sentezi

B Kısım: Vinilen Karbonat Katılması

B Kısım-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran **10** ve Vinilen karbonat **19**'ın Siklokatılması

B Kısım-2: Vinilen Karbonat Katılması-Endo

B Kısım-3: Vinilen Karbonat Katılma-Ekzo

II. BÖLÜM

C Kısım: Maleik Anhidrit ve 4,7-Dihidroizobenzofuran Katılması

B PLANI

D Kısım: Dietil Fumarat ve 4,7-Dihidroizobenzofuran Katılması

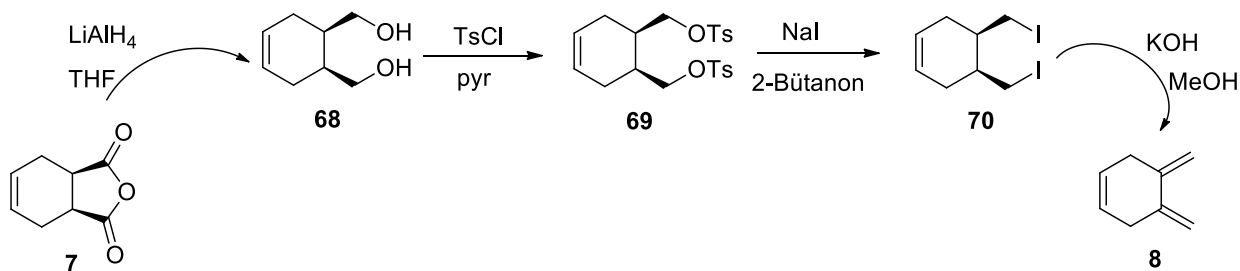
III. BÖLÜM

E Kısım: Biyolojik Aktivite Çalışması

I. BÖLÜM

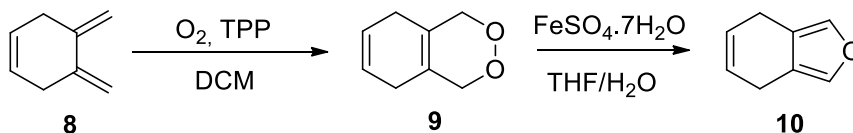
4.1. A Kısmı: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen Karbonat 19 Sentezi Bulgu ve Sonuçları

Ticari olarak elde edemediğimiz ekzosiklik dien **8**, cis-hidroftalik anhidrit **7**, LiAlH₄ ile THF içerisinde düşük sıcaklıkta indirgenmesi gerçekleştirilerek sikloheks-4-ene-1,2-dimethanol **68** elde edildi. Diol gruplarının tosillenmesiyle korunarak ve bu tosil gruplarının iyot grupları ile yer değiştirilmesi sağlanarak diiyot **70** sentezlendi. Ekzosiklik dien **8**'in sentezi için **70** nolu molekül, Zn/Cu varlığında elimine edilmesi düşünüldü ancak bu reaksiyonunda yüksek verimle gerçekleşmediği görülerek alternatif olarak diiyot **70** methanol içerisinde KOH ile refluks edildi. Kullanılan bu yöntemlerle projemizde anahtar bileşik olan ekzosiklik dien **8** yüksek verimle elde edildi (Şekil 3). Böylece hidroftalik anhidrit **7**'den çıkılarak diğer kademelerde de uygun reaksiyonlar ve reaktifler sağlanarak en yüksek verim elde edilmesi sağlandı.



Şekil 4.3. cis-hidroftalicanhidritten ekzosiklik dien **8** eldesi

Ekzosik dien **8** singlet oksijen reaksiyonu ile endo peroksit **9** ve akabinde FeSO₄·7H₂O kullanılarak benzofuran halkasına indirgenmesi sağlanarak diels ailder katılmalarında anahtar bileşimi olan dihidroizobenzofuran **10**'a dönüştürülmesi sağlandı (Şekil 4).



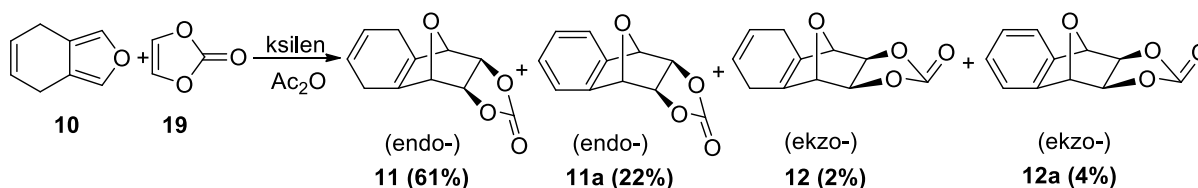
Şekil 4.4. Dihidroizobenzofuran **10** bileşiğinin sentezi

projenin anahtar bileşiği **10** uygun reaktif, kısa süre ve düşük maliyetlerle elde edildi. EK-A-6'daki ^1H NMR spektrumunda bileşiğin **10** yapısındaki benzofuran halkasındaki hidrojenin 7.25 ppm de rezonans olması, aromatik halkadaki çift bağdaki protona ait olduğu ve siklohegzen halkasındaki çift bağa bağlı protonun 5.87 ppm de singletolarak rezonans olması yine ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 118-138 ppm aralığında 3 adet pikin olması molekül yapısında üç adet karbon pikinin olması simetrik yapıyı doğrulamaktadır. Projenin anahtar bileşiği sentezlendikten sonra bu dienin **10** çeşitli dienofillerle (vinilen karbonat **19**, maleik anhidrit **20** ve dietil fumarat **82**) Diels-Alder katılma tepkimeleriyle başlanarak sonuç ürünlerimiz benzokonduritol ve benzohalokonduritol türevleri elde edilebilmesine olanak sağlamış oldu.

4.2. B Kısım: Vinilen Karbonat Katılması Bulgu ve Sonuçları

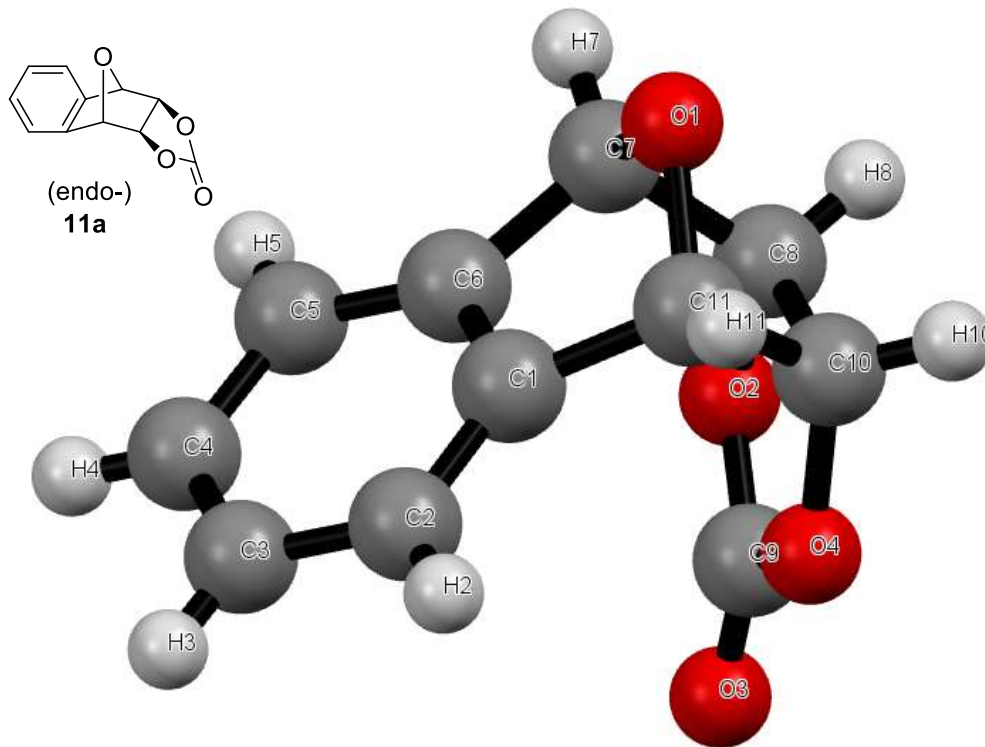
4.2.1. B Kısım-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran **10** ve Vinilen karbonat **19**'ün Siklokatılması Bulgu ve Sonuçları

Projenin tasarlanma aşamasında dihidroizobenzofuran **10** ve vinilen karbonat **19** katılmasında endo-siklokatılma **11** ve ekzo-siklokatılma **12** stereoisomerlerin oluşacağı düşünülmüştür. Ancak yapılan denemelerde endo-okso siklokatılma **11** ve onun aromatu olan benzo-endo-okso siklokatılma **11a** ile ekzo-okso siklokatılma **12** ve onun aromatu olan benzo-ekzo-okso siklokatılma **12a**'nın oluştuğu tespit edildi (Şekil 4). Bu da bize reaksiyonun oluşumu esnasında endo-, ekzo siklokatılma ürünlerinin bir kısmının ilgili moleküllerin aromatlara (**11a**, **12a**) dönüştüğü yapılan analizler sonucu tespit edildi. Reaksiyon sonucu oluşan ürünler kolon kromatografisi ile ayrıştırılarak endo- ve ekzo- kısımları ayrıştırıldı. Ana ürün olarak %61 verimle endo-okso **11**, %22 verimle benzo-endo-okso **11a**, %2 verimle ekzo-okso **12** ve %4 verimle benzo-ekzo-okso **12a** elde edilmiştir. Ancak izomerlerin sürekli olarak aromatları ile dönüşüm halinde olduğundan ilgili dienler (**11** ve **12**) DDQ ile kantitatif yakın verimle **11a** ve **12a**'ya dönüştürüldü. **11a** ve **12a** nolu moleküller sonuç moleküllerin elde edilmesinde kilit rol oynayan bileşiklerdir.



Şekil 4.5. Dihidroizobenzofuran **10** ve vinilen karbonat **19** katılması ile oluşan ürünler

Elde edilen siklokatılma ürünlerinden **11a** ana ürün oluşması bakımından kilit roldeki bileşiktir. Bu bakımdan yapısının daha iyi ve kesin olarak aydınlatılması amacıyla bileşik gerekli purifikasyon işlemleri ardından etilasetat'ta kristallendirildi. Yapılan X-ray analizleri sonucunda NMR ölçümleri ve element analiz sonuçlarıyla ürünün endo konumunda olduğu kesinleşti (Şekil 5.). Böylelikle yapının kesin olarak stereokimyası ve yapısı aydınlatılmış oldu. Sonuç olarak siklokatılma reaksiyonu ile birlikte oluşan ana ürünün ileriki kademelerde farklı reaktifler eşliğinde kırılması ile oluşacak benzokonduritol ve benzohalokonduritoller için ipucu vererek değer kazandı. X-ray analizi sonucunda vinilen karbonat **19** dihidroizobenzofuran **10**'a katılmasında oluşan ürün **11a** yapısındaki O-2 ve O-4 numaralı oksijen molekülleri –y düzleminde olması katılmanın endo ortaya kaymaktadır.

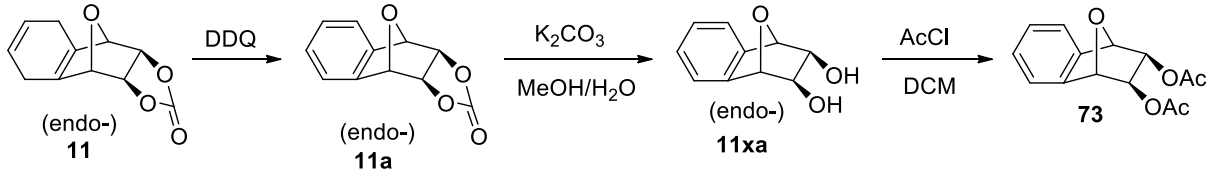


Şekil 4.6. Benzo-endo-okso siklokatılma **11a** bileşiğinin ORTEP diyagramı

4.2.2. B Kısmı-2: Vinilen Karbonat Katılması-Endo Bulgu ve Sonuçları

Vinilen karbonat katılmasıyla ana ürün olarak oluşan ürün endo **11** aromata dönüştürülerek **11a** elde edildi. Böylece çeşitli benzokonduritol ve benzohalokonduritollerin sentezi için önemli bir molekül başarıyla gerçekleştirildi. Oluşan endo siklokatılma **11a**'nin yapısındaki karbonat grubu K_2CO_3 ile hidrolizi edilerek diol **11xa** ve ardından asetatlendirilerek benzo-

endo-disaetat **73** elde edilmiştir (Şekil 5). Moleküllerin **11a** ve/veya **11xa** ileriki kademelerde okso köprüsünün açılması esnasında işi kolaylaştırmak veya çözünürlük artışının sağlanmasını kolaylaştırmak amacıyla molekül yapılarındaki karbonat grupları hidroliz edilerek asetatlanmıştır. Böylece banzohalokonduritol türevleri sentezlenmesi amaçlandığından oluşacak benzo-halo ürünlerin organik çözücülerde çözünürlükleri de sağlanmış oldu.



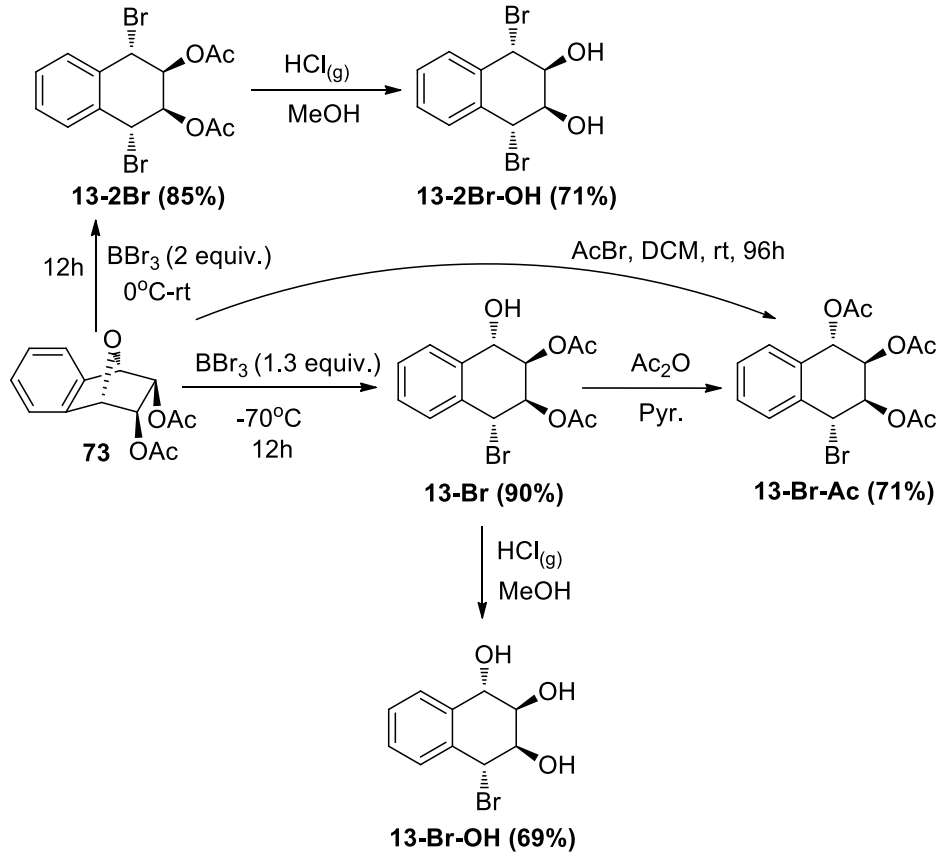
Şekil 4.7. Endo-okso **11**'den çıkılarak endo-okso diasetat **73** sentezi

Projede tasarlanan benzo-halojenokonduritol türevlerini sentezlemek amacıyla okso köprüsünün açılması çalışmaları gerçekleştirildi. Bunun için projede sunulan reaktifler (BBr_3 , BCl_3 , Ac_2O/H^+) kullanılarak okso köprüsünün kırılması ile benzokonduritol ve benzohalojenokonduritol türevlerinin sentezlenmesi, kurgulandığı gibi en uygun koşullarda ve yüksek verimle gerçekleştirildi. Reaksiyonun yürütmesinde ısısının önemli bir rolü vardır. Aşağıda değişik ısıl şartlarda reaksiyonlar yapıldı ve maksimum verimle hedef ürünlerin sentezine ulaşıldı.

1. Oda sıcaklığında;
2. $0^\circ C$ 'den oda sıcaklığına getirilerek;
3. $-70^\circ C$ 'den oda sıcaklığına getirilerek ;
4. $-70^\circ C$ 'de

Benzo-endo-disaetat **73**, BBr_3 (1.3 ekiv) ile $-70^\circ C$ 'de 12 saat boyunca muamele edilerek yapısındaki okso köprüsü kolaylıkla kırılması sağlandı. Böylelikle elde edilen bileşiğin NMR spektrumlarında dört elektronegatif atoma bağlı dört protona tekabül eden piklerin olması, ve ^{13}C spektrumunda 170 pmm civarında iki adet spesifik karbonil pikinin varlığı benzo-bromo diasetat **13-Br**'ün elde edildiğini göstermektedir (Şekil 5). Ardından elde edilen **13-Br** ürünün yapısını karakterize etmek amacıyla hidroksil grubu $0^\circ C$ 'de piridin, Ac_2O varlığında asetatlanması ile asetat formuna dönüştürüldü. Oluşması beklenen triasetat **13-Br-Ac**'nin 1H NMR spektrumunda 2 pmm civarında üç asetat piki ve ^{13}C spektrumunda 20 ppm civarında üç metil pikinin olması molekül yapısının benzo bromo triasetat **13-Br-Ac** olarak

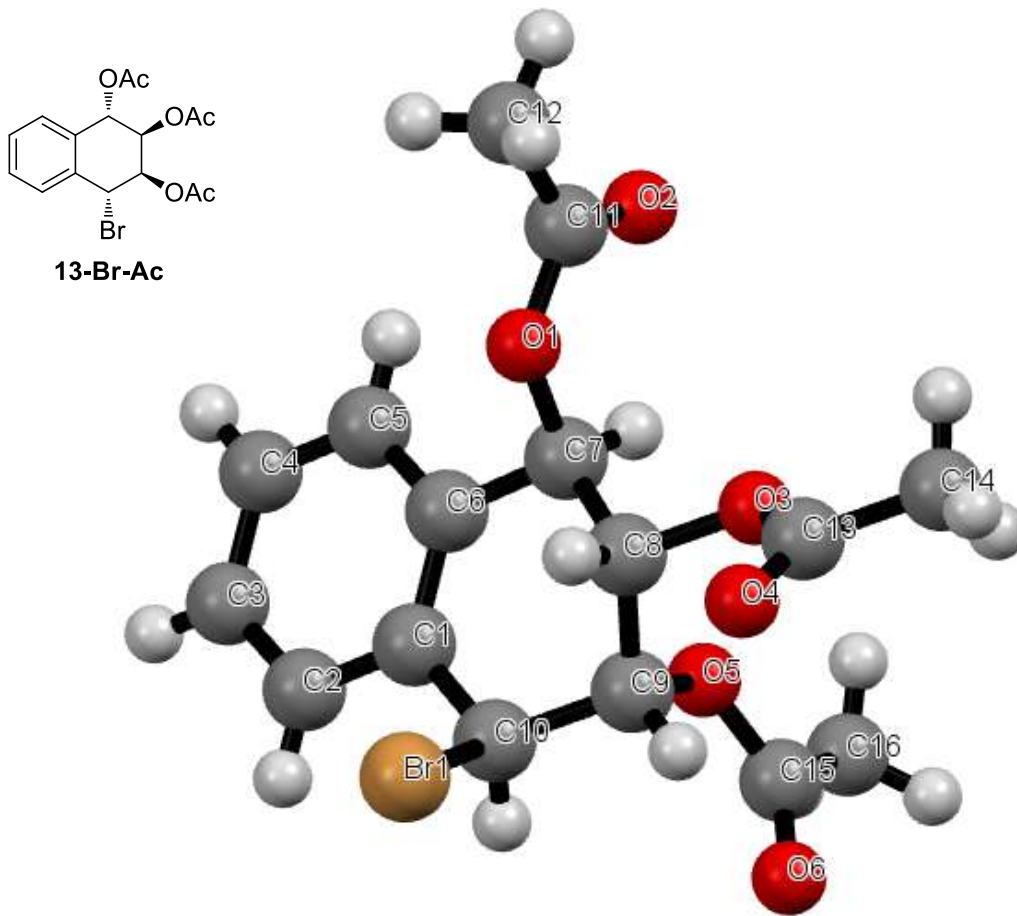
doğrulamaktadır (Şekil 5). Ayrıca **13-Br** metanol'da çözülüp içerisinde $\text{HCl}_{(g)}$ geçirilerek yapısındaki asetat grupları uzaklaştırılması ile hedef bileşik olan benzo-bromo-triol **13-Br-OH**'in sentezi gerçekleştirildi.



Şekil 4.8. Benzo-endo-diasetat **73**'ün BBr_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Bileşik **73** 0°C 'de BBr_3 (2.2 ekiv) ile muamele edilip oda sıcaklığında 12 saat boyunca reaksiyon devam ettirildiğinde gerekli purifike işlemleri yapıldıktan sonra tek ürün olarak benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** %85 verimle elde edildi. NMR spektrumları incelendiğinde ^1H -NMR spektrumlarında 20 ppm civarında bir asetat pikinin olması, 5-6 ppm aralığında iki adet dublet piklerinin sikloheksan halkasına bağlı $-\text{Br}$ ve $-\text{OAc}$ gruplarına bağlı hidrojenleri ve ^{13}C spektrumunda asetat grubundaki bir karbonil pikinin 169.85 ppm de gözlenmesi, aromatik halkadaki karbonların 129-134 ppm de üç adet sinyal vermesi benzo-endo-diasetat **13-2Br** ürünün simetrik yapısını göstermektedir. Elde edilen simetrik dibrom ürünün bazik hidrolizi ile benzo-dibromo-diol **13-2Br-OH** yeni bir benzohalokonduritol türevi oluştu.

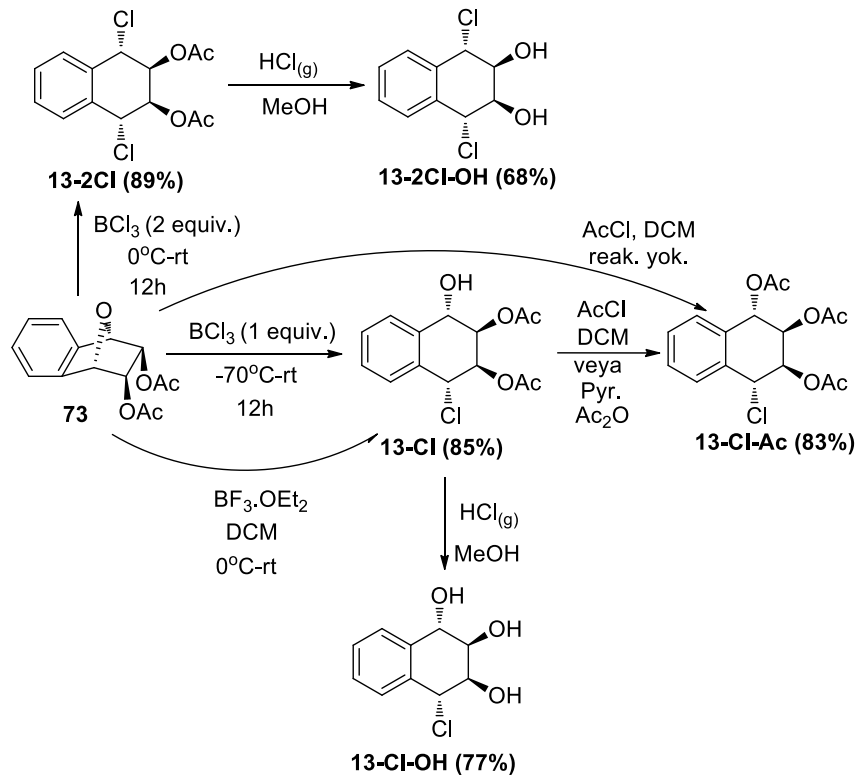
Benzo-endo-disaetat **73** BBr_3 ile açılması sonucu oluşan ürünlerin yapısının daha kesin olarak ortaya koyulması amacıyla Önce yapıdaki serbest OH grubu asetatlandı. Öylece meydana gelen triasetat **13-Br-Ac**, hem asetat formu ile kolay asetatlandı hemde yapıdaki meydana gelebilecek yan reaksiyonlar bakımından önlenmiş oldu. Düşük ihtimalde olsa yapı hakkındaki şüphelerin giderilmesi amacıyla molekülün X-ray analizinin alınması düşünüldü. **13-Br-Ac** gerekli purifikasyon ve kristallendirme ile alınan ölçüm sonucu yapının konfigürasyonu ve stereokimyası da netlik kazanmış oldu(Şekil 8).



Şekil 4.9. Benzo-bromo-triasetat **13-Br-Ac** bileşiğinin ORTEP diyagramı

Benzo-endo-disaetat **73**, BCl_3 (1 ekiv) ile $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de muamele edilip oda sıcaklığına gelinceye kadar 12 saat boyunca karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyondan sonra gerekli purifikasyon işlemlerinin ardından alınan NMR ölçümleri ile okso köprüsünün kırıldığı ve ^1H NMR spektrumunda 5-6 ppm civarında elektronegatif atomlara bağlı dört protona tekabül eden piklerin olması, ve yine ^{13}C spektrumunda 170 pmm civarında iki adet spesifik karbonil pikinin

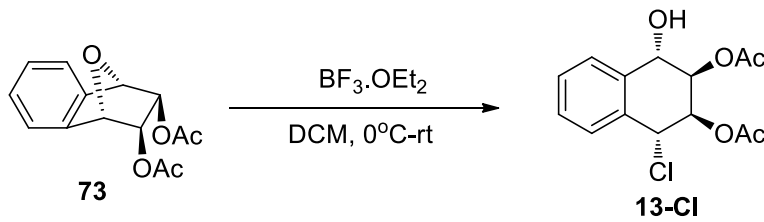
varlığı benzo-kloro diasetat **13-Cl**'ün elde edildiğini göstermektedir (Şekil 9). Ardından elde edilen **13-Cl** ürünü 0°C'de piridin, Ac₂O varlığında asetatlanması sonucunda ¹H NMR spektrumunda 2 ppm civarında üç asetat piki ve ¹³C spektrumunda 20 ppm civarında üç metil pikinin olması okso köprüsünün BCl₃ ile açılmış sonra asetatlanarak benzo-kloro-triasetat **13-Cl-Ac** oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 9). **13-Cl** metanol ile çözülüp içerisinde 2-5 dakika boyunca HCl(g) geçirilerek benzo-kloro-triol **13-Cl-OH** hidrolizi gerçekleştirildi.



Şekil 4.10. Benzo-endo-diasetat **73**'ün BCl₃ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Bileşik **73** 0 °C'de BCl₃ (2 ekiv) ile muamele edilip oda sıcaklığına gelinceye kadar 12 saat boyunca reaksiyon devam ettirildiğinde ve gerekli purifikasyon işlemleri yapıldıktan sonra tek ürün olarak benzo-dikloro-diasetat **13-2Cl** %89 verimle elde edildi. NMR spektrumları incelendiğinde ¹H-NMR spektrumunda 20 ppm civarında bir asetat pikinin olması, 5-6 ppm aralığında iki adet dublet piklerinin sikloheksan halkasına bağlı -Cl ve -OAc gruplarına bağlı hidrojenleri ve ¹³C spektrumunda 50-80 ppm aralığında iki adet pikinin gözlenmesi benzo-endo-diasetat **13-2Cl**'in simetrik yapısını göstermektedir. Elde edilen simetrik diklor ürünün hidrolizi ile benzo-diklor-diol **13-2Cl-OH** katı olarak elde edildi. ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 2 ppm civarında asetat pikinin olmadığı ve ¹³C spektrumunda asetat grubu piklerine karşılaşılmaması elde edilen bileşiği destekler niteliktedir.

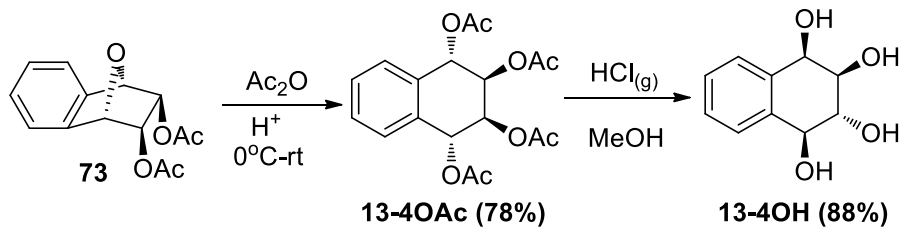
Proje çalışmasında yapılması gerekli olan florokonduritollerin sentezi, tasarlandığı gibi yürümedi. DCM içinde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile okso köprülerinin açılması esnasında klorokonduritollerin sentezlendiği tespit edildi. Örnek olarak Benzo-endo-diasetat **73** DCM çözücü içerisinde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile muamele edilmesinde tek ürün olarak **13-2Cl** elde edildi (Şekil 10). Bunun sebebi BF_3 'ün DCM'den kloru kopararak BCl_3 gibi davranmasıdır. Bunun için maddeyi soğukta çözebilen değişik çözücüler kullanıldı. Fakat istenen molekül elde edilemedi. Örneğin, maddeyi soğukta çözebilen ve DCM'ye yakın bir çözücü olan vinilen tetraklor solvent olarak denendi, reaksiyon sonucunda farklı ürünler elde edildi.



Şekil 4.11. Benzo-endo-diasetat **73**'ün $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

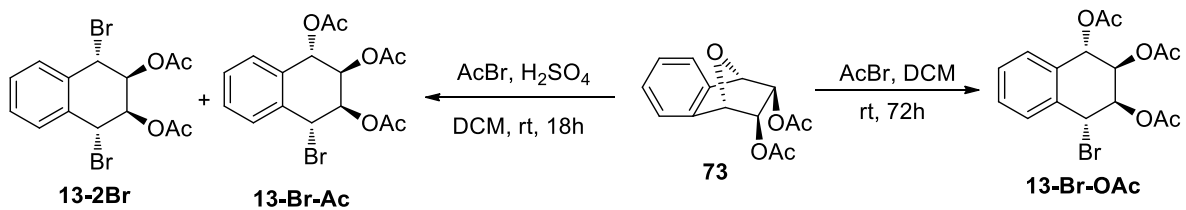
Bu nedenle A Planında yapılması tasarlanıp da yapılamayan kısımlar ve benzokonduritoll/benzoflorokonduritoll kısmı için alternatif B Planında sunulan **81**'in fumarat **82**'ye katılması ve bundan türeyen süstitüe benzo- ve benzohalokonduritollerin sentezi hedeflenerek ilgili bileşikler elde edildi (B PLANI-D kısmı).

Not: benzofuran **10** ve maleikanhidrit **20**'in siklokatılmasında sadece ekzokatılma ürünü oluştu, endo-siklo katılma için çok yöntem denendi isede hiçbir başarı elde edilemedi. Bütün yaptığımız katıma reaksiyonları neticesinde ekzo katılma ile sonuçlandı. Bu nedenle B Planı devreye sokuldu.



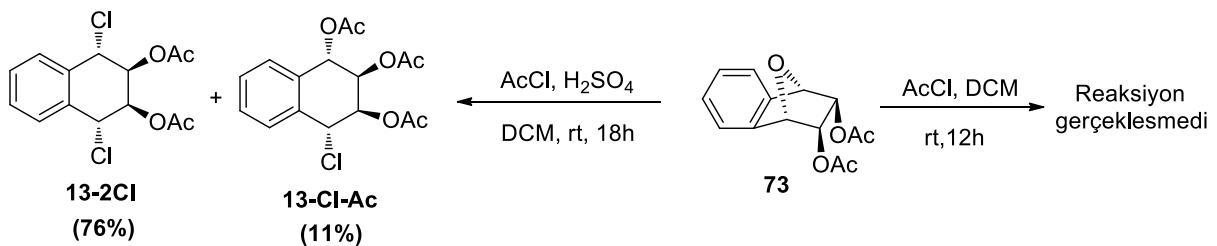
Şekil 4.12. Benzo-endo-diasetat **73**'ün $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Literatürde bu yöntemle ilk defa benzo-konduritol türevi elde etmek amacıyla bileşik **73** yapısındaki Ac_2O varlığında ortam asitlendirilerek okso köprüsünün amaçlanması hedeflendi. Yapılan deneysel çalışmalarda oda sıcaklığında yapılan deney sonucunda benzo-tetraasetat **13-4OAc** tek ürün olarak meydana geldiği tespit edildi. Ardından yapılan asetat gruplarının uzaklaştırılmasıyla yeni bir yöntemle benzokonduritol türevi **13-4OH**'in sentezi gerçekleştirildi. Böylece benzo-endo-diasetat **73**'ün okso köprüsünün BBr_3/BCl_3 (1-2.2 ekiv.) reaktifleri ile açılmasıyla mono ve di-bromo/kloro halokonduritol türevleri sentezleri elde edilmiş olundu. Asidik ortam kullanılarak veya kullanılmadan $AcBr$ ve $AcCl$ ile benzo-/benzohalokonduritollerin elde edilmesi hedeflendi. Bu amaçla bileşik **73** sadece DCM içerisinde ortamın asitlendirilmeksizin oda sıcaklığında 72 saat boyunca $AcBr$ (1.5 ekiv.) ile muamele edilmesiyle tek ürün olarak benzo bromo triasetat **13-Br-Ac** %84 verimle elde edildi.



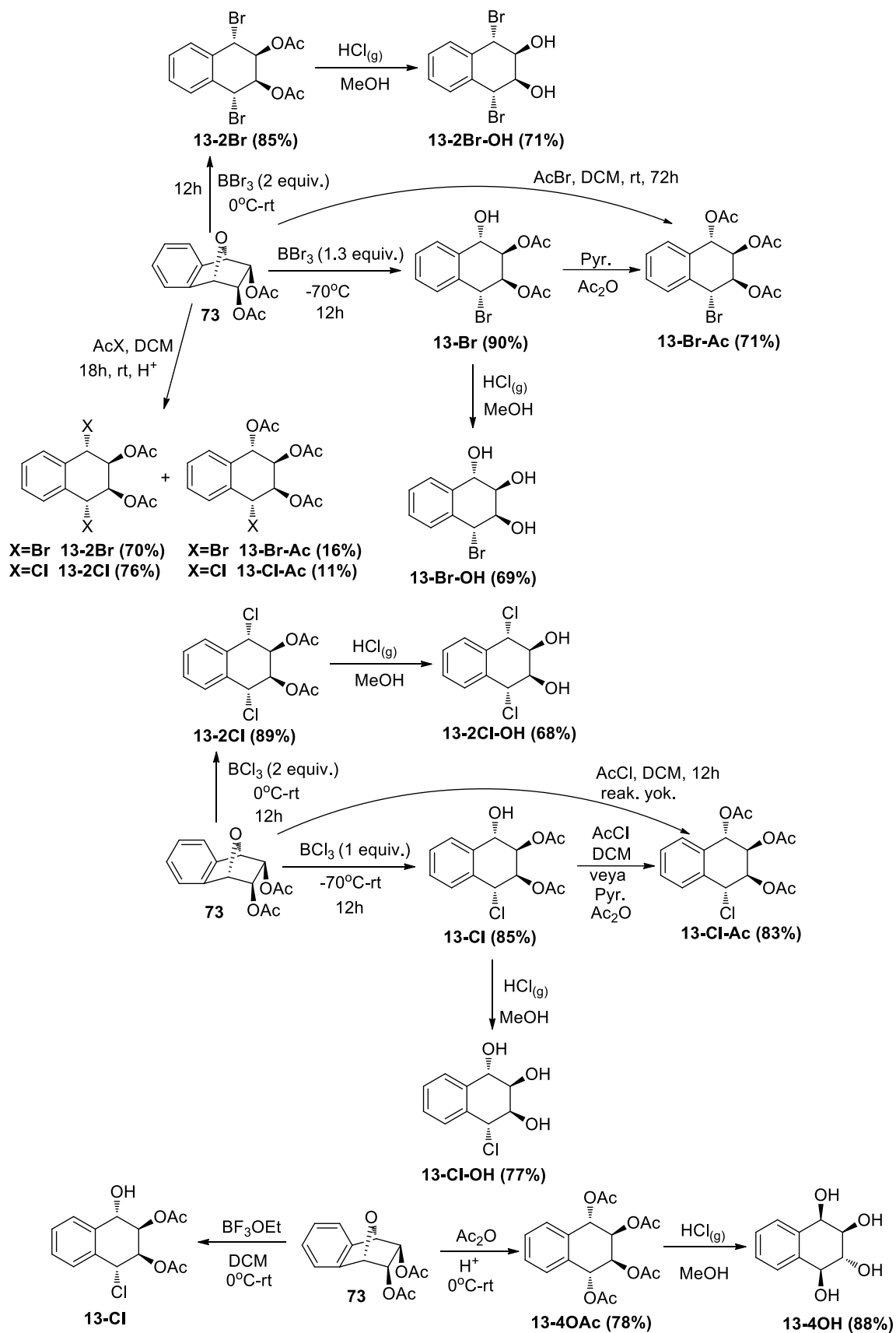
Şekil 4.13. Benzo-endo-diasetat **73**'ün $AcBr/H_2SO_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Aynı molekül (Bileşik **73**), oda sıcaklığında DCM'de çözünerek ve ortam asitlendirilerek 18 saat boyunca $AcBr$ (10 ekiv.) ile muamele edilmesiyle benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** (70%) ve benzo-bromo-triasetatlar **13-Br-Ac** (16%) elde edildi.



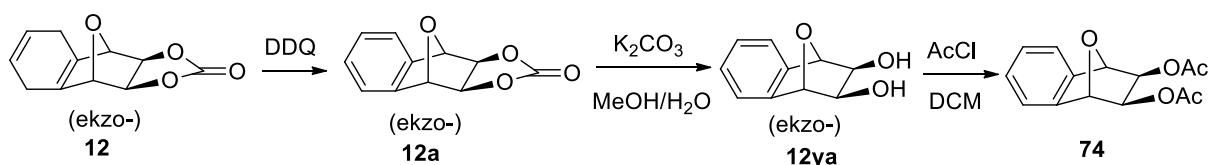
Şekil 4.14. Benzo-endo-diasetat **73**'ün $AcCl/H_2SO_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

73 Nolu bileşik sadece DCM'de ortamın asitlendirilmeksizin oda sıcaklığında 12 saat boyunca $AcCl$ (1.5 ekiv.) ile muamele edilmesinde hiçbir reaksiyonun gözlenmediği çıkış bileşiğinin değişmeksizin ortamda kaldığı gözlemlendi. Aynı reaksiyon $AcCl$ tekrar kullanılarak ve ortama asit ilave edilerek reaksiyon 18 saat boyunca karıştırıldığında benzo-dikloro-diasetat **13-2Cl** (76%) ve benzo-kloro-triasetatlar **13-Cl-Ac** (11%) elde edildi.

Şekil 4.15. Benzo-endo-diasetat **73** okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması

4.2.3. B Kısım-3: Vinilen Karbonat Katılması-Ekzo Bulgu ve Sonuçları

Dihidroizobenzofuran **10** ve vinilen karbonat **19** katılmasında yan ürün olarak oluşan ekzo-okso **12** ve benzo-ekzo-okso **12a** ürünleri sürekli siklokatalıma yapılarak miktar bakımından çoğaltıldı. Ürün **12** kolaylıkla DDQ ile halkanın aromatlştırılması sağlanarak **12a**'ye dönüştürüldü. Böylelikle yan ürün olan ekzo yapısının da okso köprülerinin çok yönlü açılması sağlanarak hedeflenen farklı yapıda benzokonduritol ve benzohalokonduritol türevlerinin elde edilmesi hedeflendiğinden zenginleştirme ile sürekli siklo-katılma ürünleri artırılarak ve aromatlştırılarak **12a**'nın çoğaltılması sağlandı (Şekil 13). **12a**'nin yapısındaki karbonat grubu K_2CO_3 ile hidrolizi edilerek diol **12ya** ve ardından asetatlandırılarak bileşiğin organik çözücülerde kolaylıkla çözünmesi amacıyla benzo-ekzo-diasetat **74** sentezi gerçekleştirildi.

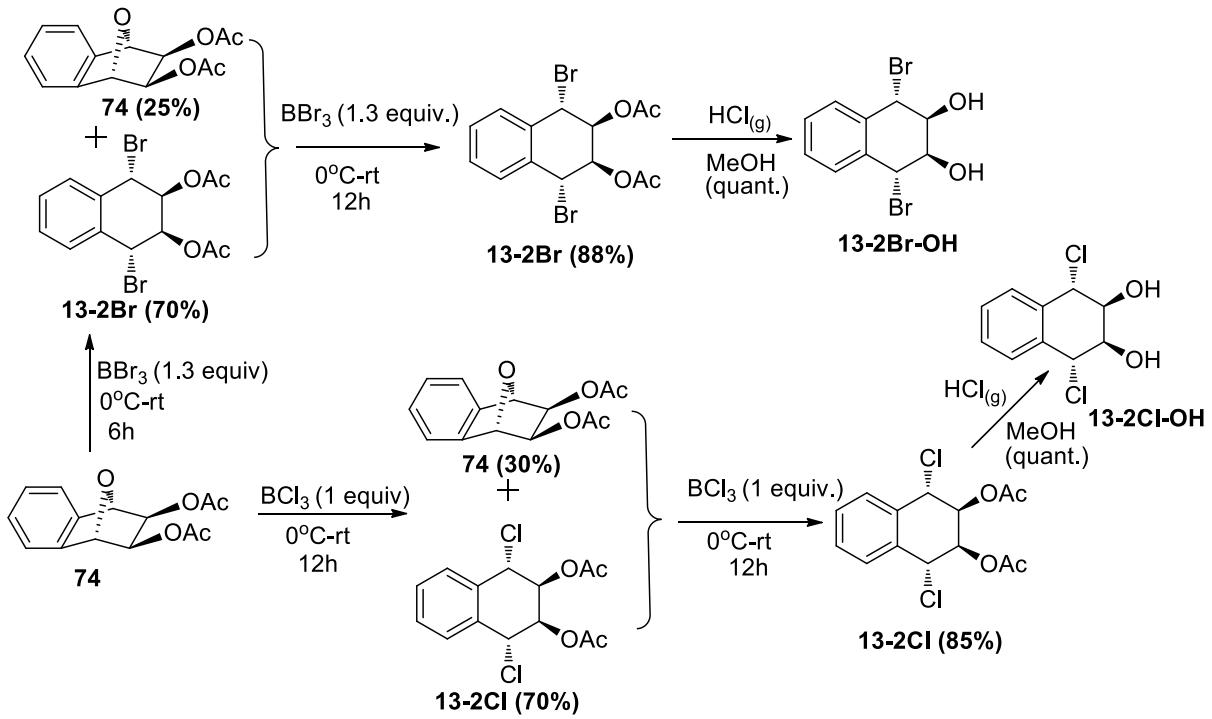


Şekil 4.16. Benzo-ekzo-okso **12**'den çıkılarak ekzo-okso diasetat **74** sentezi

Benzo-ekzo-diasetat **74** bileşiği $-70\text{ }^\circ\text{C}$ de BBr_3/BCl_3 reaktifleri ile muamele edilerek yapısındaki okso köprüsü kırılması sağlanması hedeflenmesine rağmen yapılan deneme reaksiyonlarında molekülün termodinamik olarak kararlı olması nedeni ile okso köprüsünün açılmasını bu sıcaklıkta (-70°C) sağlanamamıştır. 0°C de yapılan deneme reaksiyonlarında 6 saat boyunca dibromo/dikloro-diasetat ve çıkış bileşik **74** ürün karışımı elde edildiği gözlemlendi. Tekrar reaksiyon karışımına BBr_3/BCl_3 (1ekiv) 0°C 'ta ilave edilerek ve oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırılması ile tek ürün olarak dibromo/dikloro-diasetatların oluştuğu tespit edildi (Şekil 16).

Bileşik **74** 0°C DCM içerisinde BBr_3 (1.3 ekiv) ile 6 saat boyunca karıştırılmasıyla benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** %70 ve çıkış bileşik **74** %25 verimle olmak üzere ürün karışımı elde edildiği gözlemlendi. Tekrar reaksiyon karışımına BBr_3 (1.3 ekiv) 0°C 'ta ilave edilerek ve oda sıcaklığında 12 saat daha devam ettirilmesiyle tek ürün **13-2Br** %88 verimle oluştuğu gözlemlenmiştir (Şekil 16). Simetrik yapıda olan **13-2Br** ^{13}C -NMR spektrumunda toplam 7 karbon pikinin olduğu, ^1H -NMR spektrumunda elektronegatif atomlara bağlı iki protonun AA' ve BB' şeklinde rezonans olması da yapıyı doğrulamaktadır.

74 Nolu bileşik 0°C DCM içerisinde çözüldükten sonra BCl₃ (1 ekiv) ilave edildi ve 6 saat boyunca manyetik olarak karıştırılarak benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** %70 ve çıkış bileşik **74** %30 verimle ürün karışımı olarak elde edildiği gözlemlendi. Tekrar reaksiyon karışımına BCl₃ (1.3 ekiv) 0°C'ta ilave edilerek ve oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırılarak tek ürün **13-2Cl** %85 verimle oluştuğu gözlemlenmiştir (Şekil 16).



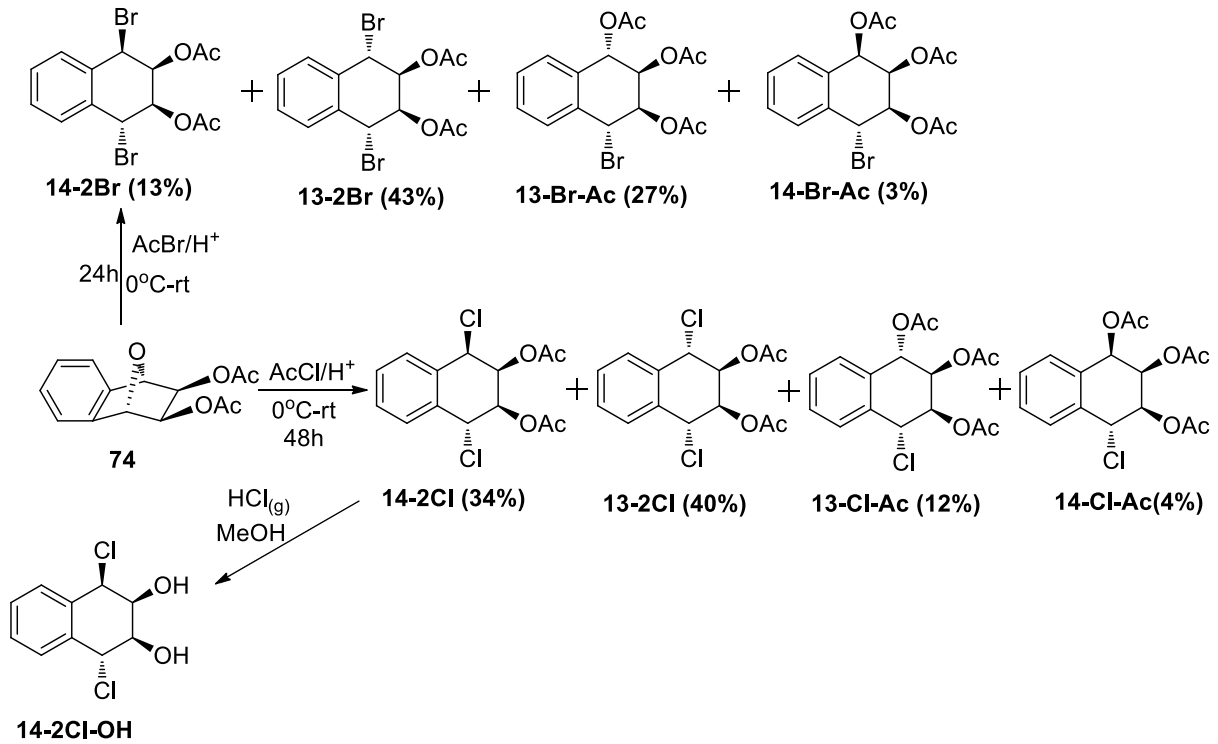
Şekil 4.17. Ekzo-okso diasetat **74** BBr₃ ve BCl₃ reaktifleri ile okso köprüsünün açılması

Benzo-ekzo-diasetat **74**'ün 0 °C de BBr₃/BCl₃ ile okso köprülerinin açılmasıyla elde edilen ürünler ile benzo-endo **73** bileşiğinin açılmasında elde edilen ürünlerin aynı olduğu tayin edildi. **74** Nolu bileşik AcBr/AcCl reaktifleri ile yapılan denemelerde birçok farklı izomerler oluştuğu gözlemlendi (Şekil 17) ve yapılan purifikasyon ve ayrıştırma işlemlerinden sonra BBr₃/BCl₃ ile elde edilen ürünlerden farklı izomerler oldukları saptandı.

74 Nolu bileşik, asidik ortamda 0 °C de DCM'de çözümlenerek 24 saat boyunca AcBr (10 ekiv.) ile muamele edilmesiyle sırasıyla benzo-dibromo-diasetat **14-2Br** (13%), benzo-dibromo-diasetat **13-2Br** (43%), benzo-bromo-triasetat **13-Br-Ac** (27%) ve benzo-bromo-triasetat **14-Br-Ac** (3%) elde edildi.

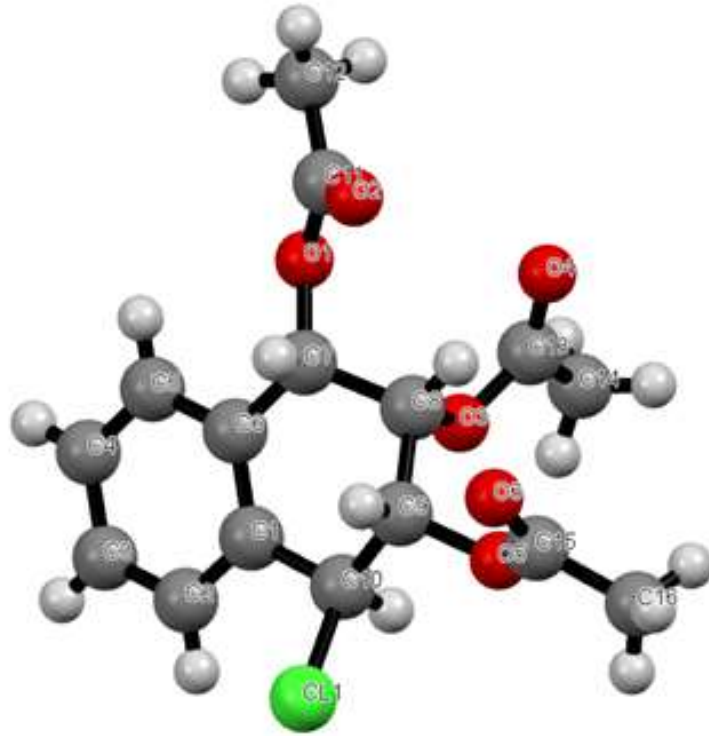
Aynı bileşik (**74**), 0°C de DCM'de AcCl (10 ekiv.) ilave edilip ortam asitlendirilerek 48 saat boyunca ile karıştırılması ile sırasıyla benzo-dikloro-diasetat **14-2Cl** (34%), benzo-

dikloro-diasetat **13-2Cl** (40%), benzo-kloro-triasetat **13-Cl-Ac** (12%) ve benzo-kloro-triasetat **14-Cl-Ac** (4%) elde edildi.



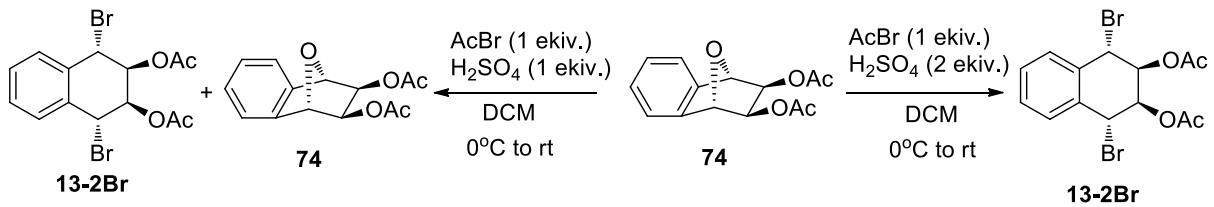
Şekil 4.18. Ekzo-okso diasetat **74** AcBr ve AcCl reaktifleri ile okso köprüsünün açılması

Elde edilen benzo-kloro-triasetat **14-Cl-Ac** yapısındaki asetat formlarıyla korunmuş olması ve reaksiyon sonucu farklı ürünlere dönüşmemesi ve daha kolay kristallendirileceği bu nedenle bu molekülün X-ray analizleri kolaylıkla gerçekleştirildi. **14-Cl-Ac** gerekli purifikasyon ve kristallendirme işleminden sonra X-ray alınarak molekülün konfigürasyonu/yapısı netlik kazandı (Şekil 18).



Şekil 4.19. Benzo-kloro-triasetat **14-Cl-Ac** bileşiğinin ORTEP diyagramı

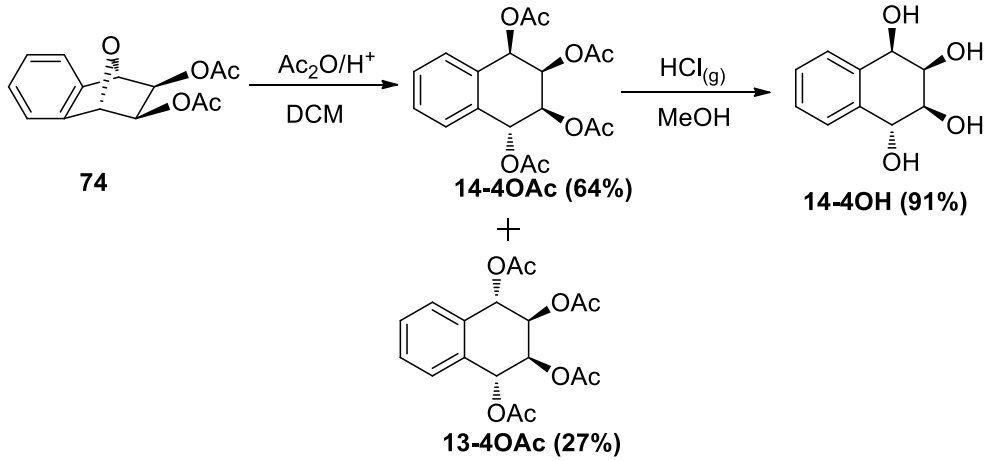
74 Nolu bileşiğin yapısındaki okso köprüsünün AcBr (1 ekiv) ile açılmasının 24 saat boyunca devam ettirilerek ortam asitliğinin reaksiyonu ne ölçüde etkileyeceğini anlayabilmemiz için yapılan deneysel çalışmada; ortama 1 ekivalent H_2SO_4 ilave edildiği zaman çıkış bileşiği **74** ve **13-2Br** olduğu gözlemlendi. Eğer ortamı 2 ekivalent H_2SO_4 ilave edilirse sadece tek ürün olarak **13-2Br** olduğu belirlendi (Şekil 18). Burada bize dibromo halo konduritol sentezinde ortam asitliğinin önemli olduğunu göstermektedir.



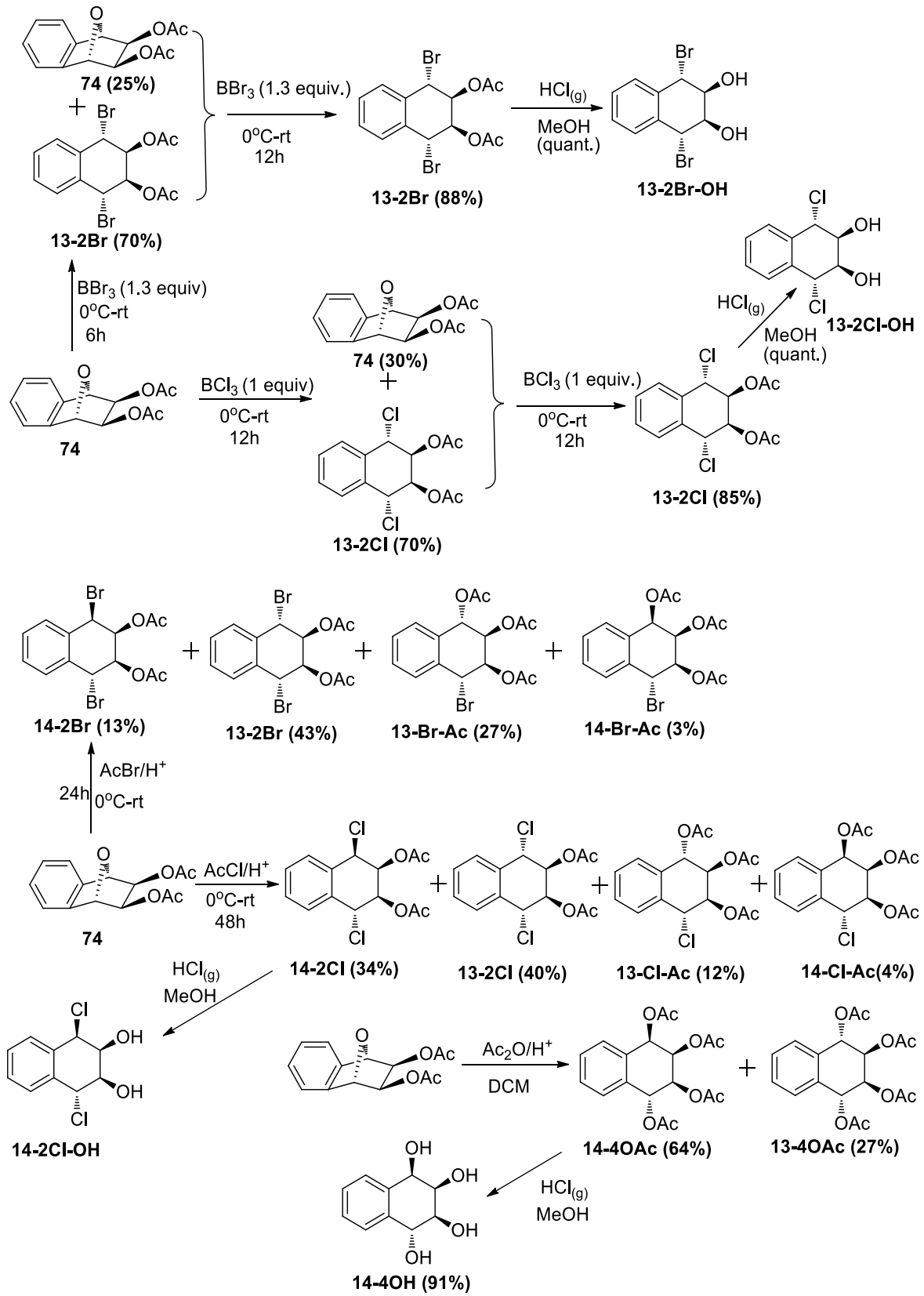
Şekil 4.20. Ekzo-okso diasetat **74** AcBr ve H_2SO_4 1-2 ekiv. ile okso köprüsünün açılması

74 nolu bileşiğin Ac_2O varlığında ortam asitlendirilmesi ile okso köprüsünün açılması sağlanarak benzo-tetrasetat izomerleri olan **14-4OAc** %64 ve **13-4OAc** %27 verimle elde edilerek gerekli saflaştırma ve purifikasyon işlemleri sonucu karakterize edildi. Her iki izomerin 1H NMR spektrumları incelendiğinde **13-4OAc** simetrik ürün olduğu 5.5-6.5 ppm

aralığında iki adet pik görülür iken; **14-4OAc** spektrumunda sikloheksan halkasına bağlı asetat gruplarına bağlı dört proton olması ve protonlardan birinin tran konumda olması ile molekül **74**'ün anşimetrik destekle yürüdüğü tahmin edilmektedir (Şekil 19). Elde edilen bileşiğin asetat gruplarının uzaklaştırılmasıyla yeni bir benzokonduritol türevi **14-4OH** %91 verimle elde edildi.



Şekil 4.21. Ekzo-okso diasetat **74** $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifleri ile okso köprüsünün açılması

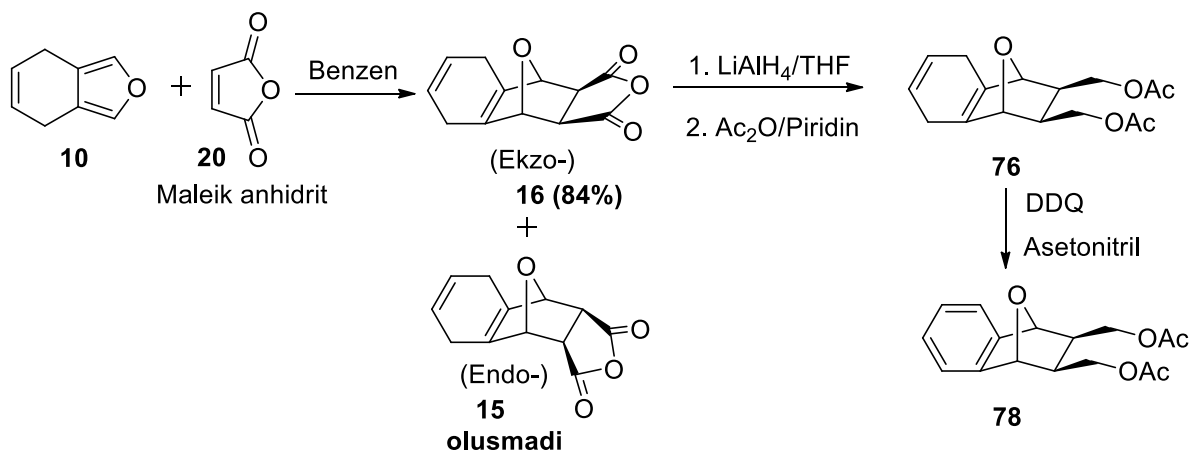


Şekil 4.22. Benzo-ekzo-diasetat **74** okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması

II. BÖLÜM

4.3. C Kısmı: Maleik Anhidrit Katılması Bulgu ve Sonuçları

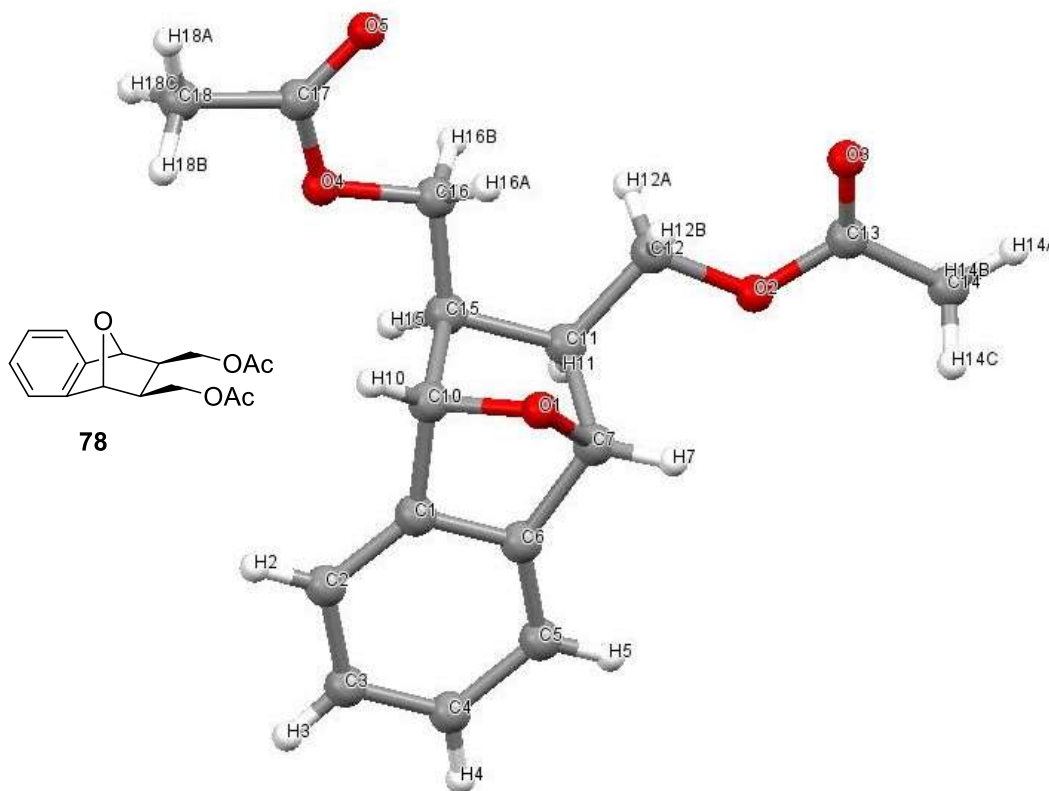
Projenin ikinci bölümünde tasarlanan moleküllerin sentezlenmesi için dihidroizobenzofuran **10** ve maleik anhidrit **20** Diels-Alder reaksiyonu ılıman şartlarda benzende 0°C de gerçekleşti. Diels-Alder reaksiyonu sonucu **endo-15** ve **ekzo-16** nolu ürünlerin oluşması beklenmişti. Ancak siklokatalıma esnasında **ekzo-16** nolu siklokatalıma ürünü %84 verimle tek ürün olarak oluştuğu ancak **endo-15** nolu endo-siklokatalıma ürünün oluşmadığı analizler sonucunda belirlenmiştir. **Ekzo-16** ¹H NMR spektrumunda 5-6 ppm aralığında alkene ait iki rezonans sinyali içermesi ve ¹³C NMR spektrumunda 120-140 ppm de de alkene ait iki karbon sinyali içermesi ve toplam 6 adet karbon ihtiva etmesi bakımından molekülün simetrik olduğu ve katılmanın ekzo konumda olduğu göstermektedir. **Ekzo-16** siklokatalıma ürünü sırasıyla indirgenme asetatlanmasıyla ekzo-diasetat **76** %86 gibi yüksek verimle sentezlendi. Aromatik yapıli bileşiklerin sentezlenmesi için ekzo-diasetat **76**'daki 1,4 sikloheksadien fonksiyonel grupları DDQ ile aromatlştırılarak benzo-okso-diasetat **78** elde edildi. **78**'deki okso köprüsünün farklı reaktifler ile kırılarak pseudo şeker izomerleri sentezlenmeleri gerçekleştirildi (Şekil 21).



Şekil 4.23. Dihidroizobenzofuran **10** ve maleik anhidrit **20**' den çıkılarak benzo-ekzo-diasetat **78** eldesi

Benzo-okso-diasetat **78** diğer farklı reaktifler ile muamele edilerek okso köprüsünün açılması hedeflendi, buda yeni pseudo şeker türevlerinin elde edilmesinde önemli kilit bir rol oynamaktadır. Bu bakımdan yapının stereokimyasına kesinlik kazandırılması amacıyla X-ray analizi yapıldı. Elde edilen görüntüde O1 ve C12-C16 atomlarının uzay aynı düzlemde yer

alması yapının ekzo olarak konumlandığını, NMR verileri ile birlikte uyum içerisinde olduğunu göstermektedir (Şekil 22). Böylelikle dihidroizobenzofuran **10** ve maleik anhidrit **20** Diels-Alder siklokatılma reaksiyonu sonucu oluşan katılmanın stereokimyası belirlenerek ekzo konumda olduğu ortaya konuldu.

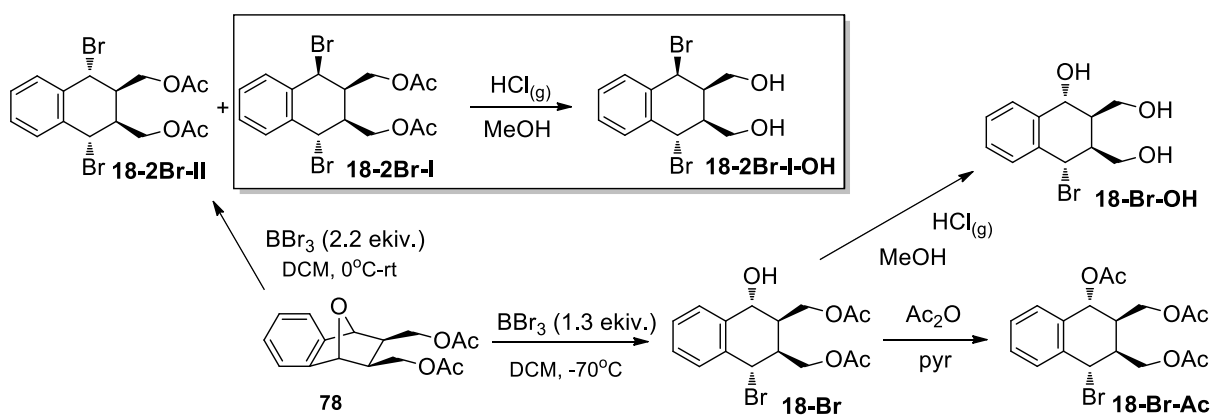


Şekil 4.24. Benzo-okso-diasetat **78** bileşiğinin ORTEP diyagramı

78 Nolu bileşik BBr_3 (1 ekv.) reaktifi ile DCM'de ve $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 12 saat boyunca muamele edilerek **78**'deki okso köprüsü kırılması gerçekleştirilerek benzo-bromo-diasetat **18-Br** elde edildi (Şekil 22). Molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 2 ppm civarında asetata ait iki sinyali grubu, 2.5-3 ppm aralığında sikloheksana bağlı $-\text{CH}_2\text{OAc}$ grubuna bağlı protonların multipllet vermesi ve ^{13}C NMR spektrumunda 170 ppm de iki karbonil piki okso köprüsünün açıldığını doğrulamaktadır. Elde edilen **18-Br** yapısındaki hidroksil grubunu varlığını belirlemek amacıyla $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de asetik anhidrit varlığında asetatlanması sağlanarak benzo-bromo-triasetat **18-Br-Ac** sentezi gerçekleştirildi (Şekil 22). Bileşik **18-Br** bazik ortamda hidroliz edilerek

yapısındaki iki asetat grubu uzaklaştırıldı ve yeni bir pseudo şeker türevi olan benzo-bromotriol **18-Br-OH** vizkoz sıvı olarak elde edildi.

78 Nolu bileşiğe 0 °C'ta BBr_3 (2.2 ekiv.) ilave edilip 12 saat boyunca oda sıcaklığında muamele edildiğinde gerekli purifikasyon işlemlerinden sonra benzo-dibromo-diasetat izomerleri **18-2Br-I** (%75) ve **18-2Br-II** (%7) elde edilerek izole edildi. Daha sonra ana ürün olarak sentezi gerçekleştirilen **18-2Br-I** asetat grupları $\text{HCl}_{(g)}$ ile uzaklaştırılarak yeni bir pseudo şeker türevi, benzo-dibrom-diol **18-2Br-I-OH** elde edildi.



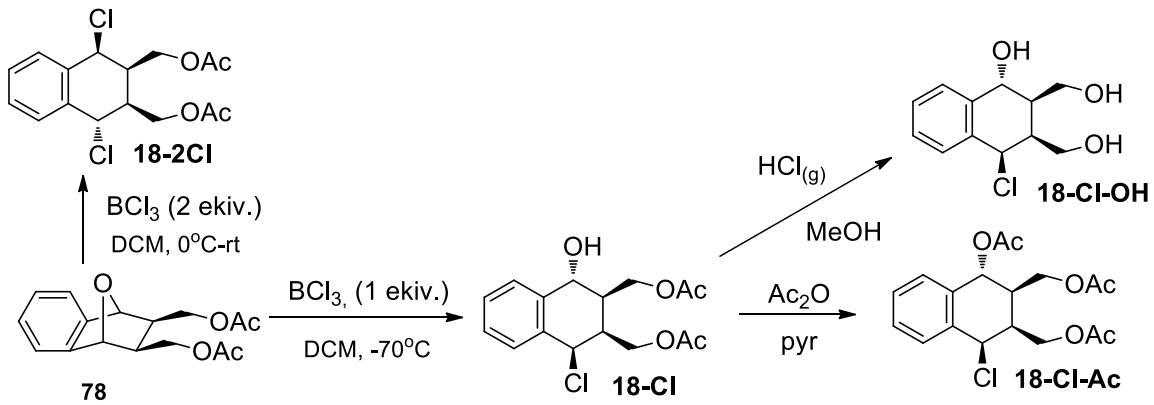
Şekil 4.25. Benzo-okso-diasetat **78** BBr_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Aynı şekilde **78 nolu bileğin** DCM 'de çözülerek sıcaklık -70°C 'ye düşürüldü ve ortama BCl_3 (1 ekiv) ilave edilerek 12 saat boyunca muamele edildi. Okso köprüsün kırılması gerçekleştirilerek benzo-monoklor-diasetat **18-Cl** elde edildi (Şekil 20). NMR analizinde de $-\text{OH}$ ve $-\text{Cl}$ 'un bağlı olduğu karbondaki protonlar ve ^{13}C -NMR deki 18 karbon piki bileşiğin yapısını doğrulamaktadır.

Bileşik **78** BCl_3 (1 ekiv.) ile -70°C 'de 12 saat boyunca karıştırılıp ardından gerekli purifikasyon ve karakterizasyon işlemleri yapılarak benzo-kloro-diasetat **18-Cl** %78 verimle beyaz katı olarak sentezi gerçekleştirildi (Şekil 23). Bileşik **18-Cl** yapısındaki hidroksil grubunun varlığını belirlemek amacıyla 0°C 'de asetatlandırılarak benzo-kloro-triasetat **18-Cl-Ac** sentezi gerçekleştirildi. **18-Cl-Ac**'deki ^1H -NMR spektrumunda asetat grubuna ait 2 ppm civarında görülen iki rezonans sinyali üst üste çakıştığı anlaşılmakta, 2.5-3 ppm aralığında sikloheksana bağlı $-\text{CH}_2\text{OAc}$ grubuna bağlı protonların multiyet vermesi ve ^{13}C NMR spektrumunda 170 ppm de üç karbonil piki ihtiva etmesi BCl_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılıp mono klor ürünü içerdiğini göstermektedir. Bileşik **18-Cl** yapısındaki iki asetat grubu

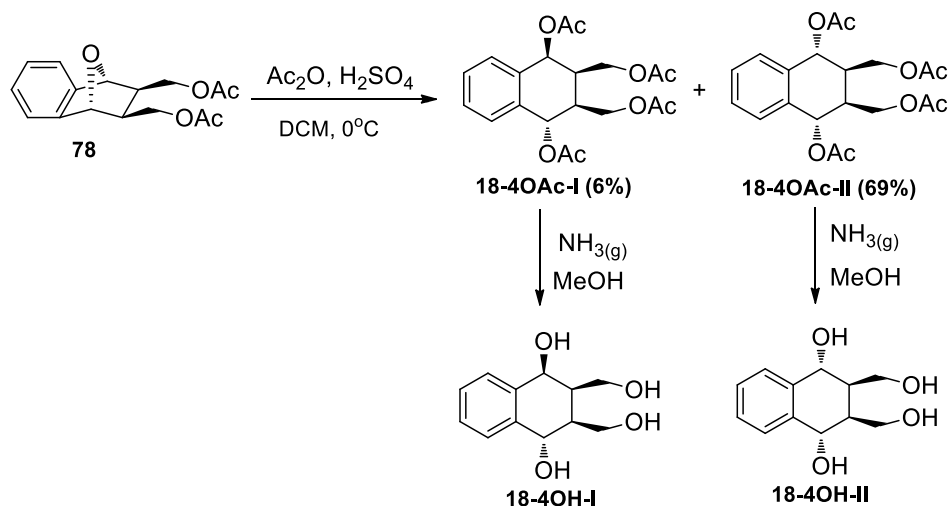
HCl_(g)/MeOH ile uzaklaştırılarak yüksek verimle benzo-kloro-triol **18-Cl-OH** elde edildiği belirlendi.

Bileşik **78** BCl₃ (2 ekiv.) ile 0°C'de ilave edilip 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılıp gerekli purifikasyon işlemlerinden sonra tek ürün olarak benzo-dikloro-diasetat **18-2Cl** elde edildi.



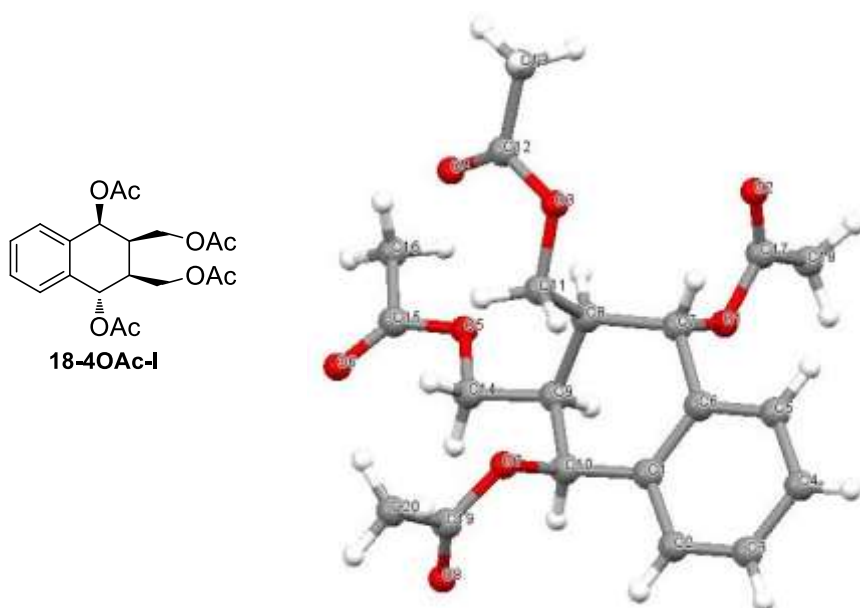
Şekil 4.26. Benzo-okso-diasetat **78** BCl₃ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

78 Nolu molekül, Ac₂O varlığında ortam asitlendirilerek okso köprüsünü 0°C'ta açması denendi. Bu amaçla 0°C'ta DCM ve Ac₂O'da karışan çözeltiliye H₂SO₄ ilave edilmesi ve reaksiyonun tamamlanmasından sonra, purifikasyon işlemleri ile birlikte benzo-tetrasetat **18-4OAc-I** %6 verimle yan ürün, **18-4OAc-II** %69 ana ürün olarak iki izomer olarak sentezleri gerçekleştirildi. ¹H NMR spektrumları incelendiğinde 2-2.1 ppm aralığında dört pikin asetat gruplarına bağlı metillere ait olduğu; ¹³C NMR spektrumunda 20 ppm civarında 4 adet pikin metil karbonlarına ait olması bileşik **78**'in anşimetrik destekle açılan ürün olduğunu göstermektedir. (Şekil 24). Molekülden asetat gruplarının uzaklaştırılmasıyla yeni pseudo benzokonduritol türevleri **18-4OH-I** ve **18-4OH-II** yüksek verimlerle sentezi gerçekleştirilmiş oldu.

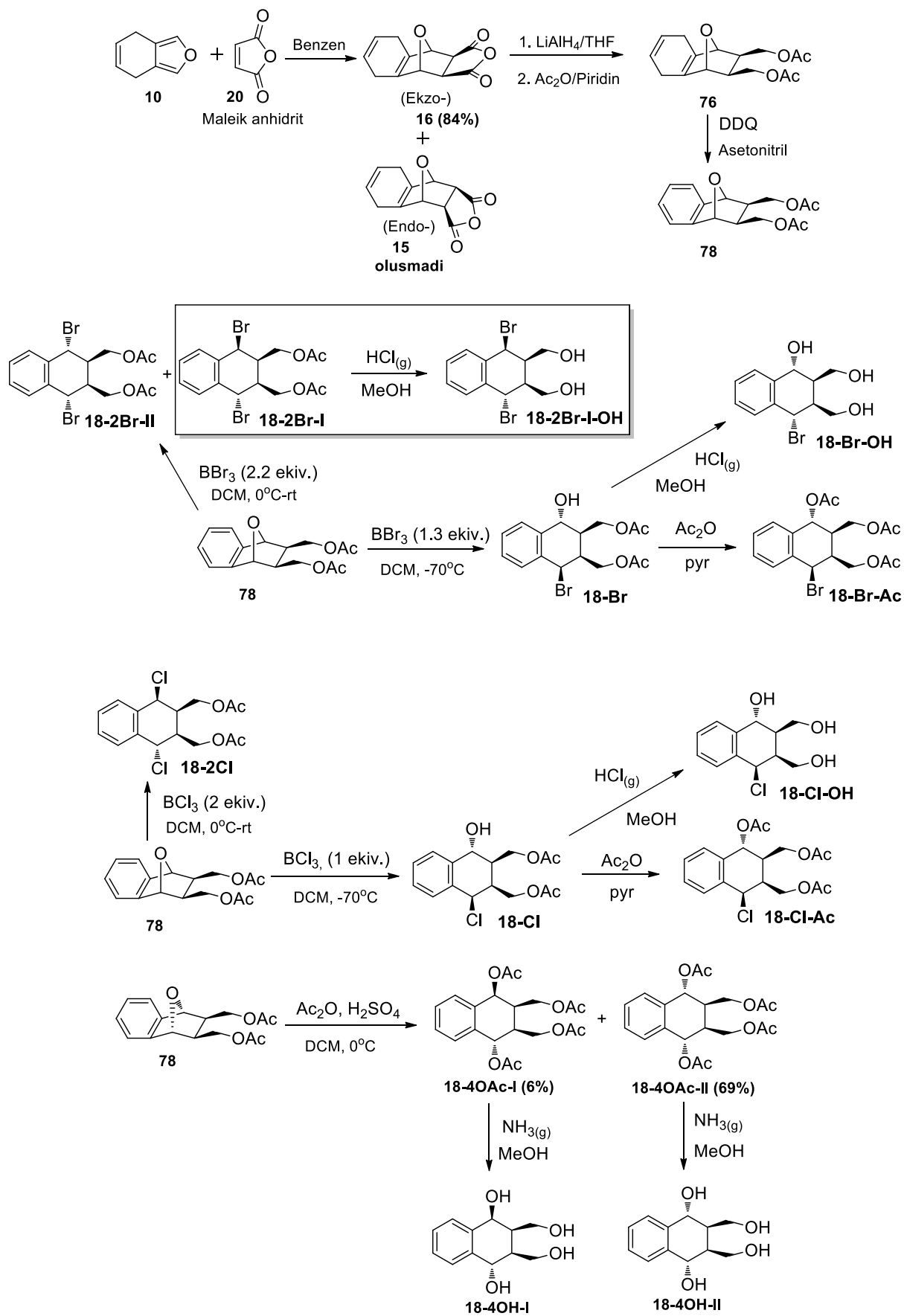


Şekil 4.27. Benzo-okso-diasetat **78** $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Elde edilen benzo-tetraasetat **18-4OAc-I** yapısındaki asetat formlarının konfigürasyon/yapısının daha kesinleşmesi için bu molekülün X-ray analizi gerçekleştirildi. **18-4OAc-I** bileşiğinin görüntüsü incelendiğinde O1 ve O7 atomlarının uzay düzleminde birbirlerine göre farklı zıt düzlemlerde yerleştiği gözlenmiştir (Şekil 25). Bileşik yapısındaki C11 ve C14 atomlarının aynı düzlemde yer alması tayin edilerek ortaya konuldu. Sonuç olarak alınan X-Ray ölçüm sonucu yapının konfigürasyonu ve stereokimyasına da netlik kazandırıldı (Şekil 25).



Şekil 4.28. Benzo-tetraasetat **18-4OAc-I** bileşiğinin ORTEP diyagramı

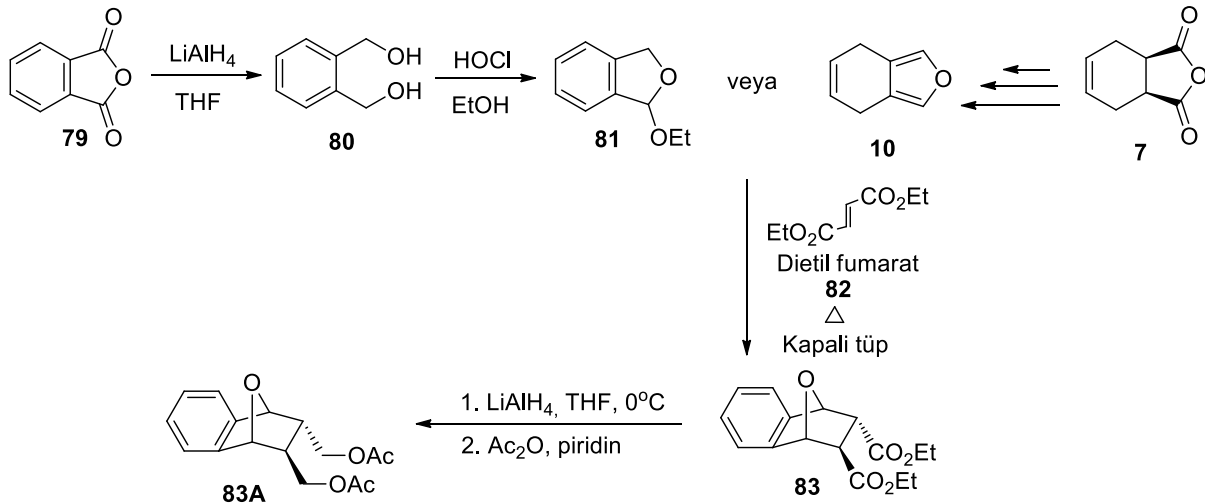


Şekil 4.29. Benzo-okso-diasetat **78** okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması

B PLANI

4.4. D Kısımı: Dietil Fumarat Katılması Bulgu ve Sonuçları

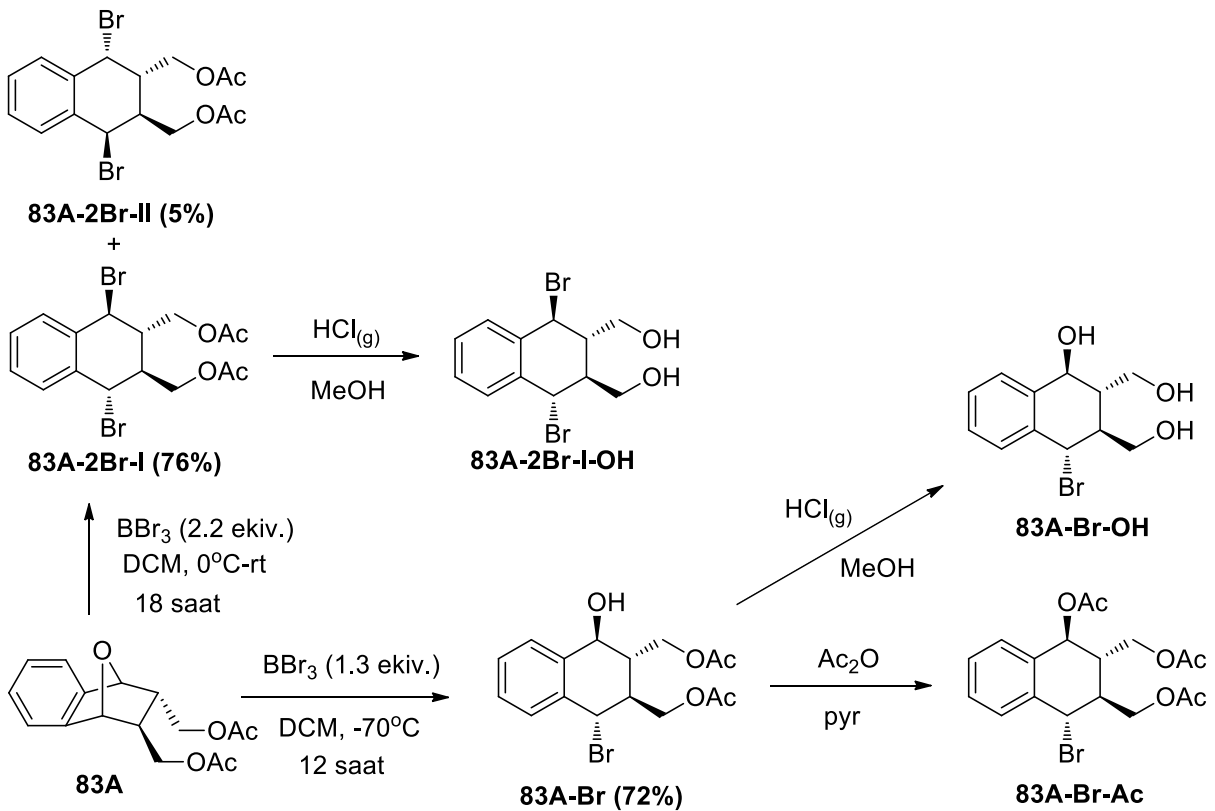
Projenin B kısmında ftalitik anhidrit **79** THF içerisinde düşük sıcaklıkta LiAlH_4 varlığında indirgeme yapılarak ftal-diol **80** elde edildi. Oluşan ftal-diol **80** etanol içerisinde sodyum hipoklorit ile reaksiyonu yapılarak etoksi dihidrobenzofuran **81** sentezlendi. **81** nolu molekül Diels-Alder tepkimesini kolaylıkla veren bir bileşiktir. **81** nolu bileşik, dietil fumarat **82** ile kapalı tüpte 1 gece boyunca ısıtılarak dikarboksilat **83** ve **84** ürünleri elde edilmesi beklendi, fakat purifikasyon ve analiz sonuçlarına göre %81 verimle **83** nolu molekülün oluştuğu **84** nolu molekülün oluşmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 26). Ftalitik diolden çıkılarak dikarboksilat **83** nolu ürünün sentezlenmesi ve miktar bakımından çoğaltılarak ilgili reaktifler ile deneme reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi sağlandı. Dihidroizobenzofuran **10** aynı yöntem ile termoliz tüpünde 2 gece boyunca ısıtılması ile aromatize oluşarak ürün, dikarboksilat **83** gerçekleştiği kesinleştirildi. Ftalitik diolden çıkılarak birkaç basamak ile elde edilen dikarboksilat **83** LiAlH_4 ile indirgenmesi sağlandı. Oluşan diol Ac_2O , piridin varlığında diol grupları korunması okso köprüsünün açılmasında kullanılacak ilgili reaktiflerle organik solventler ile çözünürlüğü artırılması planlanarak okso-diasetat **83A** elde edildi



Şekil 4.30. Ftalitik anhidrit **79**'dan çıkılarak okso-diasetat **83A** eldesi

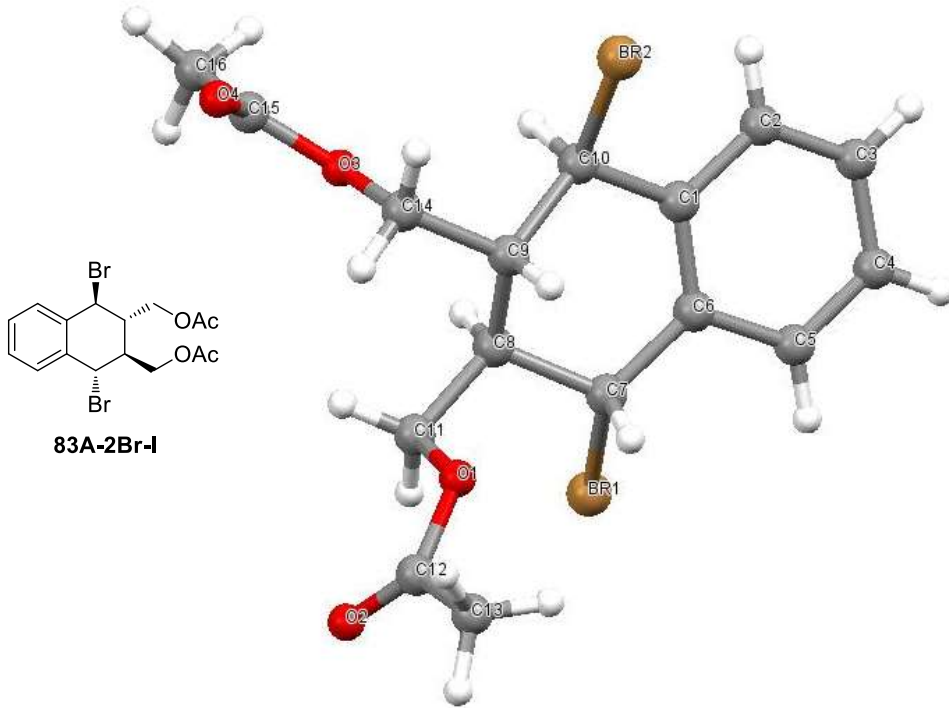
83A bileşiğine DCM'de çözünmüş çözeltiliye -70°C 'de BBr_3 (1.3 ekiv.) ilave edilerek 12 saat boyunca bu sıcaklıkta molekülün yapısındaki okso köprüsünün kırılması sağlanarak monobromo diasetat **83A-Br** elde edildi. Oluşan ürün yapısındaki hidroksil grubunun

varlığını belirlenebilmesi için 0°C de Ac₂O ile muamele edilmesi sonucu oluşan ürün monobromo triasetat **83A-Br**'ya dönüştürüldü. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde üç adet asetil grubu pikleri görülmektedir. (Şekil 27). **83A-Br** bileşiği HCl_(g) ile kısa süre muamele edilerek hidroliz edildi ve benzo-dibromo-diol **83A-Br-OH** elde edildi. **83A** bileşiği aynı prosedürle 1M BBr₃ (2.2 equiv) ile 0°C mamule edilmesiyle benzo-dibromo diasetat izomerleri **83A-2Br-I** (%76) ve **83A-2Br-II** (%5) elde edildi (Şekil 27). Ana ürün olarak elde edilen dibrom bileşiği HCl_(g) ile 5 dakika gibi kısa sürede hidroliz edilerek benzo-dibromo-diol **83A-2Br-I-OH** elde edildi.



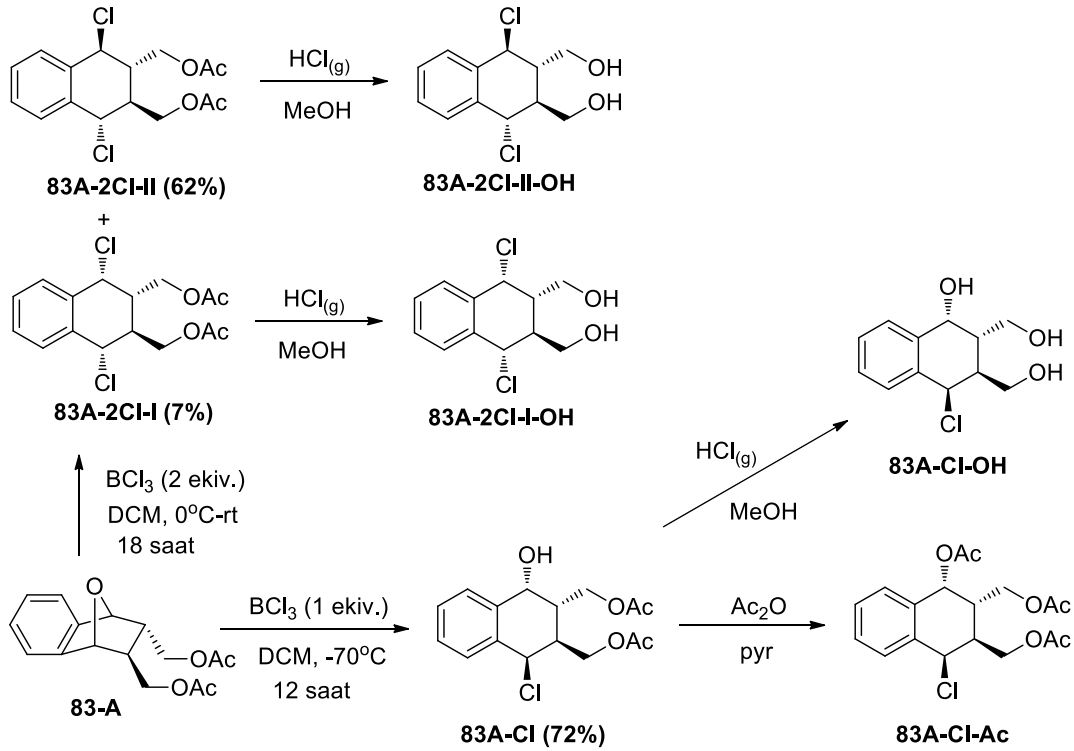
Şekil 4.31. Okso-diasetat **83-A** bileşiğinin BBr₃ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

Benzo-tetrasetat **83A** bileşiğinin BBr₃ ile 1.3 ekivalent ve 2.2 ekivalent gibi farklı miktarlarla muamele edilmesiyle farklı ürünlerin oluşumu ile sonuçlandı. **83A-Br** ve **83A-2Br-I** nolu bileşiklerinin gerek reaksiyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gerek yapı tayinlerinin açığa kavuşturulmasını sağlanması amacıyla **83A-2Br-I**'nin X-Ray analizi gerçekleştirildi. Böylelikle yapının konfigürasyonu ve stereokimyası netlik kazandırıldı (Şekil 28). Bileşik yapısındaki Br1 ve Br2 atomlarının uzaydaki konumlarının birbirlerine göre aynı simetride olması, C11 ve C14 atomlarının uzaydaki konumlarının birbirine göre ters düzlemde olması tespit edilerek **83A-2Br-I** yapısının aydınlatılması sağlamıştır.



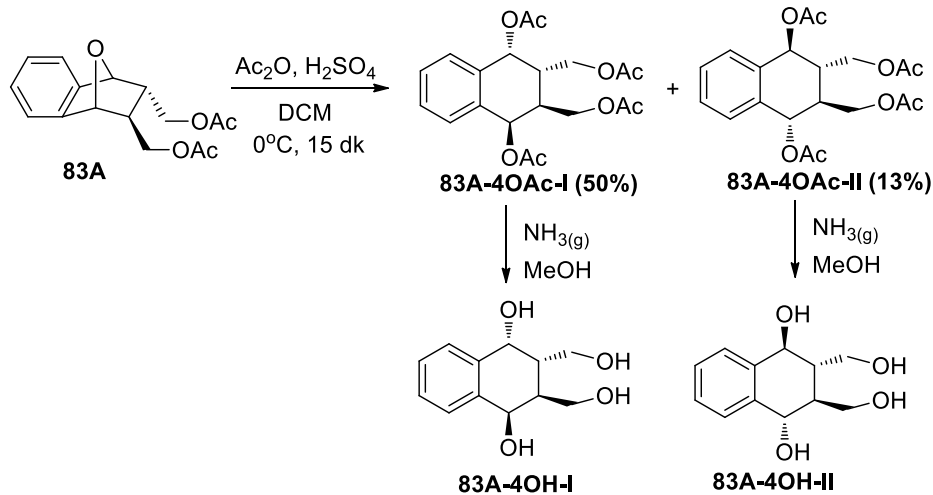
Şekil 4.32. Benzo-dibromo diasetat **83A-2Br-I** bileşiğinin ORTEP diyagramı

Bileşik **83-A** DCM içerisinde BCl_3 (1 ekiv.) ile -70°C 'de 12 saat boyunca muamele edilerek okso köprüsü kırılması gerçekleştirildi ve benzo-monokloro-diasetat **83A-CI** sentezlendi (Şekil 28). **83A-CI** nolu bileşik pirinde çözülerek ve Ac_2O ilave edilip 1 gece boyu karıştırılarak okso köprüsünün kırılması ile mono klor ürünü oluşturuldu ve elde edilen **83A-CI-Ac** yapısında üç asetat grubunun varlığı kesinleştirildi. **83A-CI**'deki asetat gruplarının hidrolizi $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile kısa sürede uzaklaştırılarak yüksek verimle benzo-monokloro-triol **83A-CI-OH** elde edildiği belirlendi. **83A** bileşiği aynı prosedürle 0°C 'ta 1M BCl_3 (2 equiv) ile muamule edilerek benzo-dikloro diasetat **83-A-2CI-I** (%7) ve **83-A-2CI-II** (%62) iki izomeri olarak oluştuğu belirlendi (Şekil 28). Elde edilen diklor bileşikleri $\text{HCl}_{(g)}$ ile ayrı ayrı 5 dakika gibi kısa sürede hidroliz edilerek benzo-dikloro-diol ürünleri **83A-2CI-I-OH** ve **83A-2CI-II-OH** elde edildi.



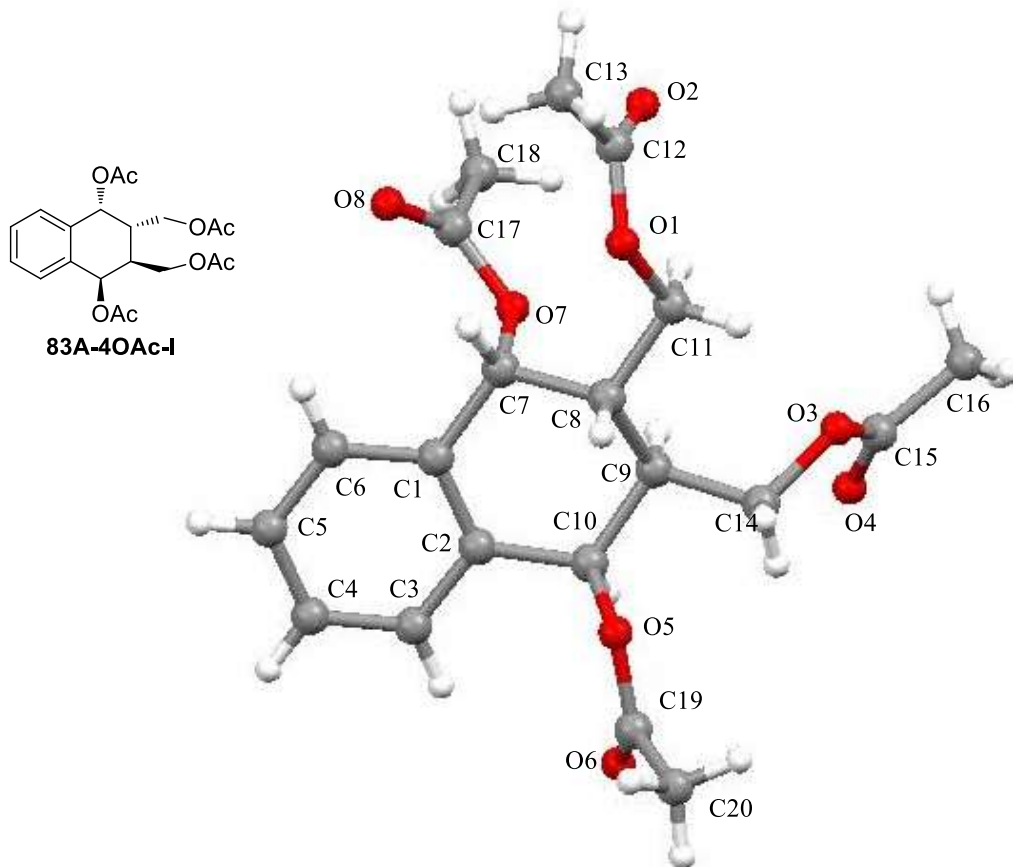
Şekil 4.33. Okso-diasetat **83-A** bileşiğinin BCl_3 reaktifi ile okso köprüsünün açılması

DCM içinde ve Ac_2O 'nun ilavesiyle oluşan çözeltiye 0°C 'ta katalitik miktarda H_2SO_4 ilave edilerek manyetik olarak karışan çözeltiye **83A** damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C de 15 dakika boyunca karıştırıldı. Gerekli purifikasyon işlemleri yapılarak benzo-tetraasetat izomerleri **83A-4OAc-I** (%50) ve **83A-4OAc-II** (%13) sentezleri gerçekleştirildi. (Şekil 29). Ardından izole edilen benzo-tetraasetat izomerleri bazik ortamda $\text{NH}_3(g)$ ile hidroliz edilerek asetat gruplarının uzaklaştırılması sağlandı ve yeni pseudo benzokonduritol türevleri, benzo-tetrol **18-4OH-I** ve **18-4OH-II** yüksek verimlerle elde edildi.

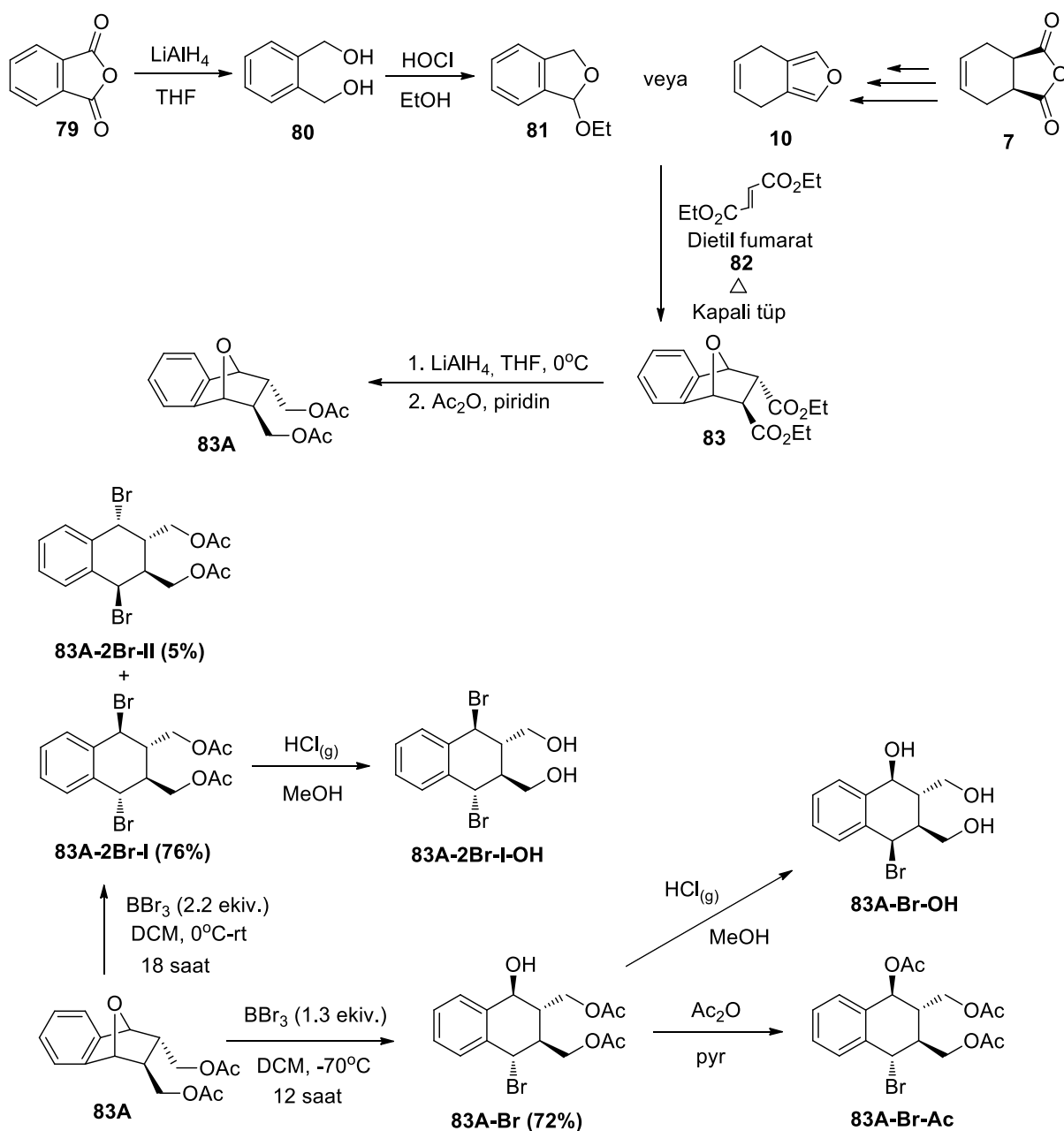


Şekil 4.34. Okso-diasetat **83A** bileşiğinin $\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ reaktifi ile okso köprüsünün açılması

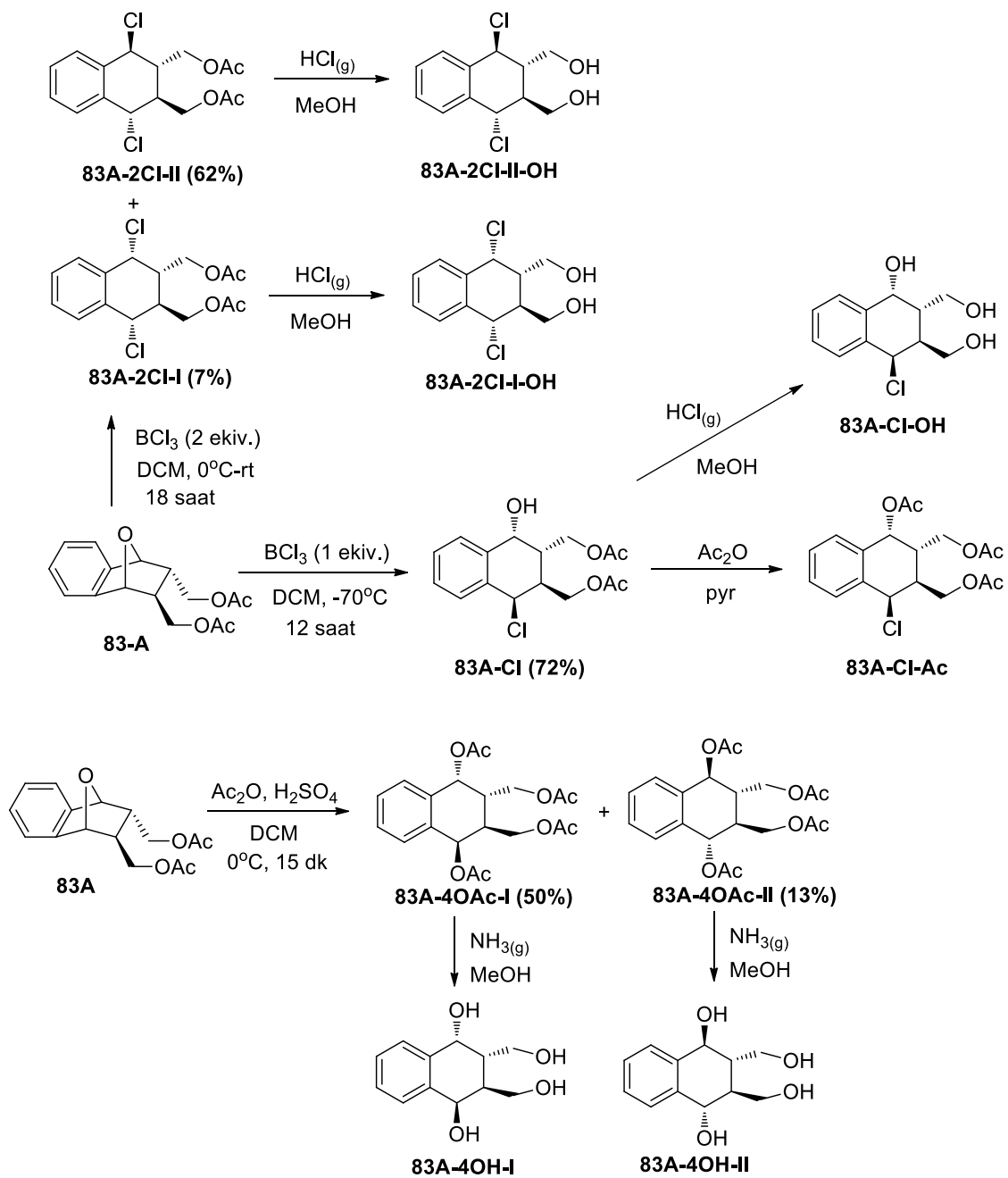
Ana ürün olarak elde edilen benzo-tetraasetat **83A-4OAc-I** konfigürasyonuna kesinlik kazandırılması amacıyla X-ray analizi gerçekleştirildi. Burada elde edilen görüntü ile bileşiğin stereokimyası ve NMR spektrumlarının değerlendirilmesinin örtüştüğü gibi yapı kesin olarak netlik kazandı. **83A-4OAc-I** bileşiğindeki O7 ve O5 atomlarının uzay düzleminde birbirlerine göre zıt konumda olduğu kanıtlandı (Şekil 30). Yine C11 ve C14 atamlarının uzay düzleminde de birbirlerine ters konumda olması çıkış bileşik **83A** yapısı ile uyum içerisinde olduğunu göstermektedir. **83A-4OAc-I** bileşiğindeki X-ray analizinin alınması ile diğer izomer **83A-4OAc-II**'nin yapısında yorumlanarak reaksiyon mekanizmasının açıklanmasında zemin hazırlandı.



Şekil 4.35. Benzo-tetraasetat **83A-4OAc-I** bileşiğinin ORTEP diyagramı



Şekil 4.36. Okso-diasetat **83A** okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması-1



Şekil 4.37. Okso-diasetat **83A** okso köprüsünün farklı reaktiflerle açılması: Genel Şeması-2

III. BÖLÜM

4.5. E Kısmı: Biyolojik Aktivite Çalışması Bulgu ve Sonuçları

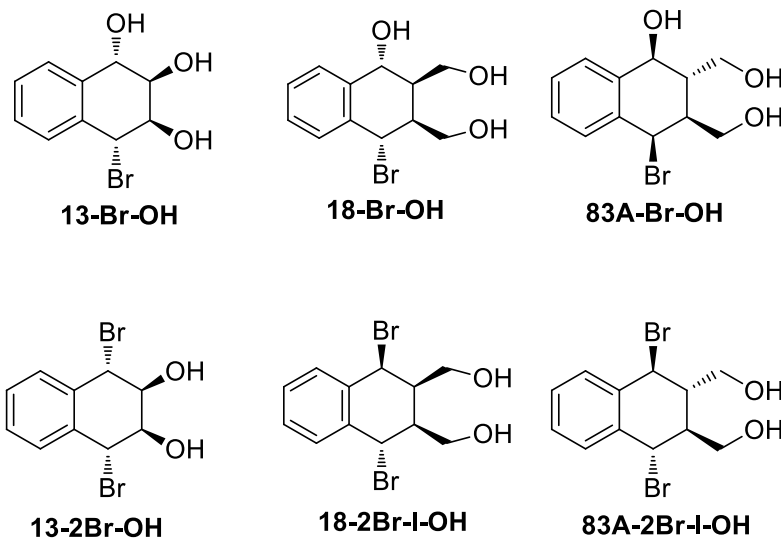
α -Glucosidase and α -amylase inhibitörleri Tip-2 şeker hastalıkları tedavisinde kandaki yüksek glukoz konsantrasyonunun düşürülmesinde kullanıldığı gibi diğer metabolitlerin ayarlanmasını da kontrol eder. α -Glucosidase and α -amylase, nişasta ve glikojen gibi polisakkaridlerin α -glycosidik bağlarını hidroliz edip glikoz ve maltoz ürünlerine çeviren enzimlerdir. Bu enzimlerin inhibisyonu kanser, HIV enfeksiyonları ve şeker hastalığı tedavisinde kullanılması önemlidir. Son zamanlarda bu inhibitörler kan şekeri seviyesinin düşmesinde yoğun şekilde kullanılmaktadır. Acarbose, miglitol ve voglibose gibi benzer inhibitörler ilaç endüstrisinde ağız yoluyla alınan antidiyabetik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Sentezlediğimiz ajanlar acarbose, miglitol ve vogliboz'a benzer etkilerinden dolayı bu gruba dahil edilmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör aktiviteleri canlı dışındaki deney ortamında (α -glucosidase from *Saccharomyces cerevisia* and *Bacillus* sp. α -amylase enzimlerine karşı)'da değerlendirildi. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyon değerleri acarbose'un inhibisyon değerleri ile kayımlandı. α -Glucozidazın inhibitör aktivitesi, p-nitrofenil α -d-glukopyranozidin enzimatik ayrılmasıyla p-nitrofenol'un azalışı sonucunda ortaya çıkmaktadır. α -Amylase aktivitesini DNS (3,5-dinitrosalicylic acid) methodu ile nişastadan meydana gelen maltoz seviyesinin takip edilmesi ile tayin edildi.

Sentezlenen bileşiklerin hidroliz ürünleri olan -Br, -Cl ve -OH grupları içeren yapılar kendi aralarında enzimatik olarak daha kolay kıyaslanmasının yapılması sağlanarak ve de literatürde yaygın bilinen akarbozla karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

4.5.1. Sentezi gerçekleştirilen -Br içeren hidroliz ürünlerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları

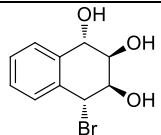
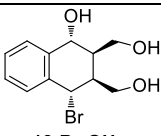
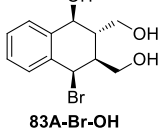
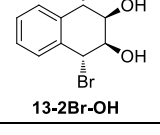
Sentezi gerçekleştirilen toplam altı bromlu yapı ihtiva eden bileşik elde edilmiştir. Bunlardan üç tanesi tek brom hidroksitli diğer üç bileşik ise iki brom hidroksitli yapılardır. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo-1 de verilmiştir.

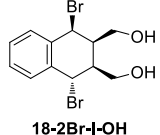
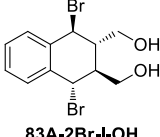
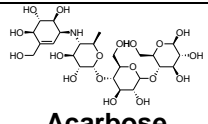


Şekil 4.38. Sentezi gerçekleştirilen –Br içeren hidroliz bileşikler

Elde edilen benzo bromo konduritollerden α -Glucosidase enzimine karşı **83A-2Br-I-OH** ve **83A-Br-OH** yüksek oranda inhibisyon gözlenirken **13-Br-OH** ve **13-2Br-OH** düşük bir inhibisyon gözlenmiştir. **18-2Br-I-OH** inhibe edici özellik göstermemiştir. α -Amylase enzimine karşı **13-Br-OH** ve **18-Br-OH** yüksek bir inhibe edici özellik gösterirken **13-2Br-OH** herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir.

TABLO 3. Sentezi gerçekleştirilen –Br içeren bileşiklerin α -Glucosidase and α -Amylase enzimlerine karşı inhibisyonu

Brom içeren Bileşikler	IC50 value ^a (mM)	
	α -glucosidase	α -amylase
 13-Br-OH	15.52±0.08*	1.41±0.12*
 18-Br-OH	7.41±0.39*	3.63±0.05*
 83A-Br-OH	3.84±0.28*	8.89±0.02*
 13-2Br-OH	8.05±0.18*	NI

 <p>18-2Br-I-OH</p>	NI	28.74±0.05*
 <p>83A-2Br-I-OH</p>	2.60±0.22*	4.52±0.08*
 <p>Acarbose</p>	1.17±0.03*	0.083±0.05*

^aIC₅₀ değeri α -amylase and α -glucosidase enziminin 50% olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

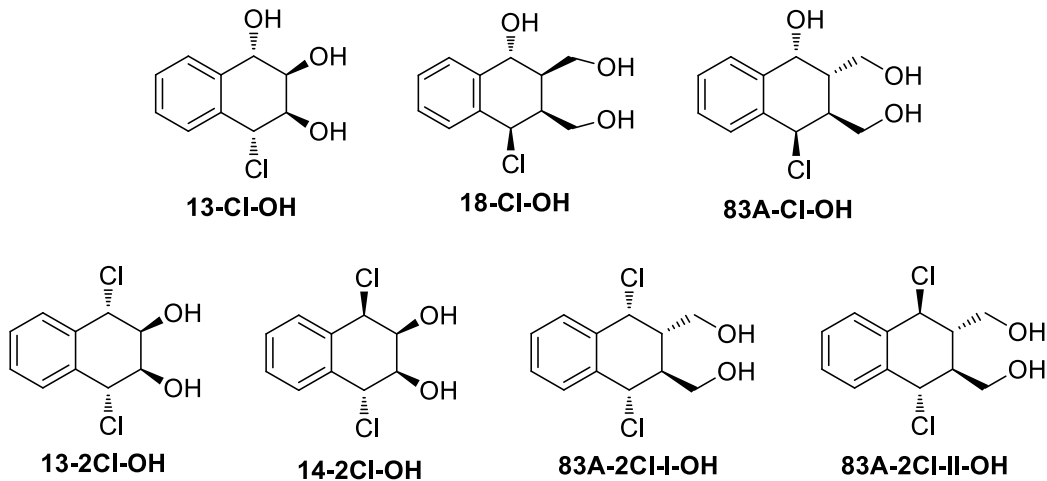
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.

NT: Test edilmemiştir.

* Kolondaki yıldız işareti olan değerler istatistiksel olarak belirleyicidir (p<.05)

4.5.2. Sentezi gerçekleştirilen –Cl içeren hidroliz ürünlerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları

Sentezi gerçekleştirilen toplam altı adet brom yapısını içeren bileşik elde edilmiştir. Bunlardan üç tanesi tek klorlu hidroksitli yapı, diğer dört bileşik ise iki klorlu hidroksitli yapıları içermektedir. Yapılan biyolojik aktiviteler sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo-2 de verilmiştir.

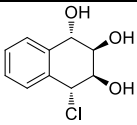
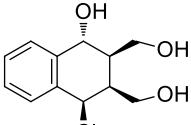
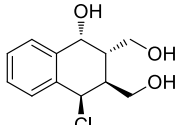
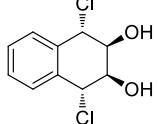
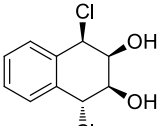
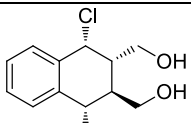
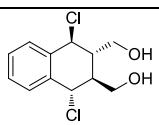
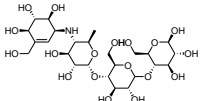


Şekil 4.39. Sentezi gerçekleştirilen –Cl içeren hidroliz bileşikler

Sentezi gerçekleştirilen benzo kloro konduritollerden α -Glucosidase enzimine karşı **83A-2Cl-II-OH** ve **13-Cl-OH** yüksek oranda inhibisyon gözlenirken **14-2Cl-OH** test edilememiş ve **83A-2Cl-II-OH** oldukça düşük bir inhibisyon gözlenmiştir. **18-2Br-I-OH** inhibe edici özellik

göstermemiştir. α -Amylase enzimine karşı **13-Cl-OH** ve **83A-Cl-OH** yüksek bir inhibe edici özellik gösterirken **18-2Cl-OH** ve **13-2Cl-OH** herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir. Her iki enzime karşı yüksek oranda inhibe edici olan **13-Cl-OH** yüksek potansiyel bir iinhibitör ajanıdır.

TABLO 4. Sentezi gerçekleştirilen –Cl içeren bileşiklerin α -Glucosidase and α -Amylase enzimlerine karşı inhibisyonu

Klor içeren Bileşikler	IC ₅₀ value ^a (mM)	
	α -glucosidase	α -amylase
 13-Cl-OH	1.85±0.06*	1.55±0.07*
 18-Cl-OH	8.75±0.23*	NI
 83A-Cl-OH	26.85±0.29*	3.75±0.25*
 13-2Cl-OH	4.32±0.07*	NI
 14-2Cl-OH	NT	12.75±0.16*
 83A-2Cl-I-OH	38.15±0.41*	10.11±0,08*
 83A-2Cl-II-OH	1.52±0.03*	5.76±0.13*
	1.17±0.03**	0.083±0.05*

Acarbose		

^aIC₅₀ değeri α -amylase and α -glucosidase enziminin 50% olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

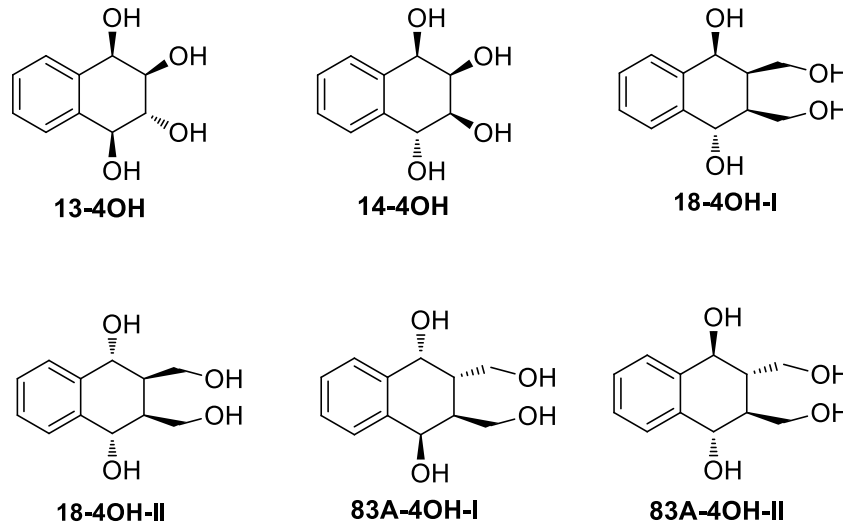
NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.

NT: Test edilmemiştir.

* Kolondaki yıldız işareti olan değerler istatikselsel olarak belirleyicidir (p<.0.05)

4.5.3. Sentezi gerçekleştirilen –OH içeren hidroliz ürünlerinin Biyolojik Aktivite Sonuçları

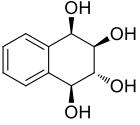
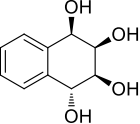
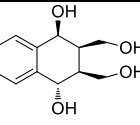
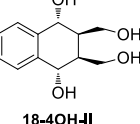
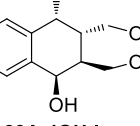
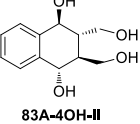
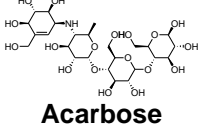
Sentezi gerçekleştirilen toplam altı adet hidroksil grubu yapısı içeren bileşik elde edilmiştir. Bunlardan iki tanesi dört adet hidroksil grubu benzo konduritol iken diğer dört bileşik benzo pseudo karbaşeker yapısında bileşiklerdir. Yapılan biyolojik aktiviteler sonucunda elde edilen inhibisyon değerleri Tablo-1 de verilmiştir.



Şekil 4.40 Sentezi gerçekleştirilen –OH içeren hidroliz bileşikleri

Tetrol grubu içeren benzo konduritollerden α -Glucosidase enzimine karşı **18-4OH-I** ve **83A-4OH-II** yüksek oranda inhibisyon gözlenirken **13-4OH** ve **18-4OH-II** inhibisyon gözlenmemiştir. α -Amylase enzimine karşı **83A-4OH-I** yüksek bir inhibe edici özellik gösterirken **18-4OH-II** herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir.

TABLO 5. Sentezi gerçekleştirilen –OH içeren bileşiklerin α -Glucosidase and α -Amylase enzimlerine karşı inhibisyonu

Hidroksil içeren Bileşikler	IC ₅₀ value ^a (mM)	
	α -glucosidase	α -amylase
 <p>13-4OH</p>	NI	9.65±0.12*
 <p>14-4OH</p>	6.75±0.25*	NT
 <p>18-4OH-I</p>	2.54±0.05*	13.14±0.02*
 <p>18-4OH-II</p>	NI	NI
 <p>83A-4OH-I</p>	14.67±0.04*	4.68±0.05*
 <p>83A-4OH-II</p>	1.45±0.12*	NT
 <p>Acarbose</p>	1.17±0.03*	0.083±0.05*

^aIC₅₀ değeri α -amylase and α -glucosidase enziminin 50% olarak etki ettiği etkili konsantrasyonu olarak belirlenmiştir.

NI: İnhibisyon gözlenmemiştir.

NT: Test edilmemiştir.

* Kolondaki yıldız işareti olan değerler istatistiksel olarak belirleyicidir (p<.0.05)

REFERANSLAR

AEDE de GROT et al., Regio- and stereoselective synthesis of (+)-6-ketoeuryfuran, (+)-6-ketowinterin, and (-)-7-ketoeuryfuran from accessible labdane diterpenoids (+)-larixol and (-)-sclareol, *Tetrahedron*, 69, 918-926, (2013).

BALCI M., SÜTBEYAZ Y., SEÇEN H., Conduritol and Related Compounds, *Tetrahedron*, 46, 3715-3742, (1990).

BALCI M., *Chem. Rev.*, 81, 91-108, (1981).

BAILEY W.J., KNOX C.E., *J. Org. Chem.*, 25, 511-514, (1960).

BAKER R., KULAGOWSKI J.J., BILLINGTON D.C., LEESON P.D., LENNON LC., LIVERTON N., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1383, (1989).

BARAN A., BEKARLAR M., AYDIN G., NEBIOGLU M., ŞAHİN E., BALCI M., Synthesis of Bishomoinositol and Entry for Construction of a Substituted 3-Oxabicyclo[3.3.1]nonane Skeleton, *J. Org. Chem.*, 77(3), 1244-1250, (2012).

BARAN A., KAZAZ C., SEÇEN H., SÜTBEYAZ Y., Synthesis of Haloconduritols from An Endocycloadduct of furan and vinylene carbonate, *Tetrahedron*, 59, 3643-3648, (2003).

BARAN, A., ÇAMBUL S., NEBIOGLU, M., BALCI, M., Design, synthesis, and biological activities of some branched carbasugars: Construction of a substituted 6-oxabicyclo[3.2.1]nonane skeleton, *J. Org. Chem.*, 77, 5086-5097, (2012).

BARAN, A., BALCI, M., Stereoselective synthesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors, *J. Org. Chem.*, 74, 88-95, (2009).

BEYER H., WALTER H., *Handbook of Organic Chemistry*, Prentice Hall, 1sted., London, 893-894, (1996).

BICKELHAUPT F.M., *Mass Spectr. Rev.*, 20, 347-361, (2002).

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).

BOYD J.D., Foote C.S., Imagawa D.K., *J. Am. Chem. Soc.*, 22, 3641-3642, (1980).

BRACONNOT H., Analyse Des Glands, Suivie Des Consideration Sur La Presence Du Sucre De Lait Dans Les Graines Des Vegeatux, *Annls Chim. Phys.*, 27, 392-401, (1849).

BROWN S.M., HUDLICKY T., The Use of Arene-cis-diols in Synthesis, *Organic Synthesis, Theory and Applications*, 2, 113-76, (1993).

CANTEKİN S., BARAN A., ÇALIŞKAN R., BALCI M., Synthesis of bromo-conduritol-B and bromo-conduritol-C as Glycosidase inhibitor, 344, 426-431, (2009).

CHARLESS H. A. J., BUSÍA K., DOVE Y., MALİK S. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 1, (1993).

CHAPLEUR, Y., Chapter 22. Conduritols and Analogues as Insulin Modulators, *Carbohydrate Mimics*, 431-441, (2005).

COREY, E. J., Loh T.P., *Tetrahedron lett.*, 34, 3979-3982, (1993).

DATEMA, R., ROMERO, P.A., LEGLER, G., SCHWARZ, R.T., Inhibition of formation of complex oligosaccharides by the glucosidase inhibitor bromoconduritol, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 6787-6791, (1982).

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.

GONG W.Z., WANG B., Gu Y.L., Yan L., Yang L.M., SUO J.S., *Chin. Chem. Lett.*, 16, 747-750, (2005).

GOODRIDGE, R.J., HAMBLEY T.W., RIDLEY D.D., *Austr. J. Chem.* 39, 591-604, (1986).

GUO, Z.-X., HAINES, A.H., PEYKE, S.M., PEYKE, S.G., TAYLOR, R.J.K., The Reaction of Dilithium Tetrachlorocuprate and Dilithium Tetrabromonickelate with Unsaturated Epoxides: The Preparation of Novel Analogues of the Antiviral Agent, Bromoconduritol, *Synlett*, 607-608, (1993).

HALL H.K., Jr. NOGUES P., RHOADES J.W., SENTMAN R.C., DETAR M., *J. Org. Chem.* 47, 1451-1455, (1982).

HENBEST H.B., JACKSON W.R., ROBB B.C.G., *J. Chem. Soc. B.*, 803-807, (1966).

HUDLICKY, T., YORK, C., NGUYEN, Ba V., Chemoenzymatic synthesis of deoxyfluoroinositols: 5-deoxy-5-fluoro-*myo*-inositol and 3-deoxy-3-fluoro-*L-chiro*-inositol, *Tetrahedron*, 53, 26, 8807-8814, (1997).

HOLLONDER, P., PI-SUNYER, X., CONIFF, R.F., Acarbose In The Treatment Of Type I Diabetes, *Diabetes Care*, 20, 248-253, (1997).

HOVEYDA A.H., EVANS D.A., Fu G.C., *Chem. Rev.* 93, 1307-1370, (1993).

HÖFS, R., SCHOPPE, S., THIERICKE, R., ZEECK, A., Biosynthesis of Gabosines A, B, and C, Carba Sugars from *Streptomyces cellulosa*, *Eur. J. Org. Chem.*, 1883-1887, (2000).

ITOH T., JITSUKAWA K., KANEDA, K., TERANISHI S., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 159-160, (1979).

KAMAL, A., GAYATRI, N.L., An efficient Method for 4-Anilino-4'-demethylepipodophyllotoxins: Synthesis of NPF and W-68, *Tetrahedron Lett.*, 37, 3359, (1996).

KENSHO, I., YAMASHITA, F., NAGAI, T., FUJIMOTO, T., NAKANO, Y., TUKIMURA, H., *Eur. Pat. Appl. EP 474, 358, Chem Abstr.*, 116, 248434, (1992).

KIM, Y.M., WANG, M.H., RHEE, H.I., A novel α -glucosidase inhibitor from pine bark, *Carbohydr. Res.*, 339, 715-717, (2004).

KUBLER K., Chemistry of Condurango Bark. Arch. Pharm., 246, 620-660, (1909).

LAUTENS, M., ROVÍS, T., Selective functionalization of 1,2-dihydronaphthalenols leads to a concise, stereoselective synthesis of sertraline, Tetrahedron, 55, 8967-8976, (1999).

LAUTENS, M., ROVÍS, T., General strategy toward the tetrahydronaphthalene skeleton. An expedient total synthesis of sertraline, J. Org. Chem., 62, 5246-5247, (1997).

LEY, S.V., PARRA, M., REDGRAVE, A.J., STERNFELD, S. F., VÍDAL, A., Microbial oxidation in synthesis: Preparation of 6-deoxy cyclitol analogues of myo-inositol 1,4,5-trisphosphate from benzene, Tetrahedron Lett., 30, 3557-3560, (1989).

NEWMAN, M.S., ADDOR, R.W., Synthesis and reactions of vinylene carbonate, J. Am. Chem. Soc., 77, 3789-3793, (1955)

MAHAPATRA, T., NANDA, S., Asymmetric synthesis of hydroxy-skipped bishomo-inositols as potential glycosidase inhibitors, Tetrahedron:Asymmetry, 21, 2199-2205, (2010).

McCASLAND G.E., The Synthesis of *proto*-quercitol, Adv. Carbohydr. Chem, 20, 11, (1965).

McCASLAND G.E., FURUTA S., JOHNSON L.F., SHOOLERY J.N., Synthesis New Quercitol (deoxyinositol) Stereoisomers. Nuclear Magnetic Resonance and Optical Rotatory Configurational Proofs, J. Am. Chem. Soc., 83, 2335, (1961).

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).

MEHTA, G., REDDY, D.S., RAMESH, S.S., TATU, U., Polycyclitols: Stereoselective synthesis of decalin and diquinane based polyols as potential glycomimics, Tetrahedron Lett., 40, 9141-9144, (1999).

MEHTA, G., RAMESH, S.S., Polycyclitols. Novel conduritol and carbasugar hybrids as a new class of potent glycosidase inhibitors, Chem. Commun., 2429-2430, (2000).

MEHTA, G., REDDY, D.S., Polycyclitols: Stereoselective synthesis of enantiopure polyhydroxylated hydrindanes(annulated carbasugars), *Tetrahedron Lett.*, 40, 9137-9140, (1999).

MİYAFUJİ A., KATSUJİ K., T. *Heterocycles*, 52, 261-272, (2000).

MOYER J.D., REIZES O., AHİR S., JİANG C., MALINOWSKI N., BAKER D.C., *Mol. Pharmacol.*, 33, 683, (1988).

NEWMAN M.S., ADDOR R.W., Synthesis and Reactions of Vinylene Carbonate, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3789-3793, (1955).

OGREN, S.O., HALL, H., KOHLER, C., MAGNUSSON, O., LİNDBOM, L.O., ANGEBY, K., FLORVALL, L.R., A new potential antipsychotic compound with selective antidopaminergic actions in the rat brain, *Eur.J.Pharmacol.*, 102, 459-474, (1984).

PINGLI L., VANDEWALLE M., Enantioselective Synthesis of Pseudosugars of the Allo-, Gulo-, Manno- and Talo- Series, *Sytnlett*, 228-230, (1994).

PLOUVIER V., The Heterosides of The Garden Hydrangea, *Hydrangea Macrophylla* Var *Hortensia*, *Compt. Rend.*, 252, 312-314, (1961).

PLOUVIER V., *C.r.hebd. Seanc. Acad. Sci.*, 253, 3047- Search for Cyclitols in Some Apocyanaceae and Myrtaceae;presence of L-quercitol in *Eucalyptus populnea* F. Muell, 3049, (1961).

POSTERNAK T., The Cyclitols, Hermann, Paris, 103,(1965).

POSTERNAK T., Sur la configuration de la d-quercite, *Helv. Chim. Acta*, 15, 948-955, (1932).

ROBERT D.B., CARLOS M.E., Julia E.W., MIKHAIL N.G., *J. Am. Chem. Soc.* 120, 680-685, (1998).

SCHENCK G.O., DUNLAP E.D., *Angew. Chem.*, 68, 248-249, (1956).

SCHMIDT J.P., Beltran-Rodil S., Cox, R.J., McAllister G.D., Reid M., Taylor R.J.K., *Org. Lett.*, **9**, 4041-4044, (2007).

SCHLOSSER M., CASTAGNETTI E., 1,2-Didehydro-3- and -4-(trifluoromethoxy)benzene: The Aryne Route to 1- and 2-(Trifluoromethoxy)naphthalenes, *Eur. J. Org. Chem.*, 3991-3997, (2001).

SCOTT, L.J., SPENCER, C.M., *Miglitol: a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus*, *Drugs*, **59**, 521-549, (2000).

SELLEN M., BACKVALL J.E., HELQUIST P., *J. Org. Chem.*, **56**, 835-839, (1991).

SOTHEESWARAN S., KENCHINGTON W., *J. Chem. Educ.*, **66**, 1058, (1989).

SUAMI T., *Synthetic Ventures in Pseudo-sugar Chemistry*, *Pure & Appl. Chem.*, Vol. **59**, No.11, 1509-1520, (1987).

STILLWELL, W., BOUWSMA, O. J., THENOT, J.P., HORNING, M.G., GRIFFIN, G.W., ISHIKAWA, K., TAKAKU, M., Methylthio metabolites of naphthalen excreted by the rat., *Res. Commun. Chem. Pathol.Pharmacol.*, **20**, 509-30, (1978)

TRAN C.H., CROUT D.H.G., Hydrolytic Enzymes in the Lipase from *Pseudomonas Fragi*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (1998).

TROST B.M., VRANKEN D.L.V., A General Synthetic Strategy Toward Aminocyclopentitol Glycosidases Inhibitors. A pplication of Palladium Catalysis to the Synthesis of Allosamizoline and Mannostatin, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 444-458, (1993)

TSANG, W.S., GRIFFIN, G.W., HORNING, M.G., STILLWELL, W.G., Chemistry of anti – and syn-1,2:3,4-naphthalene dioxides and their potential relevance as metabolic intermediates, *J. Org. Chem.*, **47**, 5339-5353, (1982).

WANG B., Gu Y., GONG W., KANG Y., YANG L., SUO J., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6599–6602, (2004).

WATSON, M.D., FECHTENKOTTER, A., MULEN, K., "Big Is Beautiful-"Aromaticity" Revisited from the Viewpoint of Macromolecular and Supramolecular Benzene Chemistry." *Chem. Rev.*, 101, 1267-1300, (2001).

VON LANGEN D.J., TOLMAN R.L., *Tetrahedron Asymmetr.*, 8, 677-681, (1997).

YANG N.C., CHEN M.J., CHEN P., Chemistry of benzene-anthracene cyclodimers, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 7310-7315, (1984).

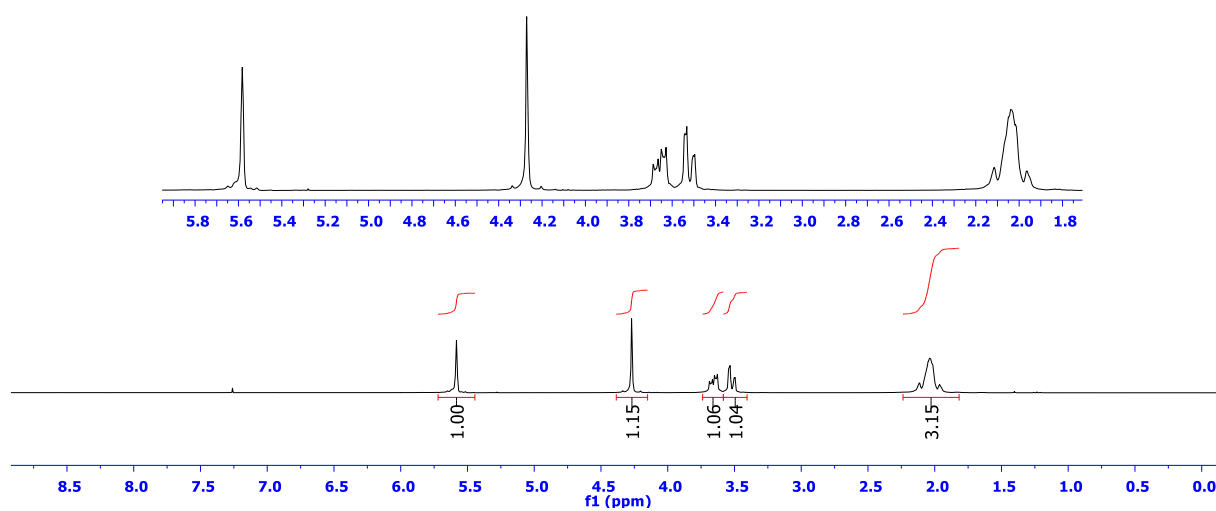
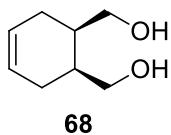
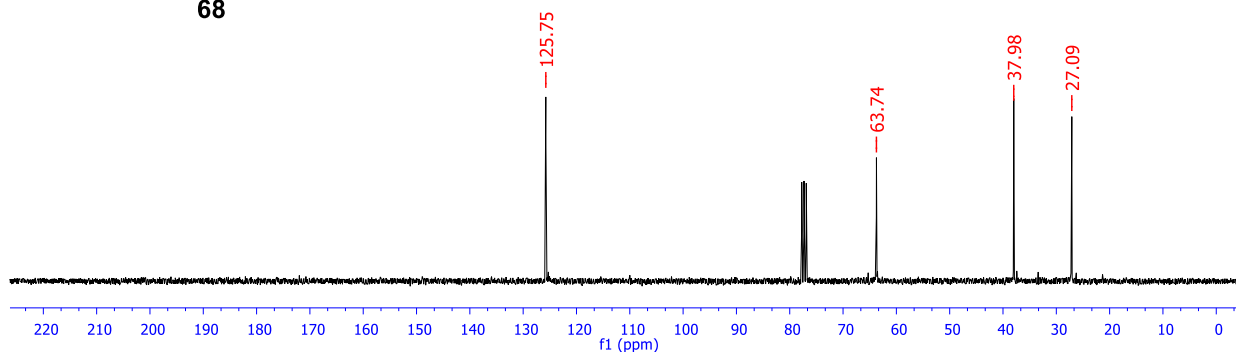
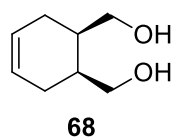
YANO T., FUJISHIMA T., Irie, R. *Synthesis*, 818-822, (2010).

EKLER

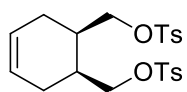
113Z699 TÜBİTAK PROJESİ
BENZOHALOKONDURİTOLLERİN SENTEZİ VE BUNLARIN BAZI BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

EK-A KISMI: BENZOFURAN SENTEZİ KISMI

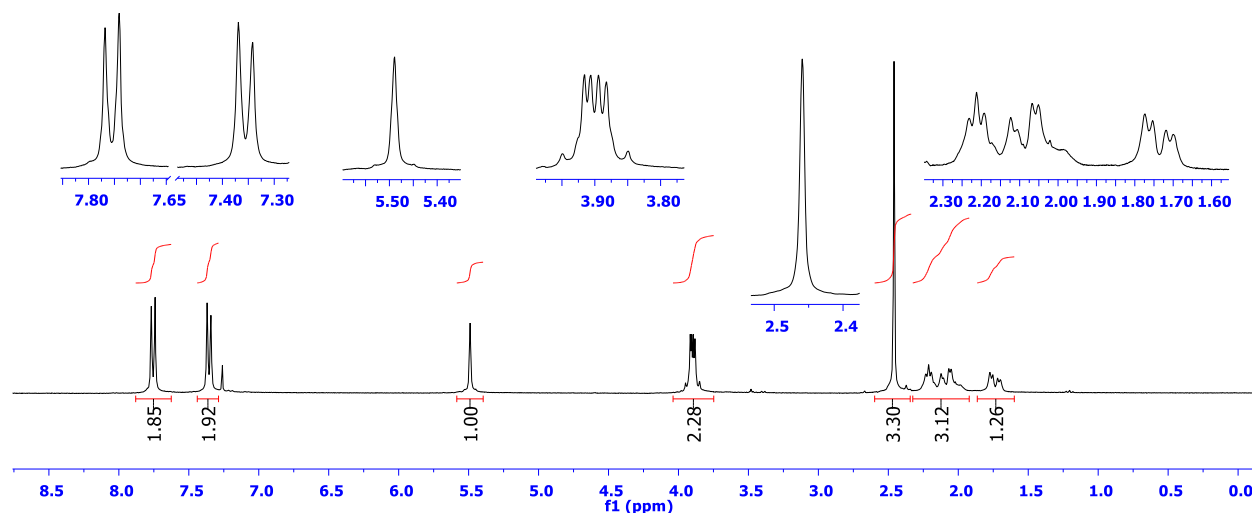
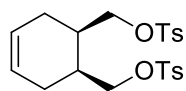
EK-A-1

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3  $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

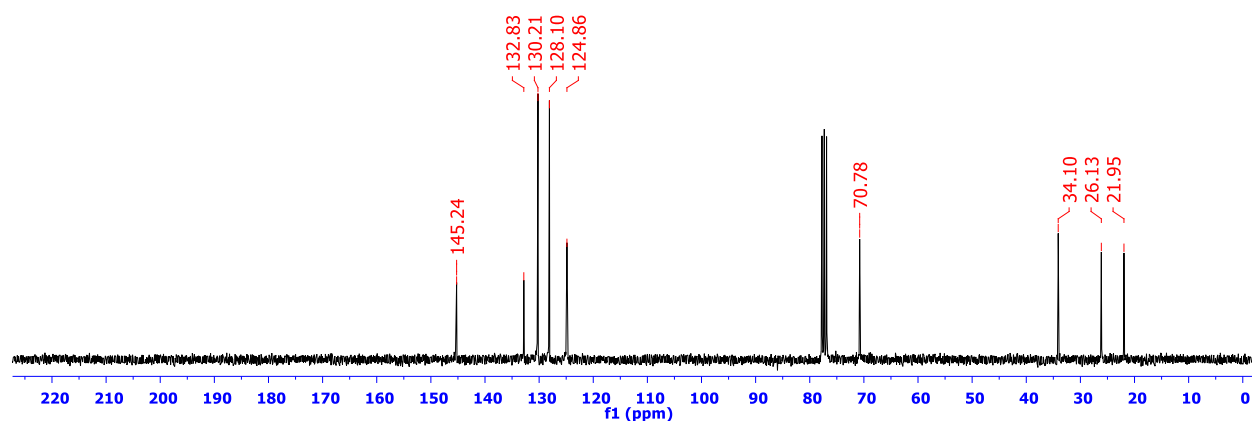
EK-A-2

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 

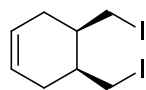
69

 $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

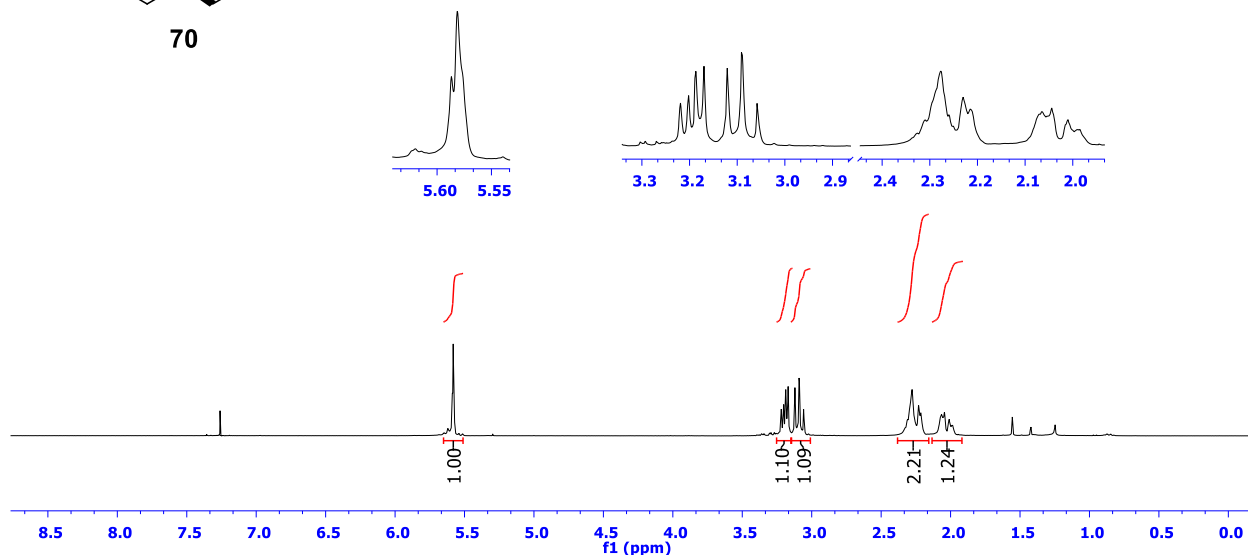
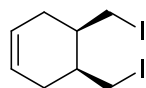
69



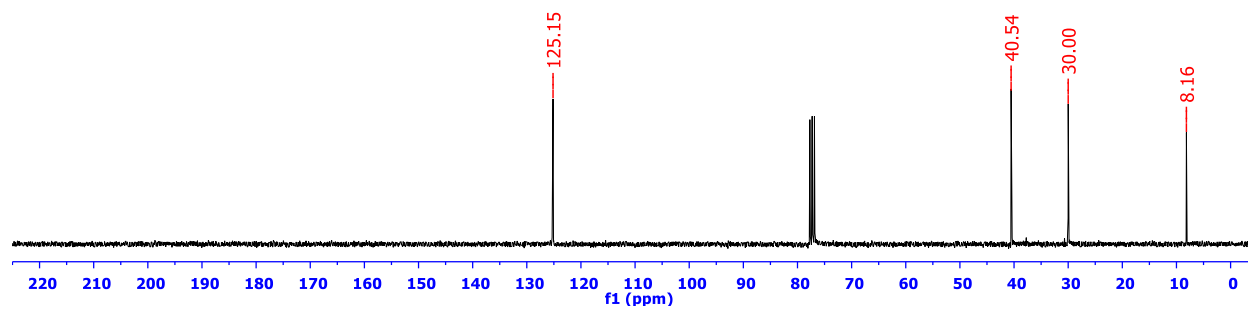
EK-A-3

¹H-NMR in CDCl₃

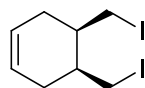
70

¹³C-NMR in CDCl₃

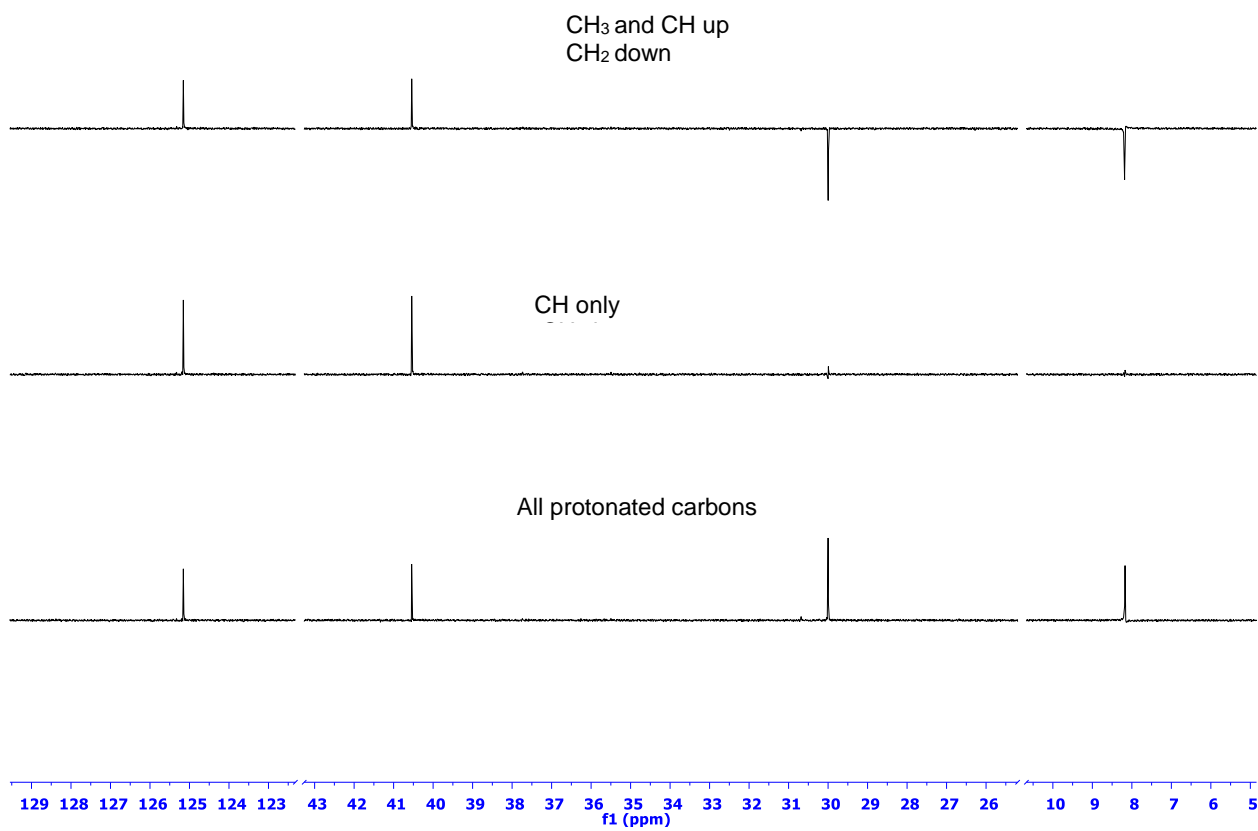
70



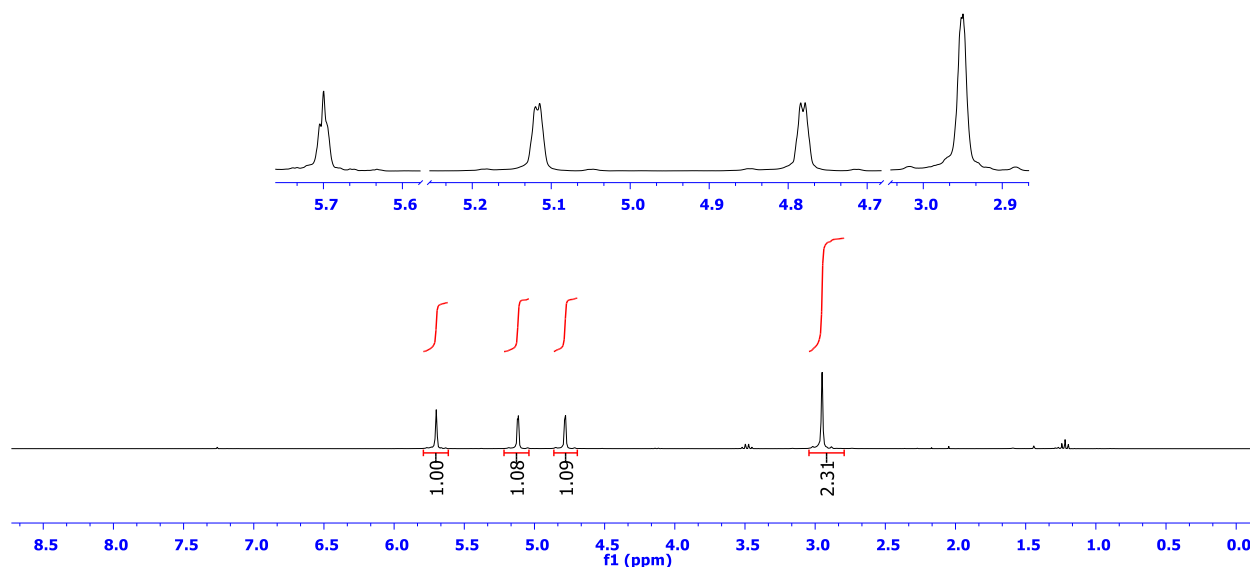
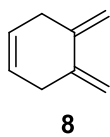
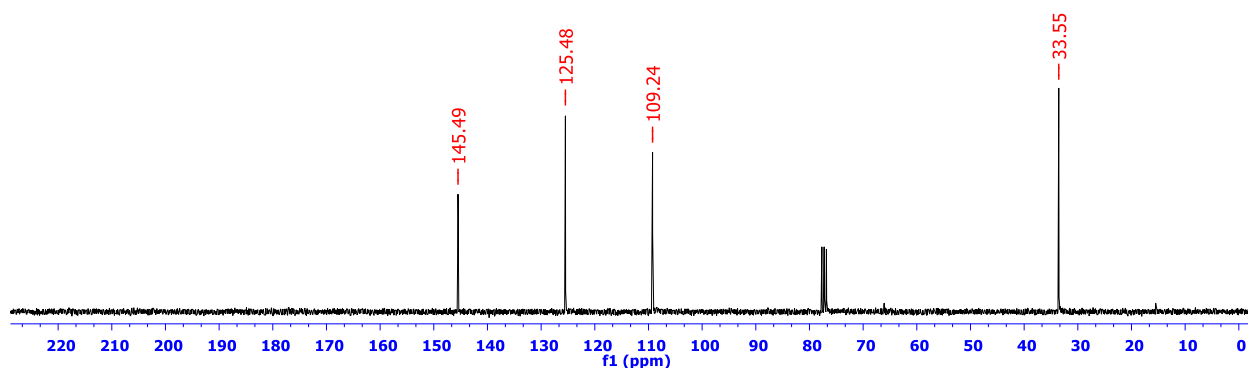
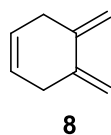
DEPT



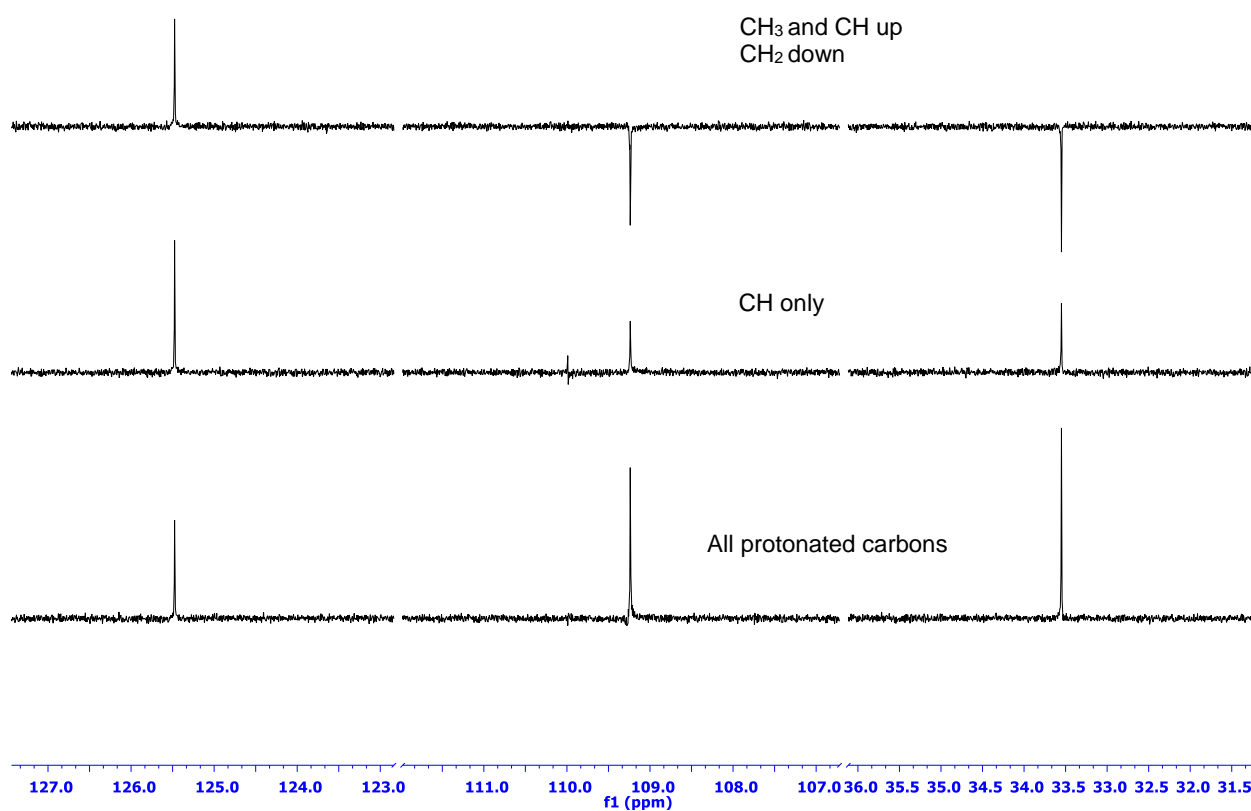
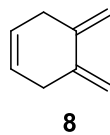
70



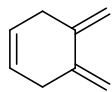
EK-A-4

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

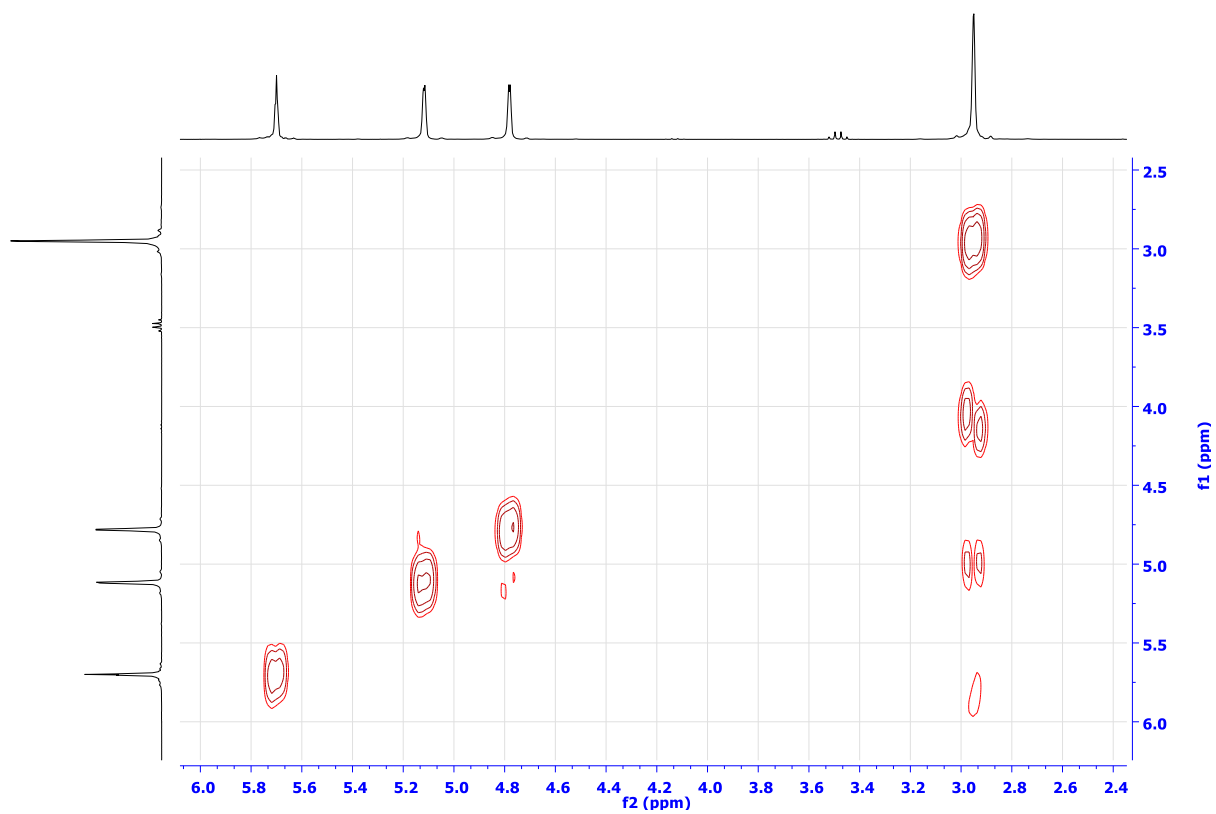
DEPT



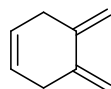
COSY



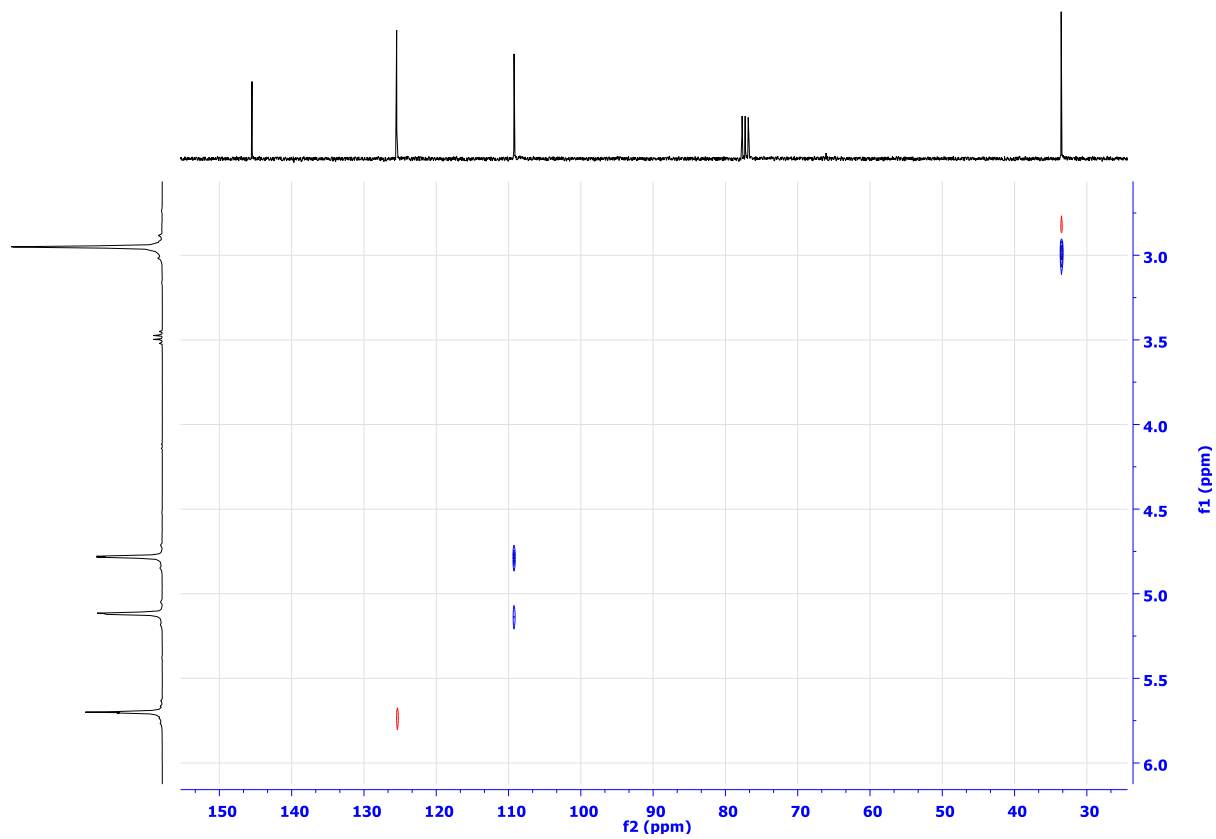
8



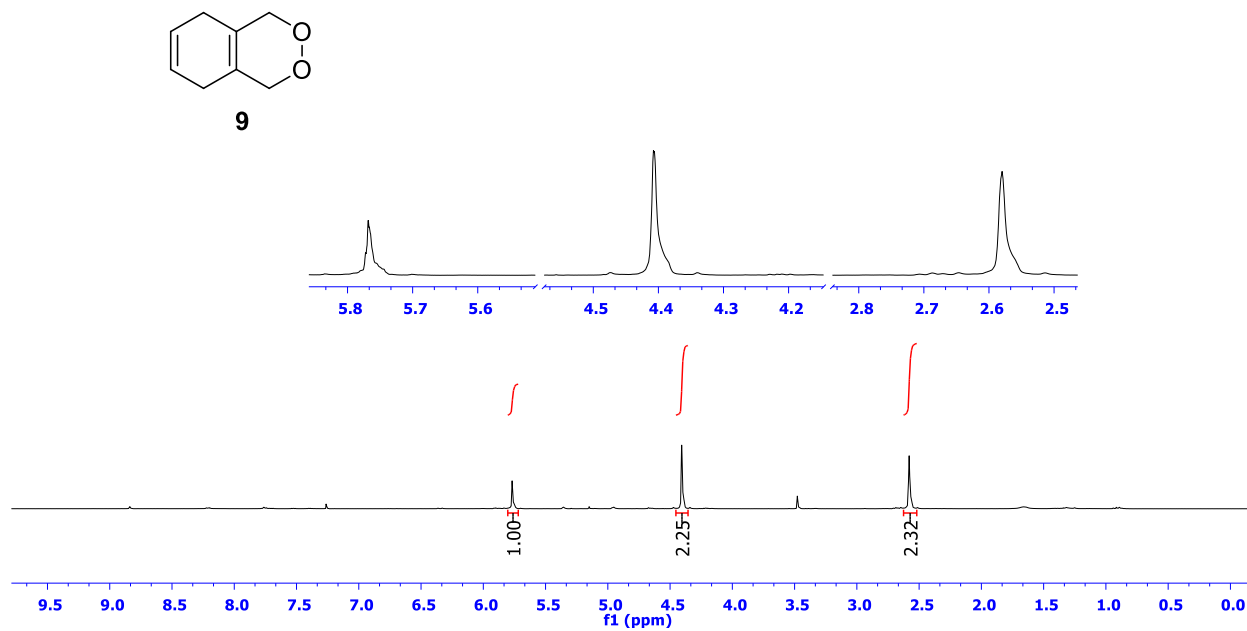
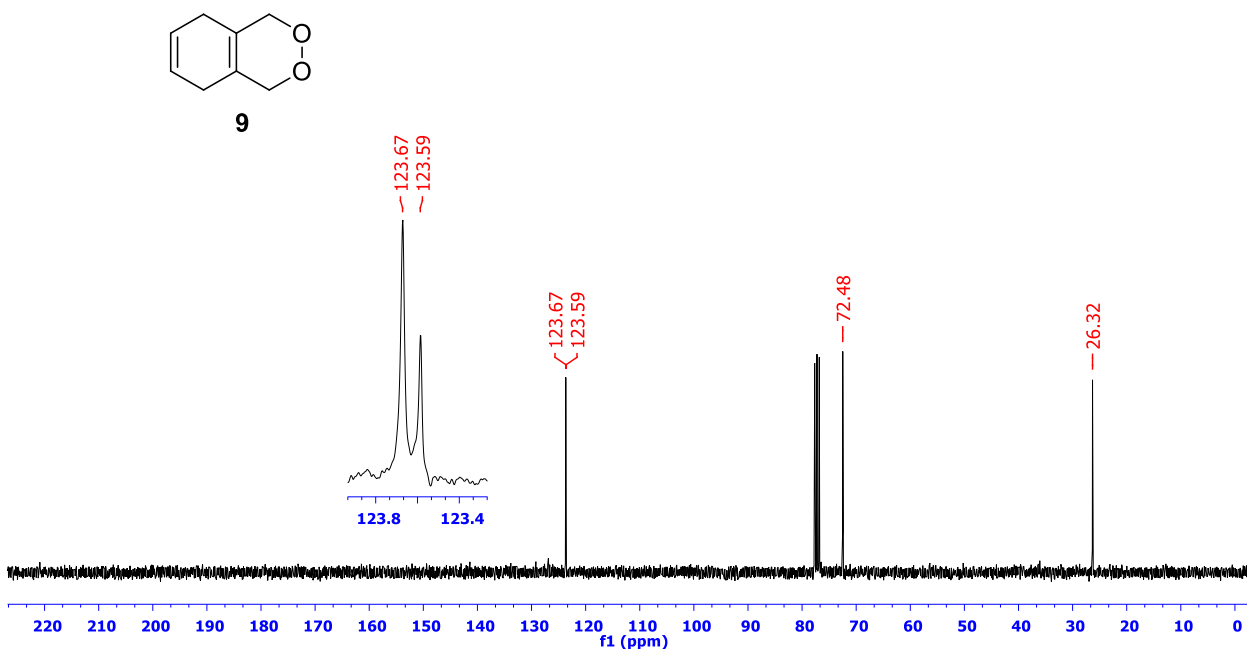
HETCOR



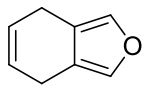
8



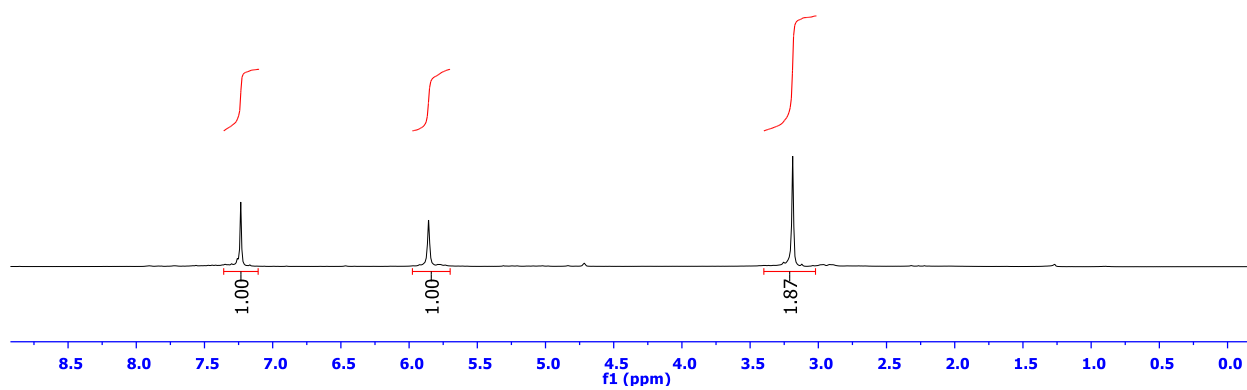
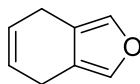
EK-A-5

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3  $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

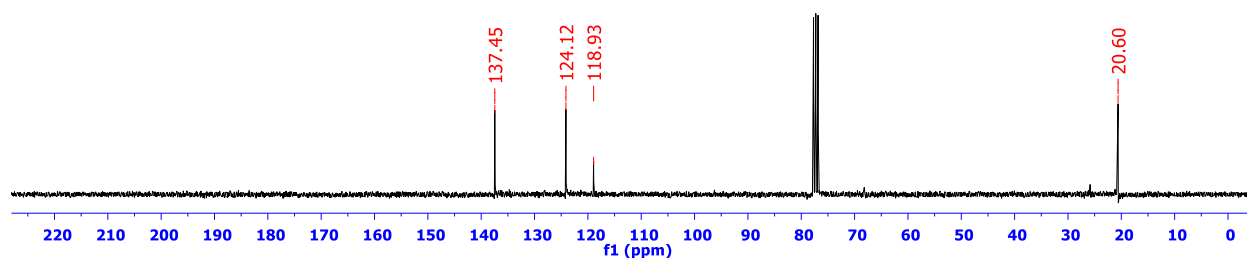
EK-A-6

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 

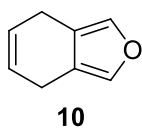
10

 $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

10



DEPT



CH₃ and CH up
CH₂ down



CH only

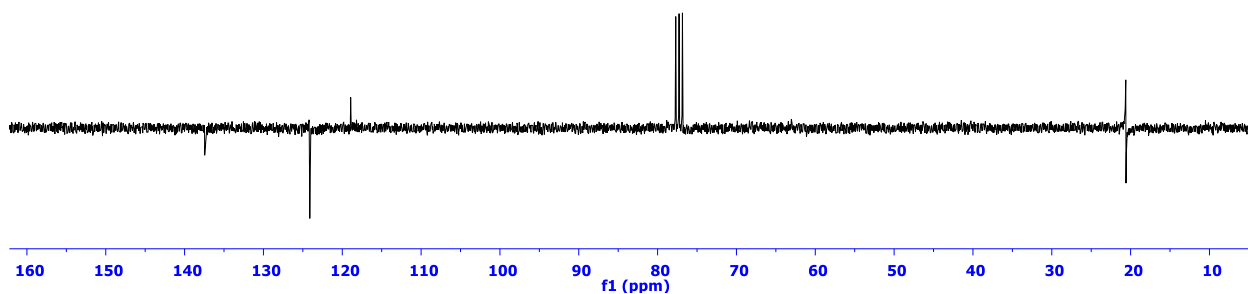
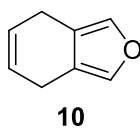


All protonated carbons



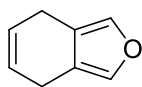
140 135 130 125 120 115 110 105 100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15
f1 (ppm)

APT

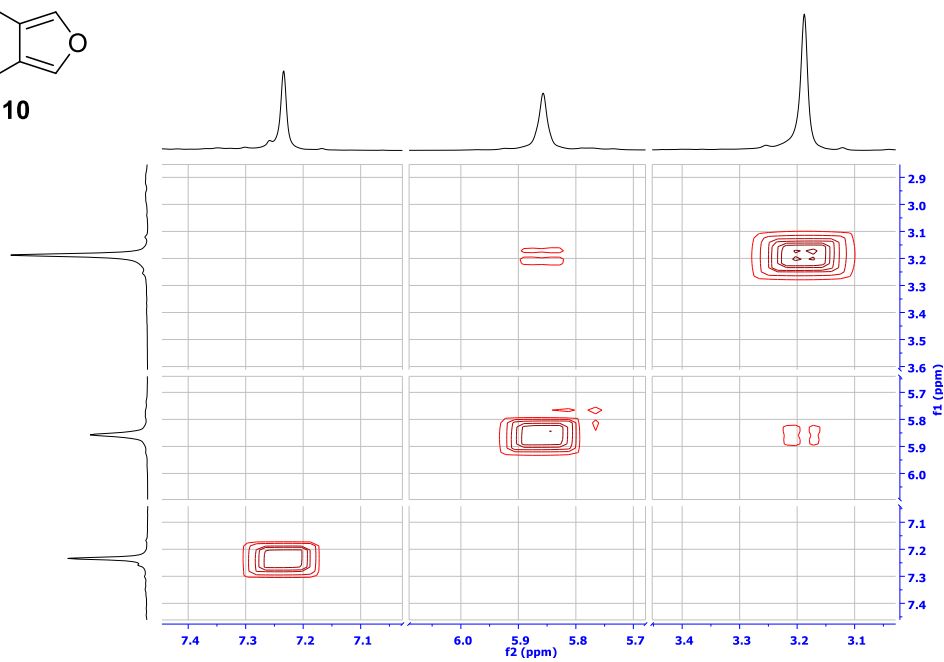


160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
f1 (ppm)

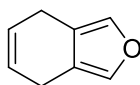
COSY



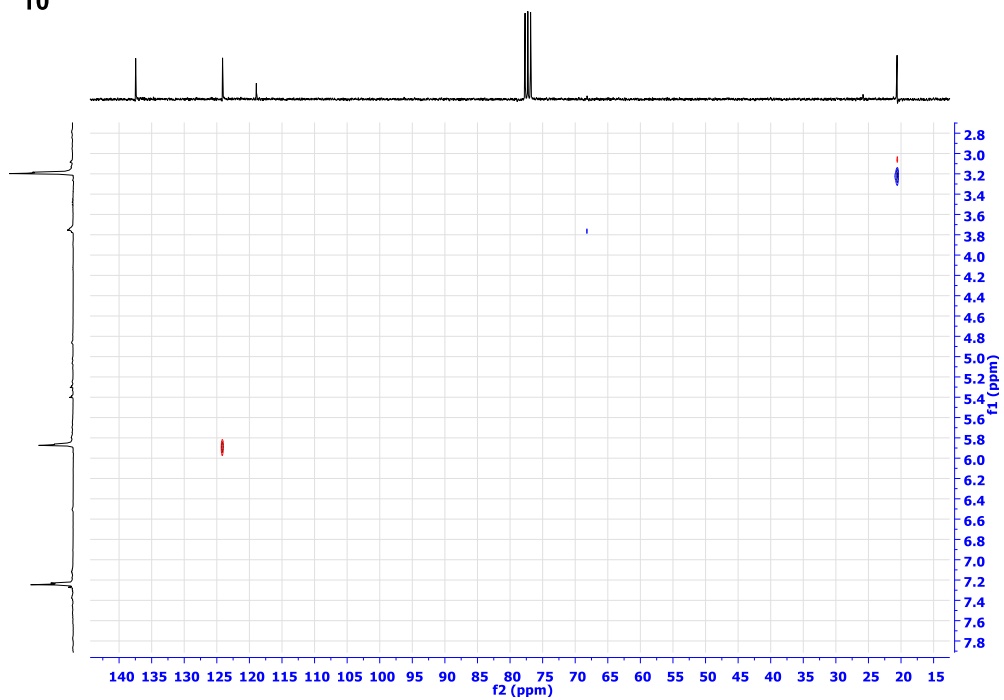
10



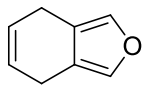
HETCOR



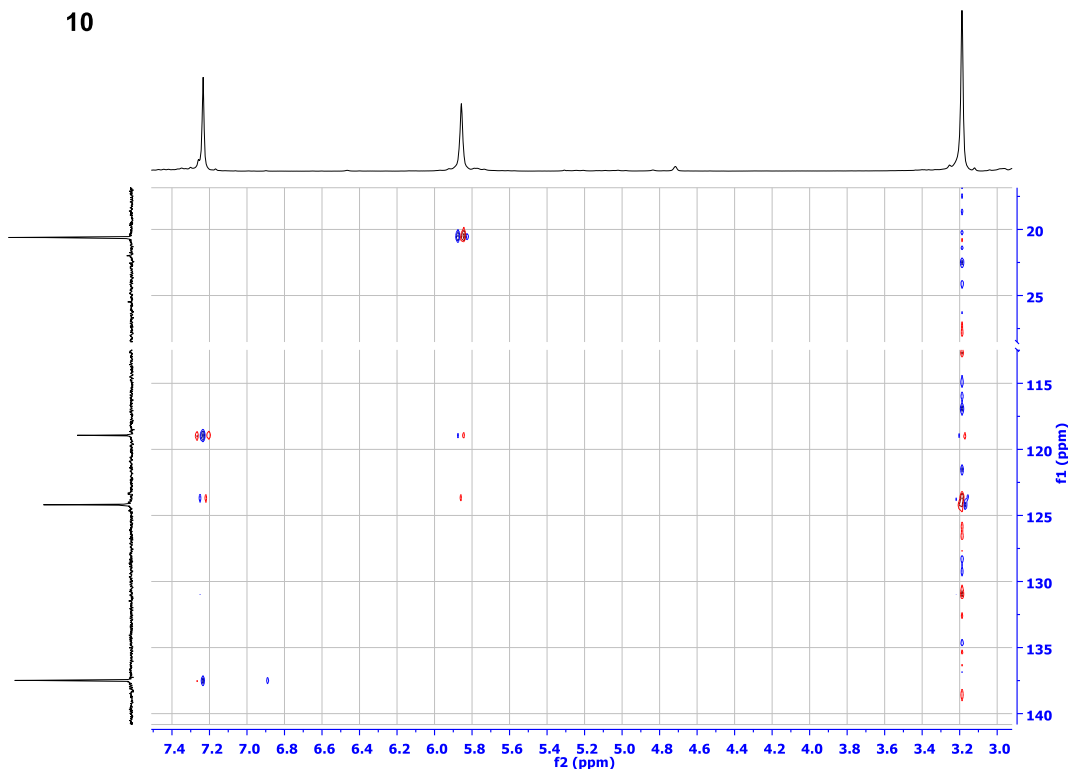
10



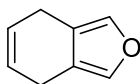
HMBC



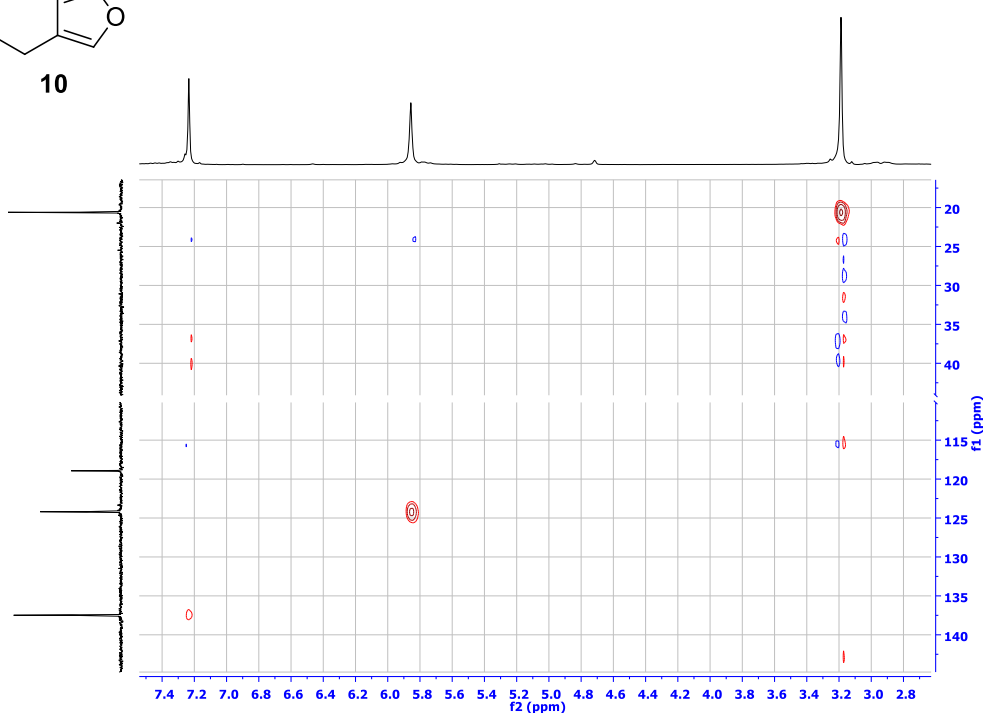
10



HMQC



10

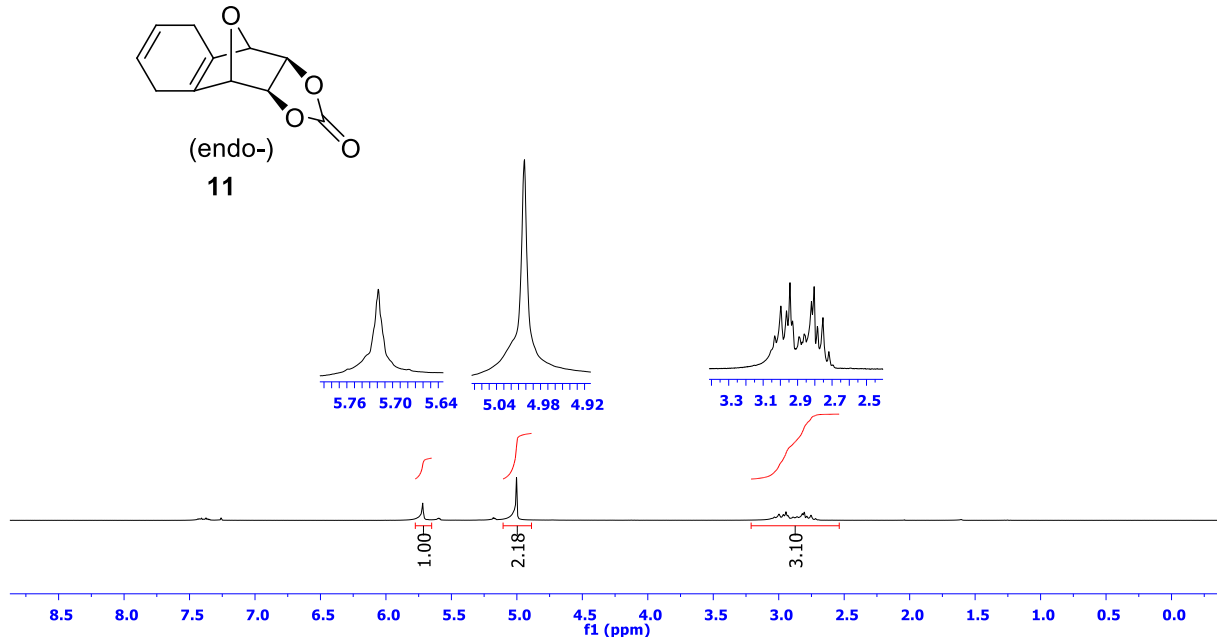


EK-B KISMI: VİNİLEN KARBONAT KATILMA KISMI

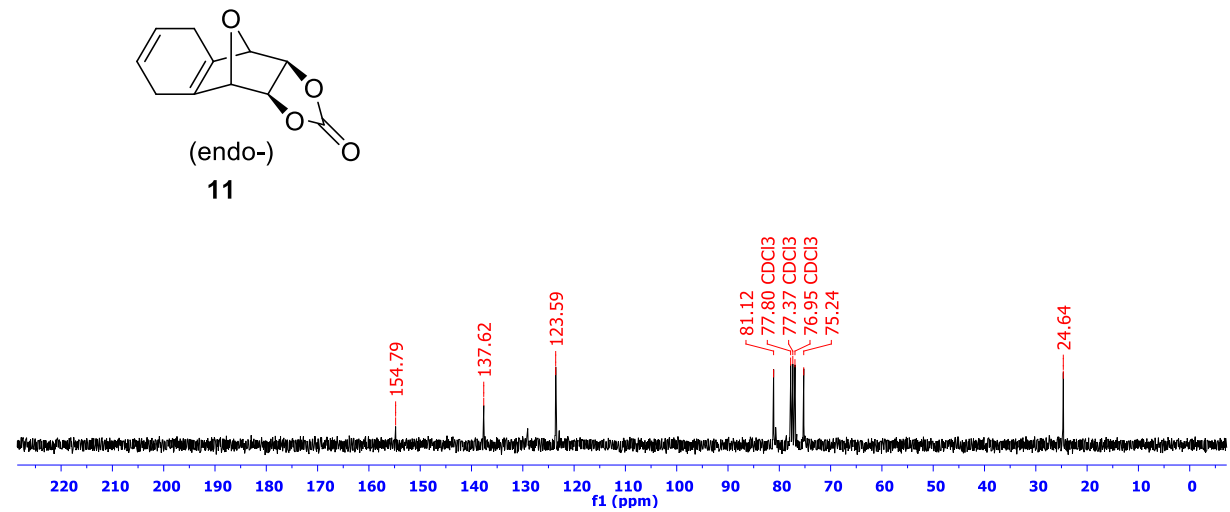
EK-B KISMI-1: 4,7-Dihidroizobenzofuran 10 ve Vinilen karbonat 20'in Siklokatalması

EK-B1-1

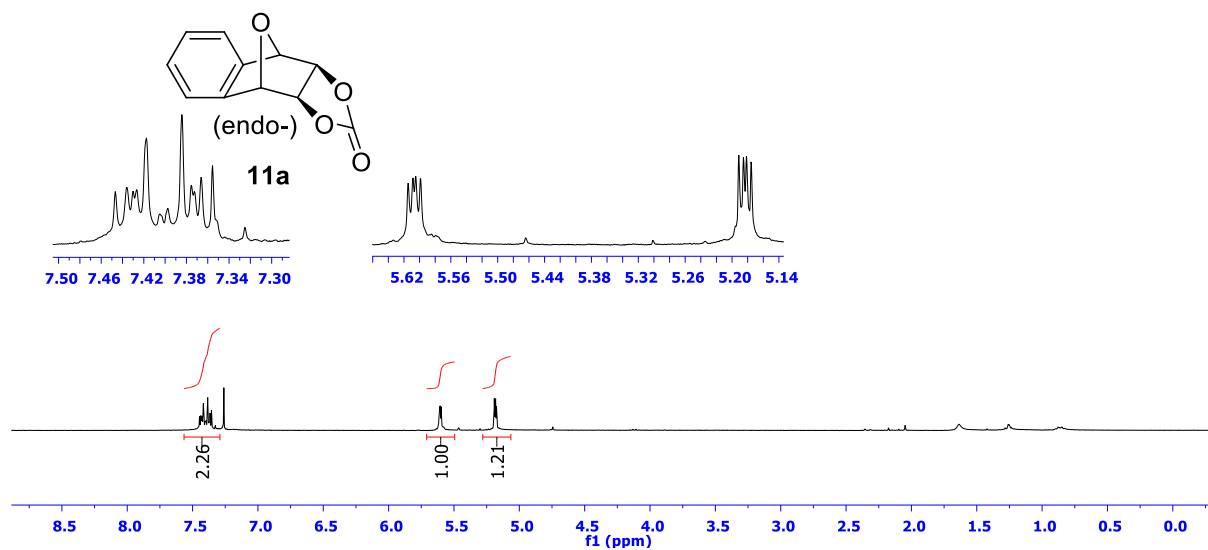
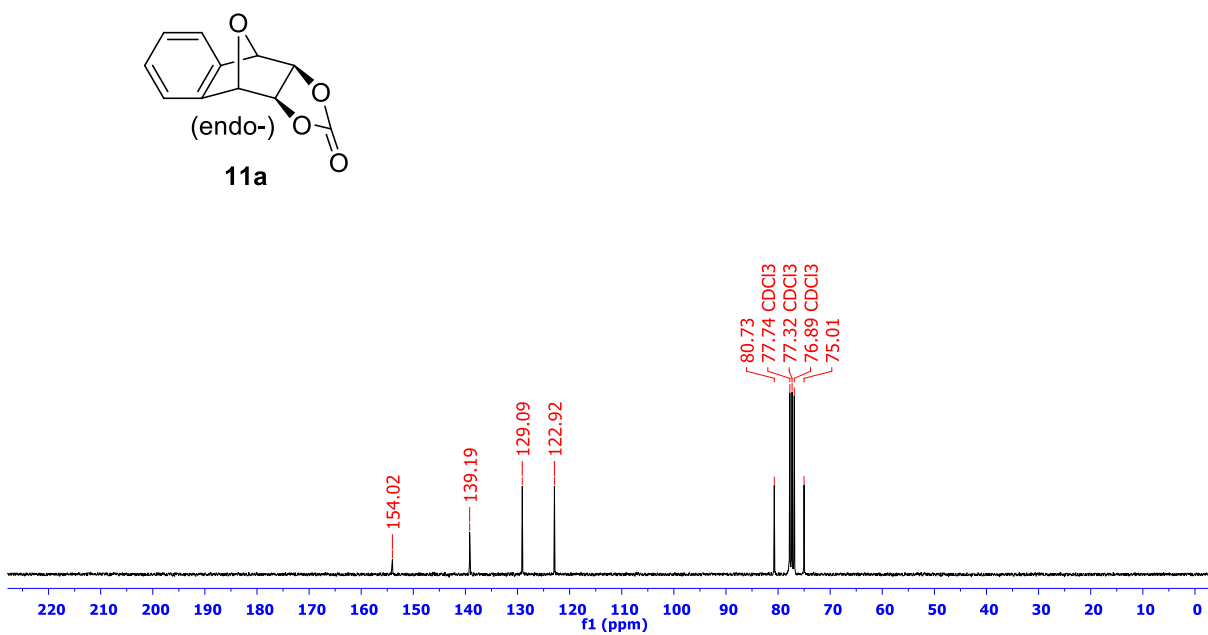
$^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3



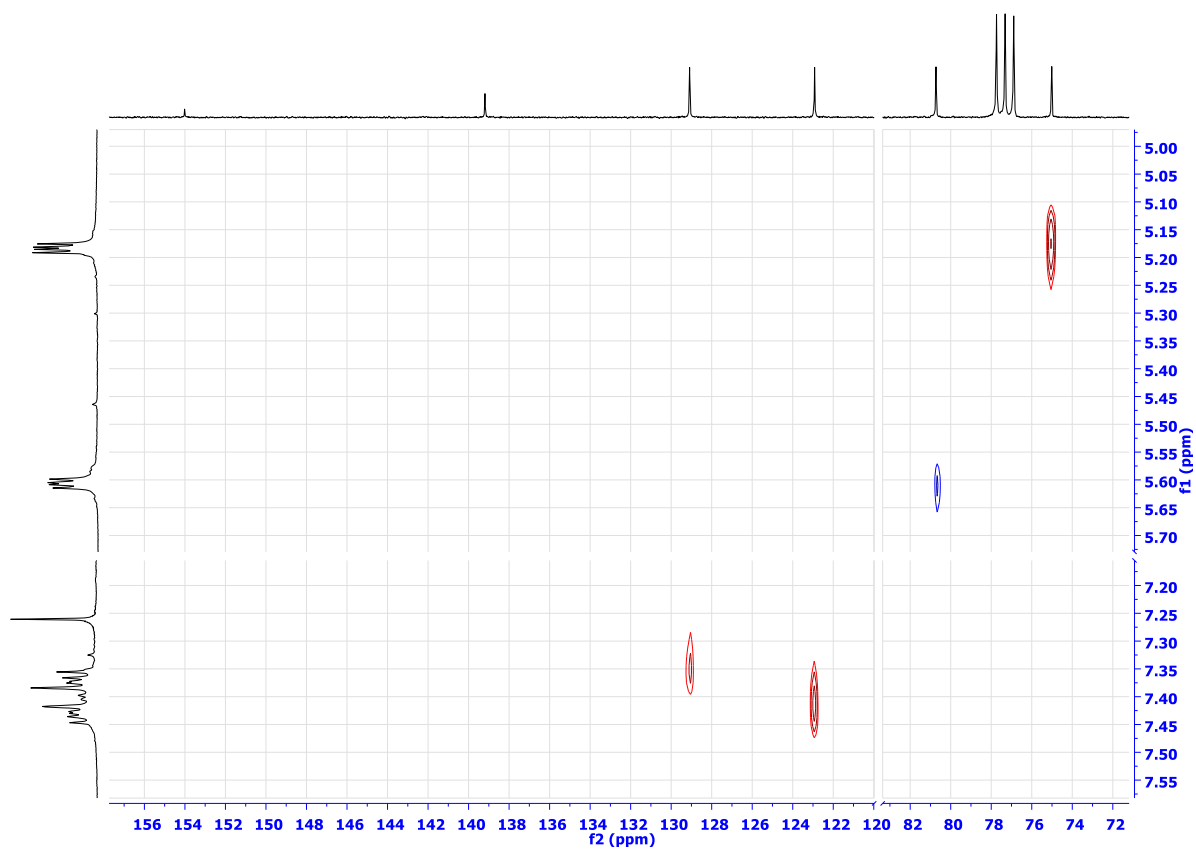
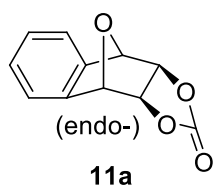
$^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3



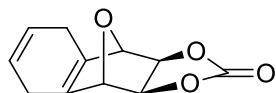
EK-B1-2

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

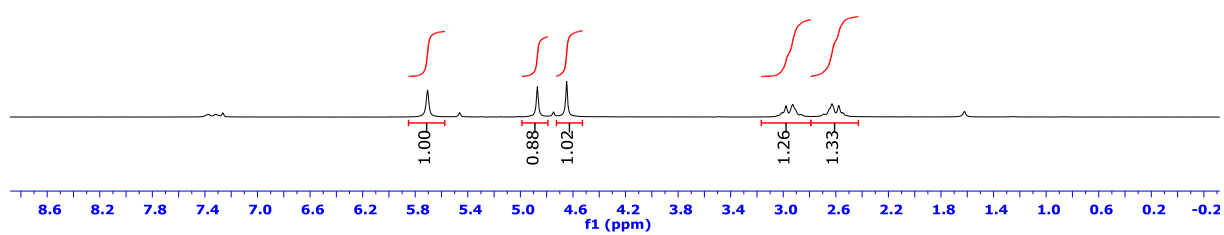
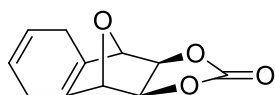
HETCOR



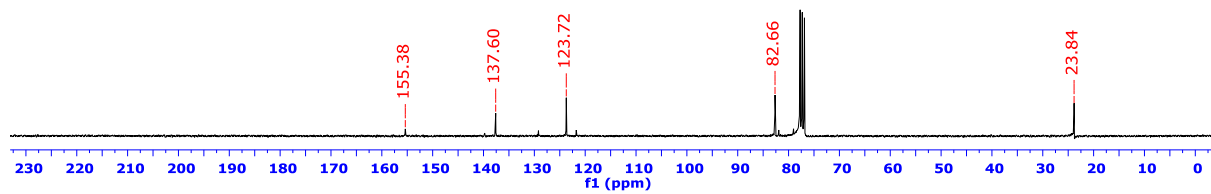
EK-B1-3

¹H-NMR in CDCl₃

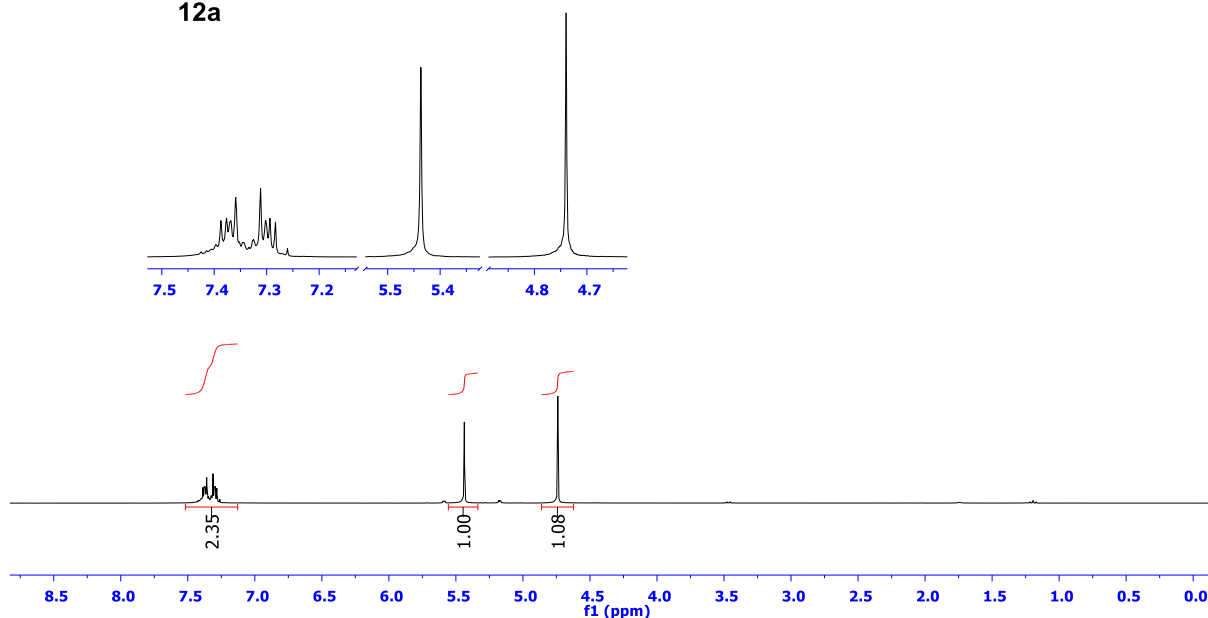
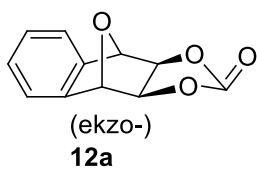
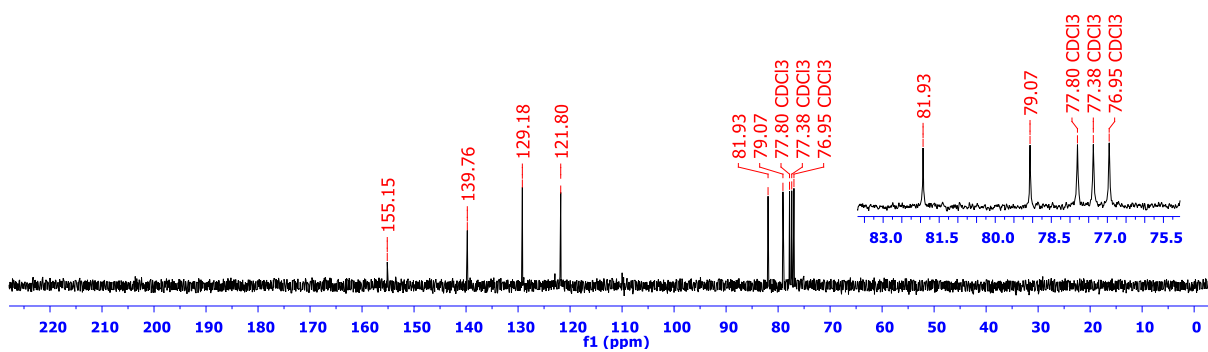
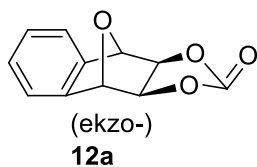
(ekzo-)
12

¹³C-NMR in CDCl₃

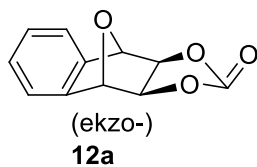
(ekzo-)
12



EK-B1-4

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

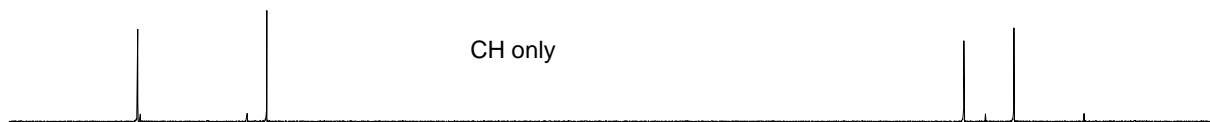
DEPT



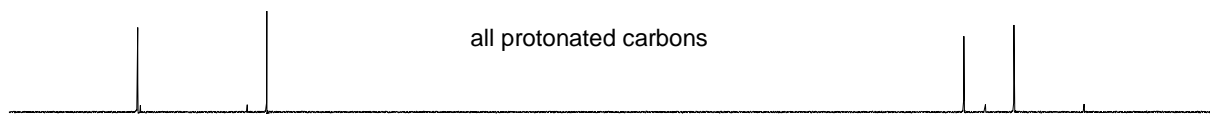
CH₃ and CH up
CH₂ down



CH only

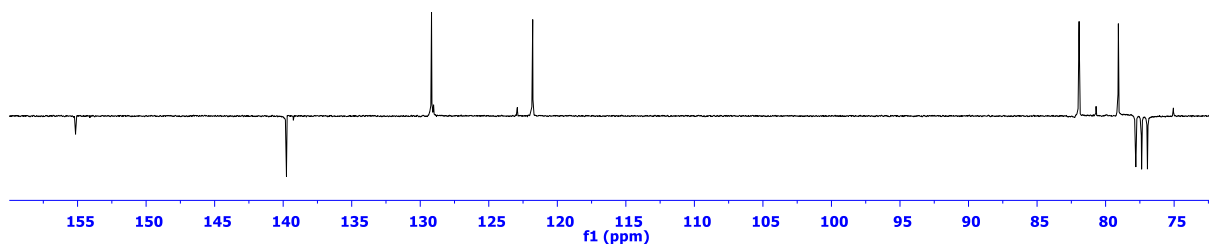
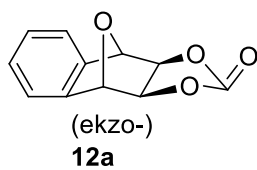


all protonated carbons

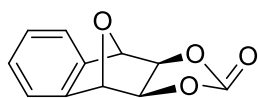


136 134 132 130 128 126 124 122 120 118 116 114 112 110 108 106 104 102 100 98 96 94 92 90 88 86 84 82 80 78 76 74 72 70 68
f1 (ppm)

APT



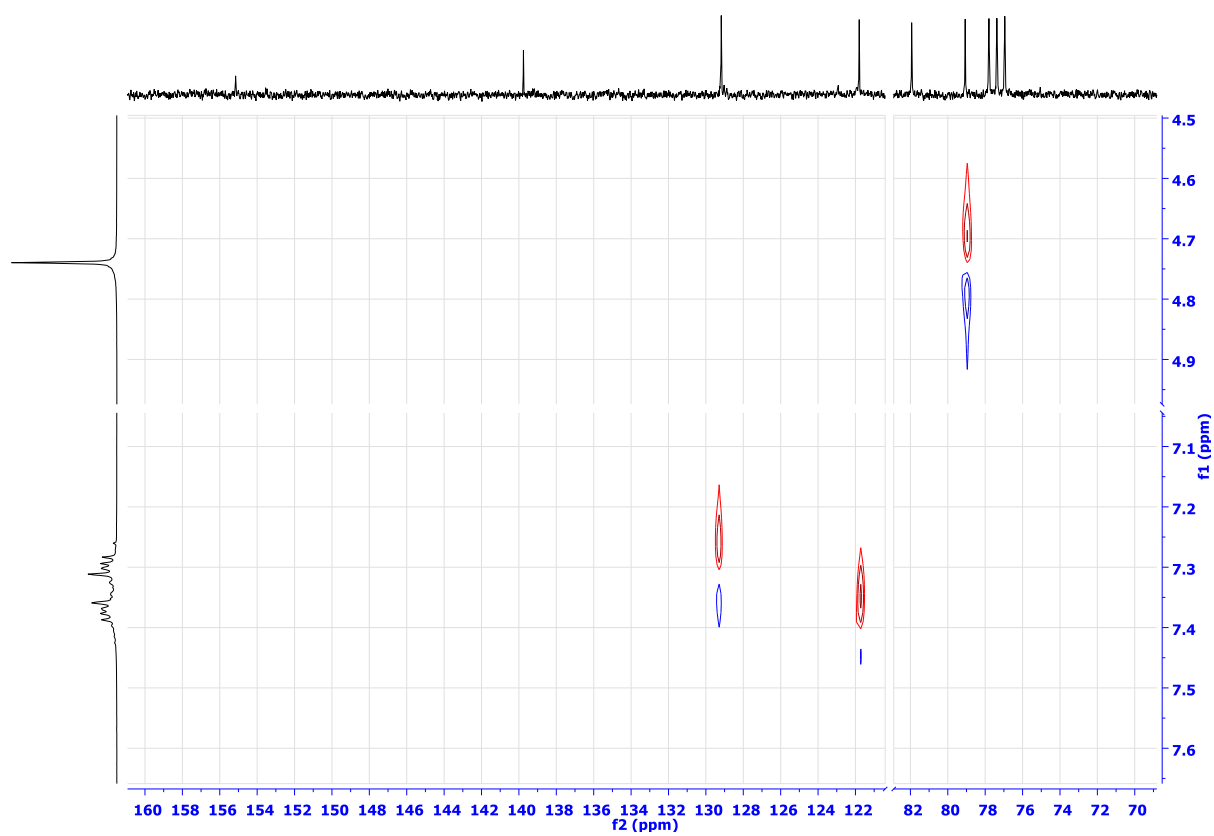
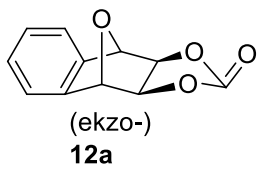
COSY



(ekzo-)
12a



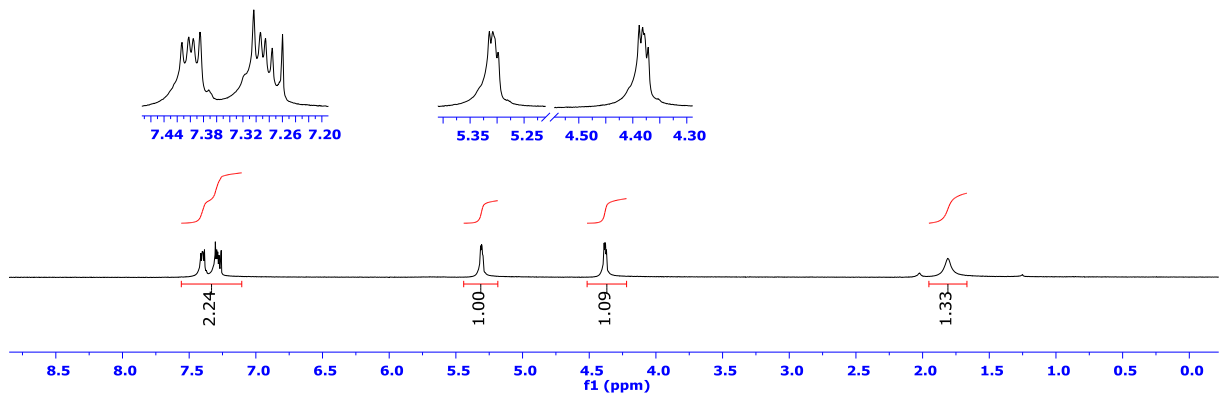
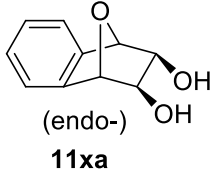
HETCOR



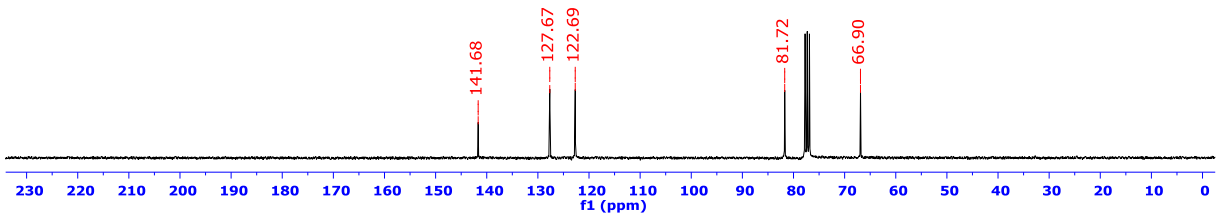
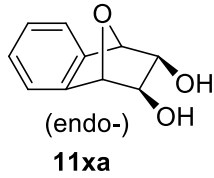
EK-B KISMI-2: Vinilen Karbonat Katılma Endo Kısmı

EK-B2-1

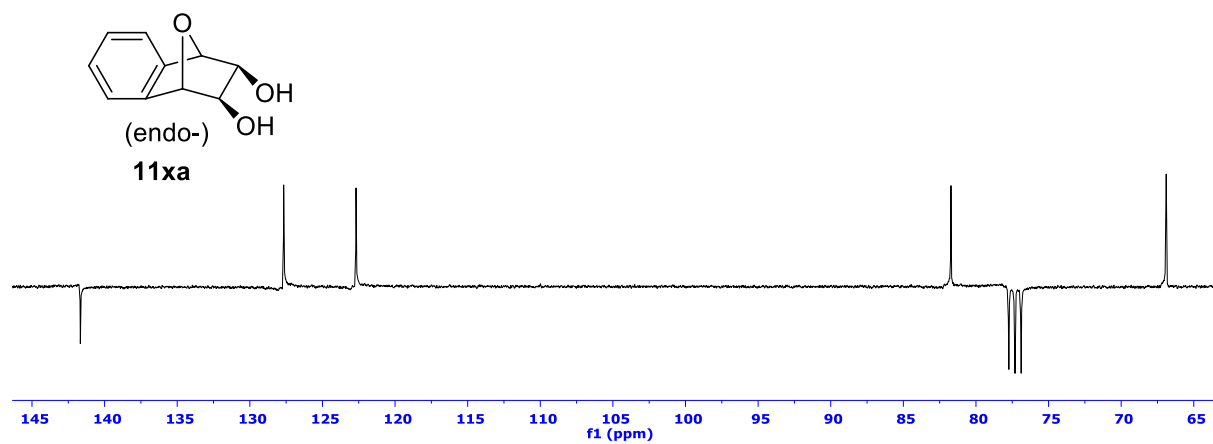
¹H-NMR in CDCl₃



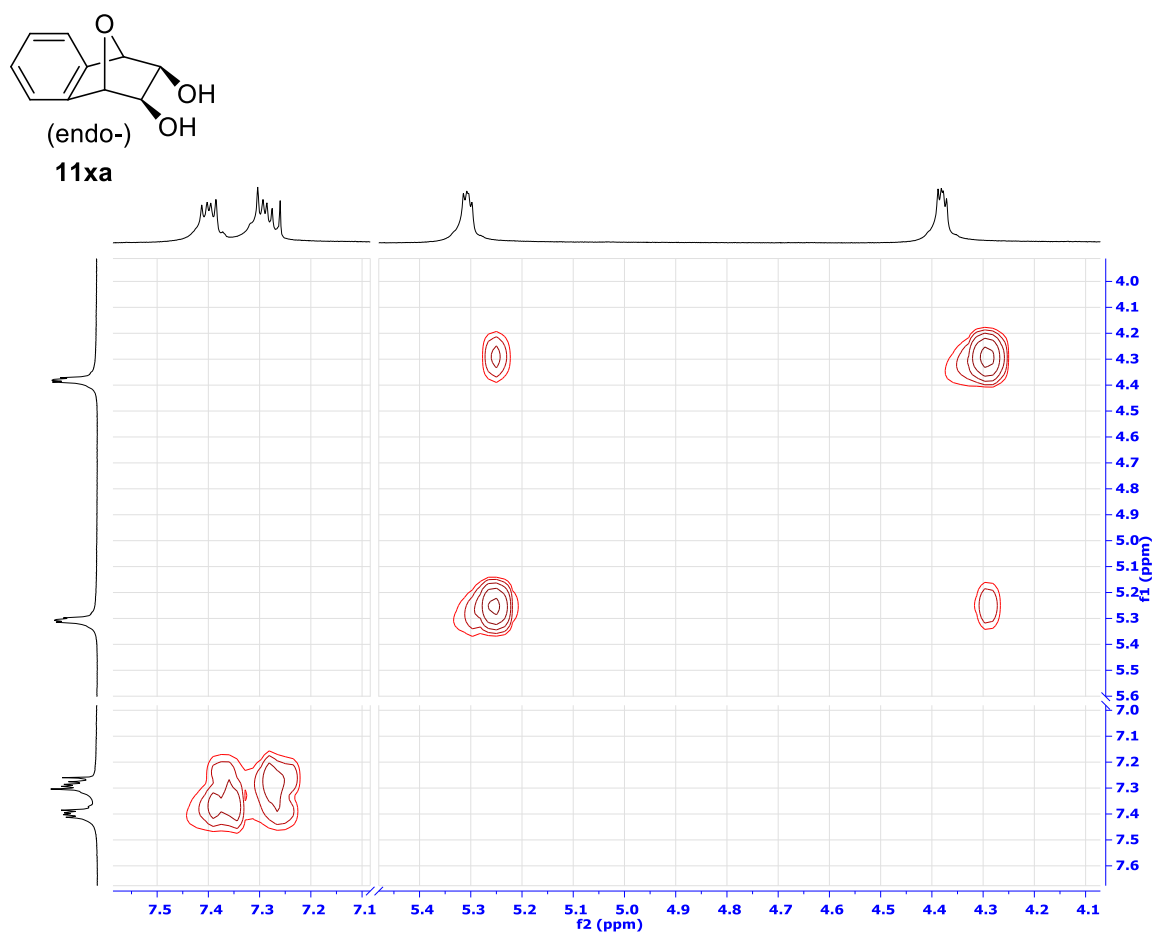
¹³C-NMR in CDCl₃



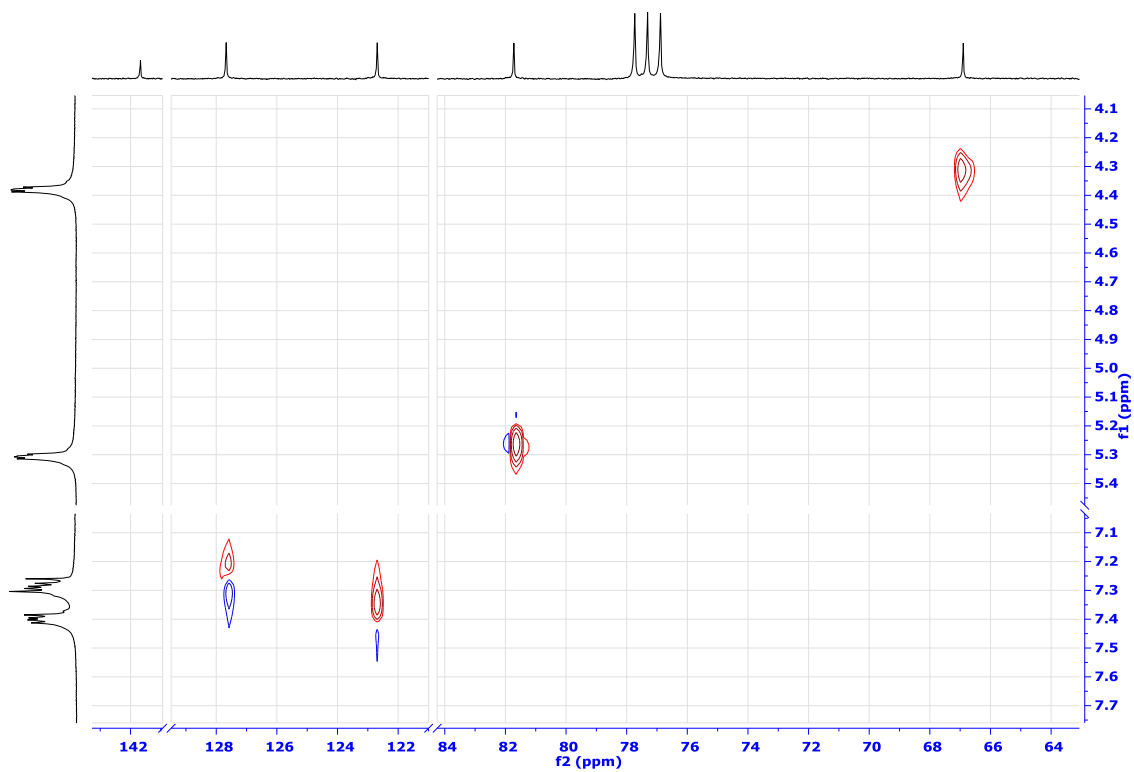
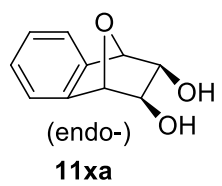
APT



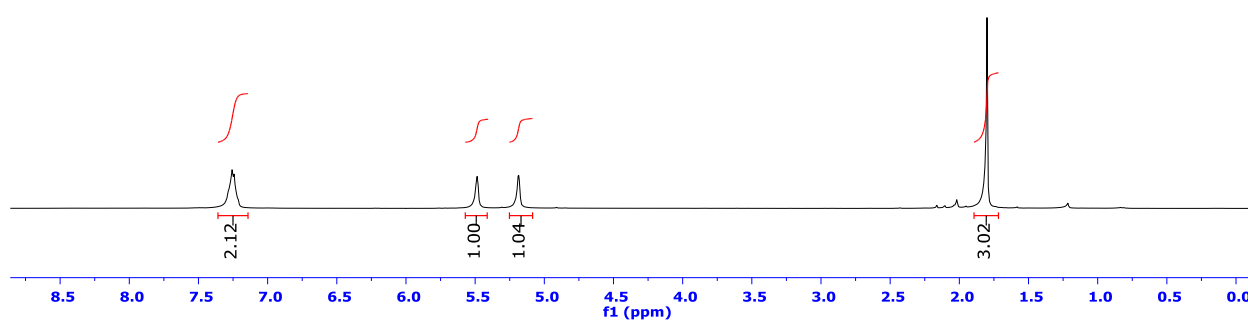
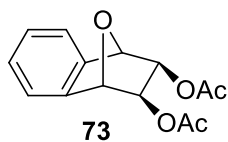
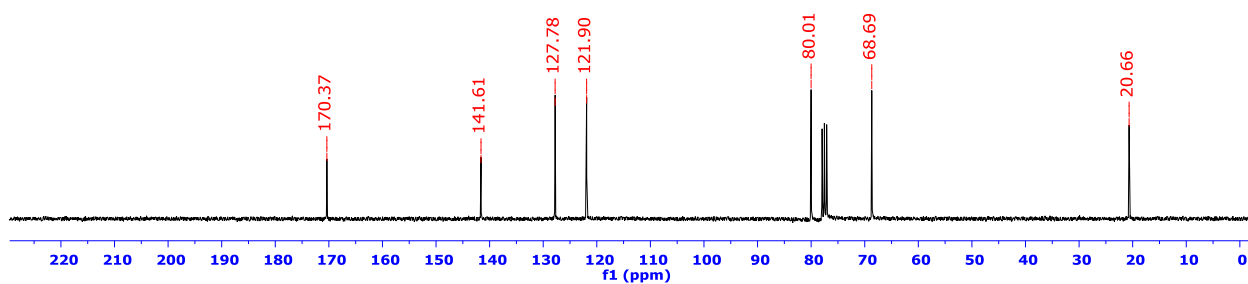
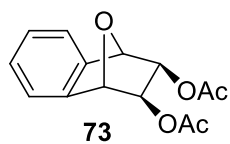
COSY



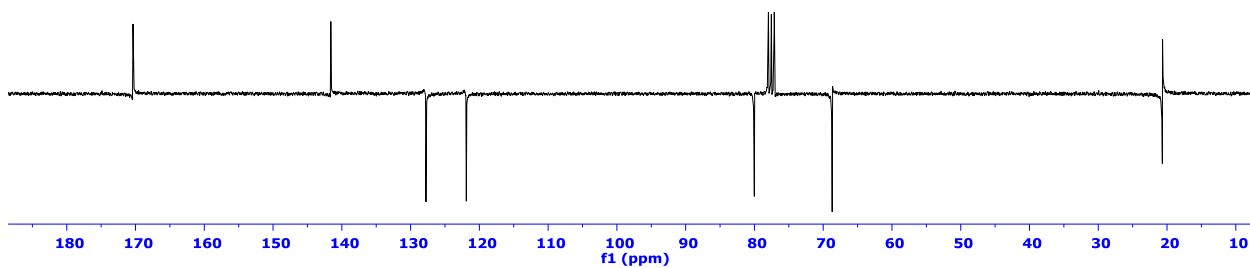
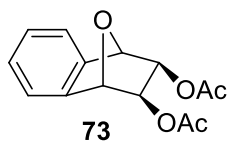
HETCOR



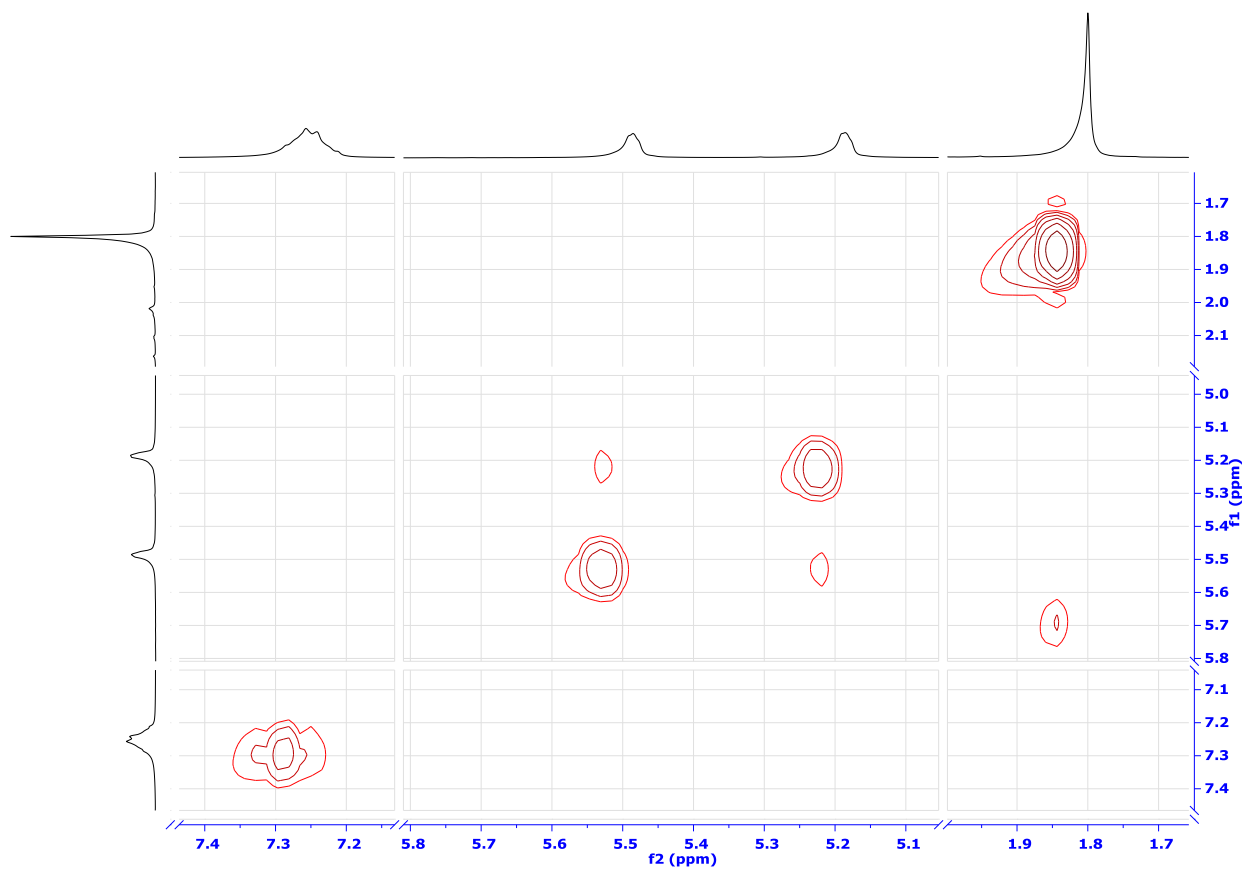
EK-B2-2

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3  $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

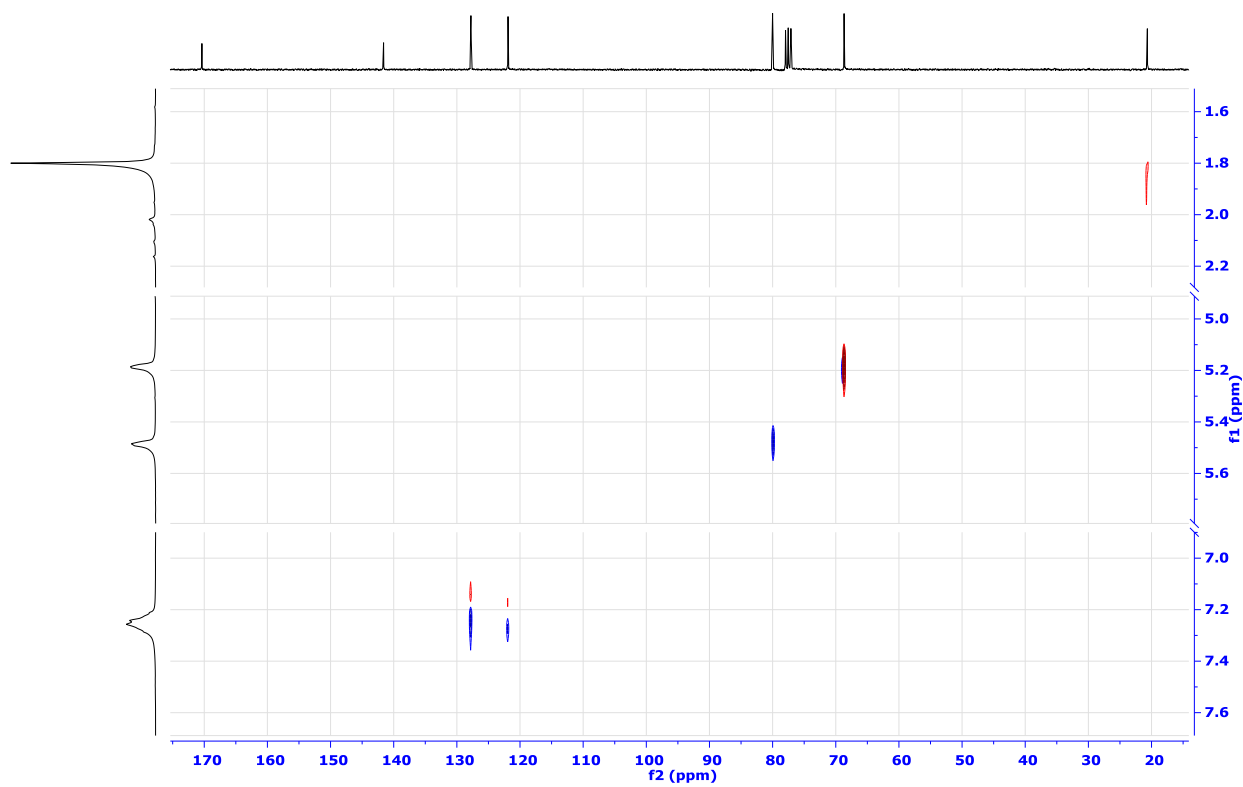
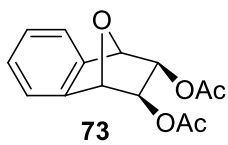
APT



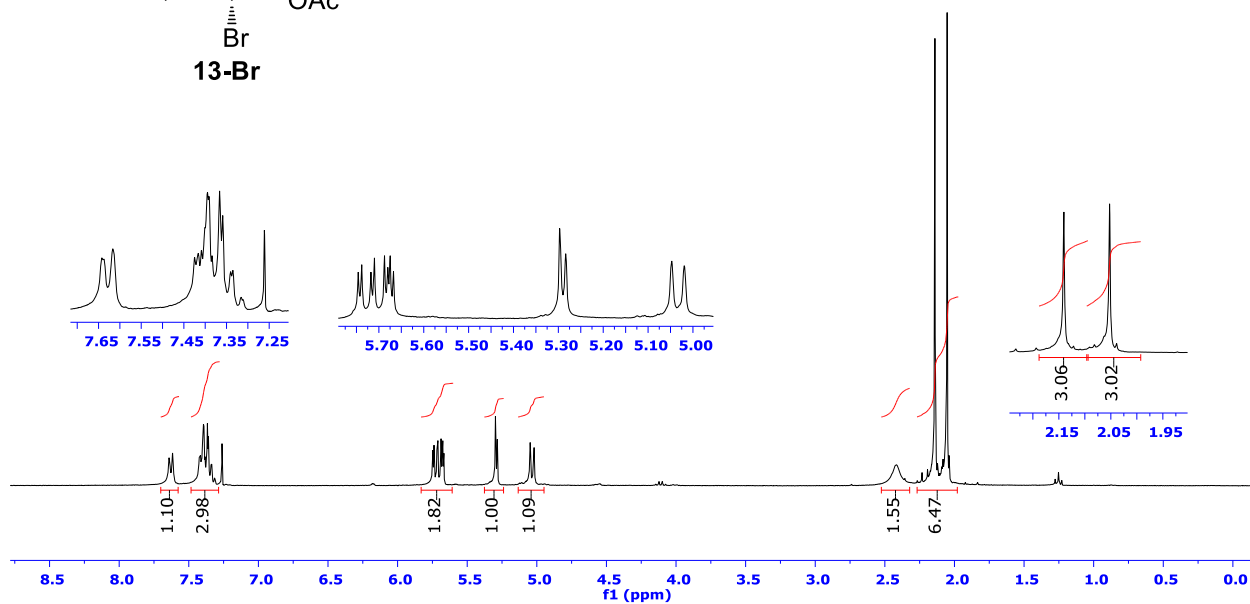
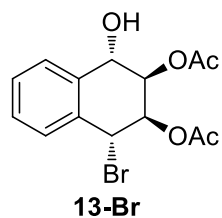
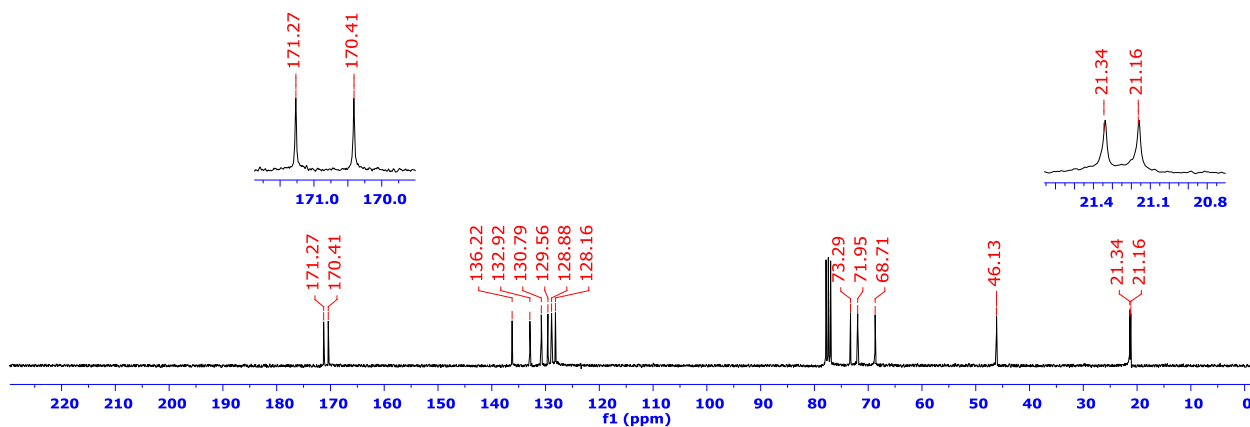
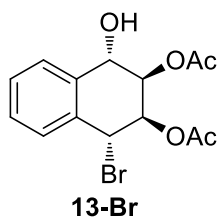
COSY



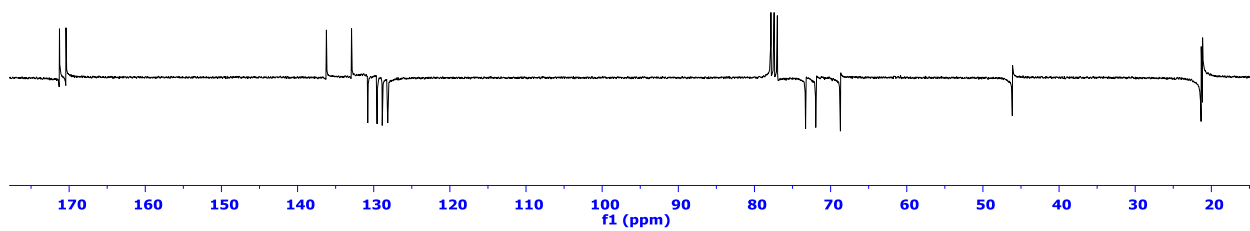
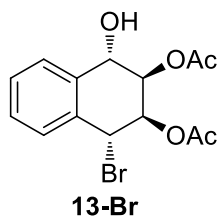
HETCOR



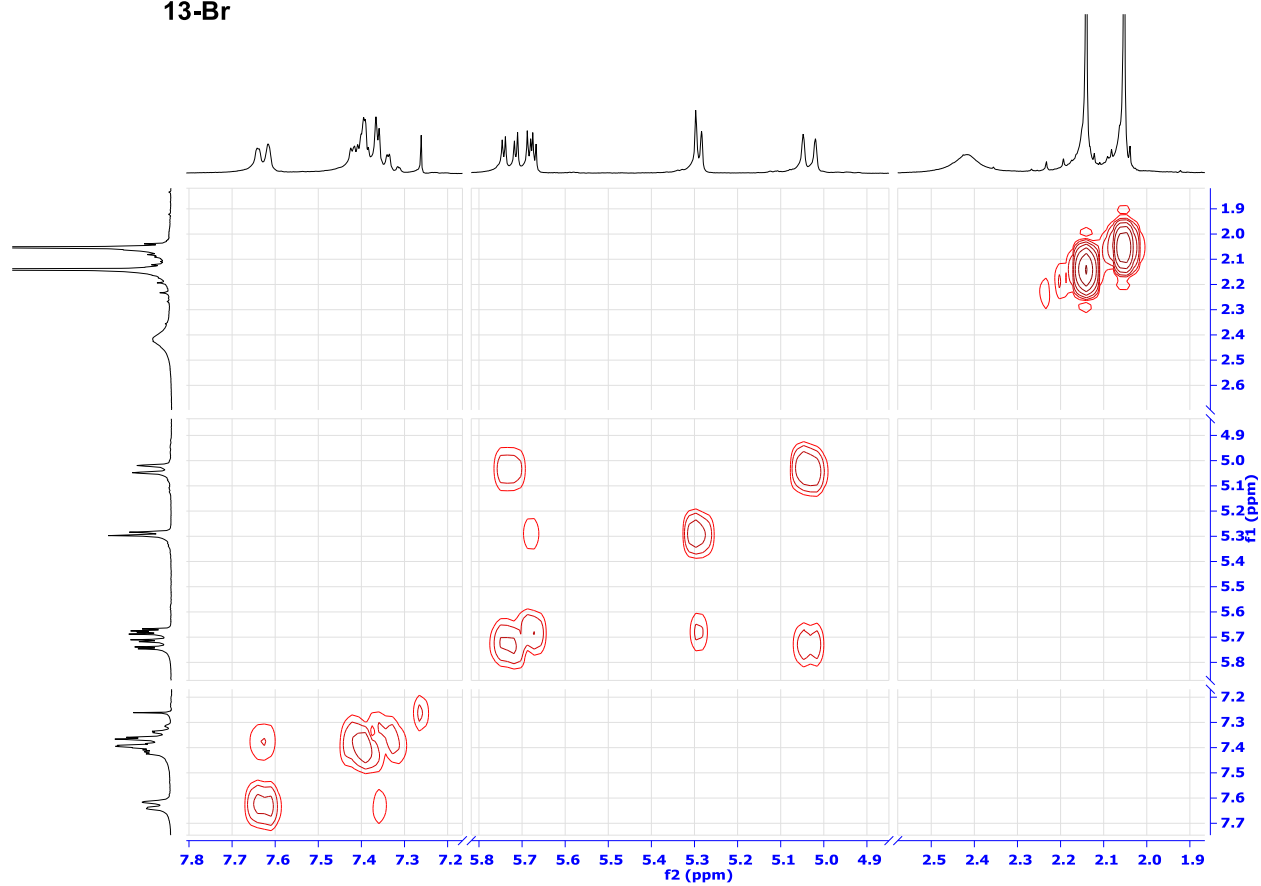
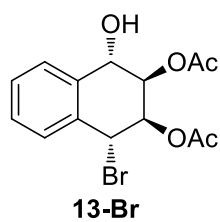
EK-B2-3

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

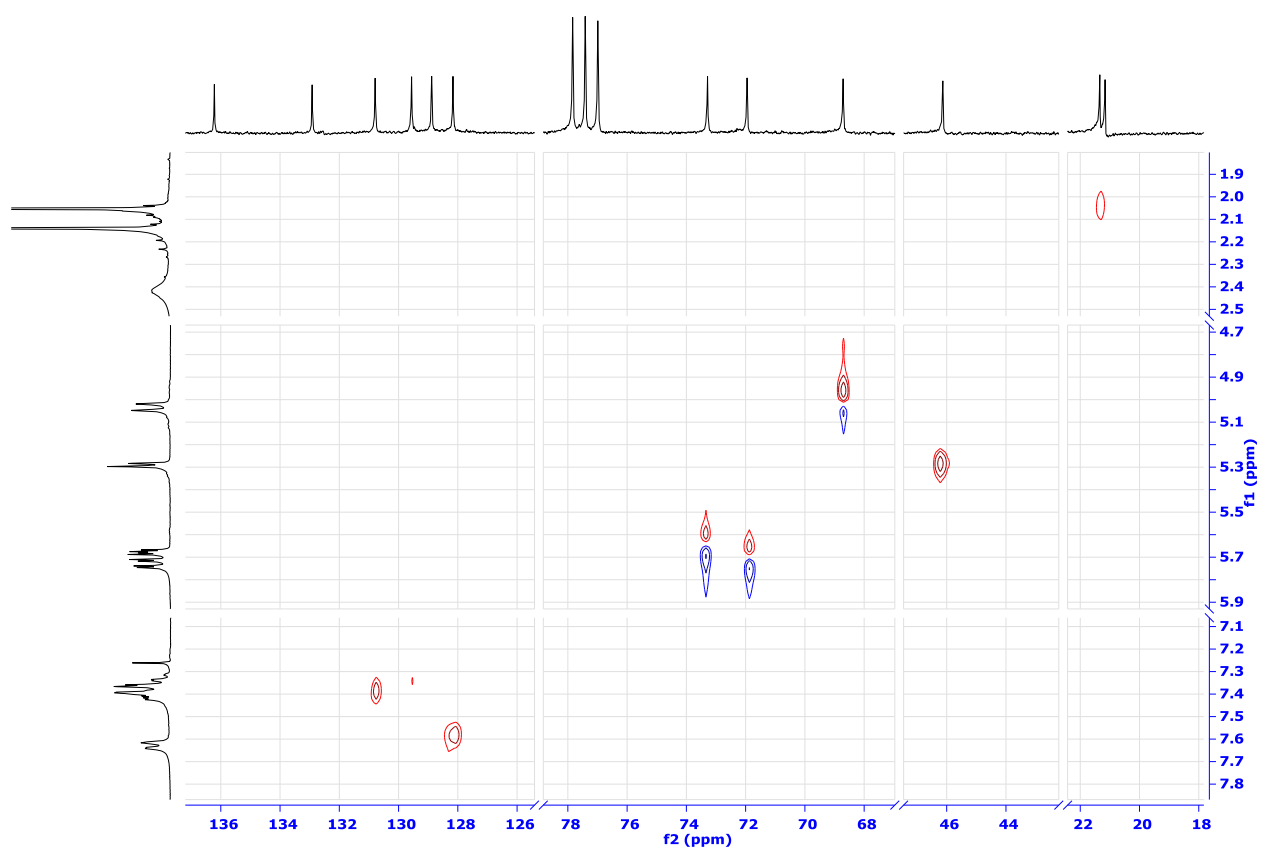
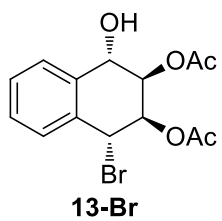
APT



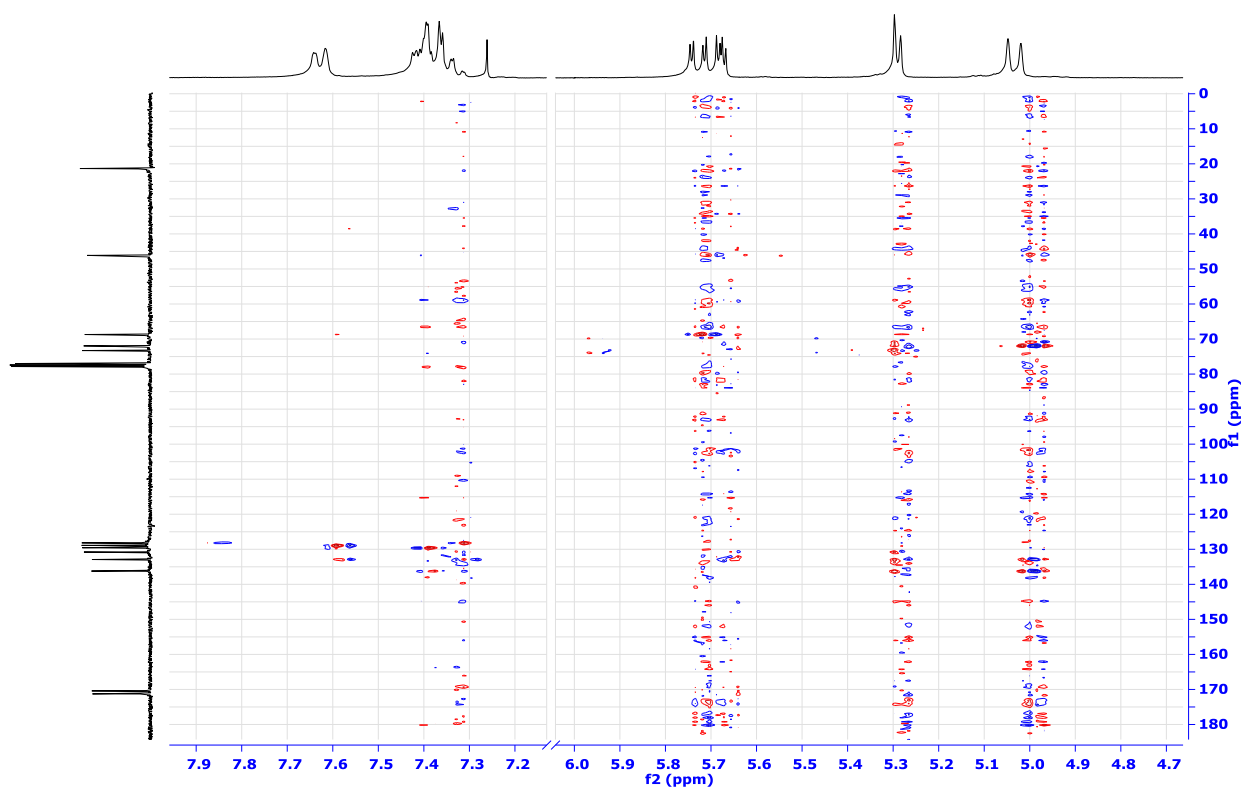
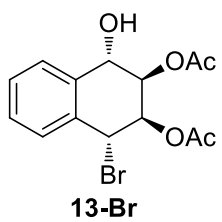
COSY



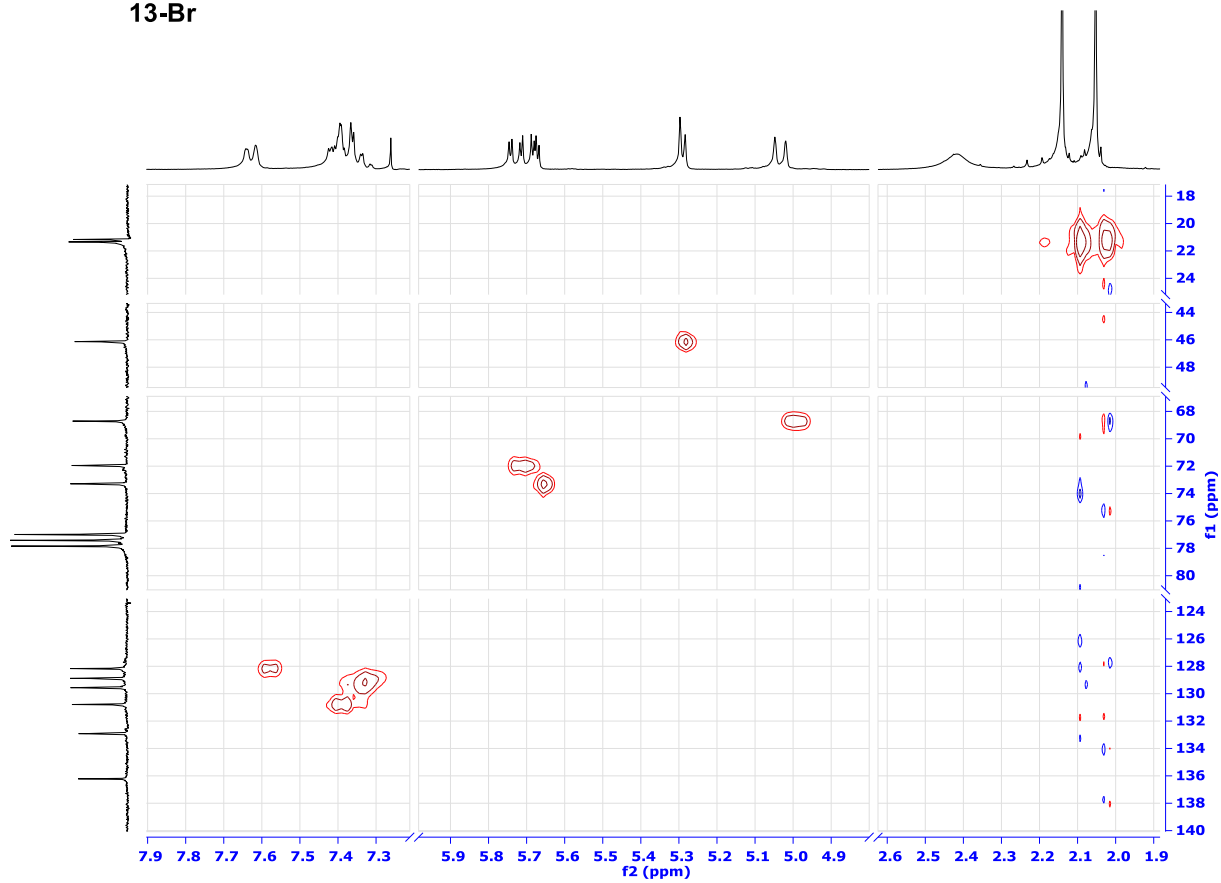
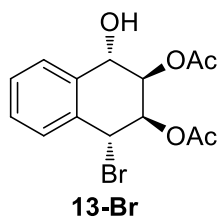
HETCOR



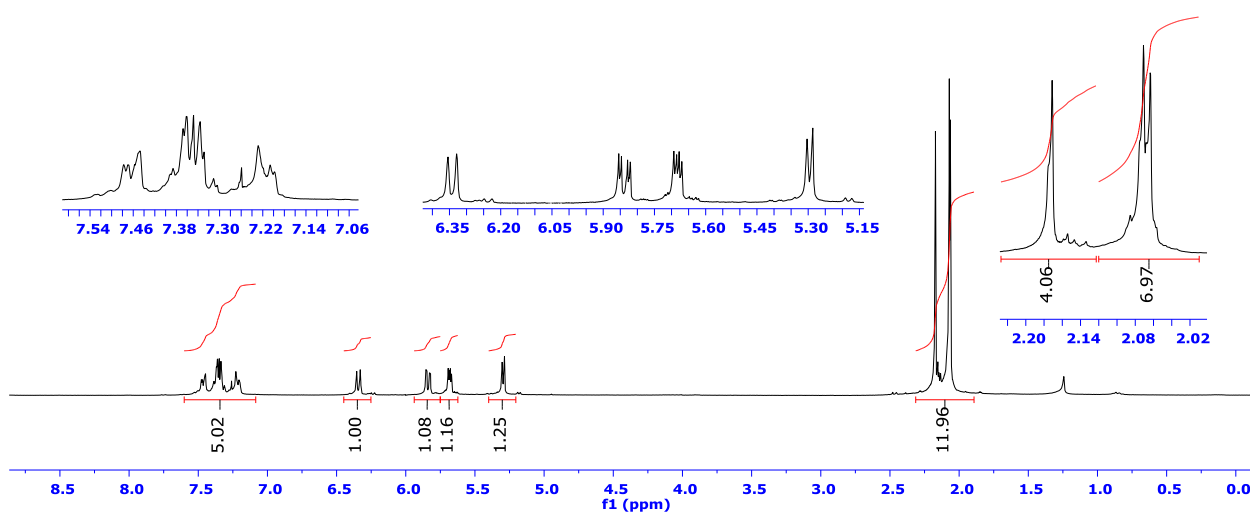
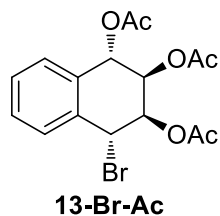
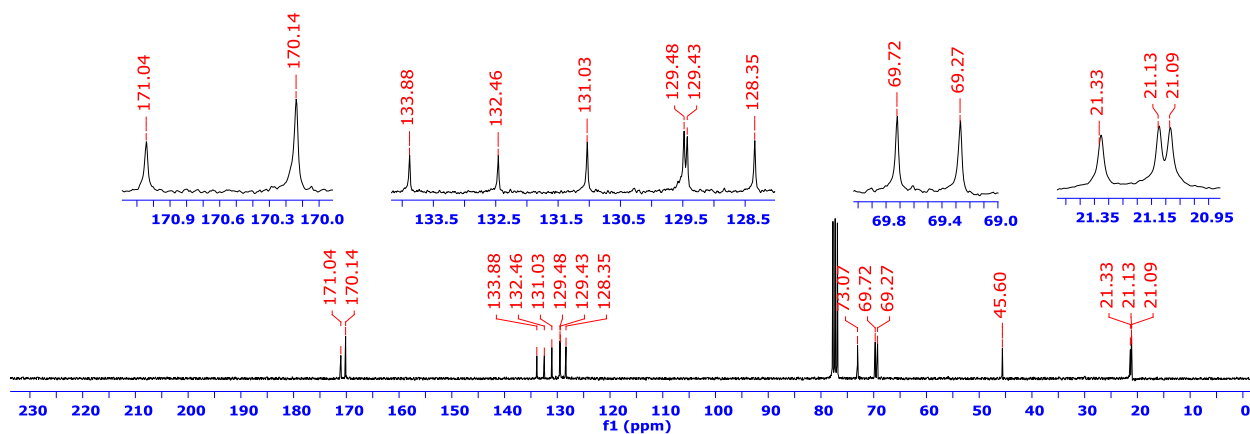
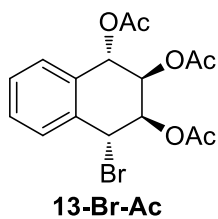
HMBC



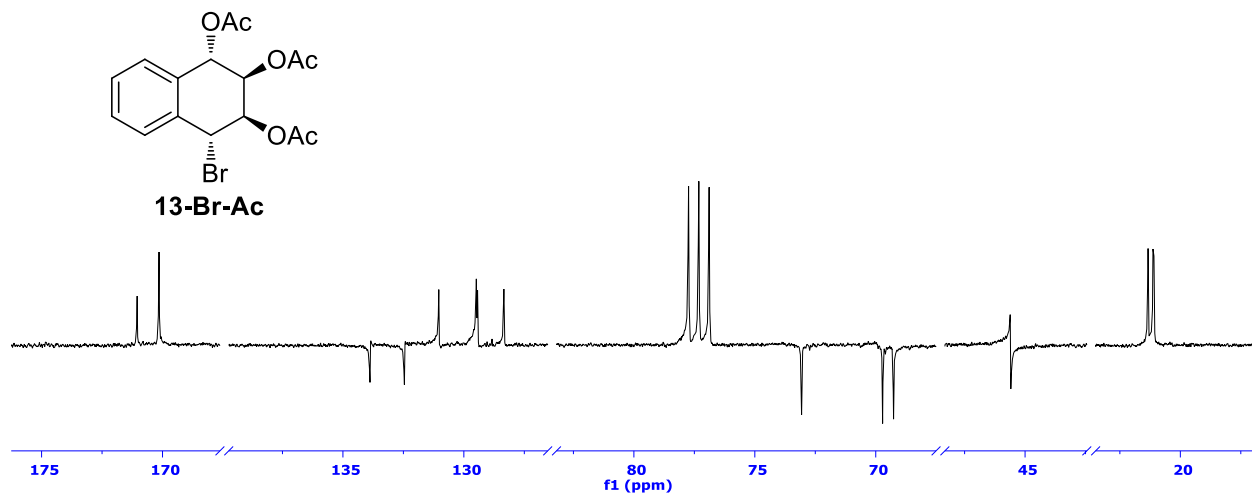
HMQC



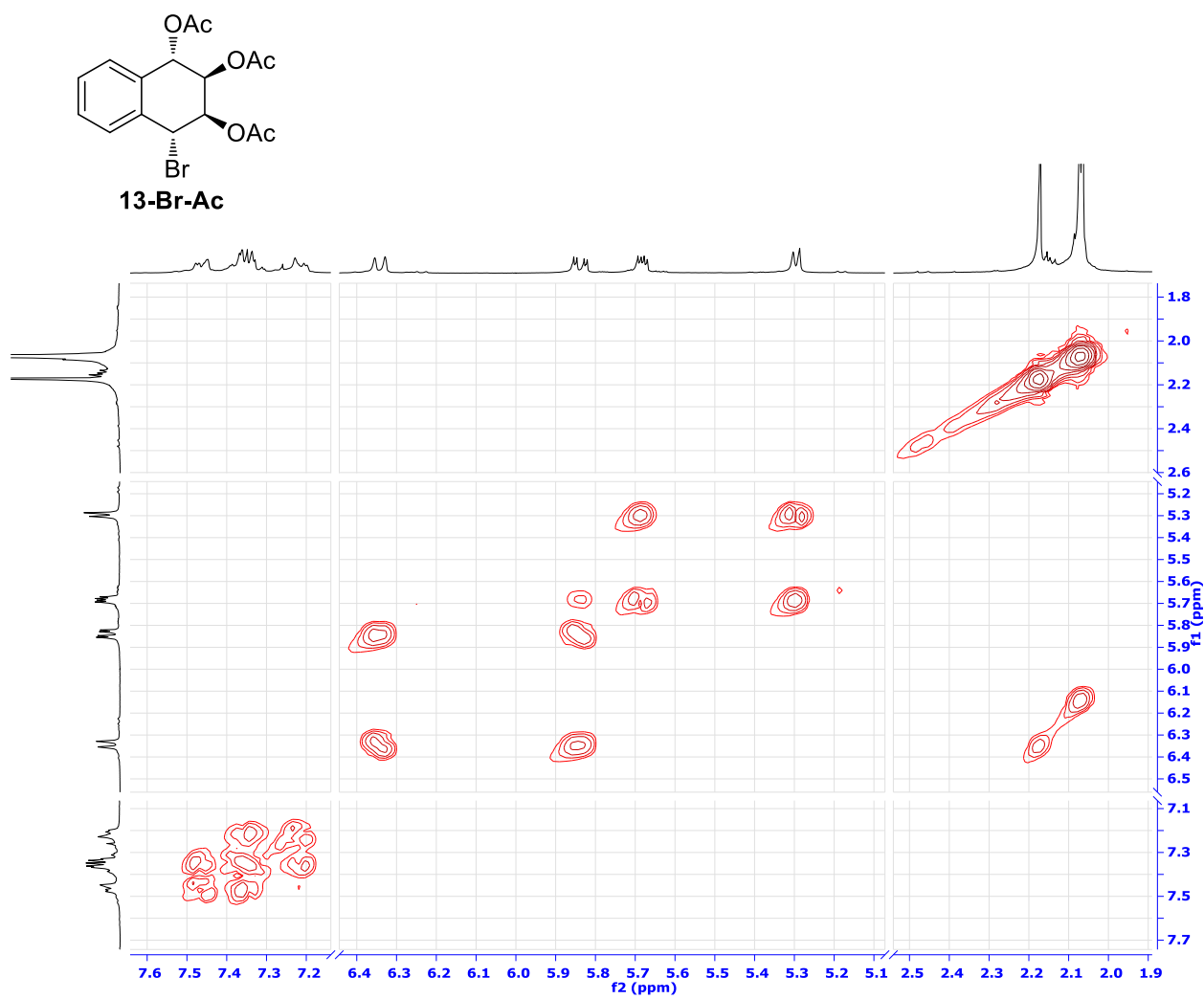
EK-B2-4

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

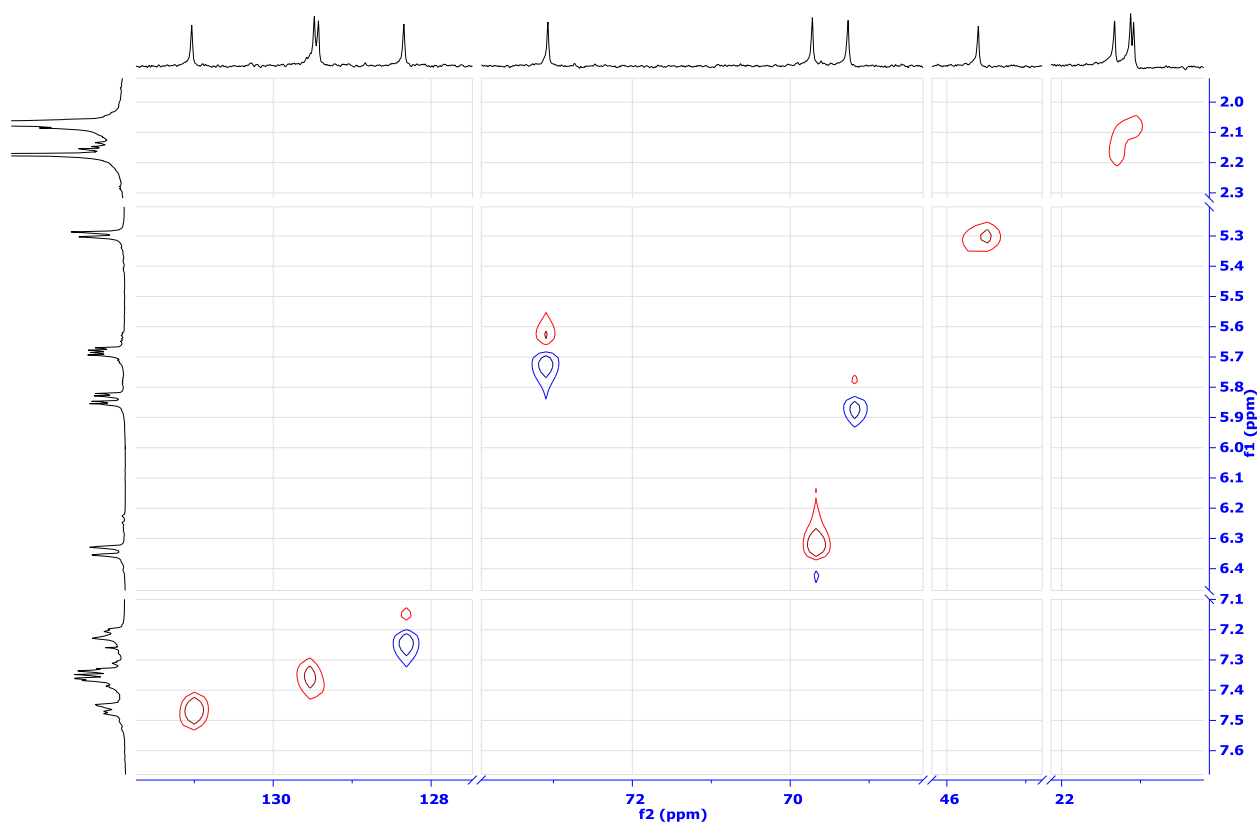
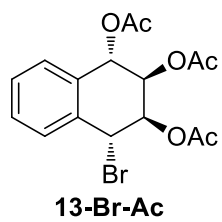
APT



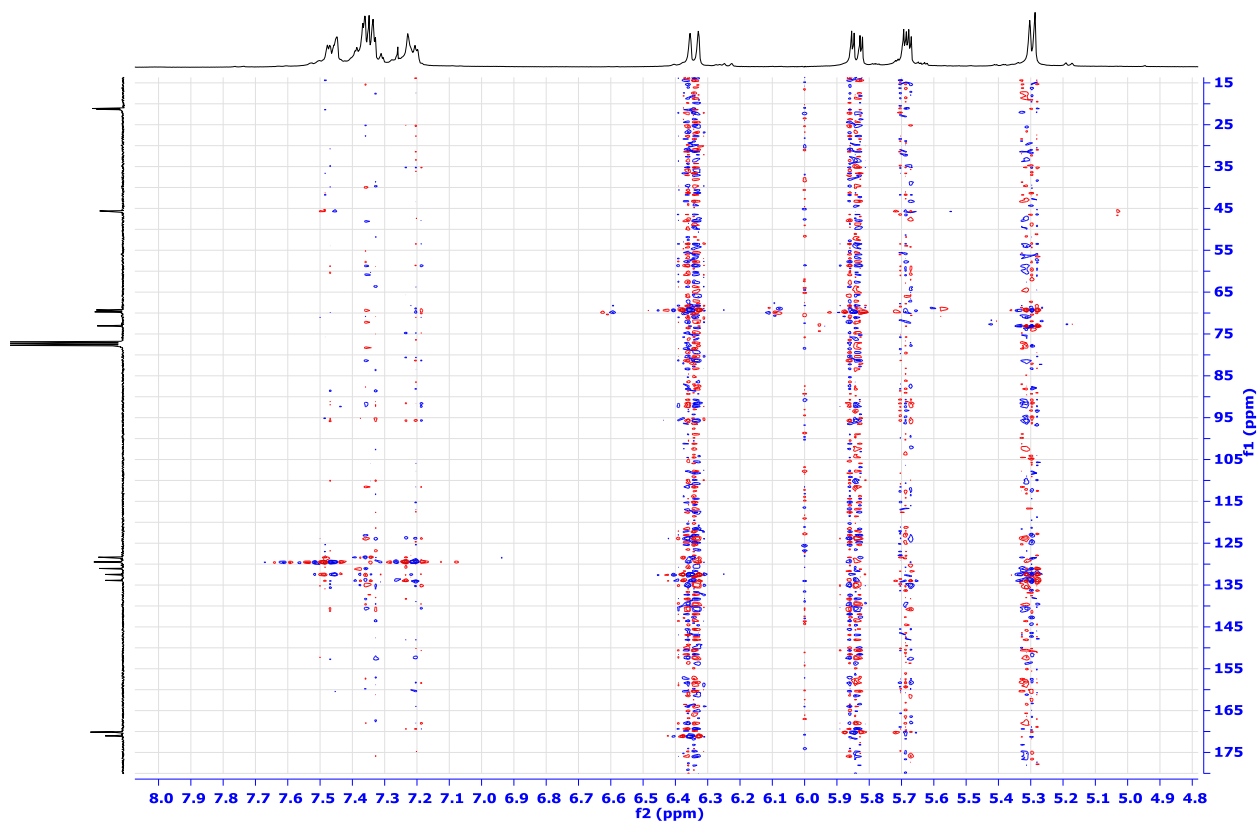
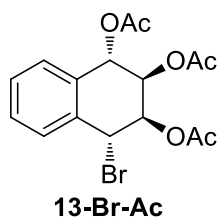
COSY



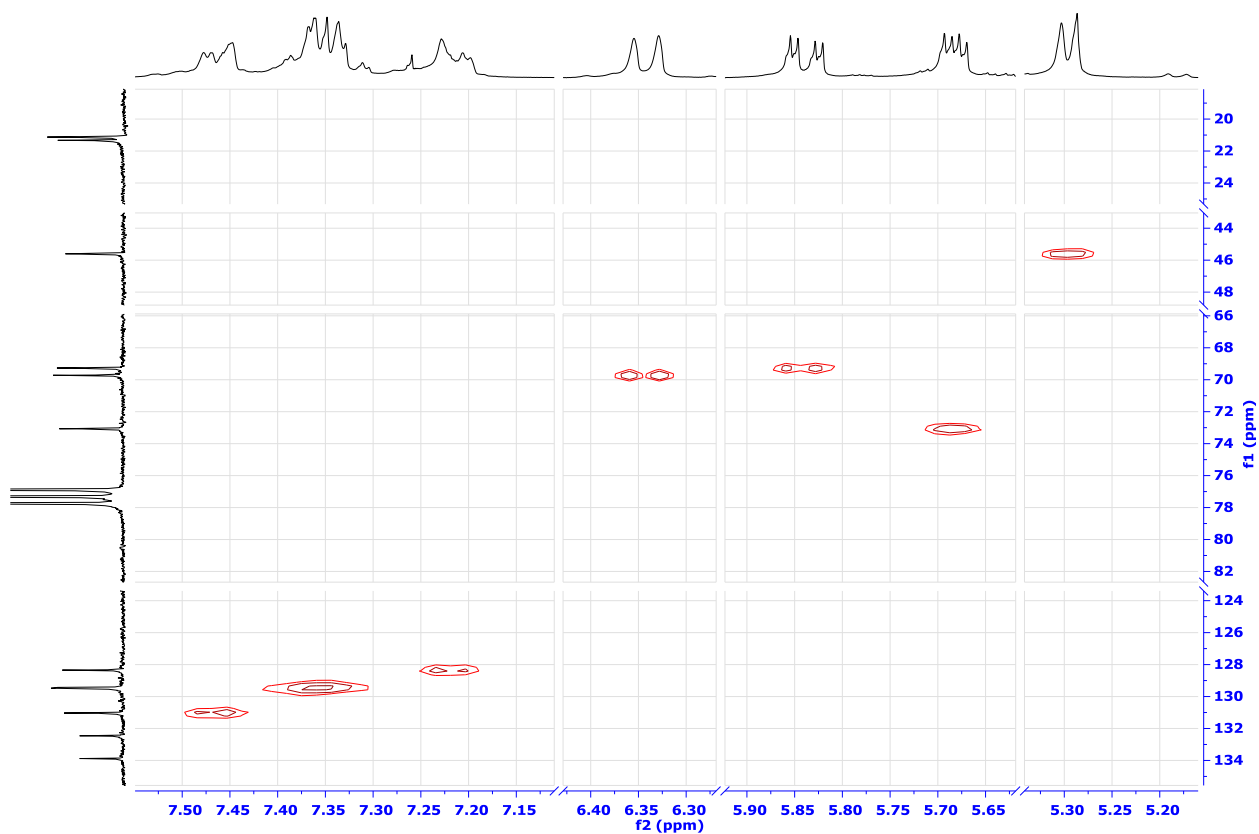
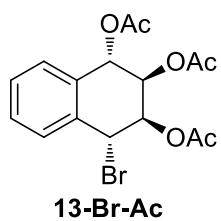
HETCOR



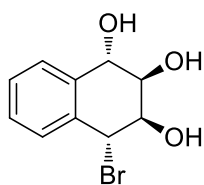
HMBC



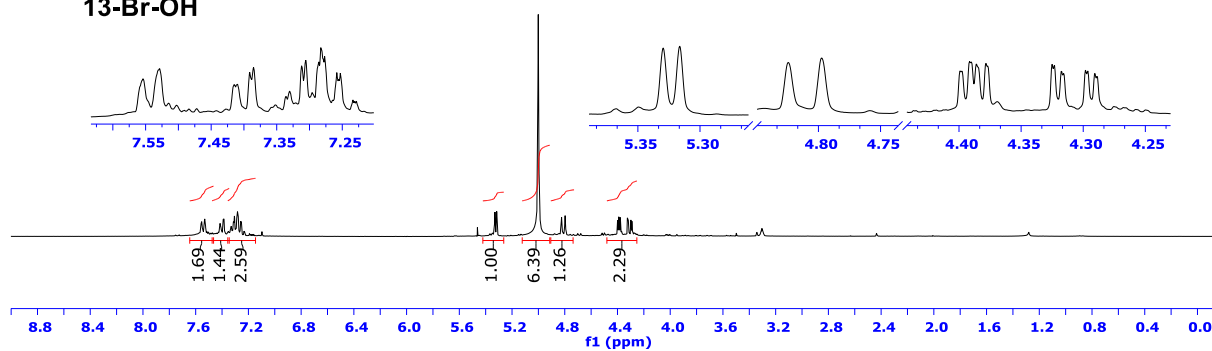
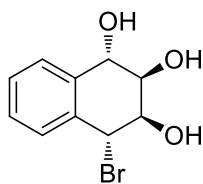
HMQC



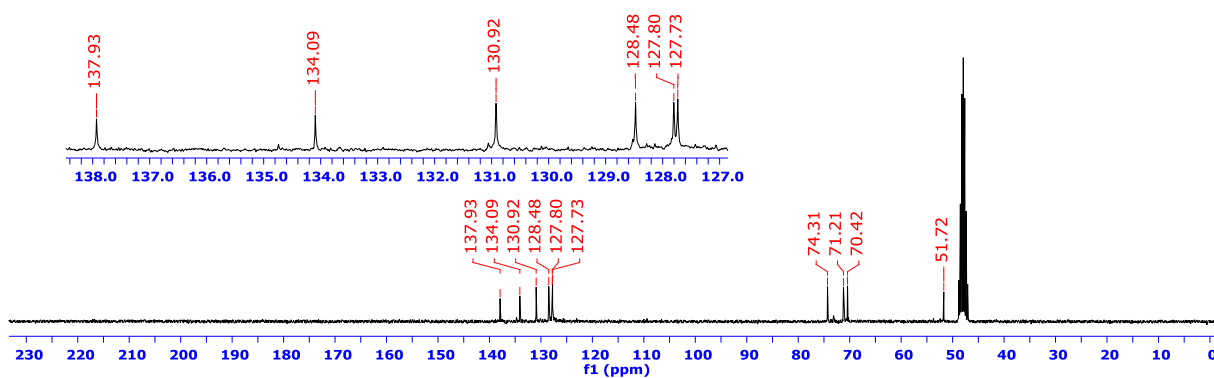
EK-B2-5

 $^1\text{H-NMR}$ in CD_3OD 

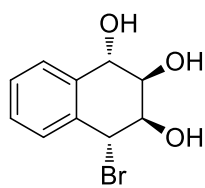
13-Br-OH

 $^{13}\text{C-NMR}$ in CD_3OD 

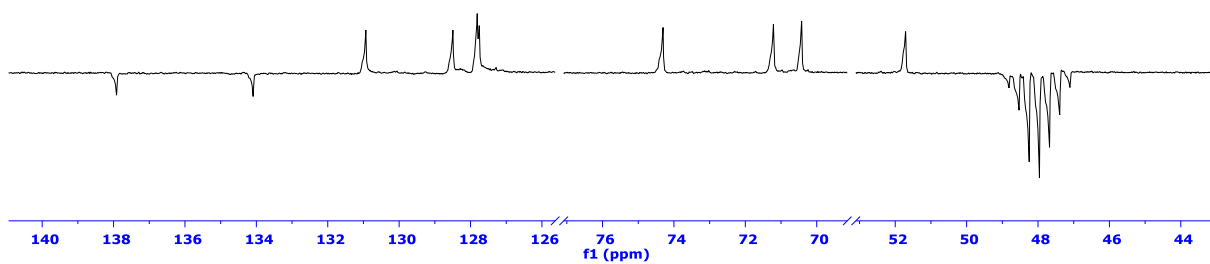
13-Br-OH



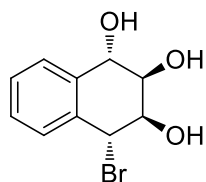
APT



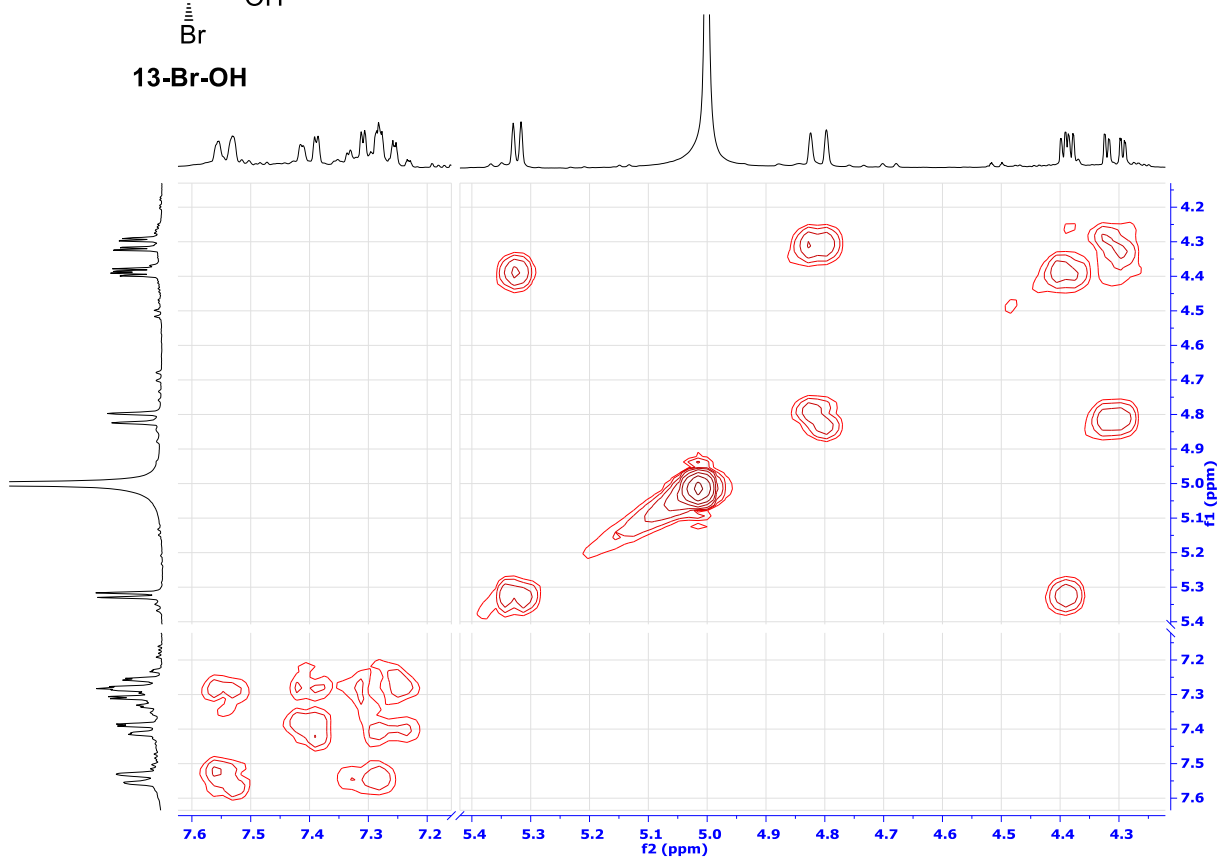
13-Br-OH



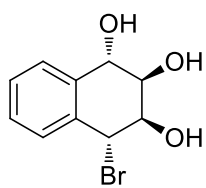
COSY



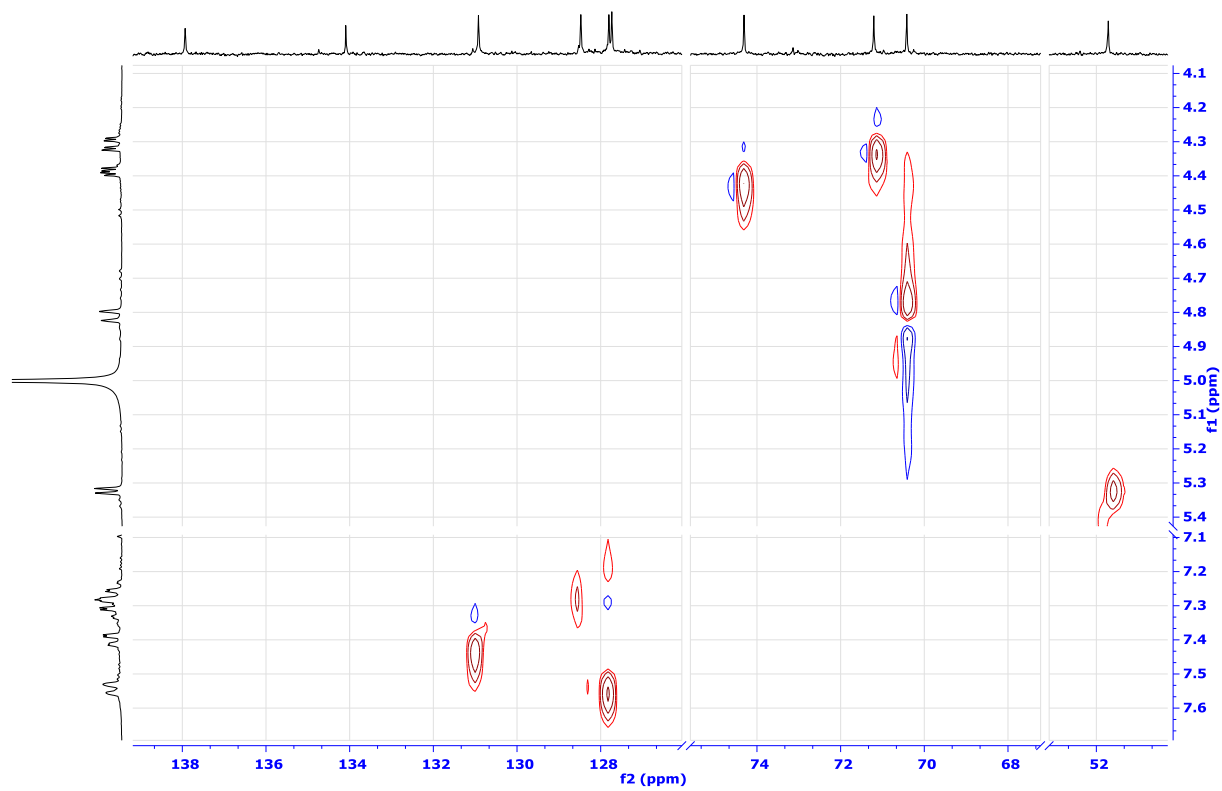
13-Br-OH



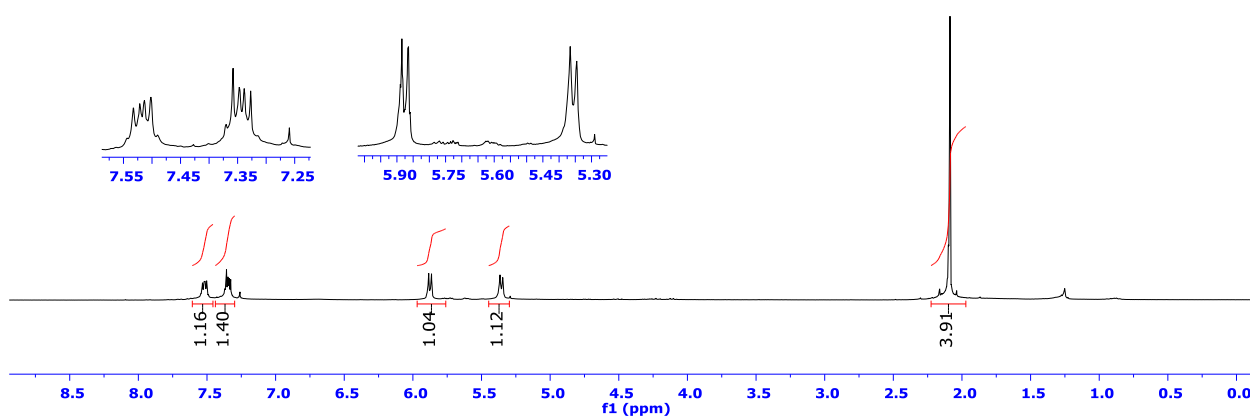
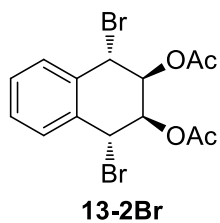
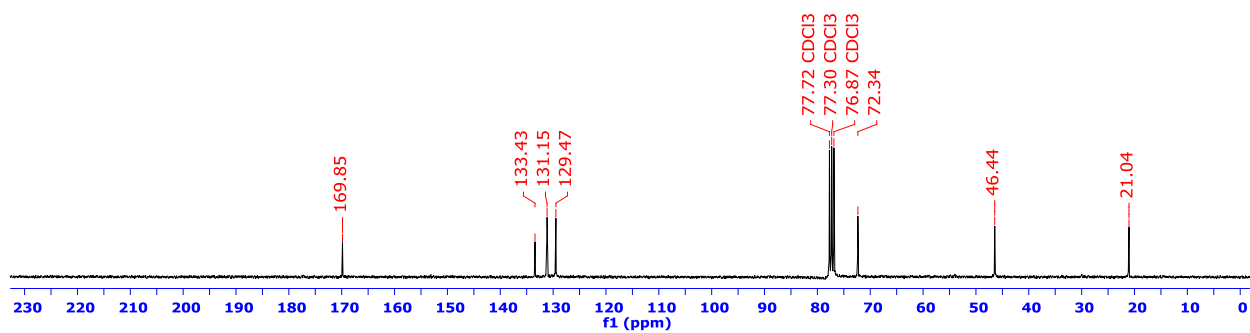
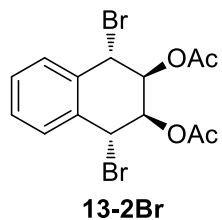
HETCOR



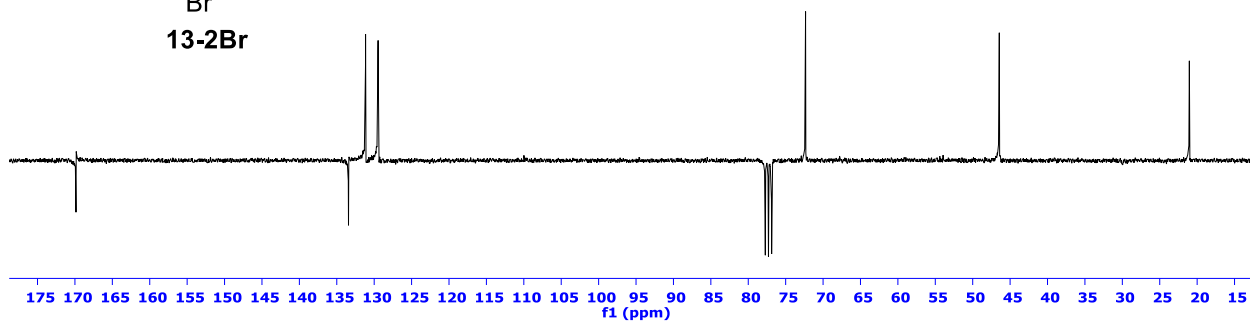
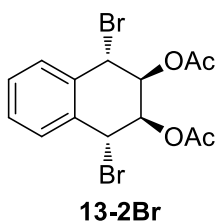
13-Br-OH



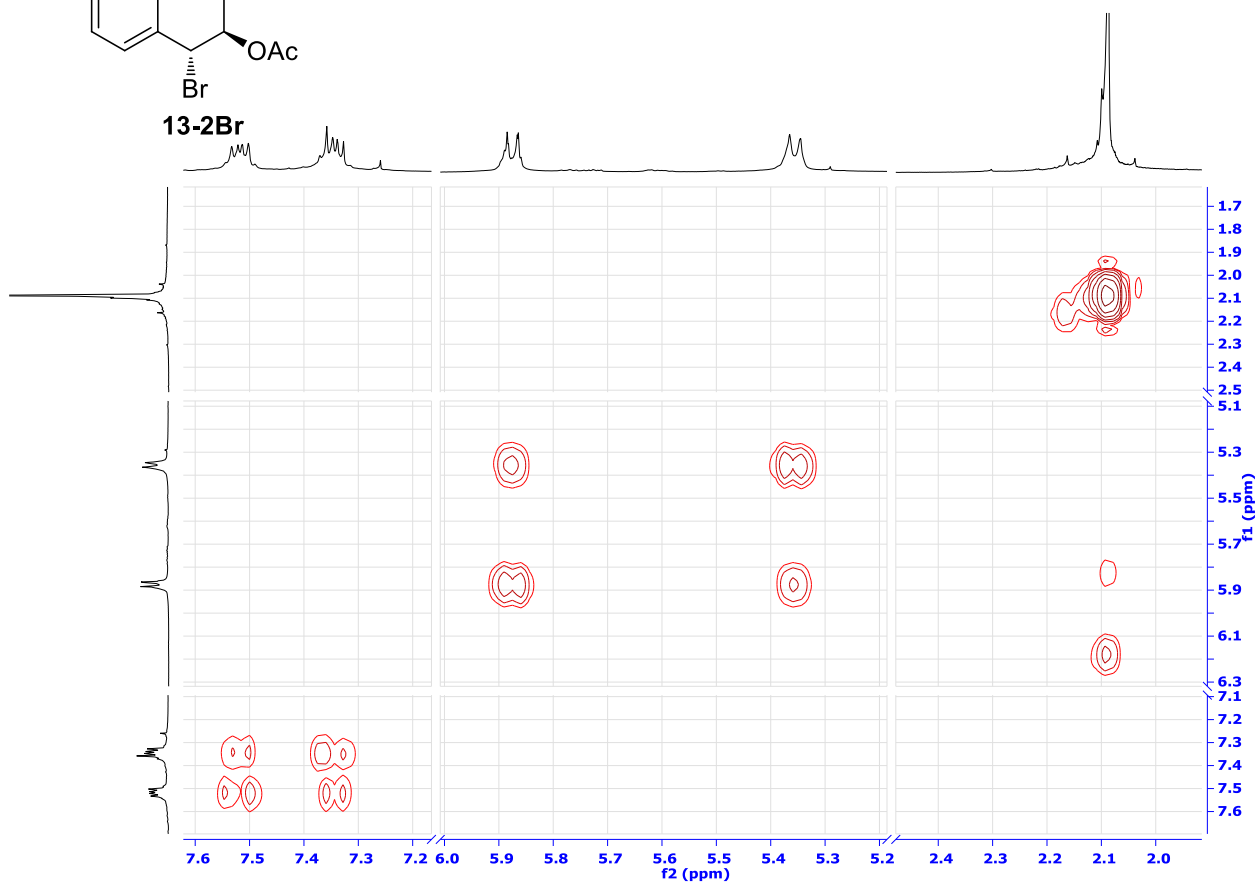
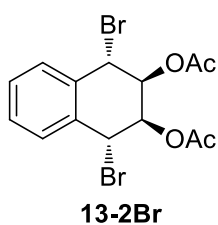
EK-B2-6

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

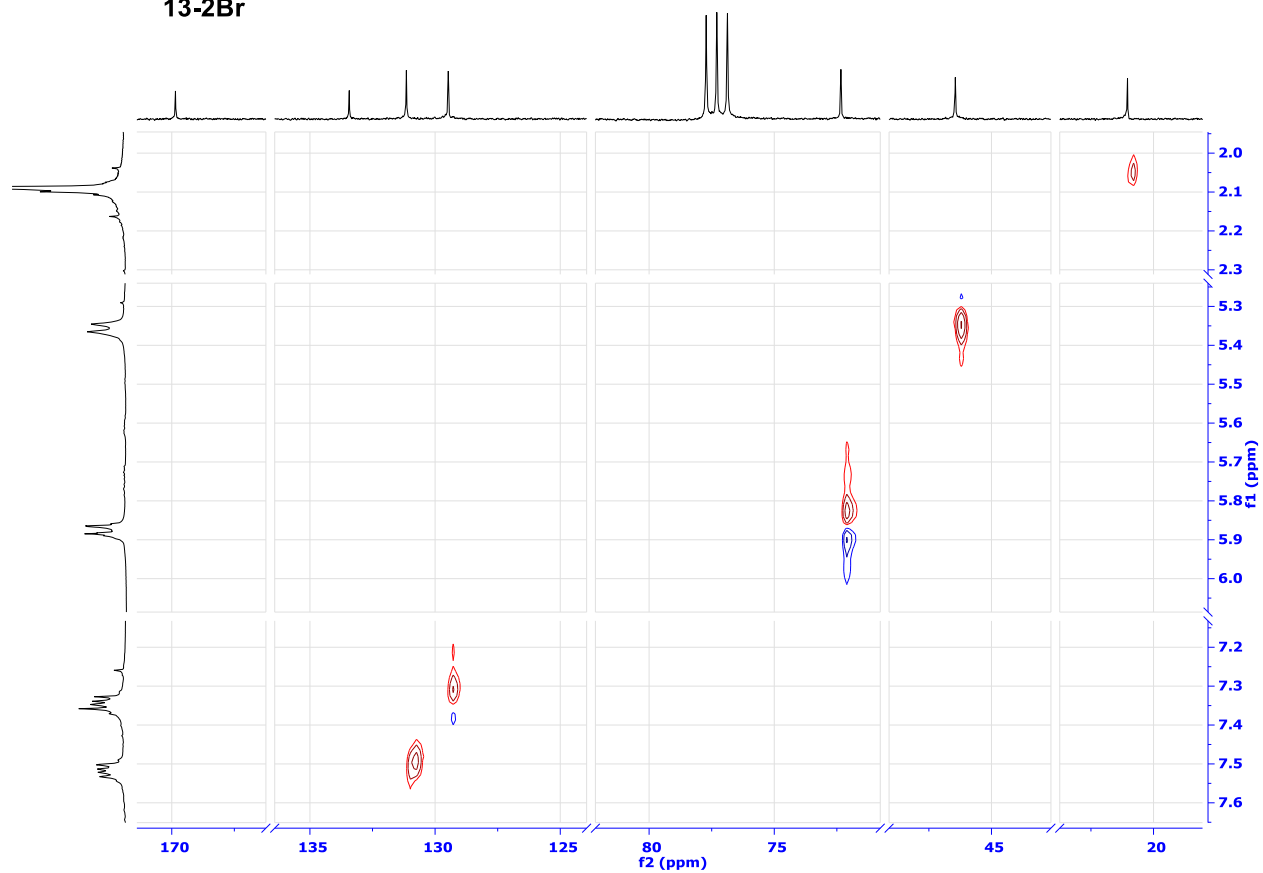
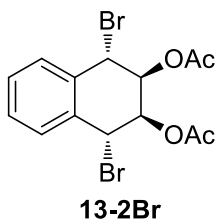
APT



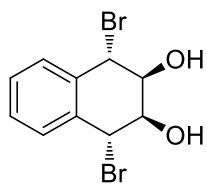
COSY



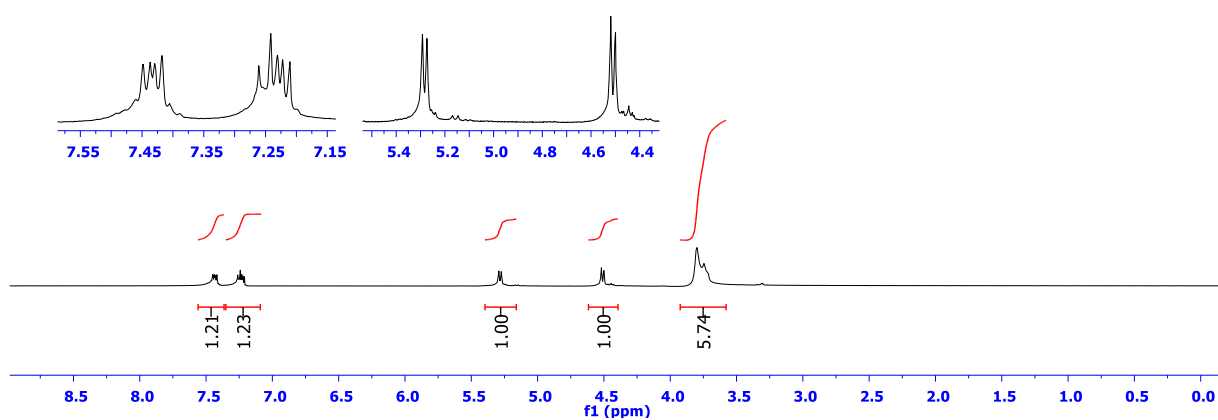
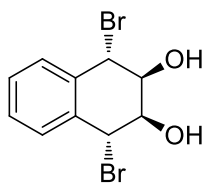
HETCOR



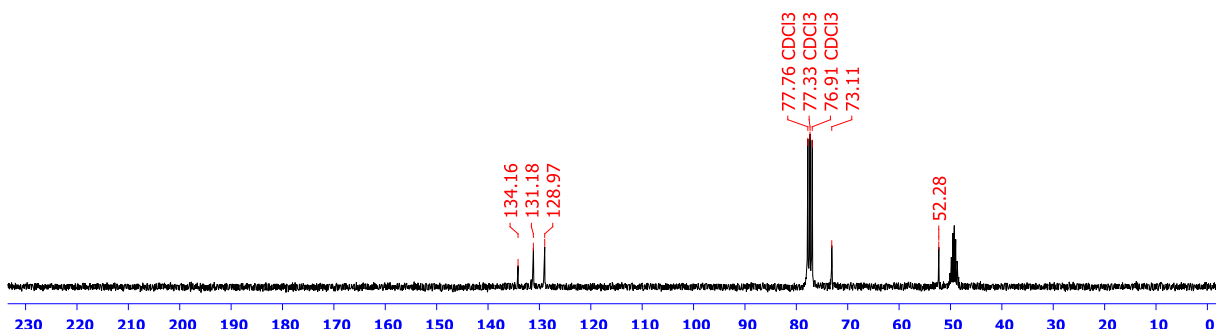
EK-B2-7

 $^1\text{H-NMR}$ in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: (5/1)

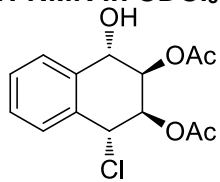
13-2Br-OH

 $^{13}\text{C-NMR}$ in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: (5/1)

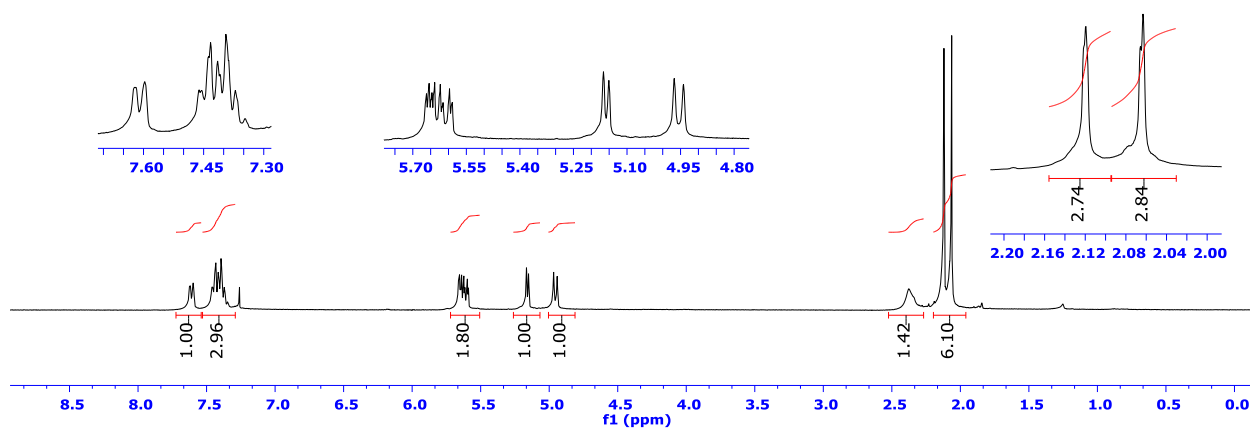
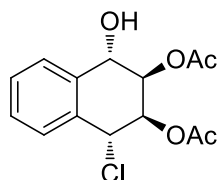
13-2Br-OH



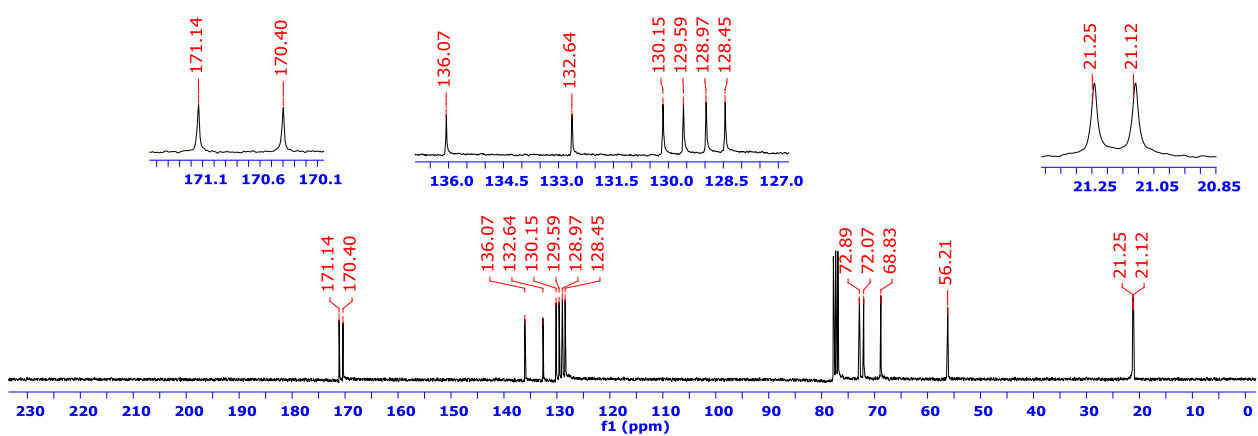
EK-B2-8

¹H-NMR in CDCl₃

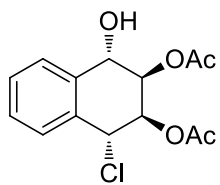
13-Cl

¹³C-NMR in CDCl₃

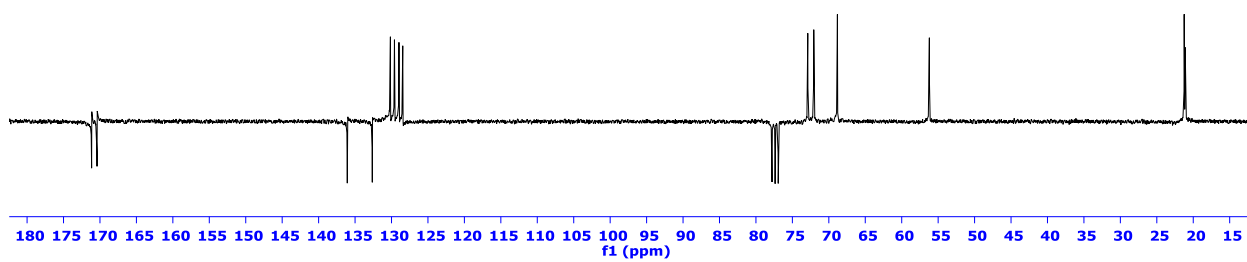
13-Cl



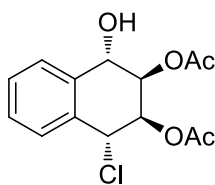
APT



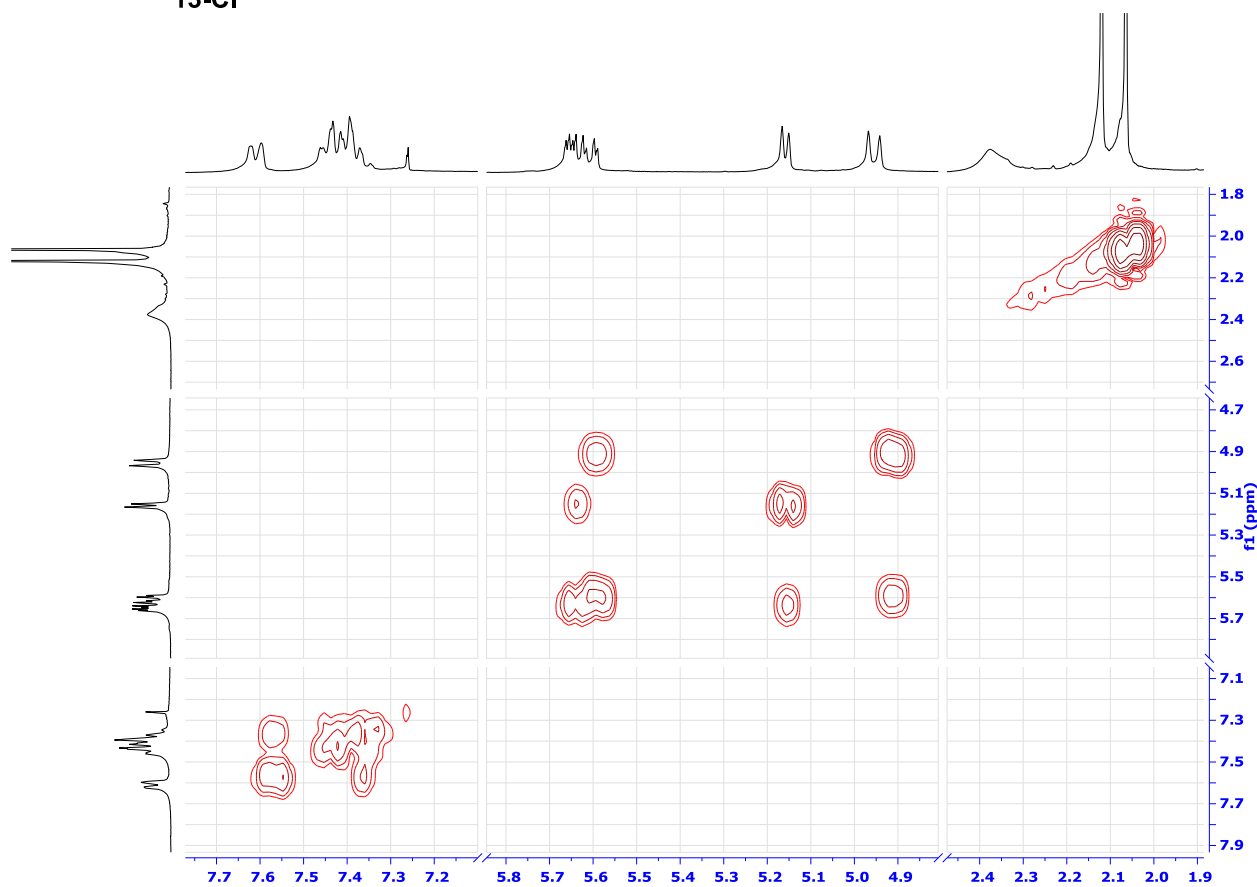
13-CI



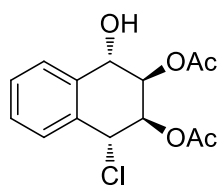
COSY



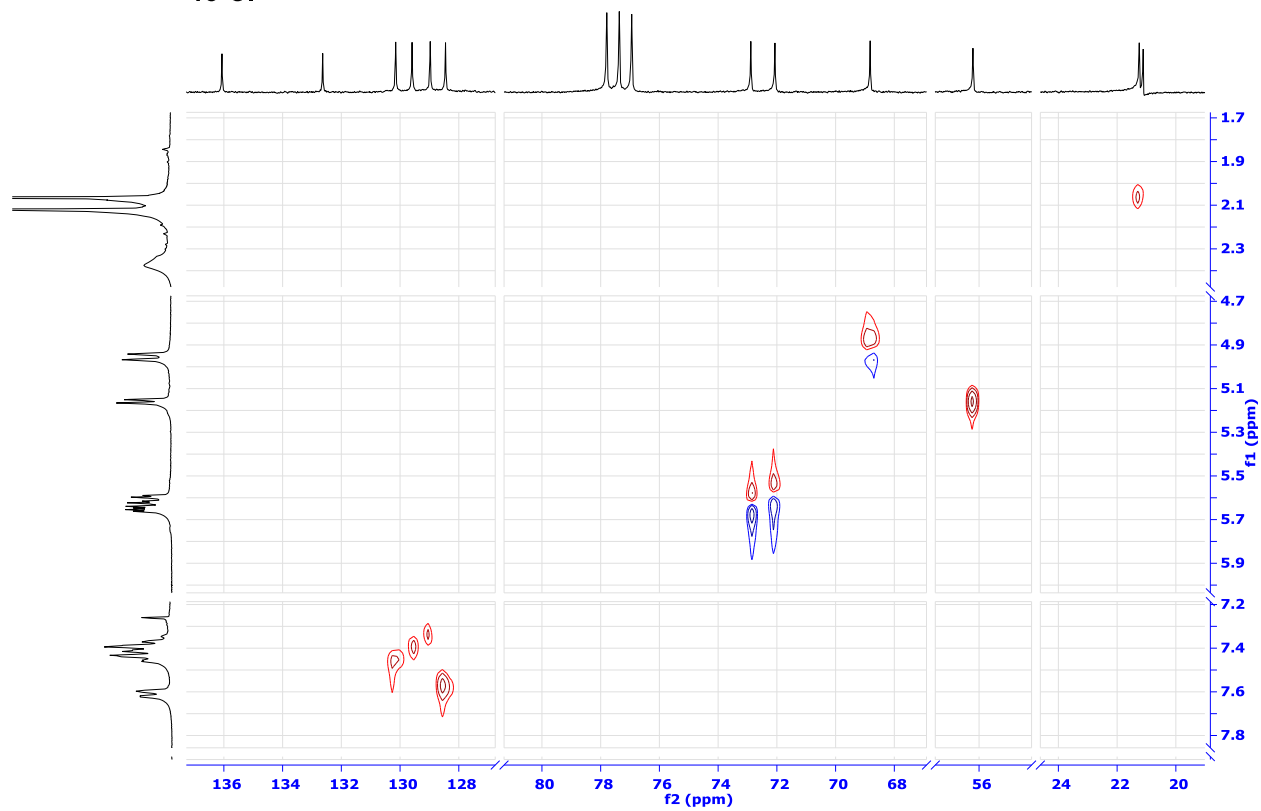
13-CI



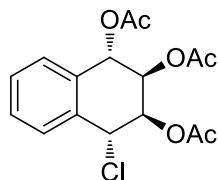
HETCOR



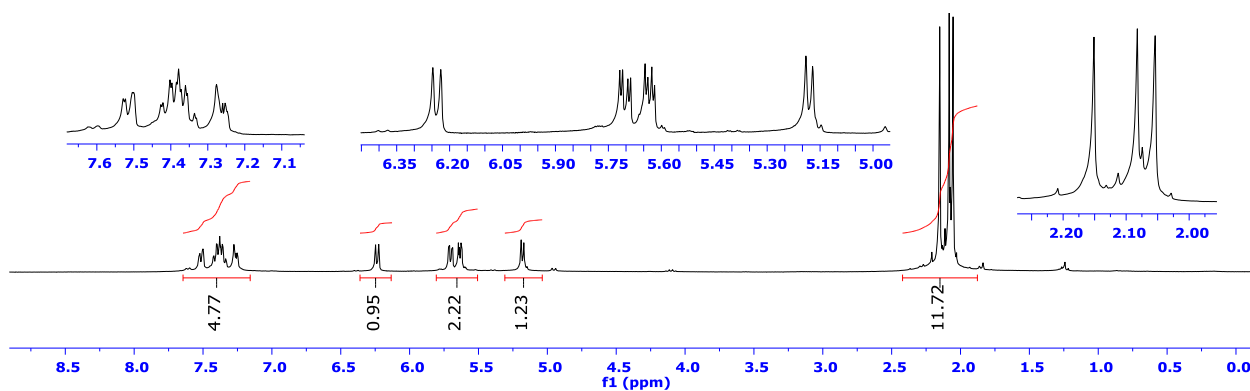
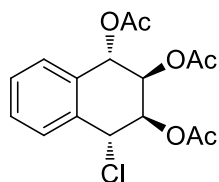
13-CI



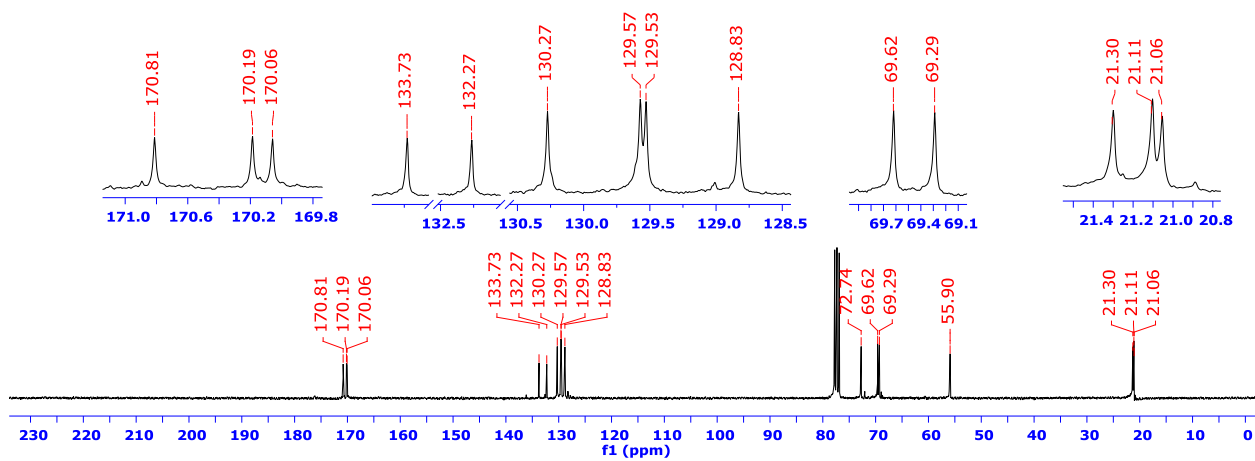
EK-B2-9

¹H-NMR in CDCl₃

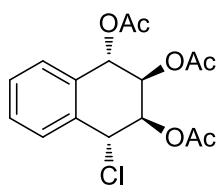
13-Cl-Ac

¹³C-NMR in CDCl₃

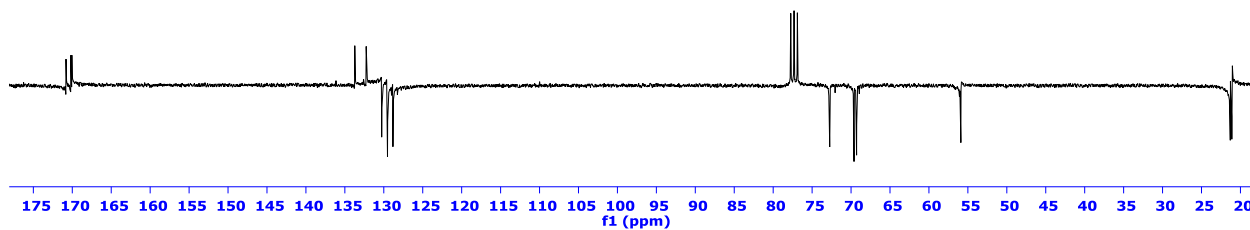
13-Cl-Ac



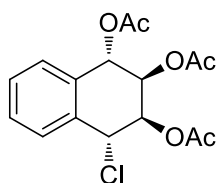
APT



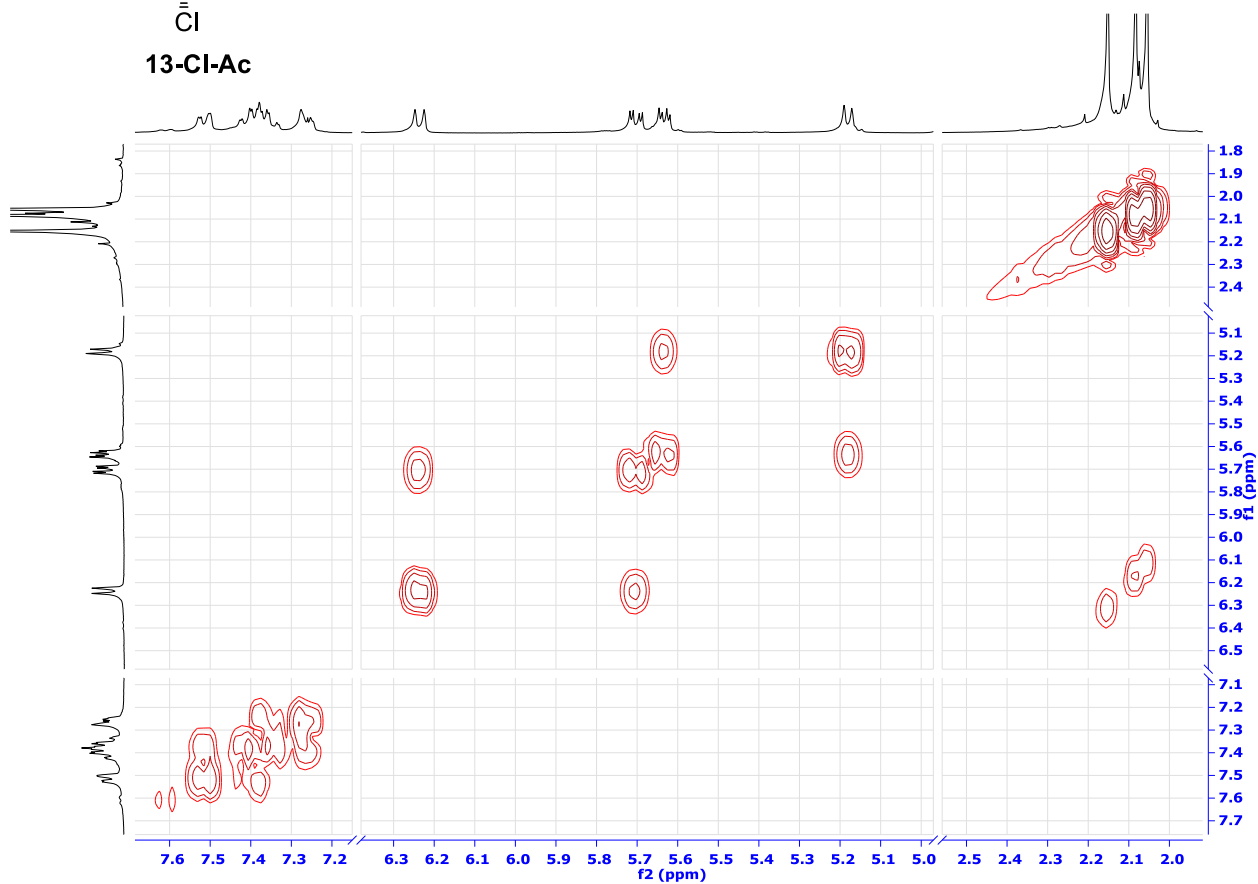
13-Cl-Ac



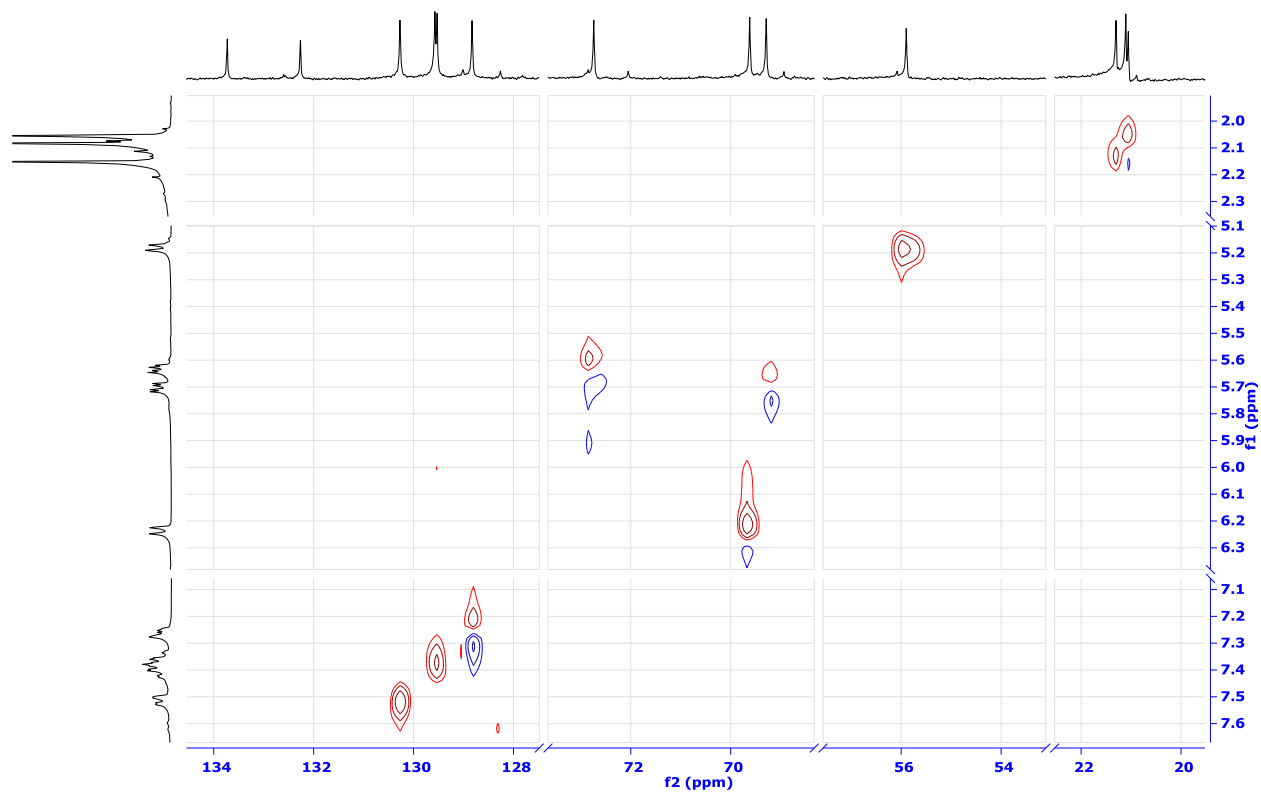
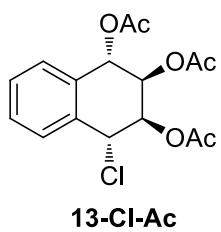
COSY



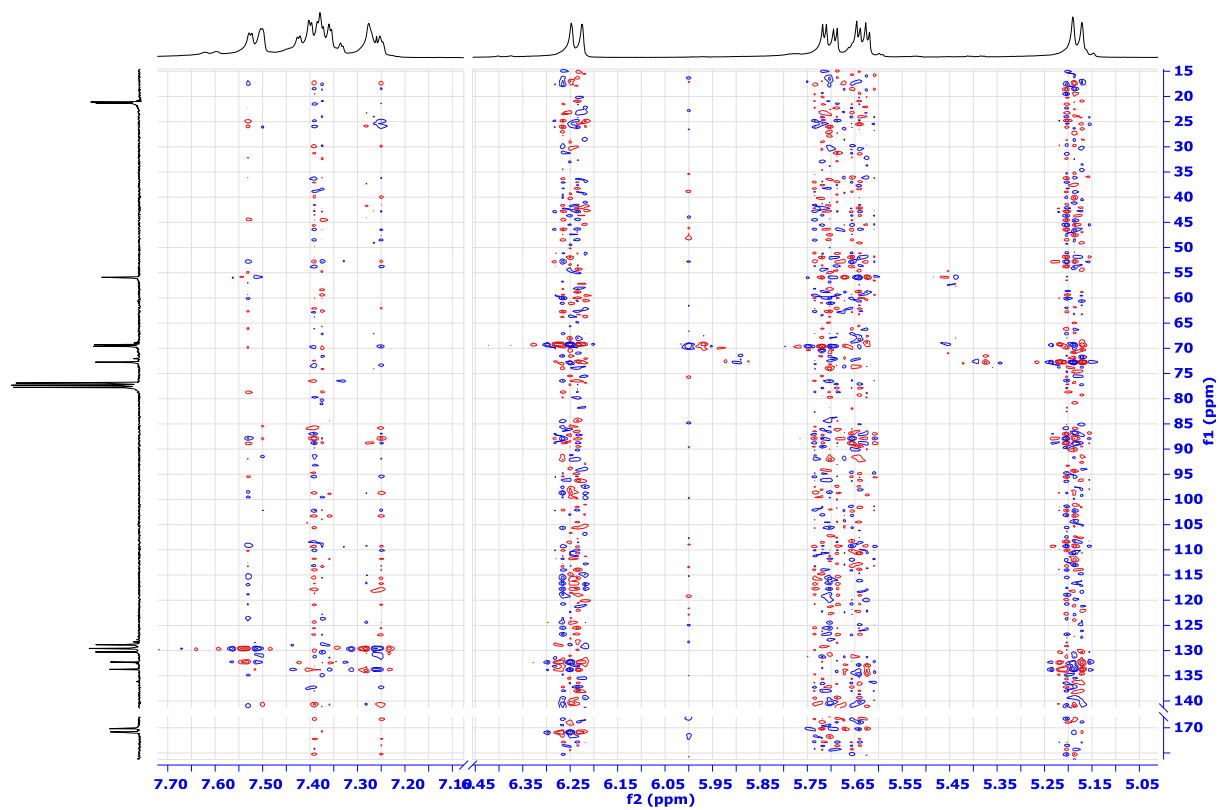
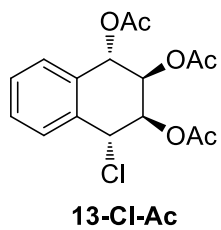
13-Cl-Ac



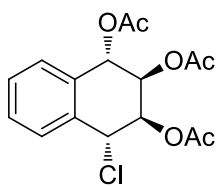
HETCOR



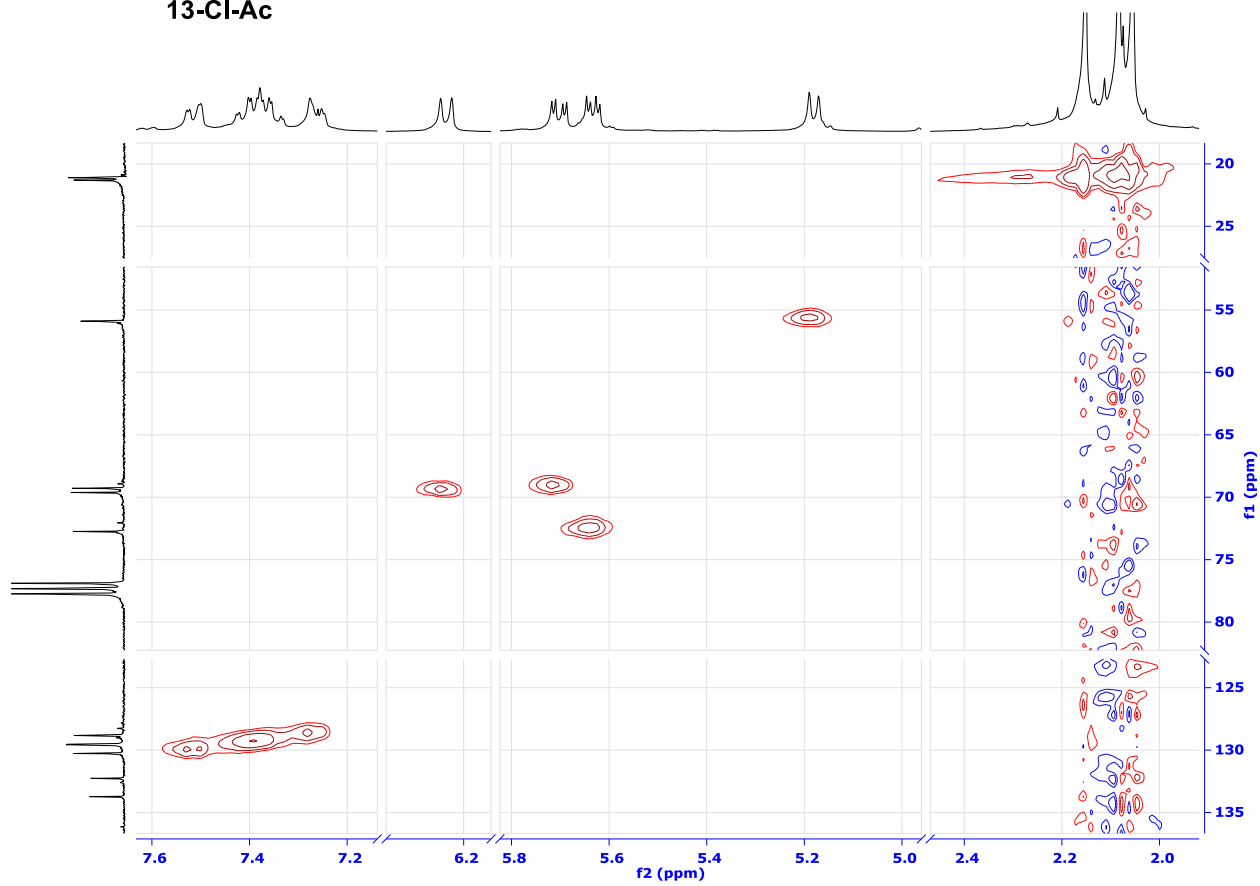
HMBC



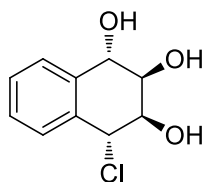
HMQC



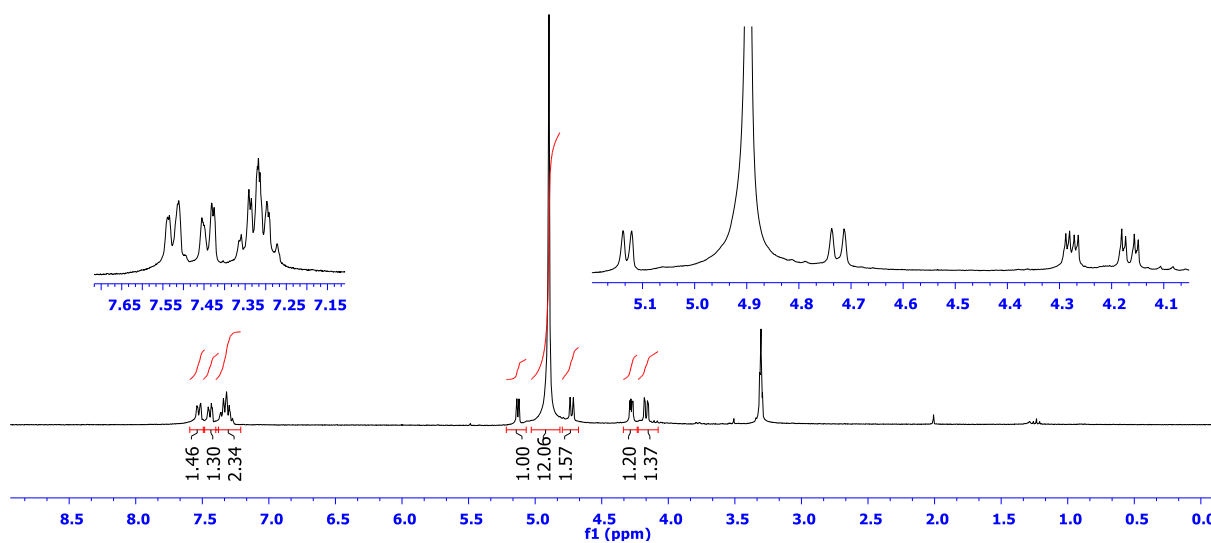
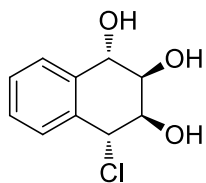
13-CI-Ac



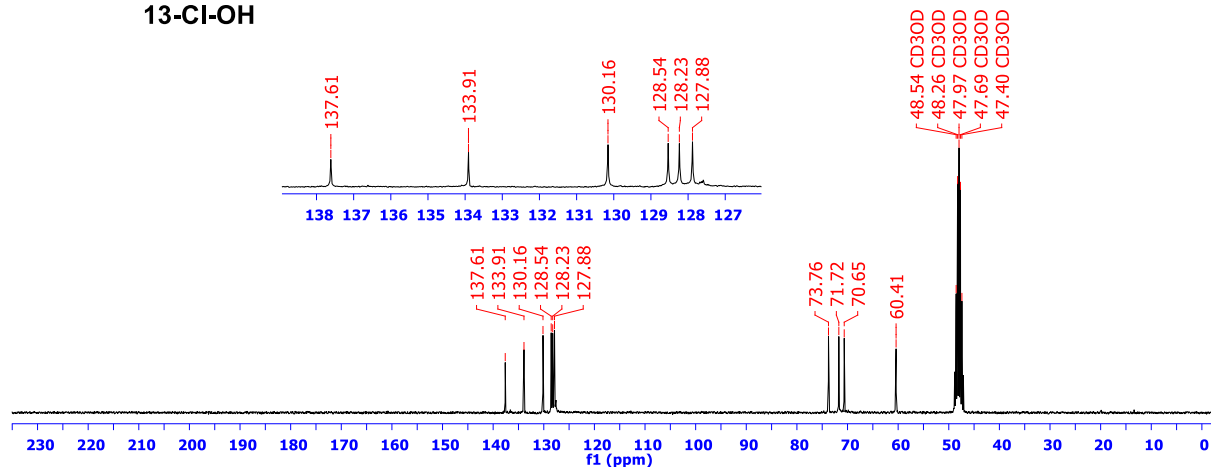
EK-B2-10

 $^1\text{H-NMR}$ in CD_3OD 

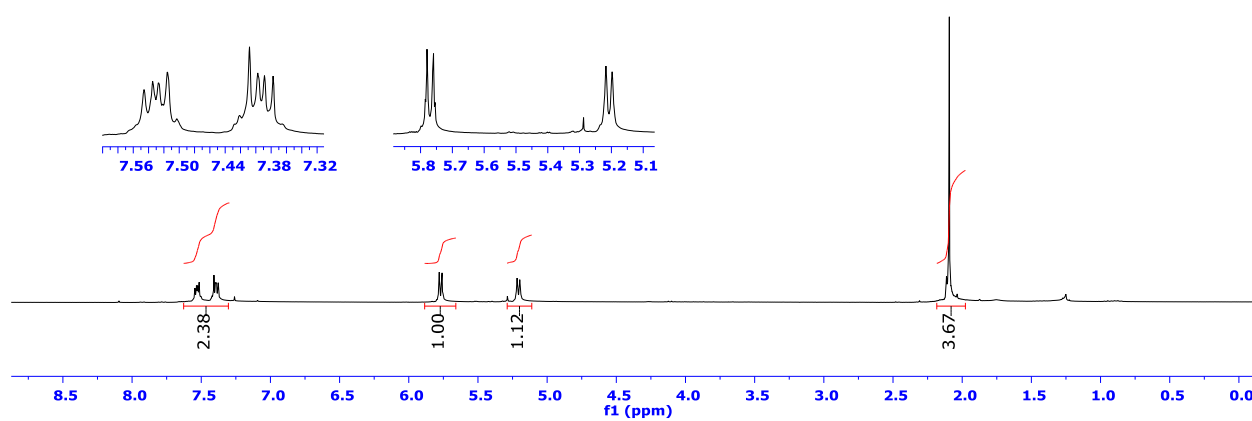
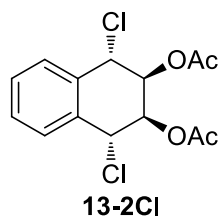
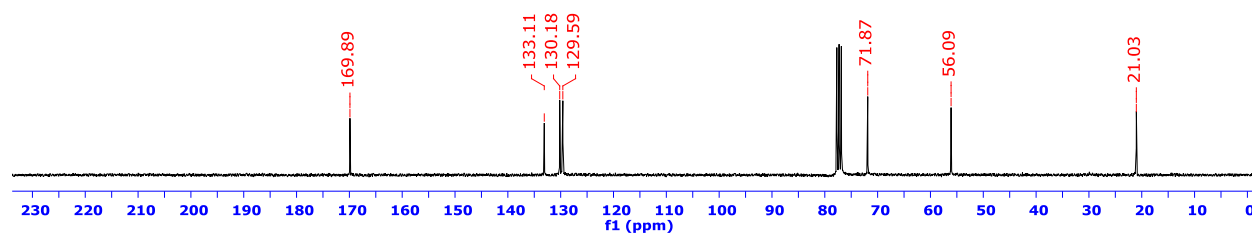
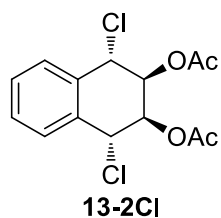
13-Cl-OH

 $^{13}\text{C-NMR}$ in CD_3OD 

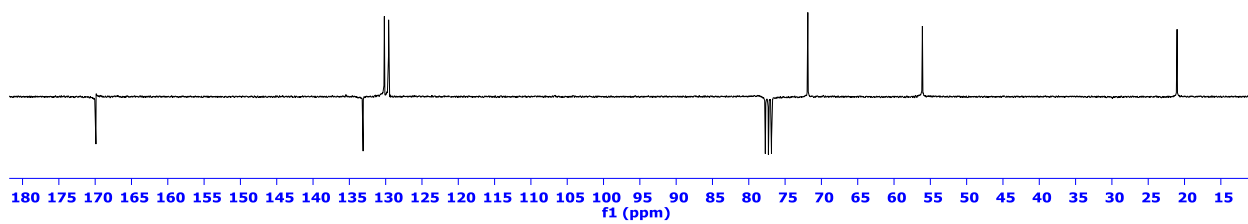
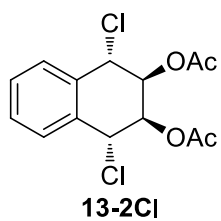
13-Cl-OH



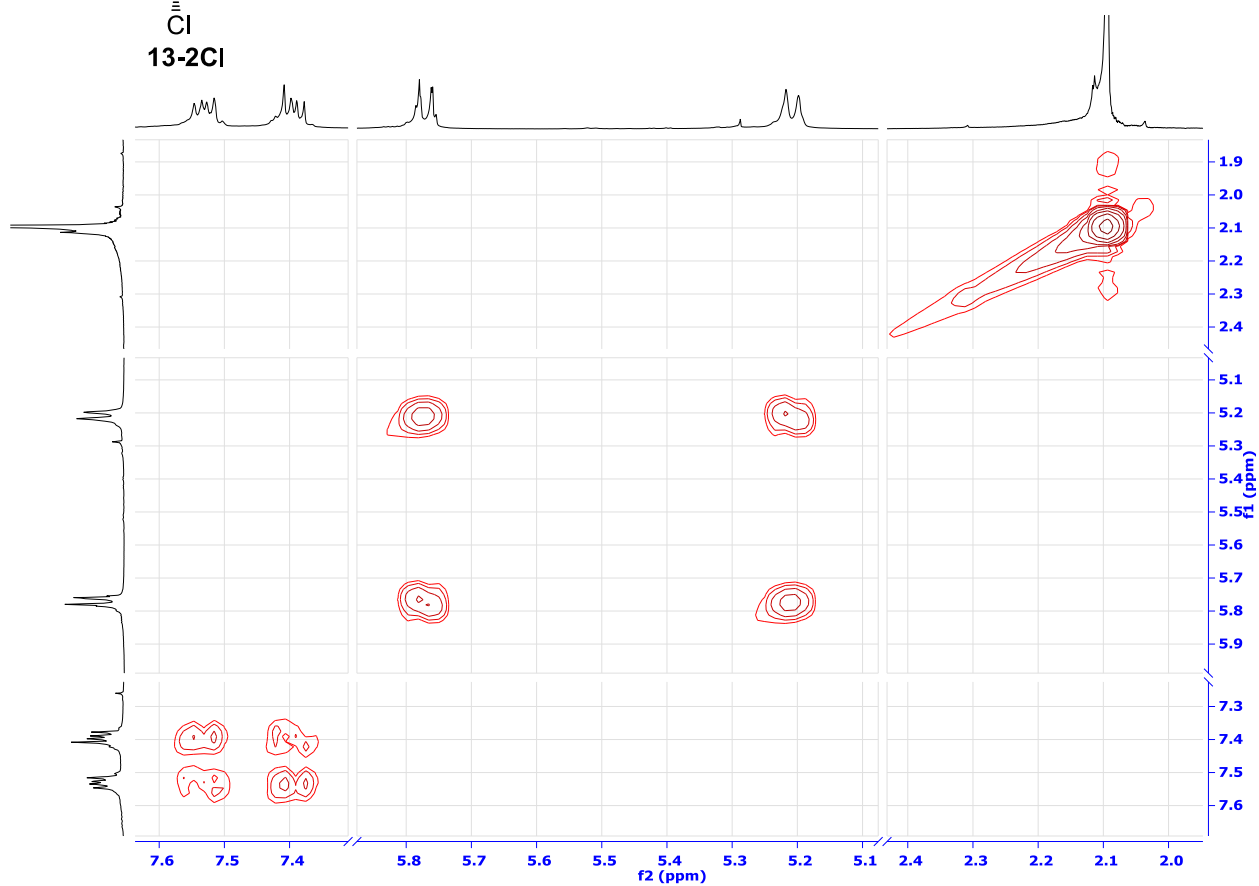
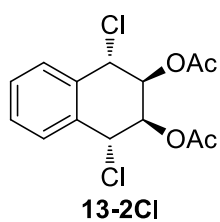
EK-B2-11

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

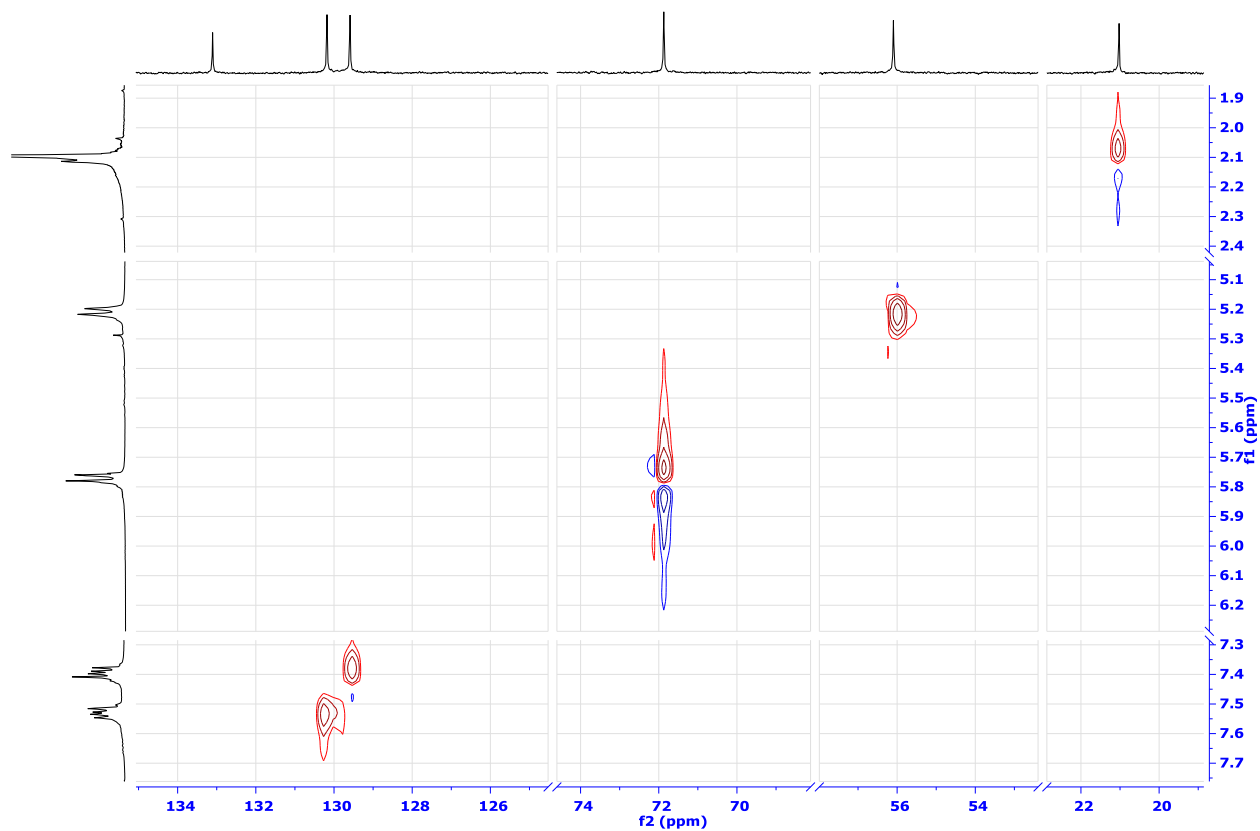
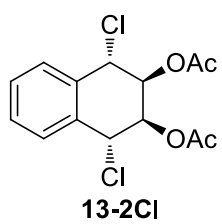
APT



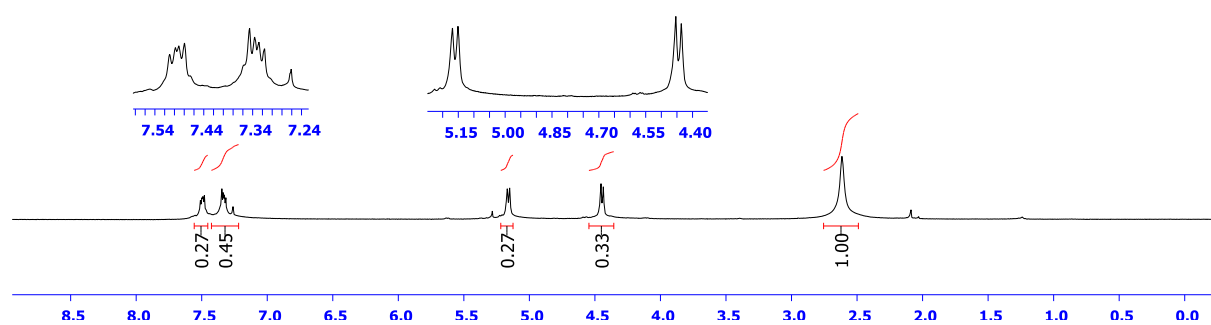
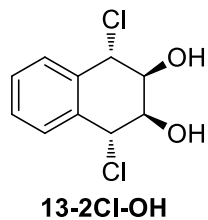
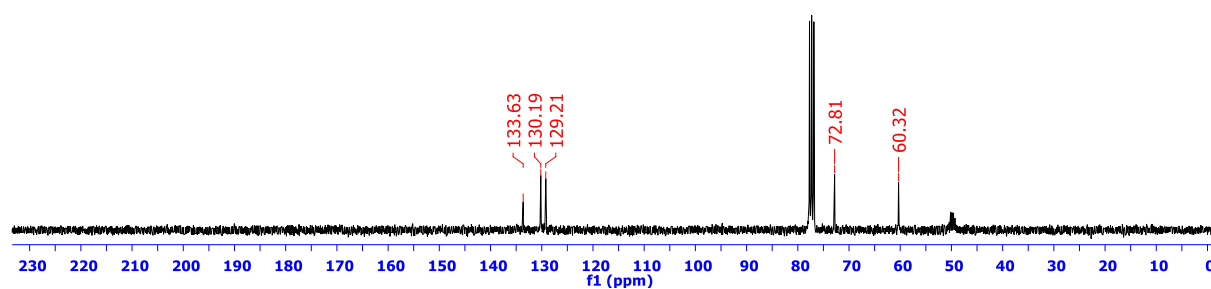
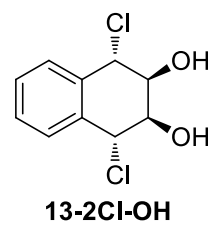
COSY



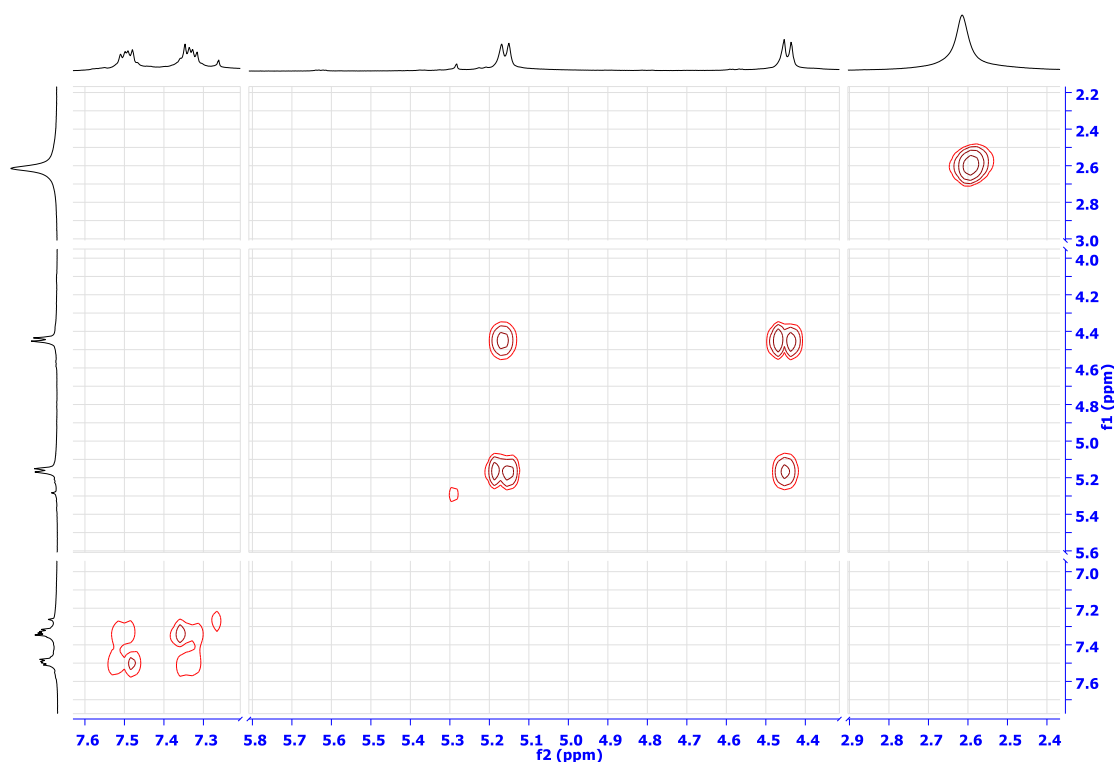
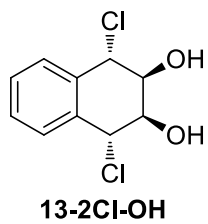
HETCOR



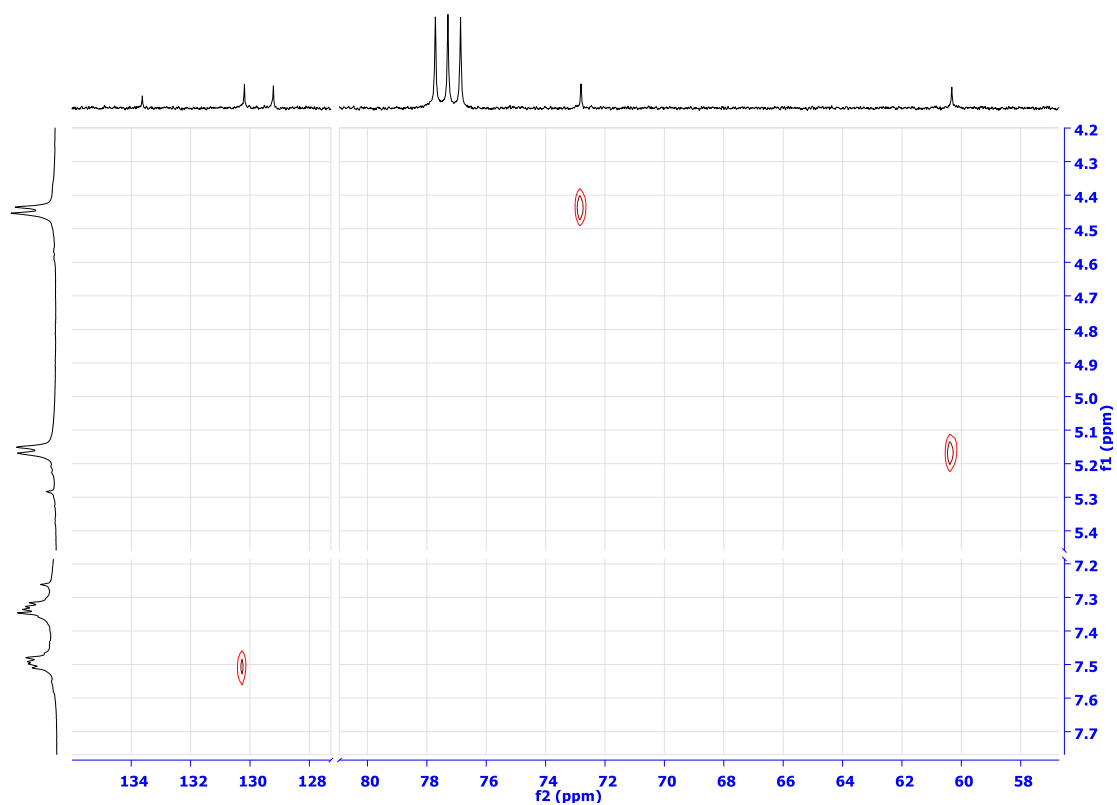
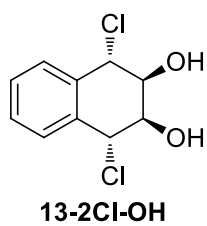
EK-B2-12

¹H-NMR in CDCl₃/ CD₃OD: (7/1)¹³C-NMR in CDCl₃/ CD₃OD: (7/1)

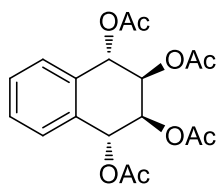
COSY



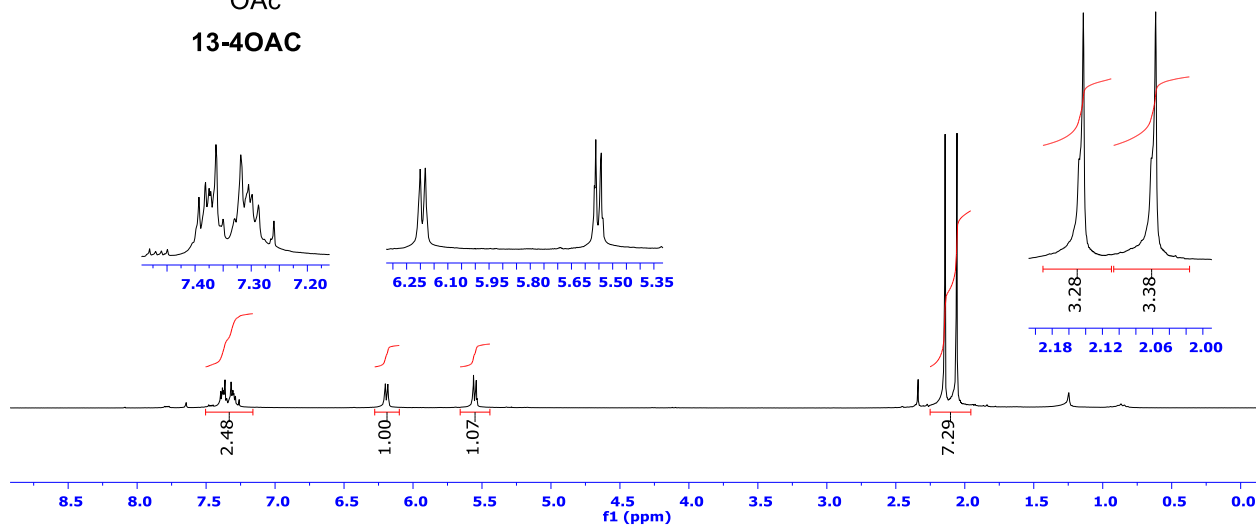
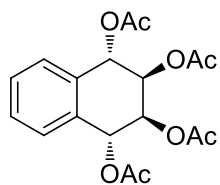
HETCOR



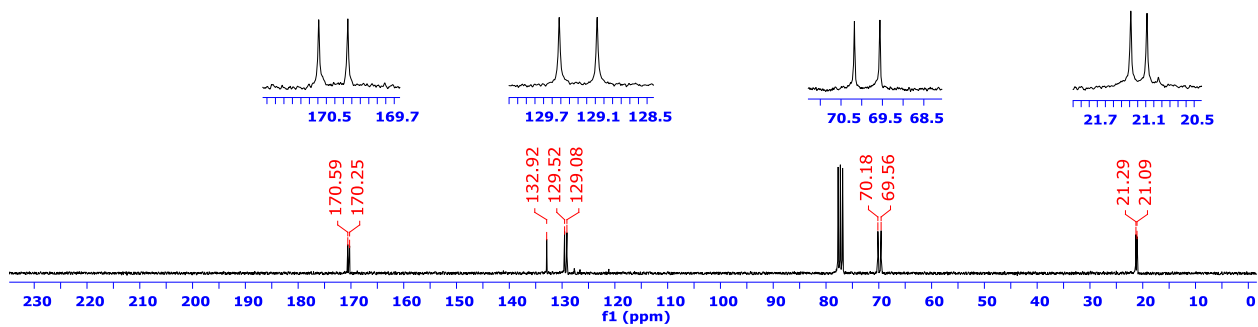
EK-B2-13

¹H-NMR in CDCl₃

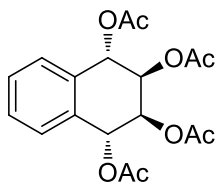
13-4OAC

¹³C-NMR in CDCl₃

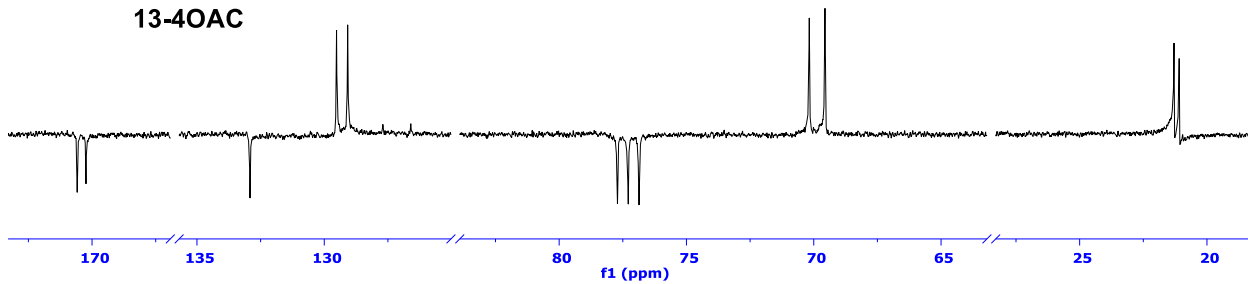
13-4OAC



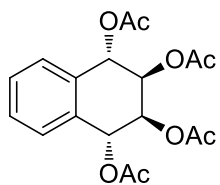
APT



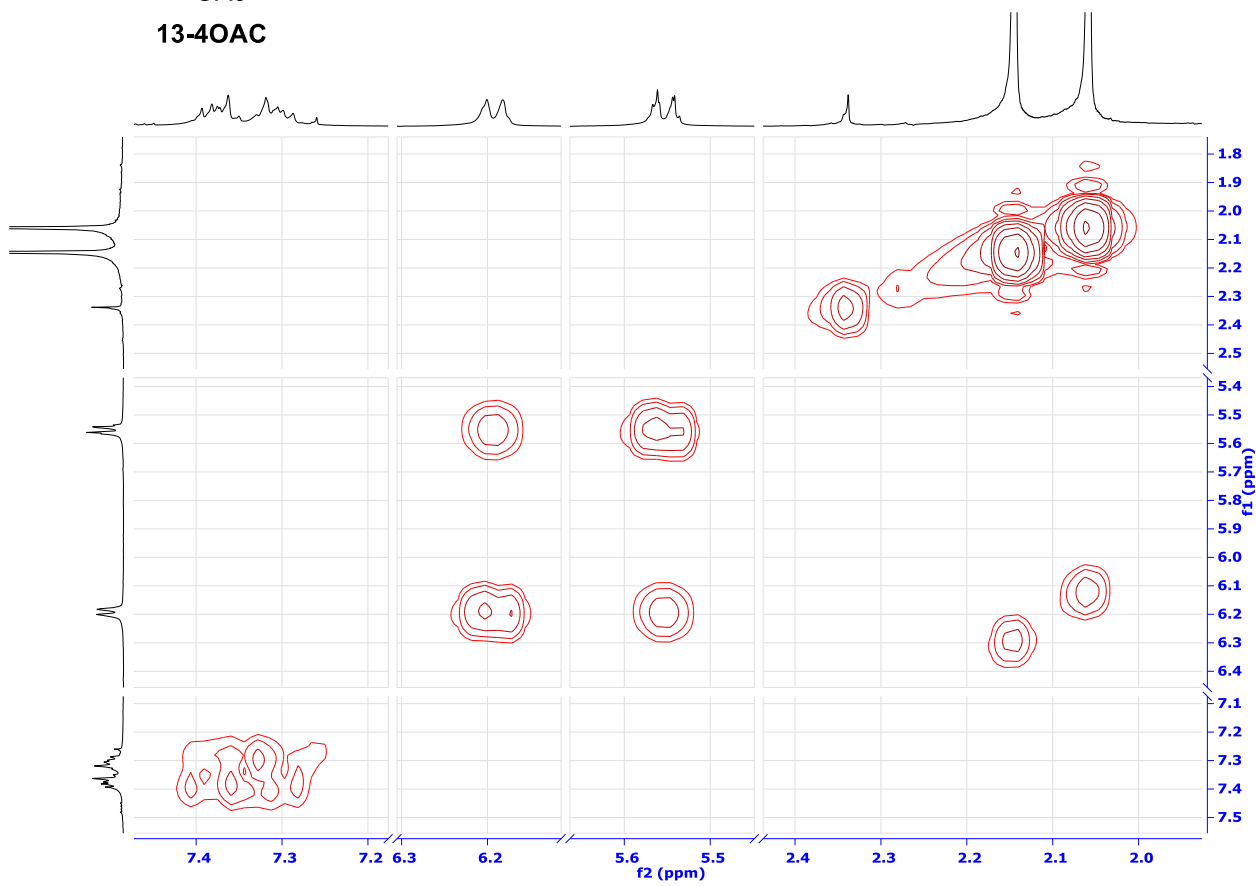
13-4OAc



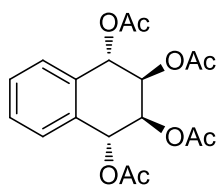
COSY



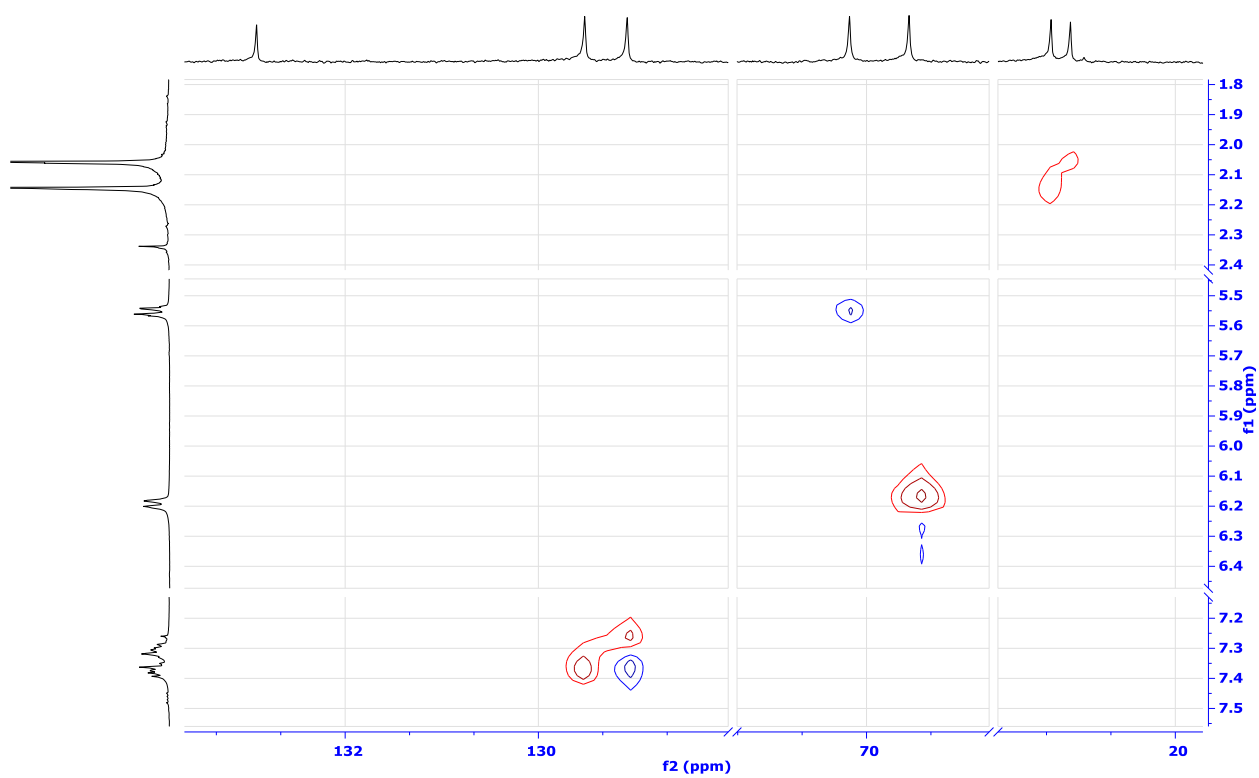
13-4OAc



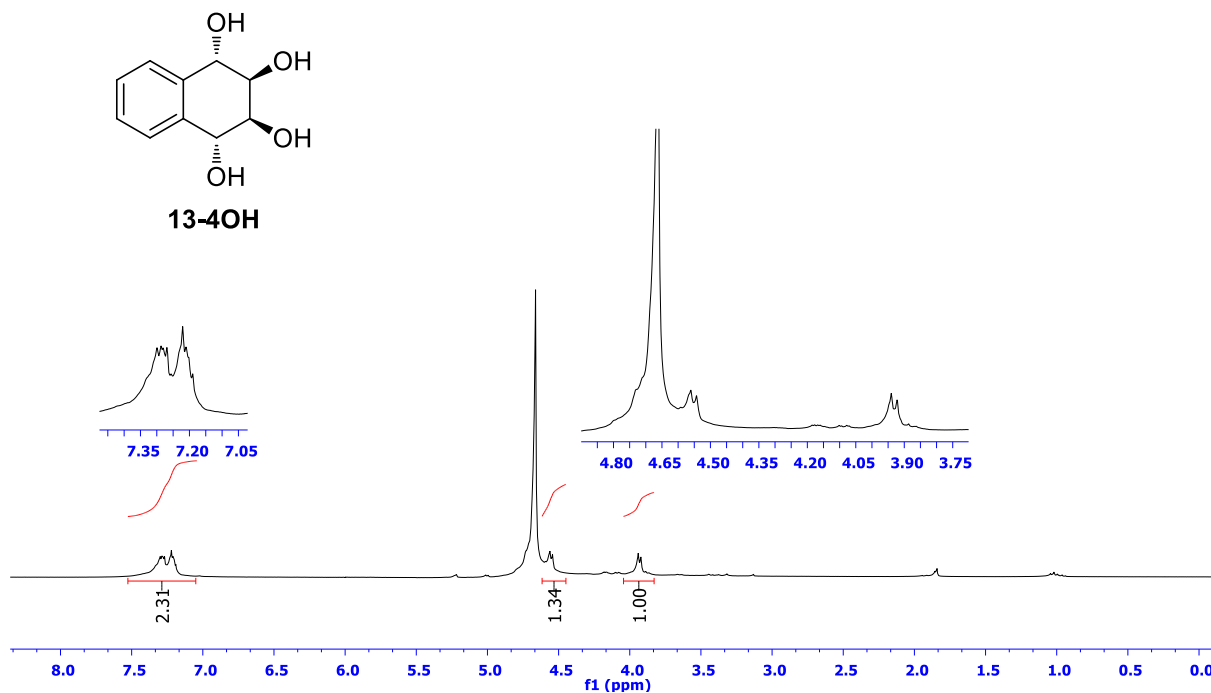
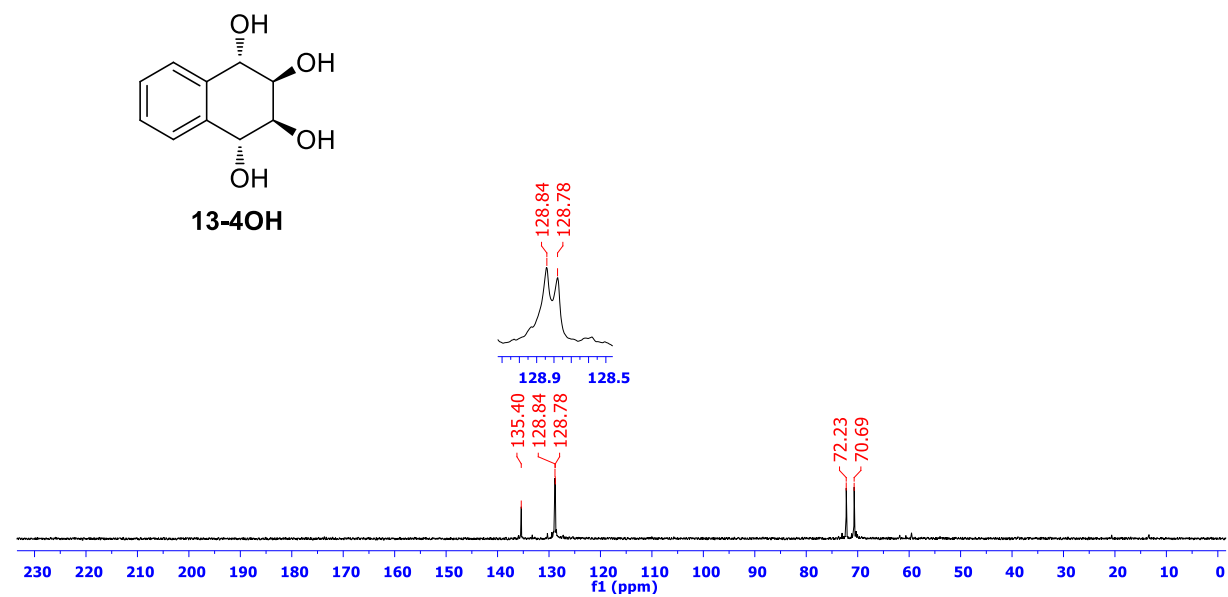
HETCOR



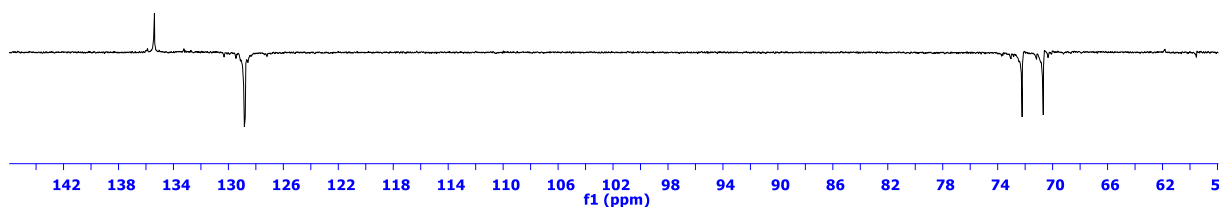
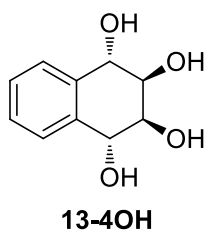
13-4OAc



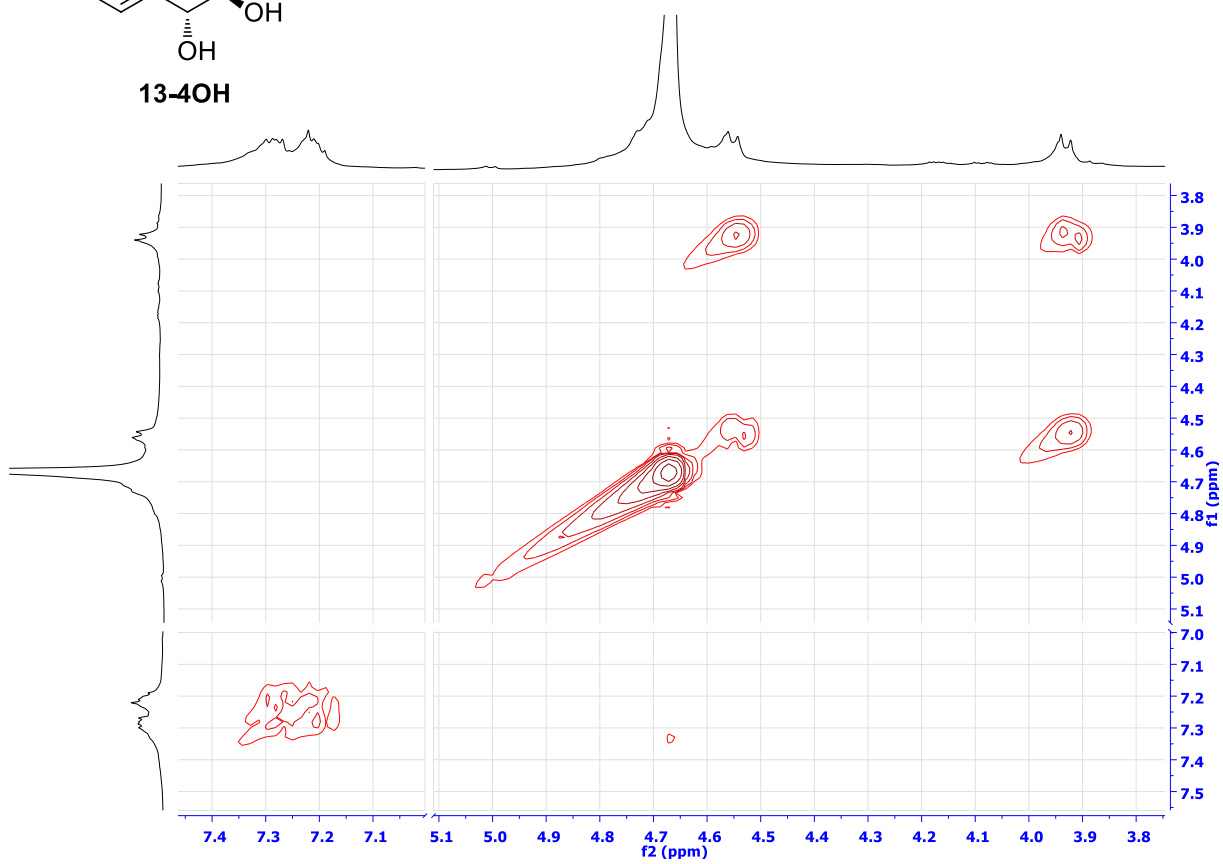
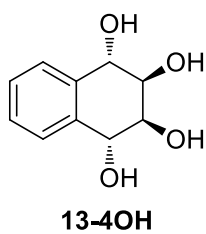
EK-B2-14

¹H-NMR in D₂O¹³C-NMR in D₂O

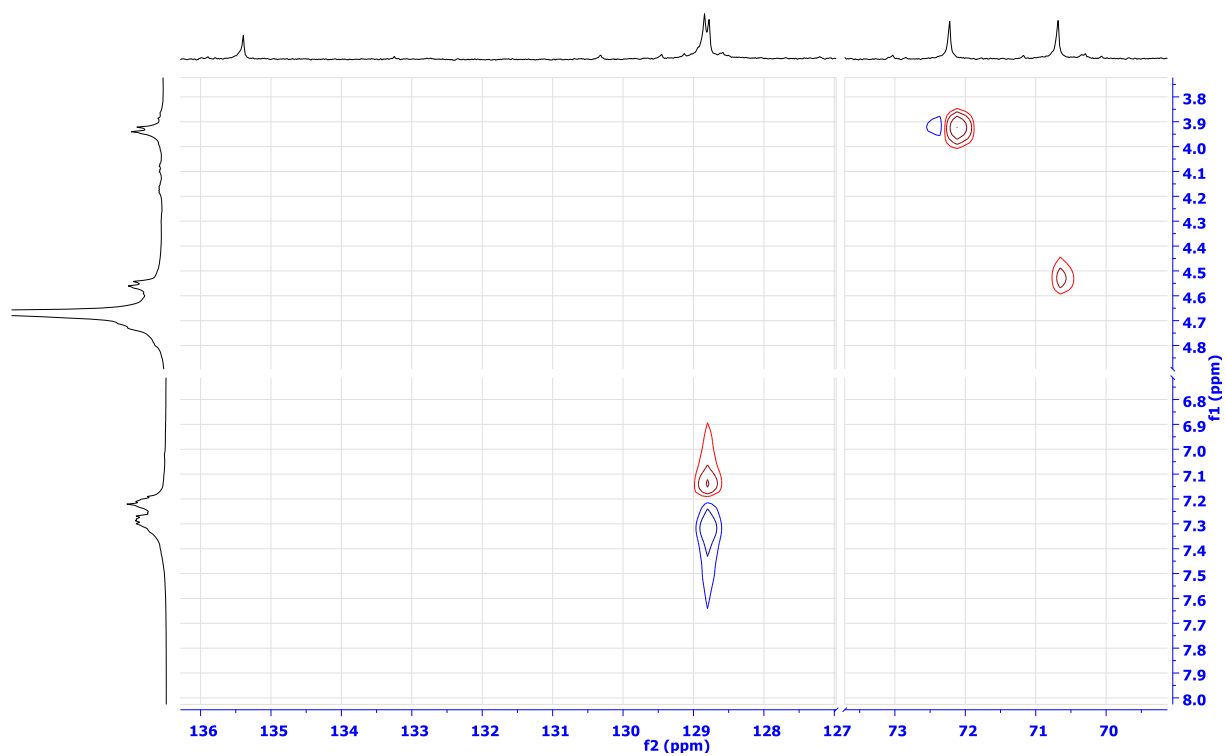
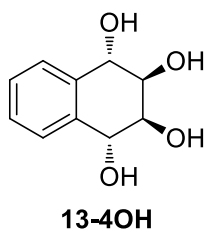
APT



COSY



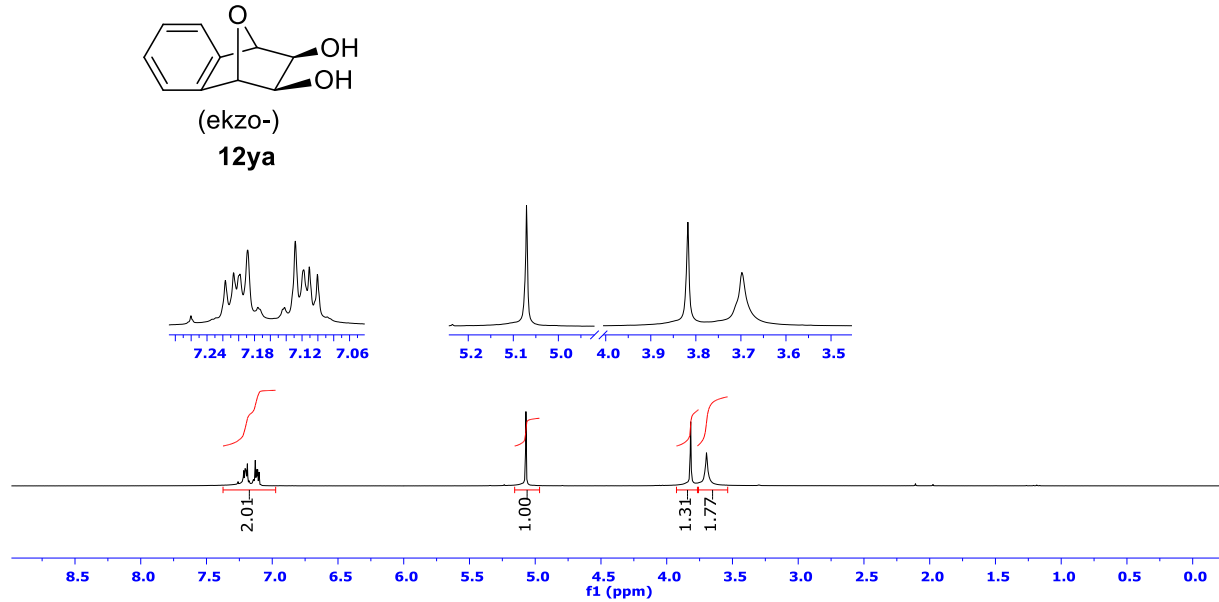
HETCOR



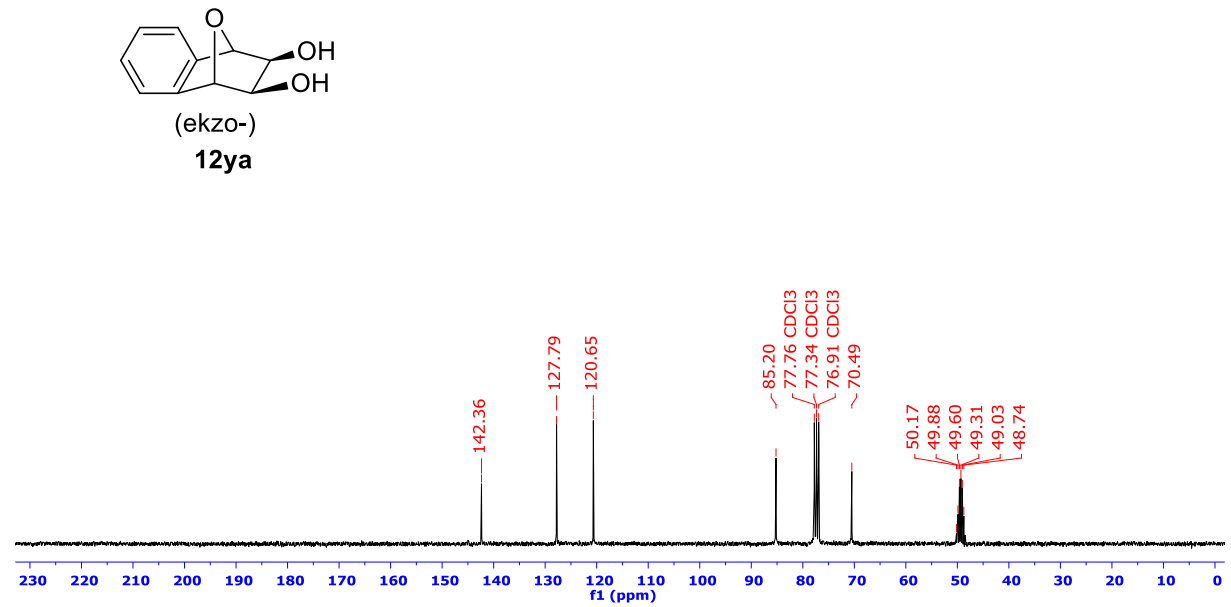
EK-B KISMI-3: Vinilen Karbonat Katılma Ekzo Kısmı

EK-B3-1

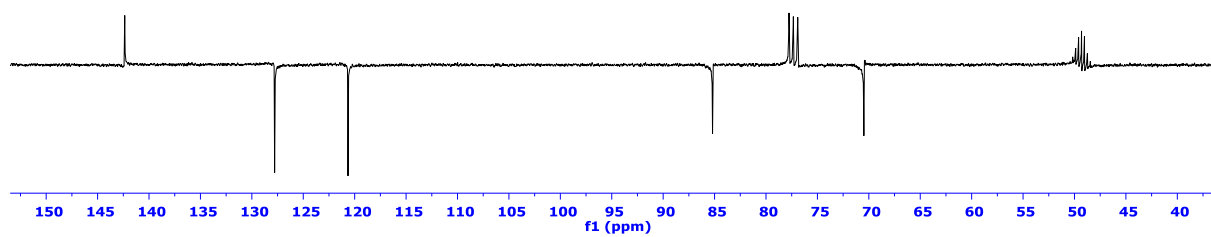
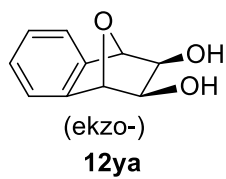
¹H-NMR in CDCl₃/CD₃OD=3:1



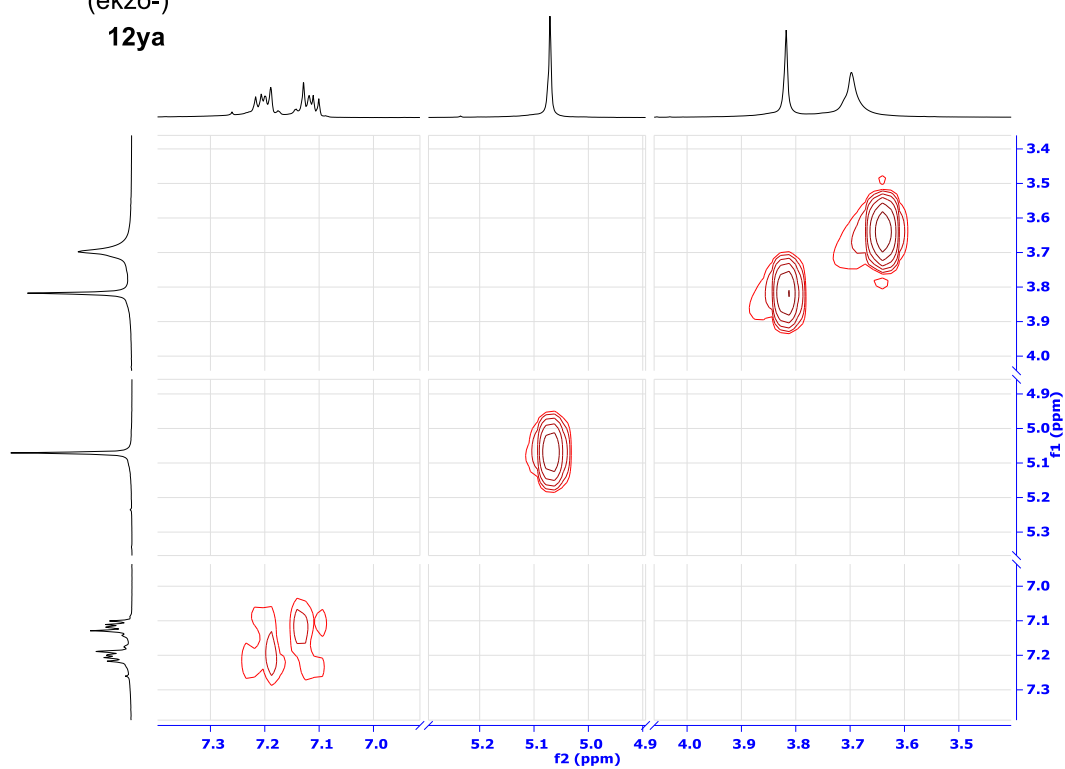
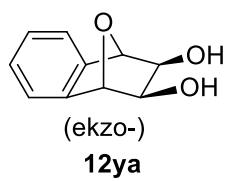
¹³C-NMR in CDCl₃/CD₃OD=3:1



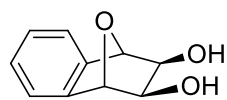
APT



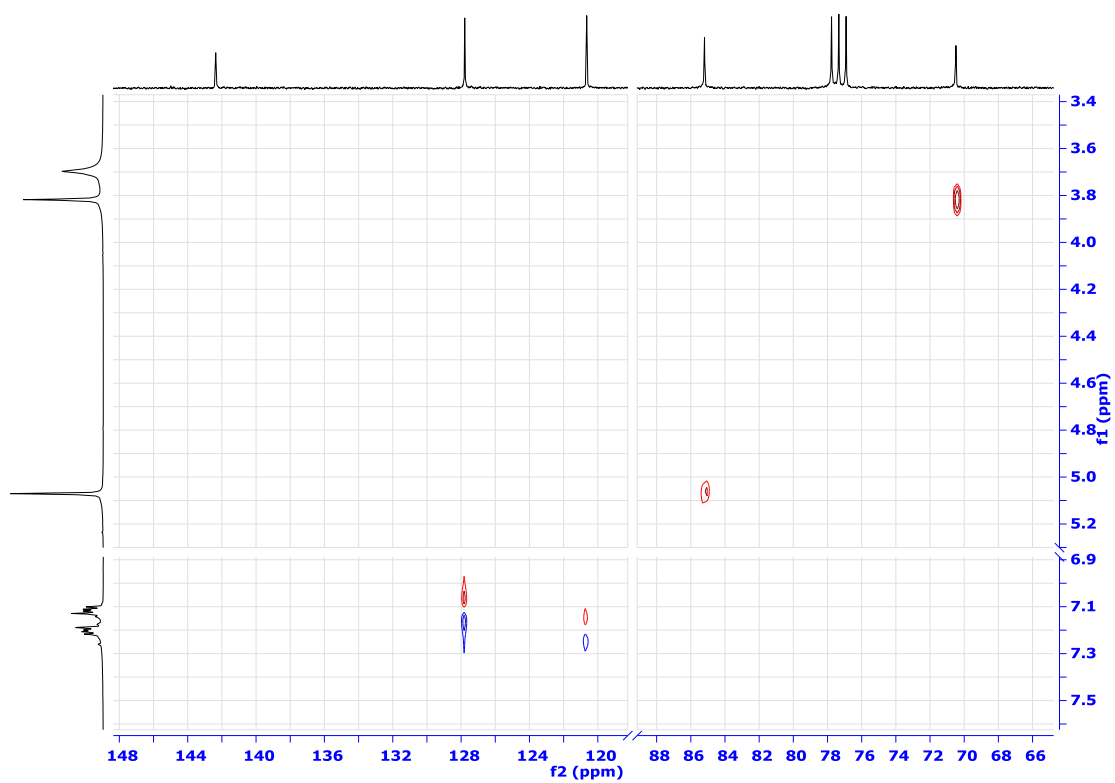
COSY



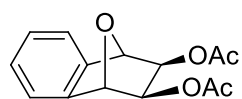
HETCOR



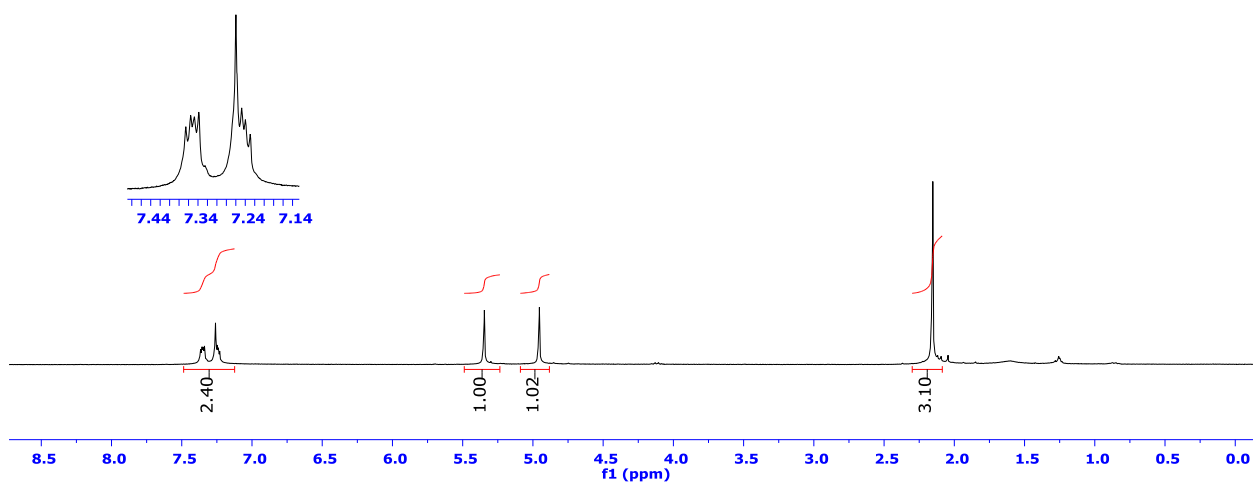
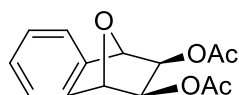
(exo-)
12ya



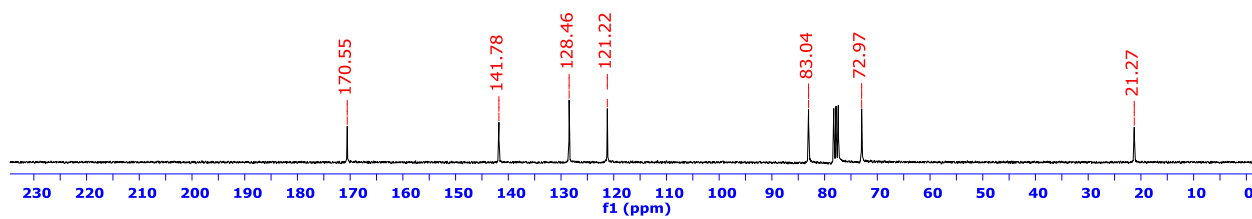
EK-B3-2

¹H-NMR in CDCl₃

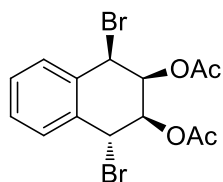
74

¹³C-NMR in CDCl₃

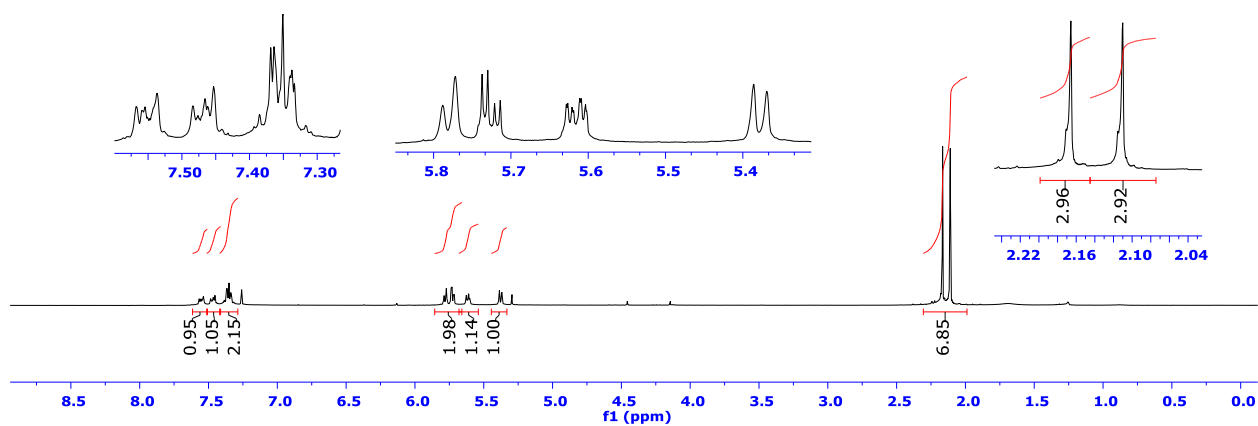
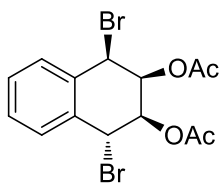
74



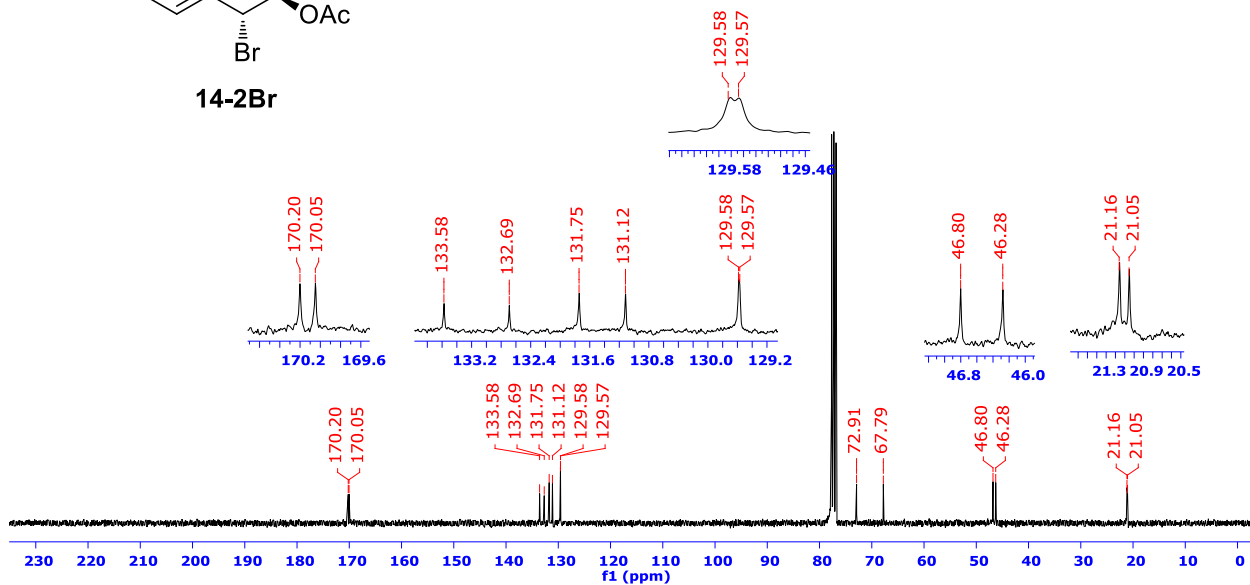
EK-B3-3

¹H-NMR in CDCl₃

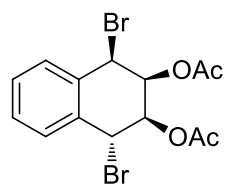
14-2Br

¹³C-NMR in CDCl₃

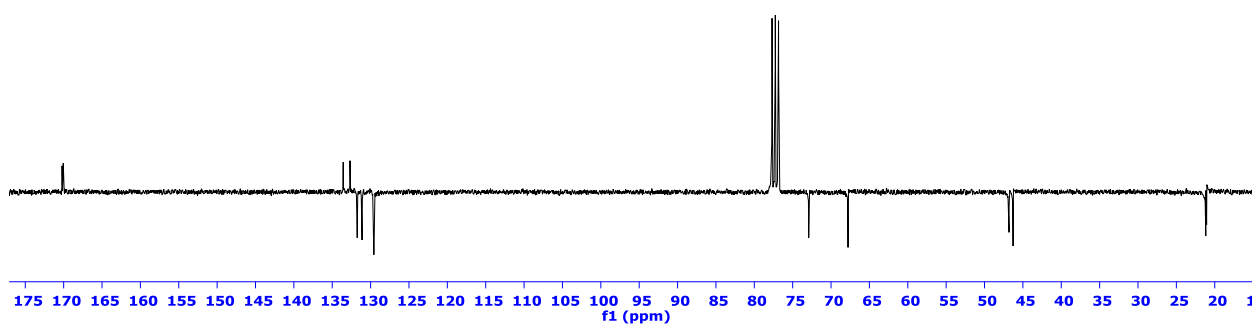
14-2Br



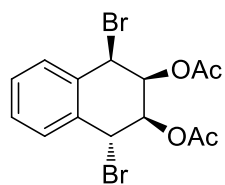
APT



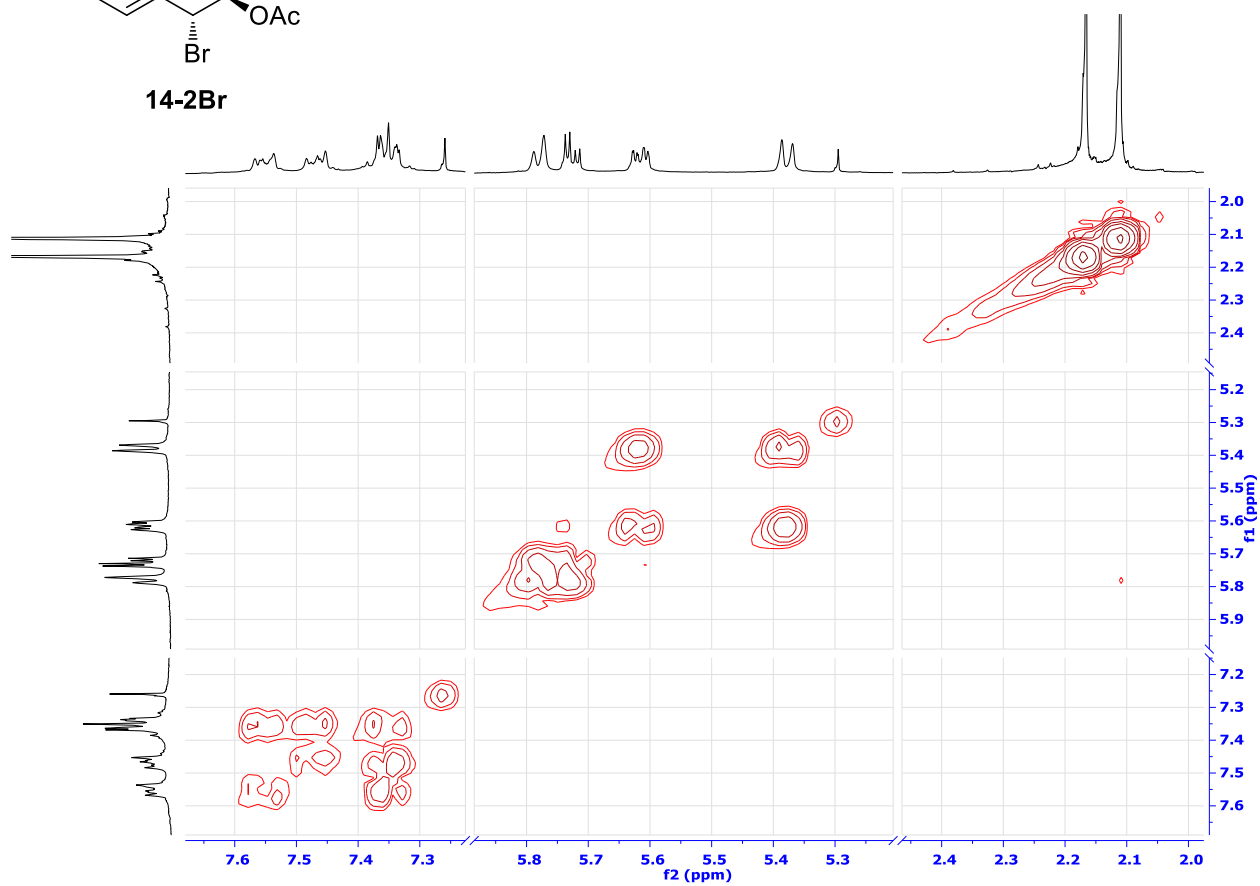
14-2Br



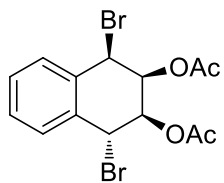
COSY



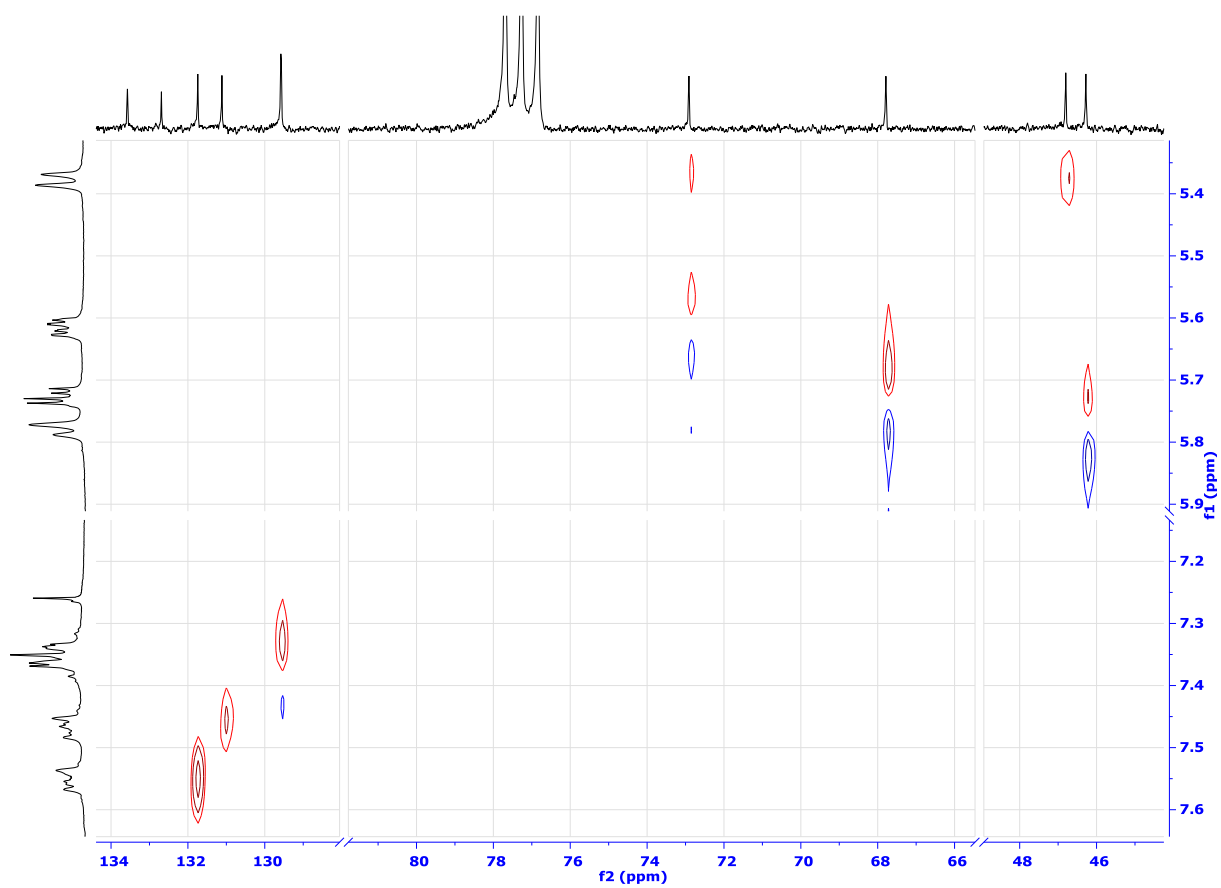
14-2Br



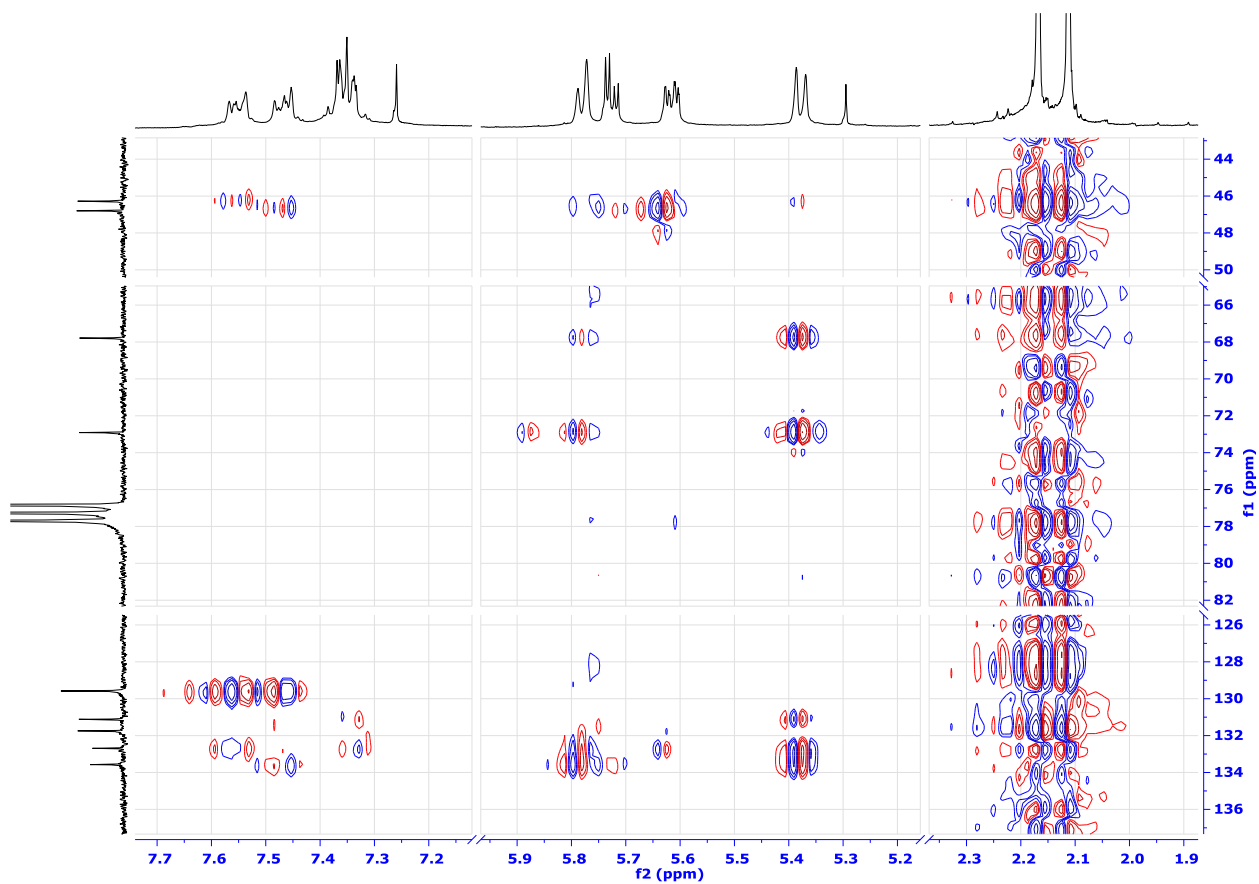
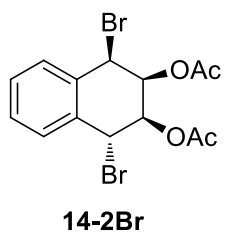
HETCOR



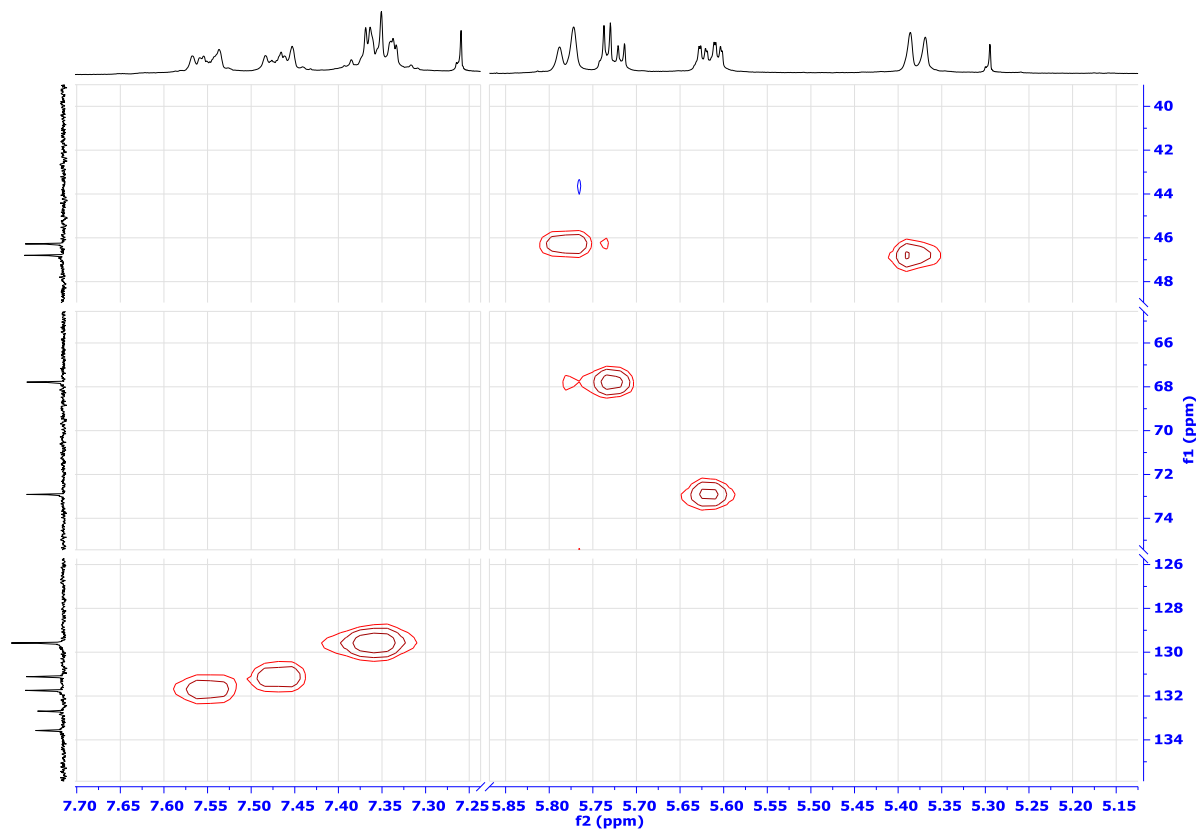
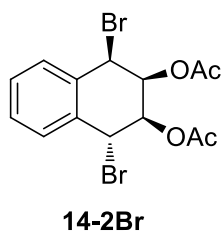
14-2Br



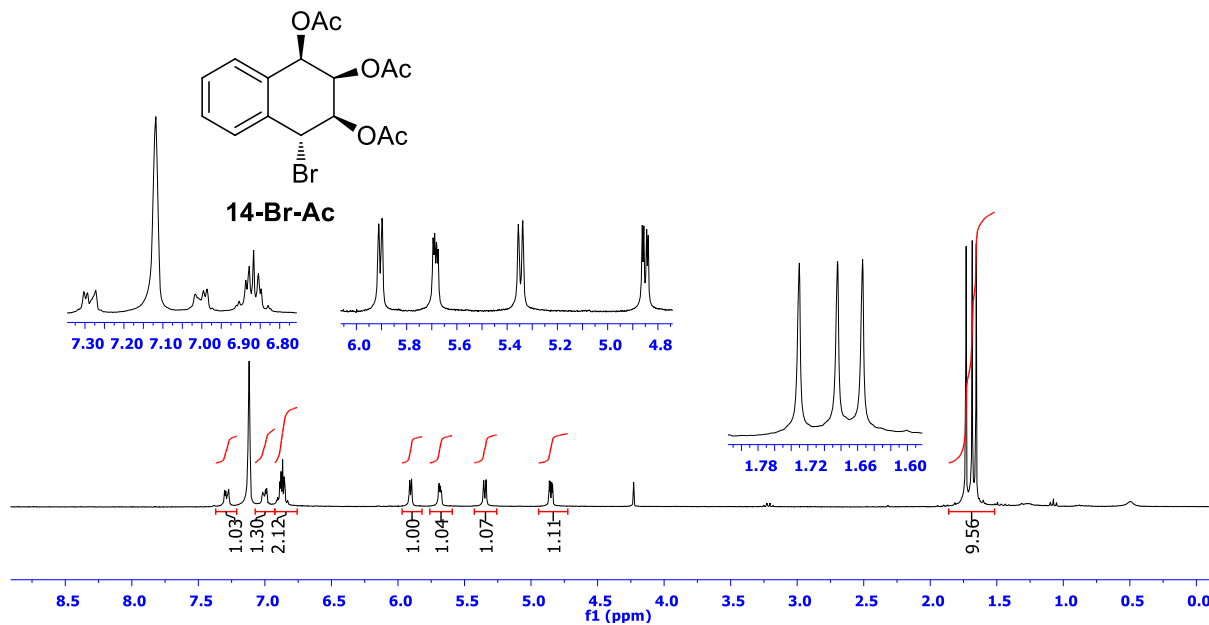
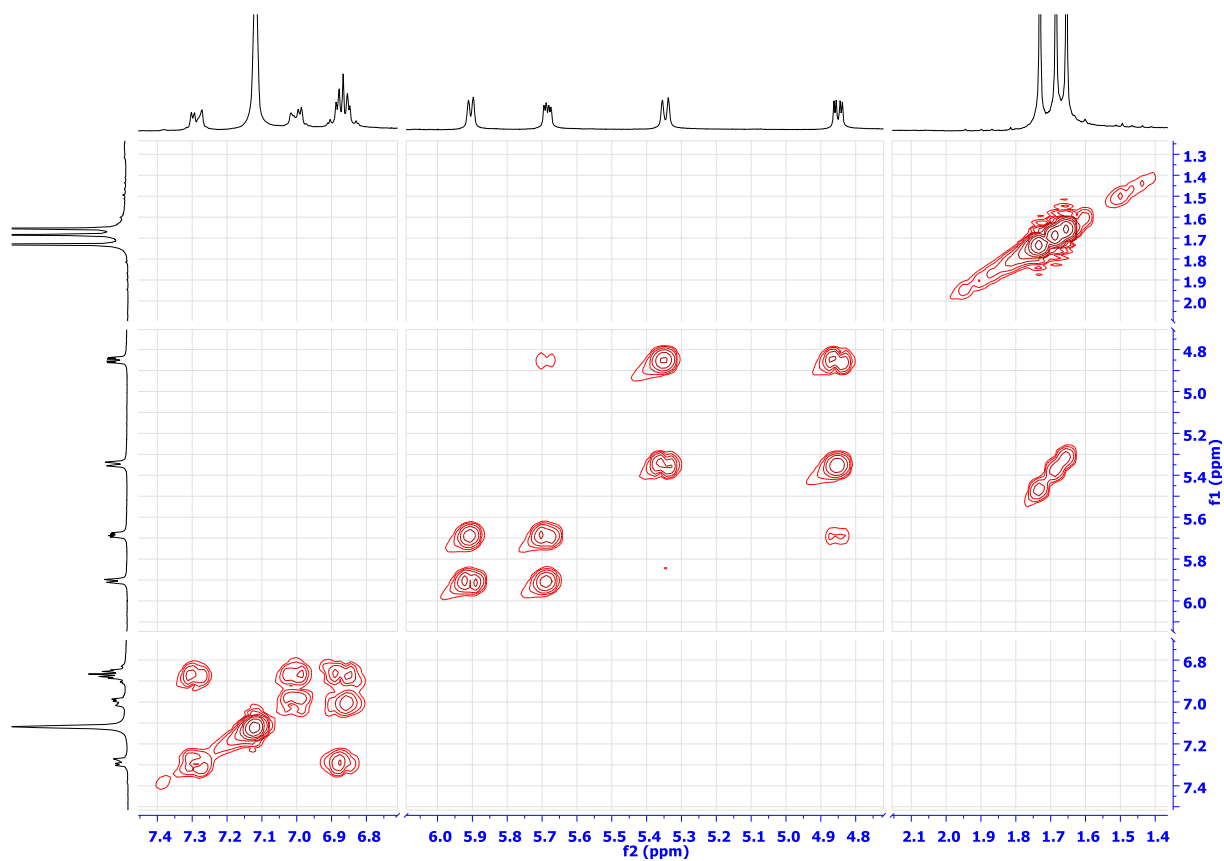
HMBC

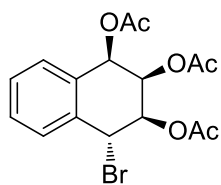


HMQC

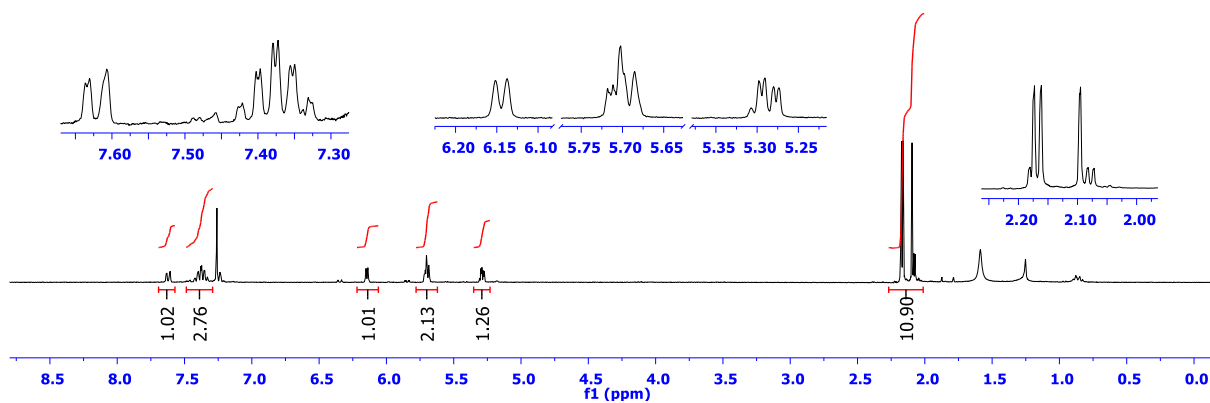
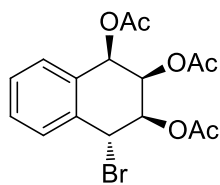


EK-B3-4

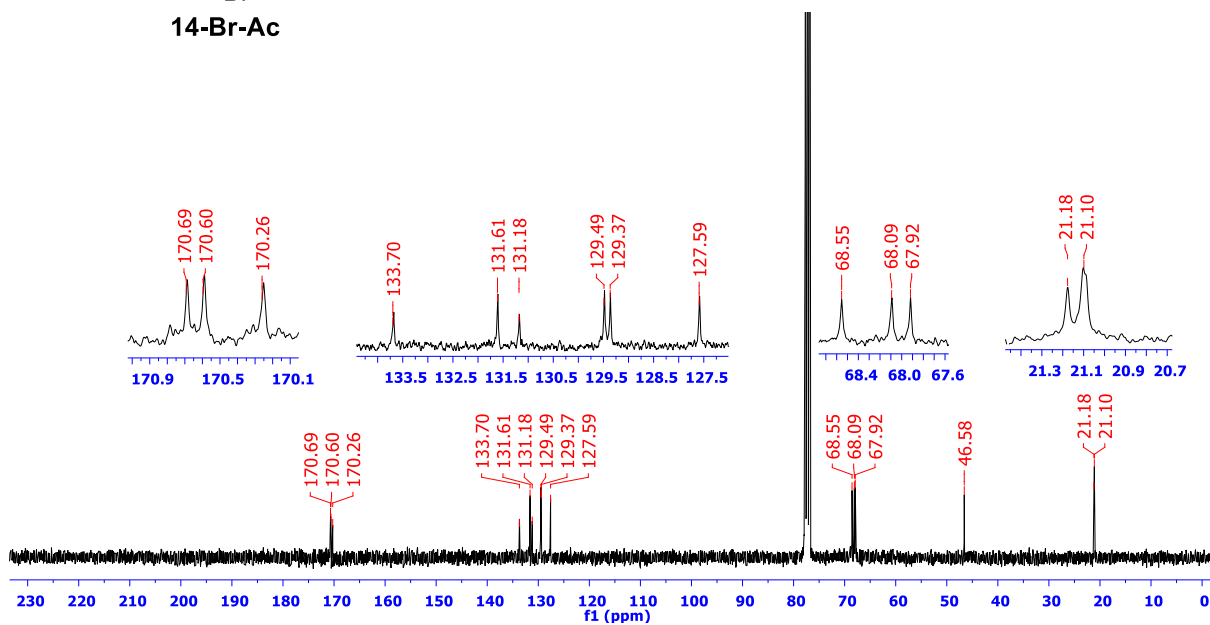
¹H-NMR in benzene-d₆COSY in benzene-d₆

¹H-NMR in CDCl₃

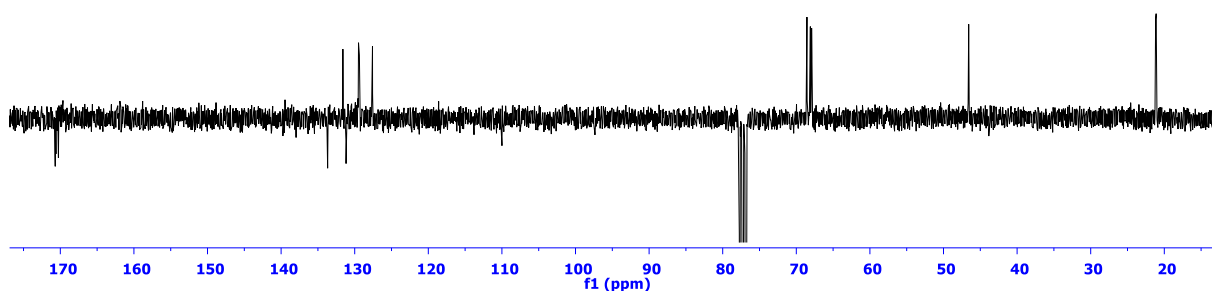
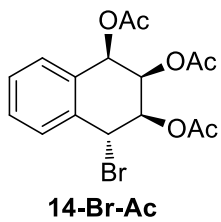
14-Br-Ac

¹³C-NMR in CDCl₃

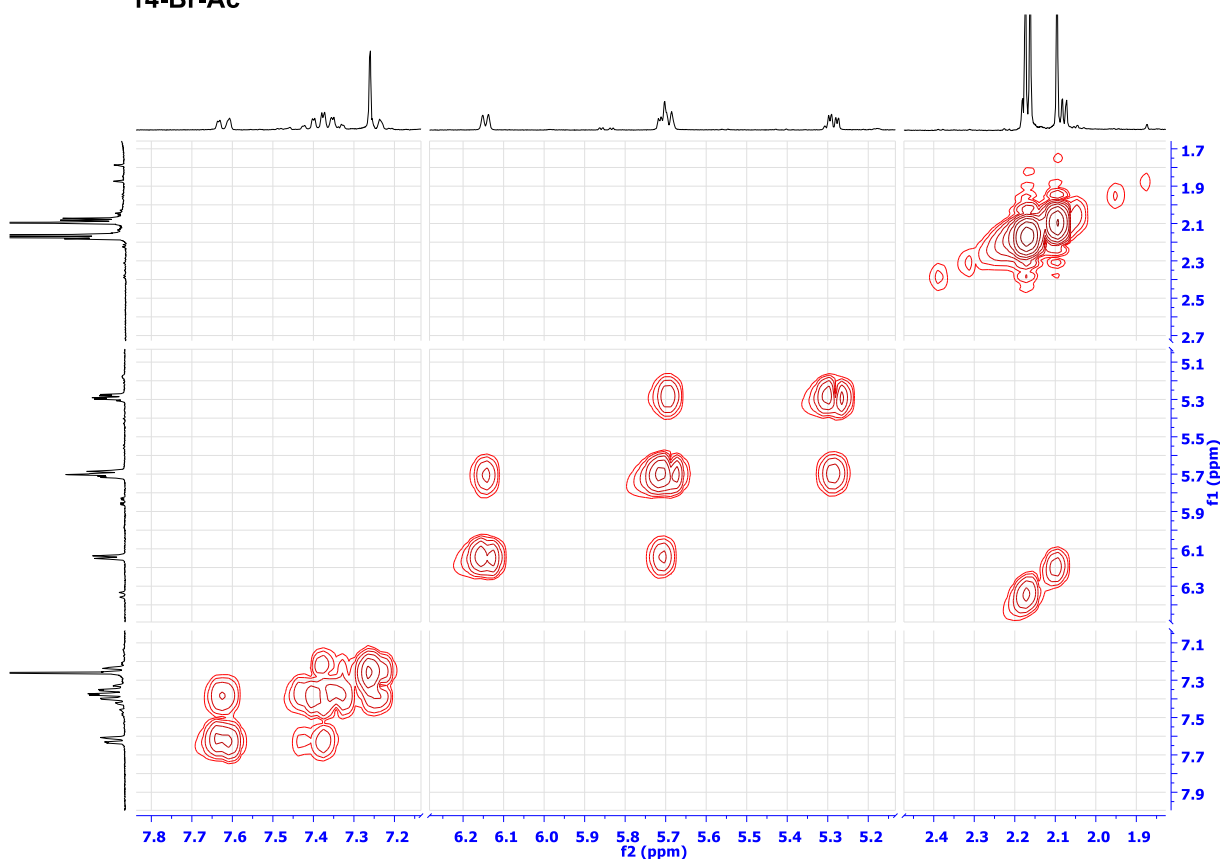
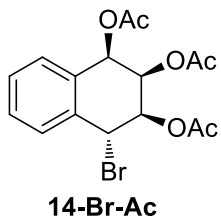
14-Br-Ac



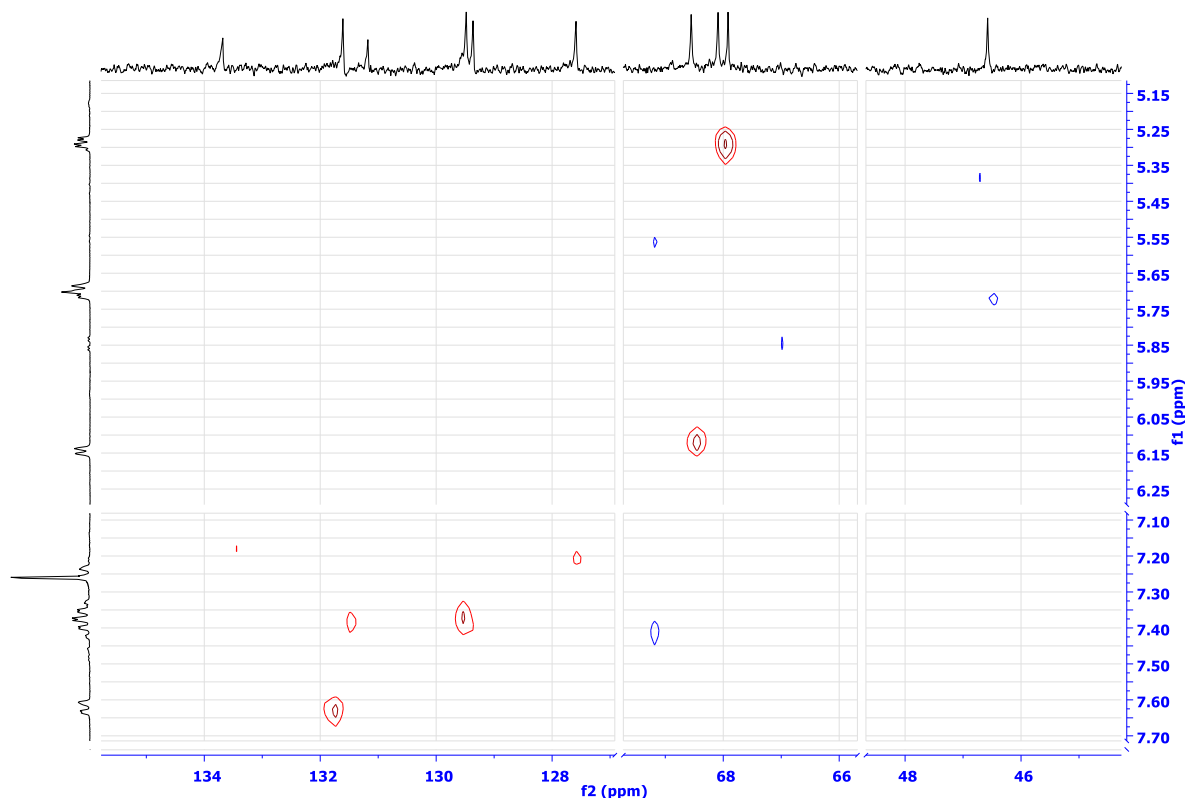
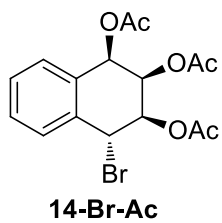
APT



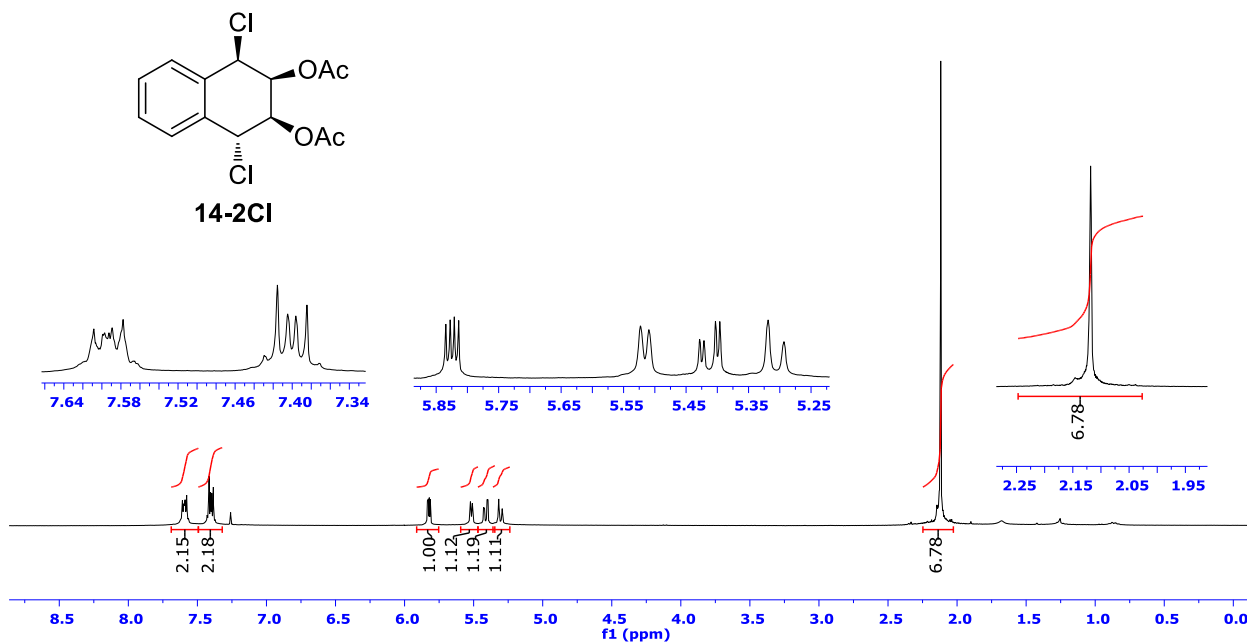
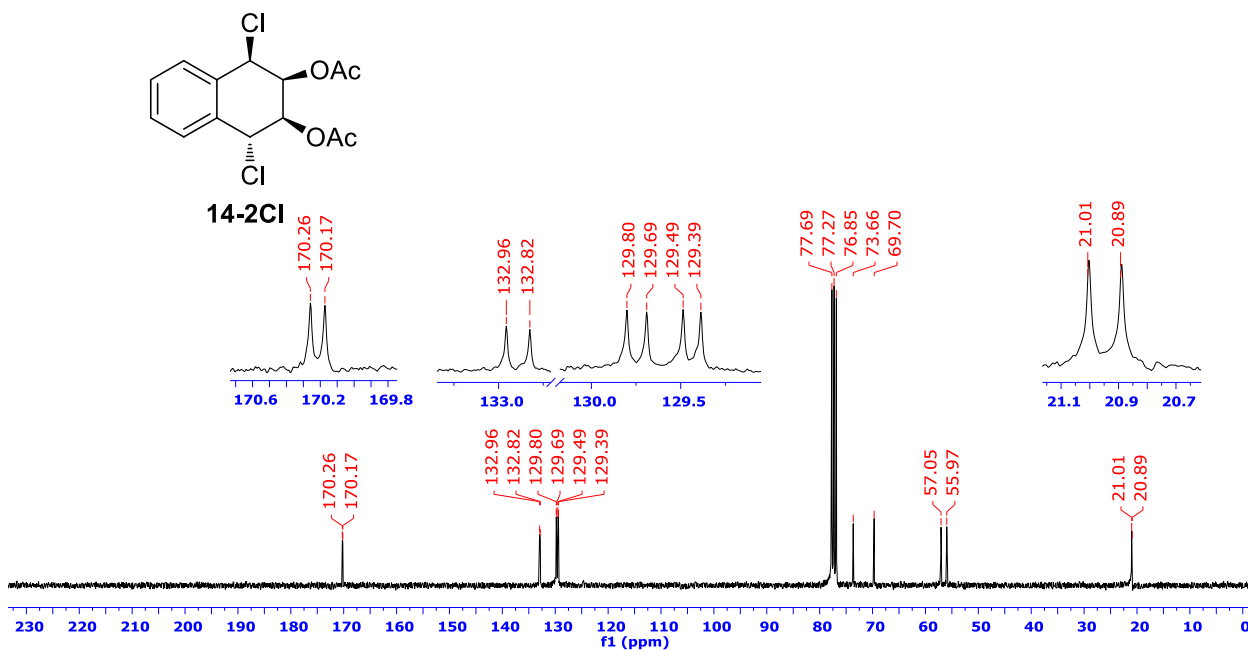
COSY



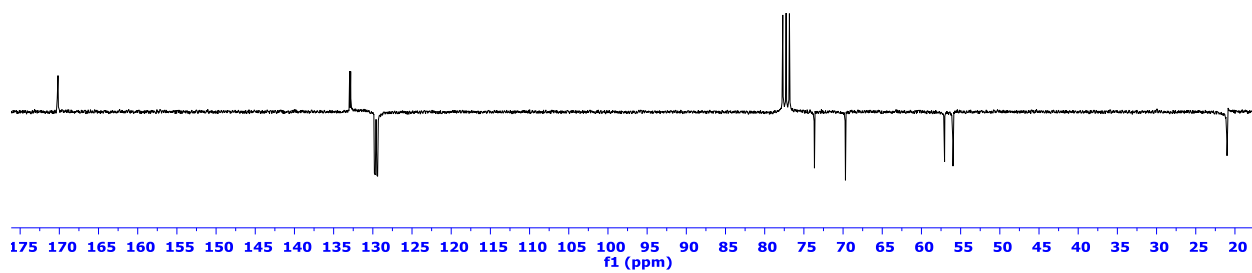
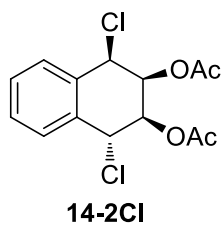
HETCOR



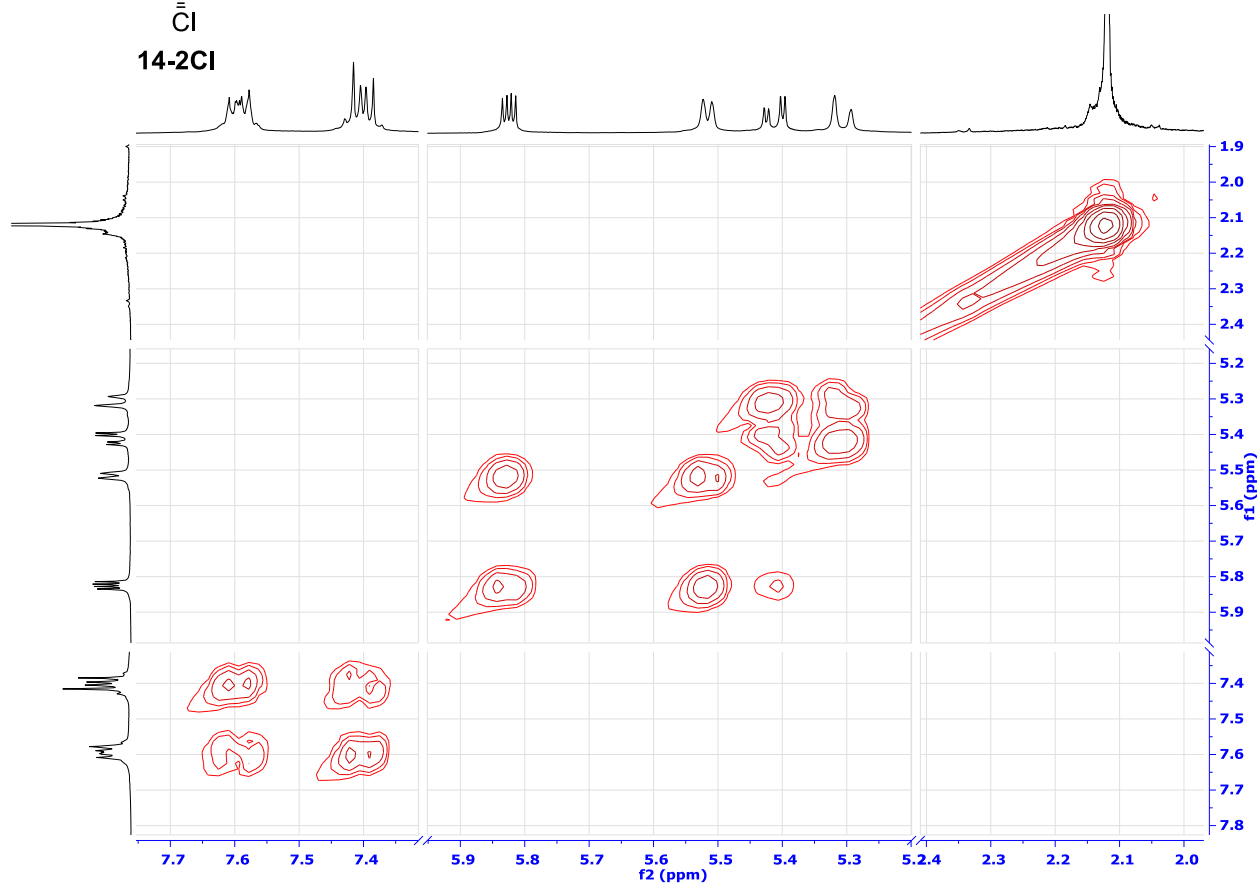
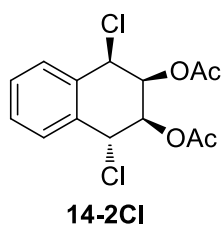
EK-B3-5

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

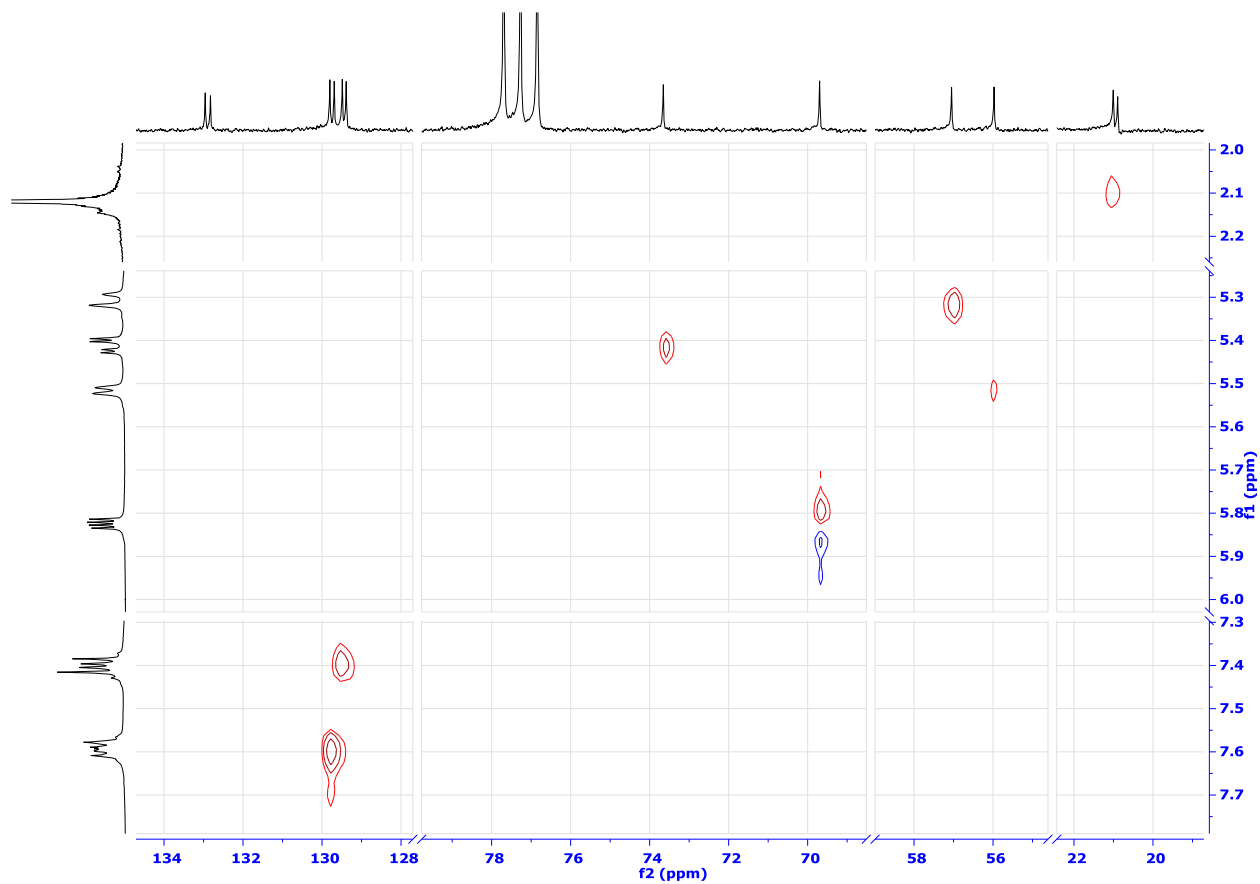
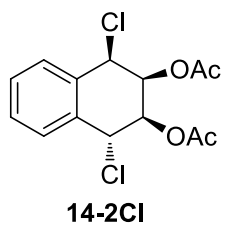
APT



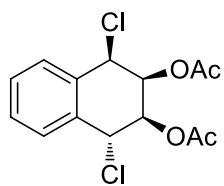
COSY



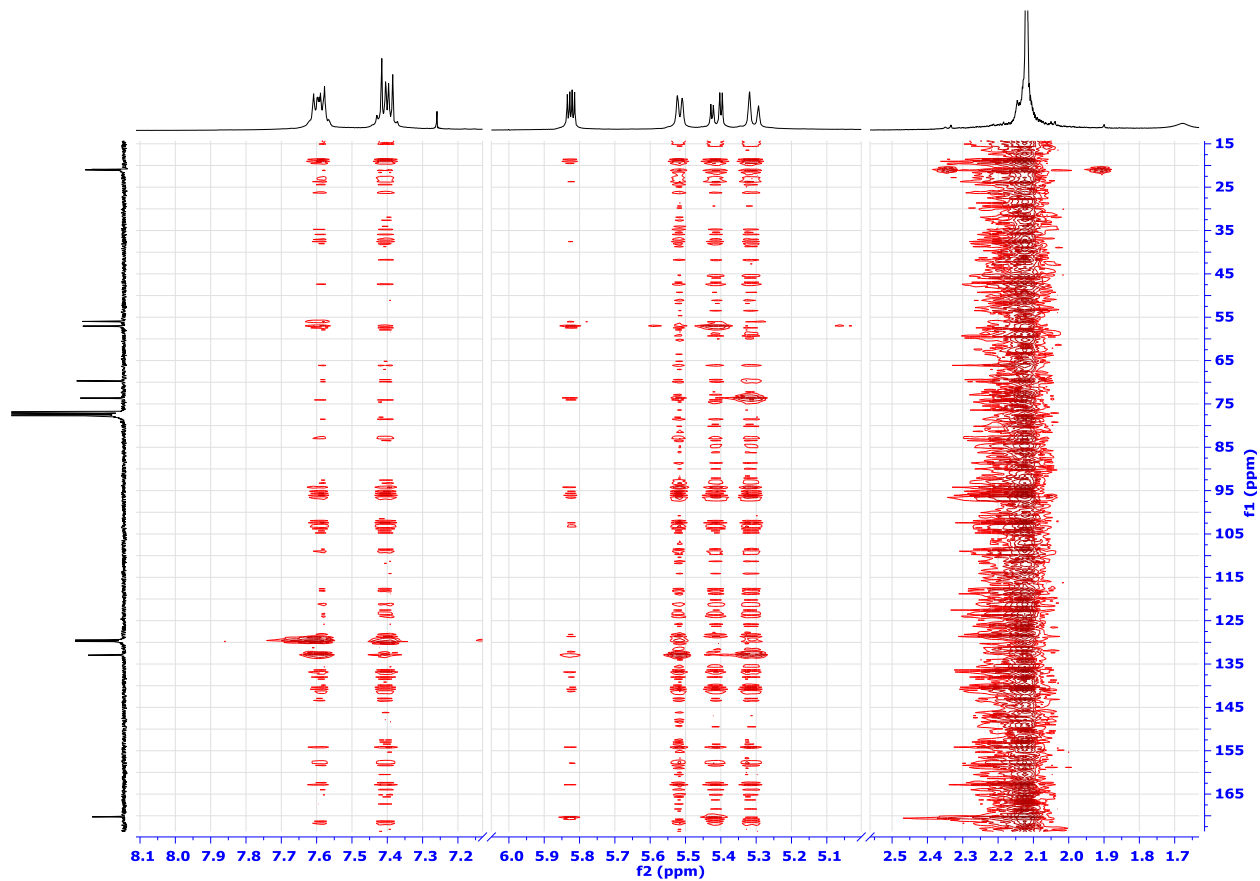
HETCOR



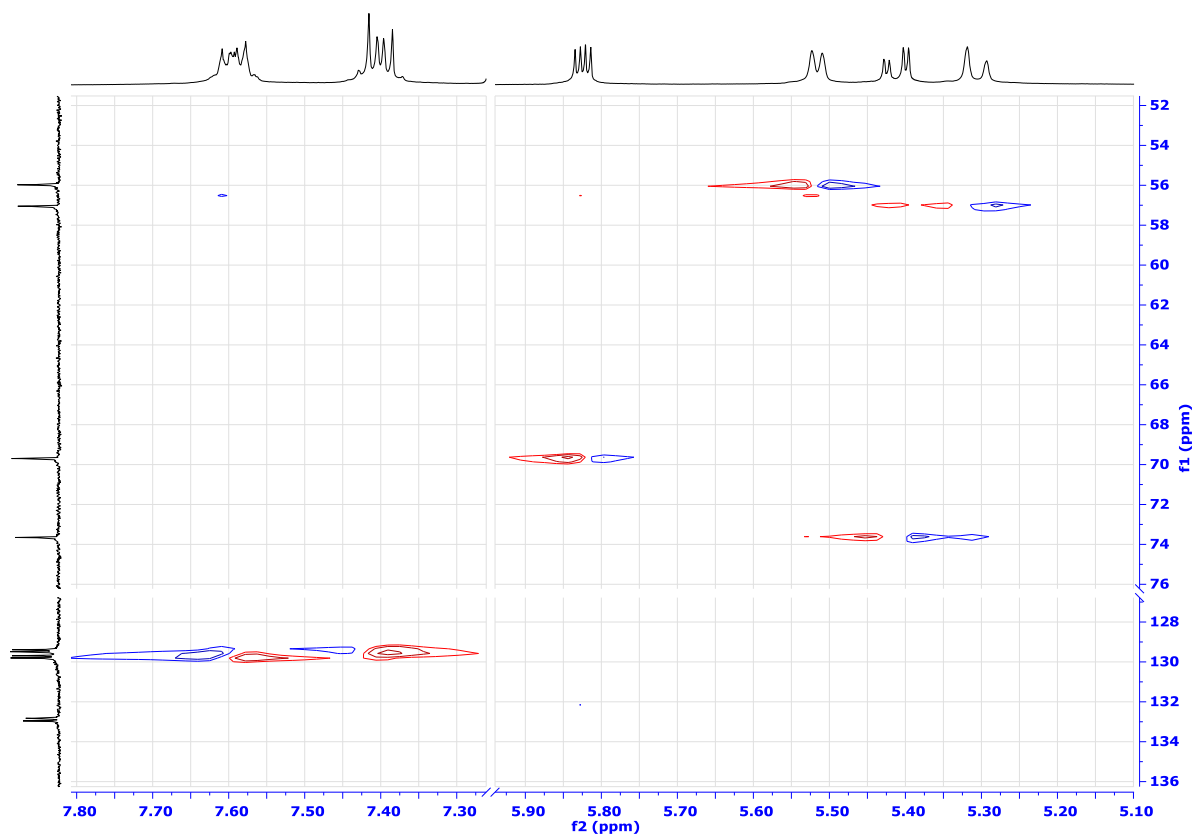
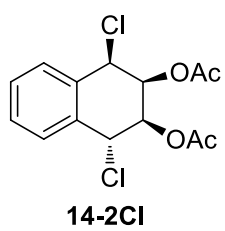
HMBC



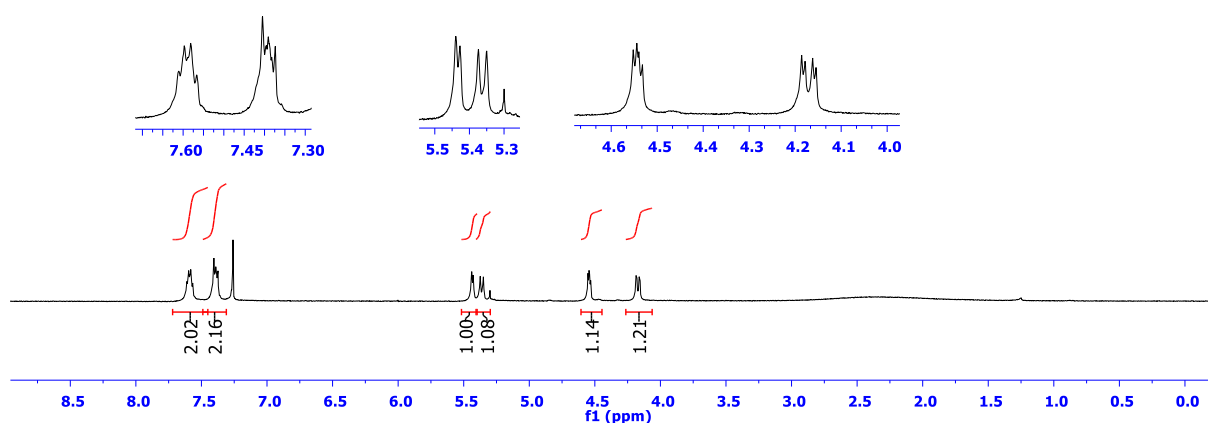
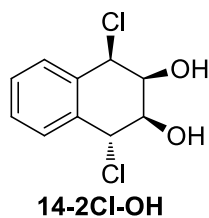
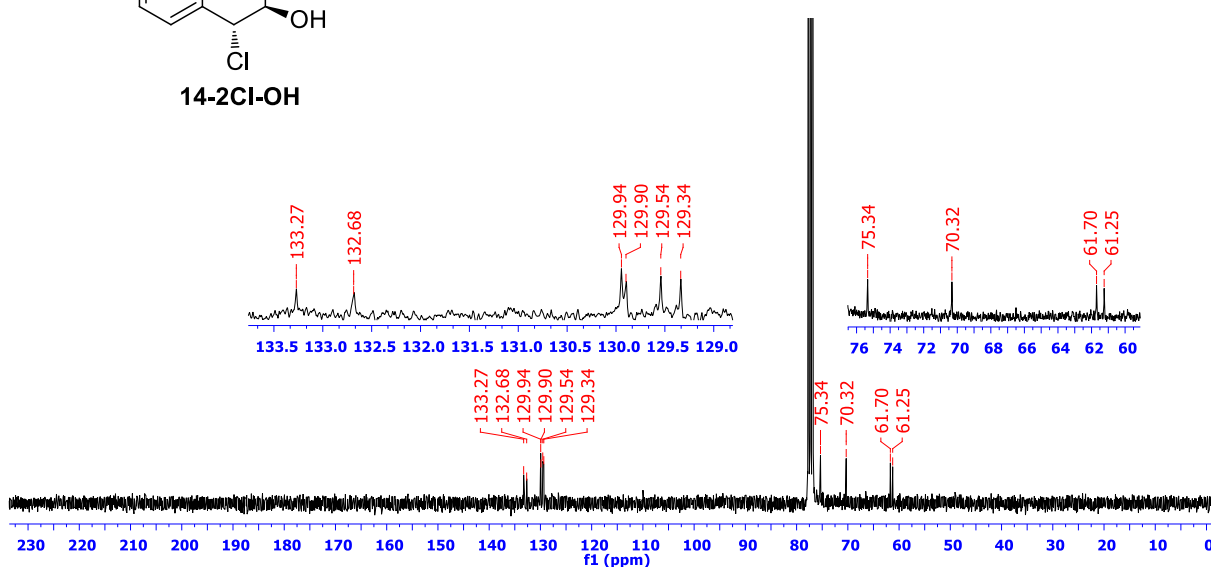
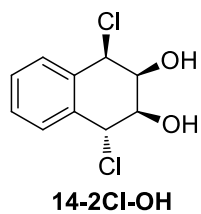
14-2Cl



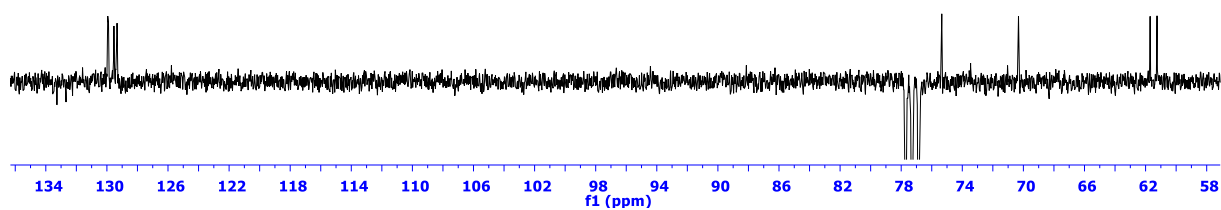
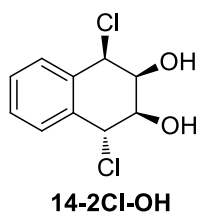
HMQC



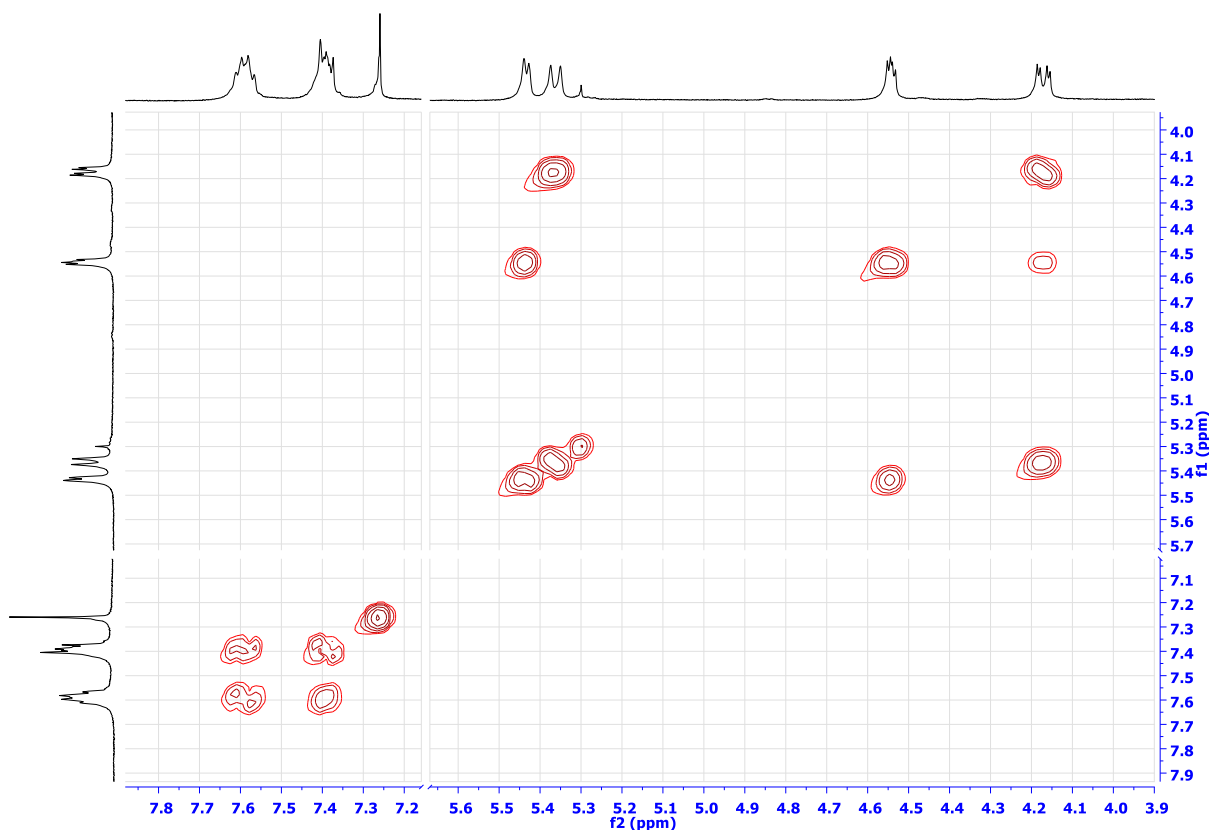
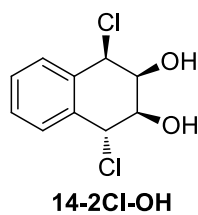
EK-B3-6

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

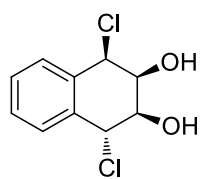
APT



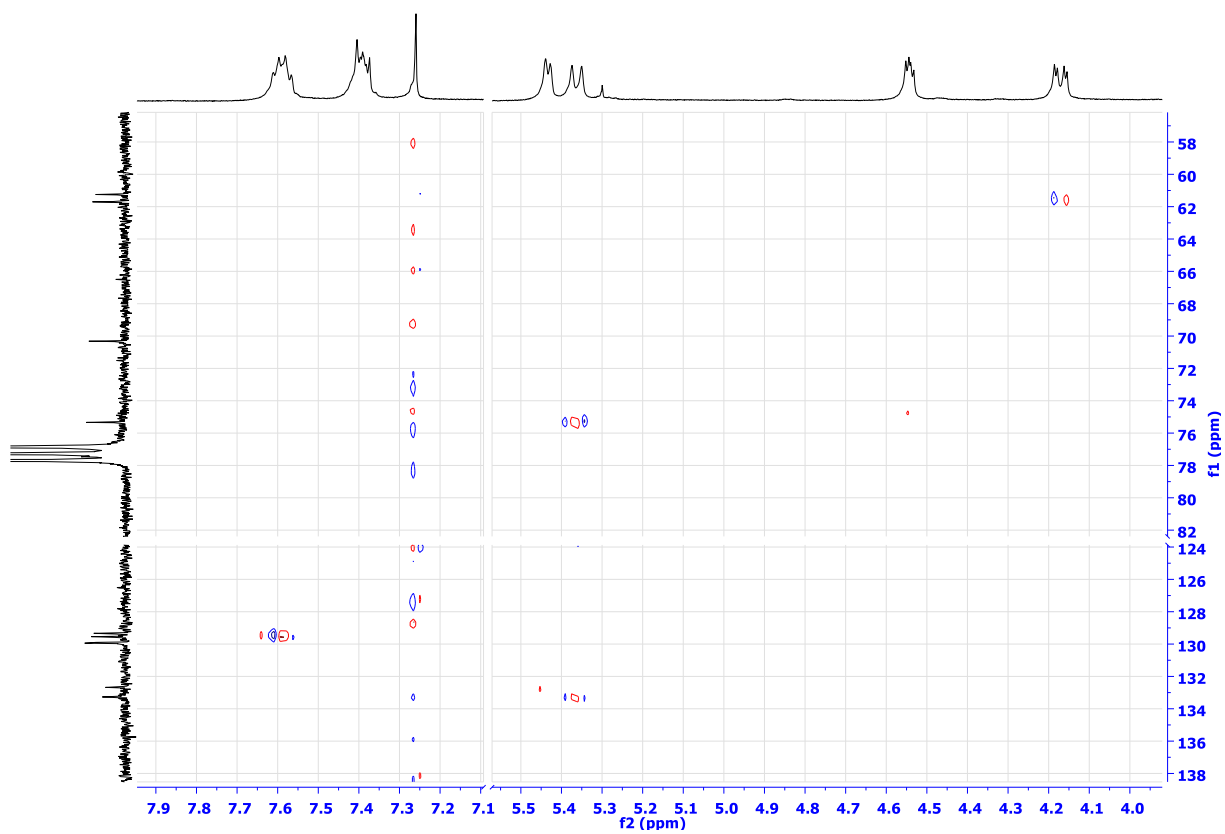
COSY



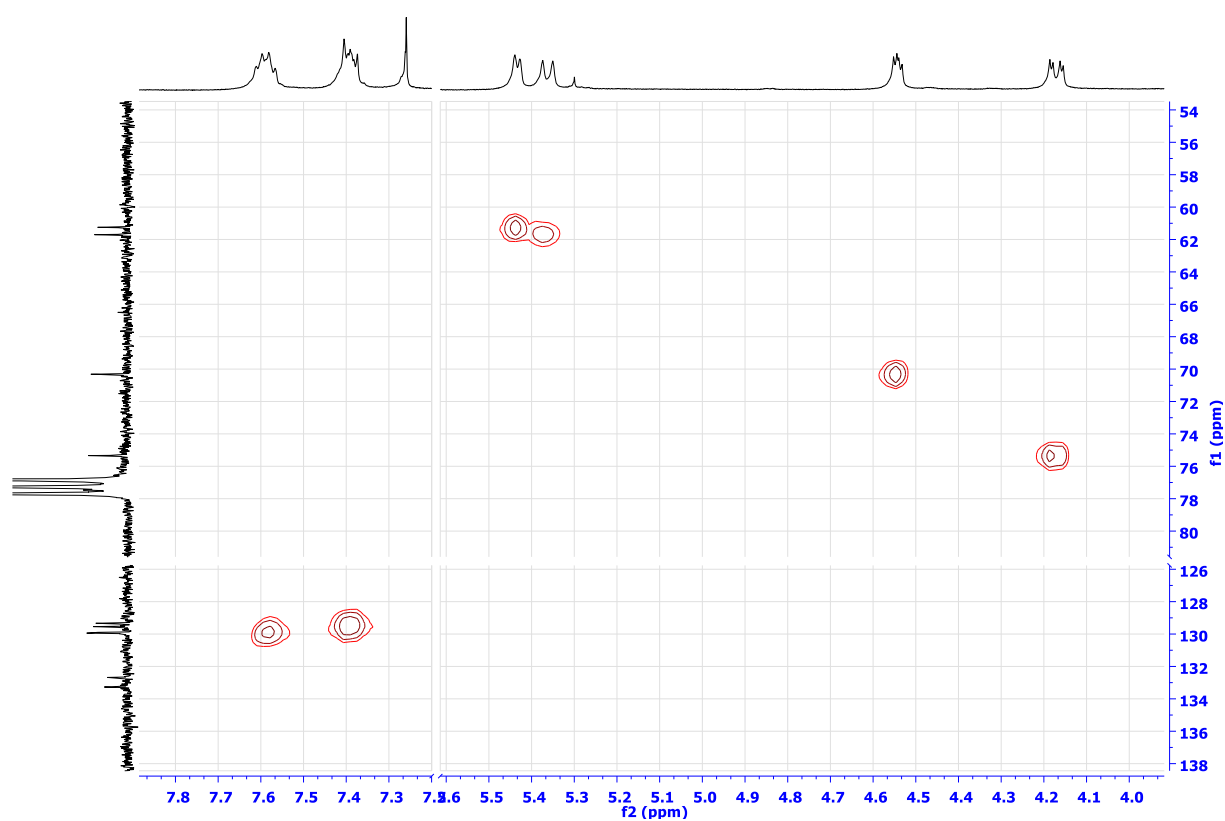
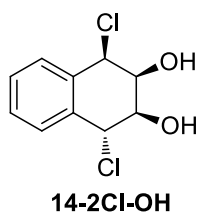
HMBC



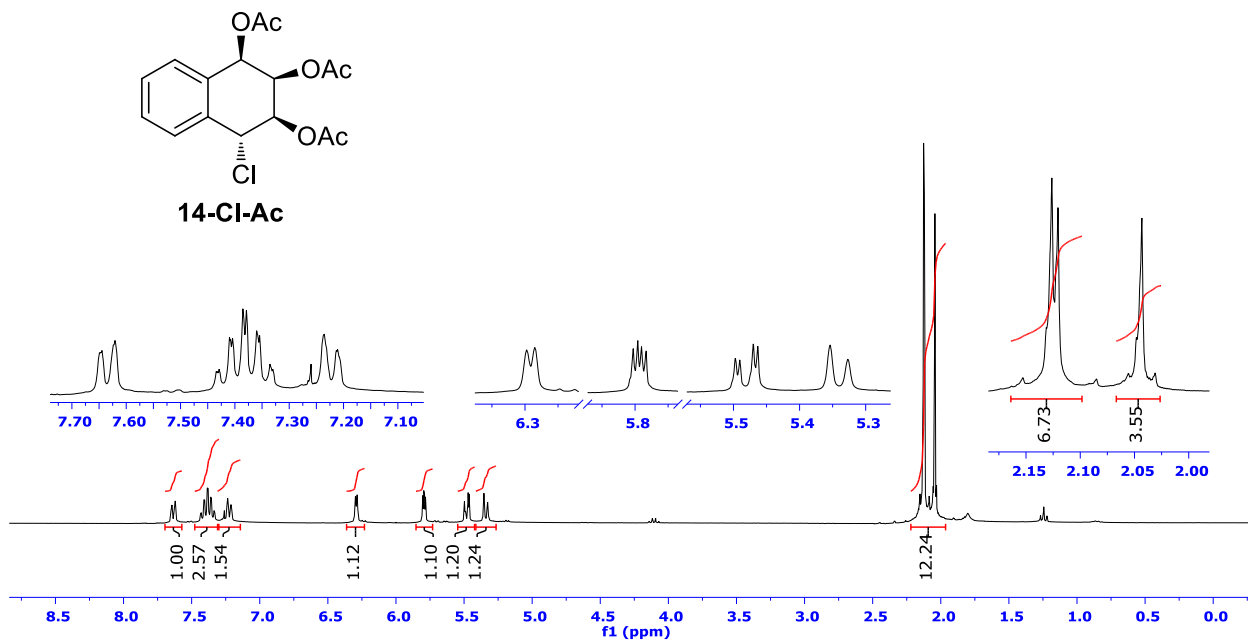
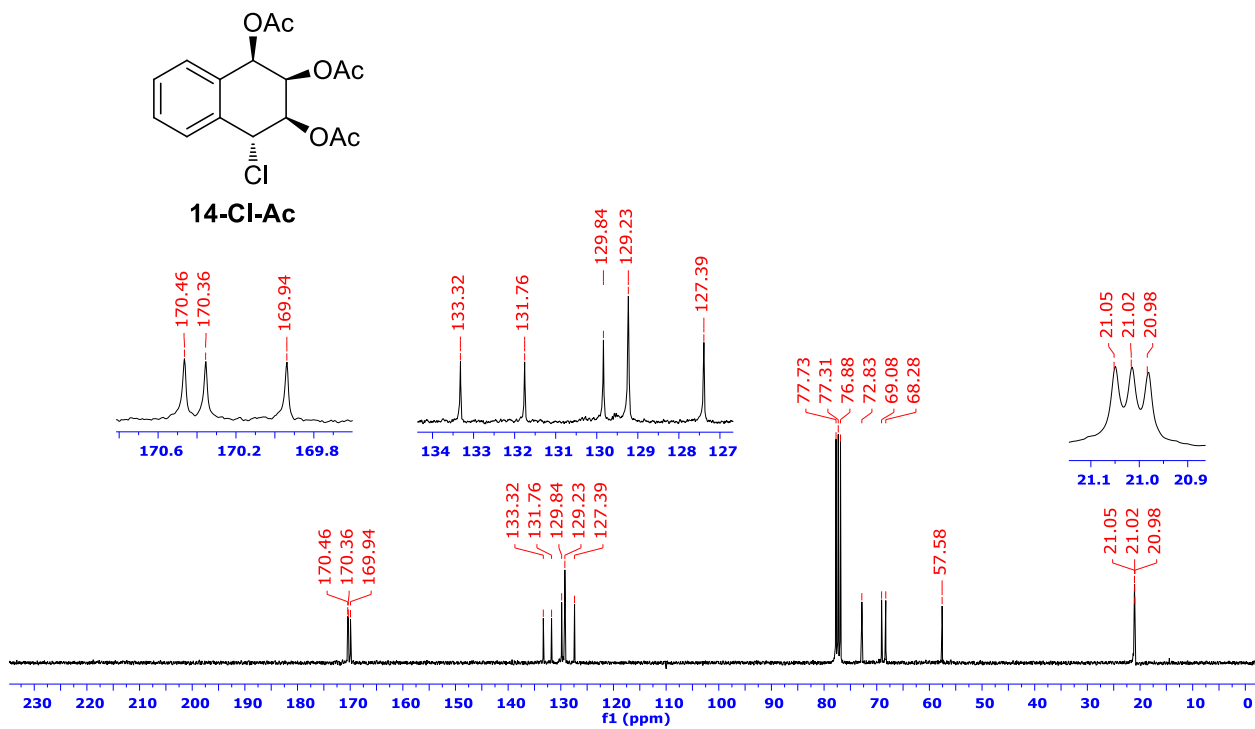
14-2Cl-OH



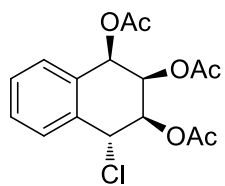
HMQC



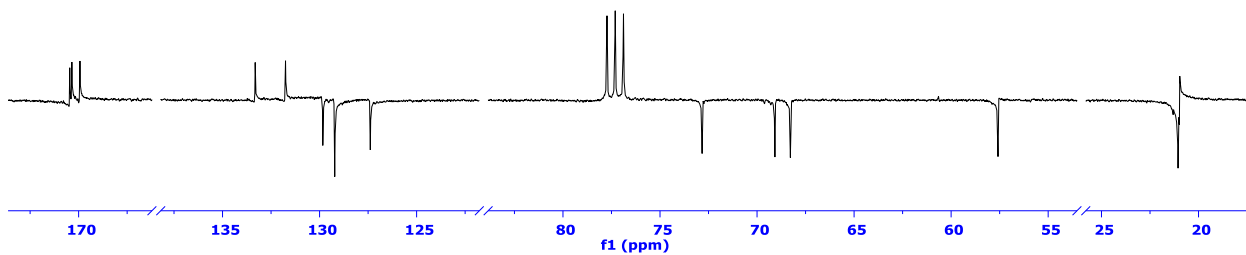
EK-B3-7

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

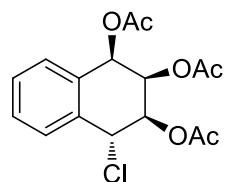
APT



14-Cl-Ac



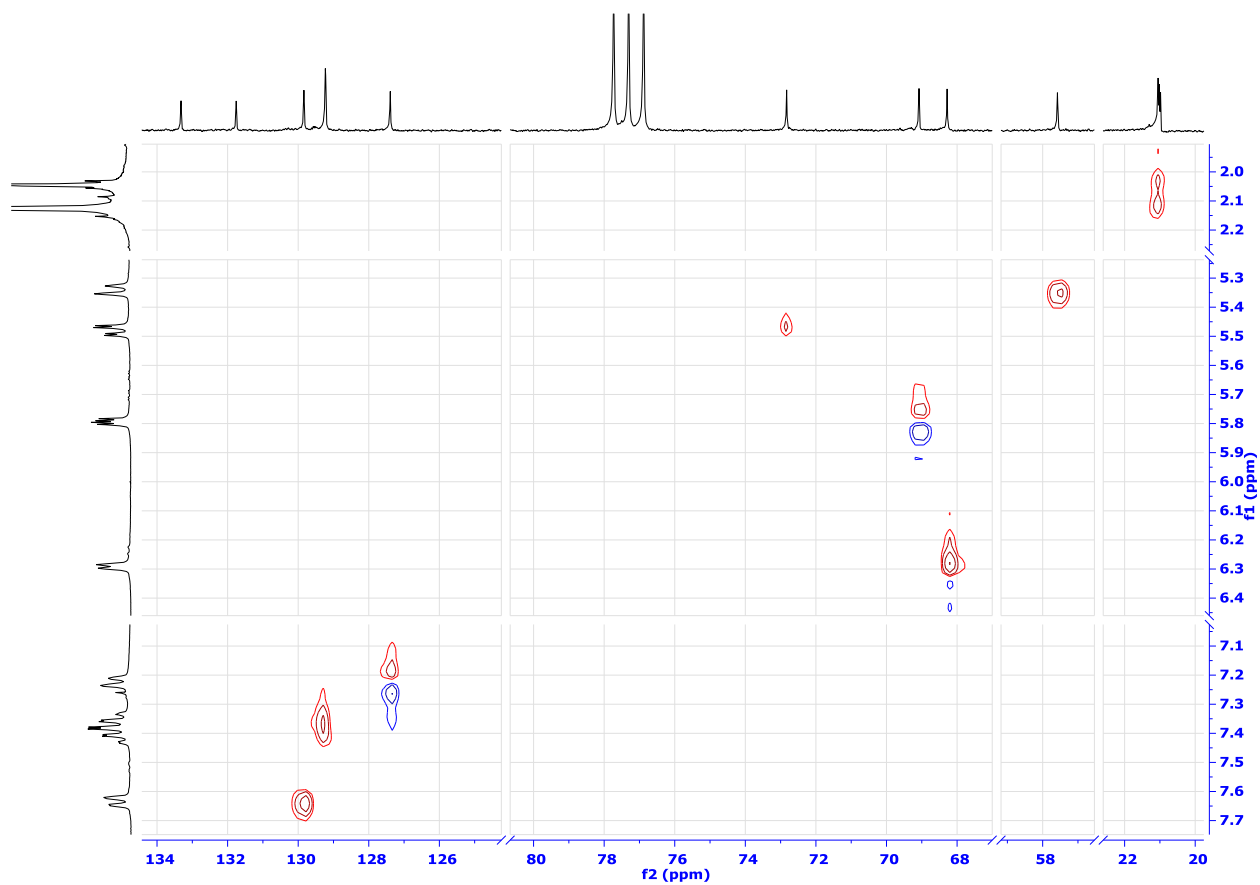
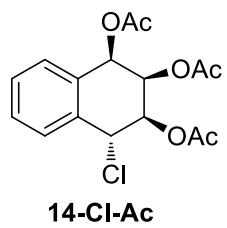
COSY



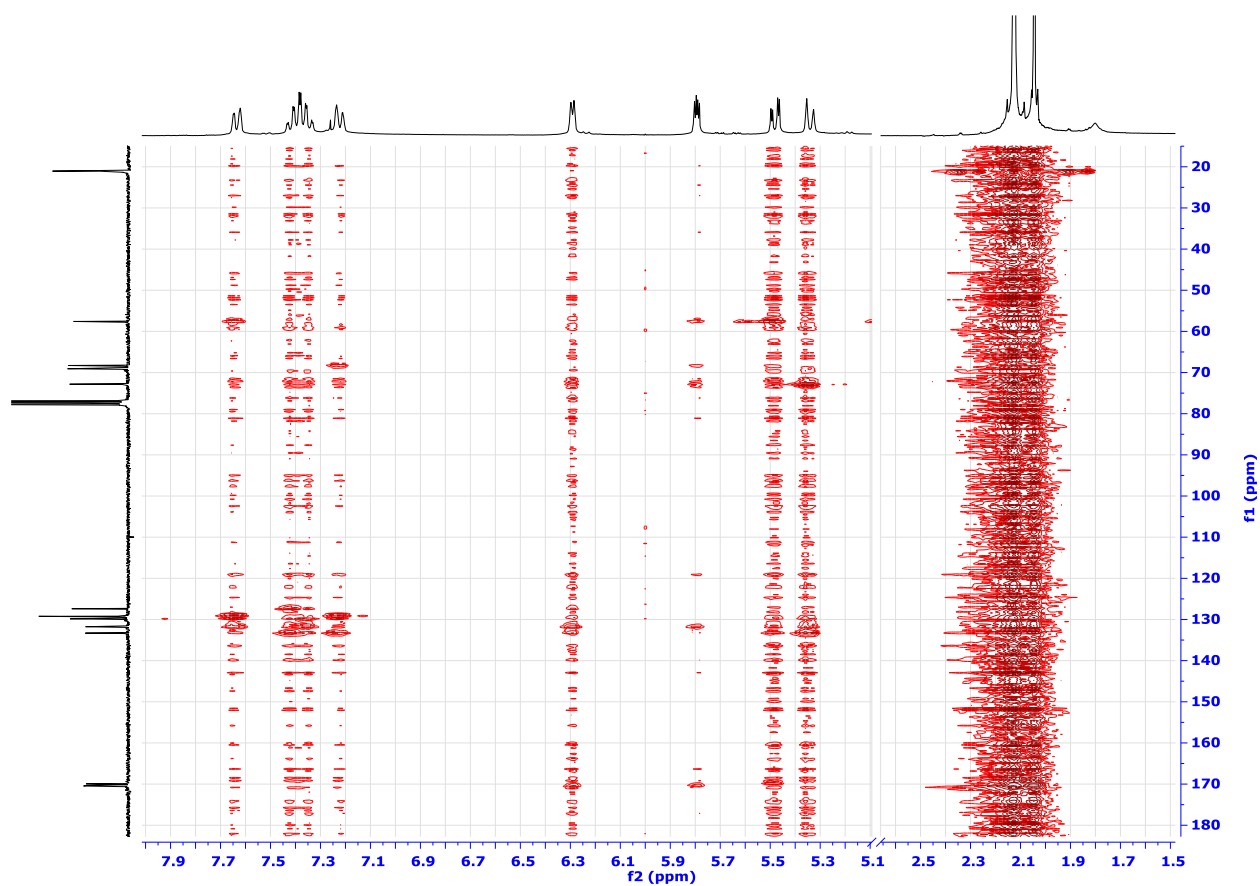
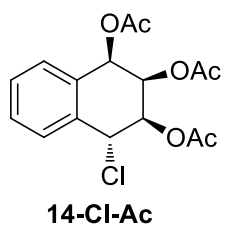
14-Cl-Ac



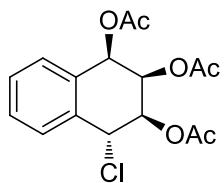
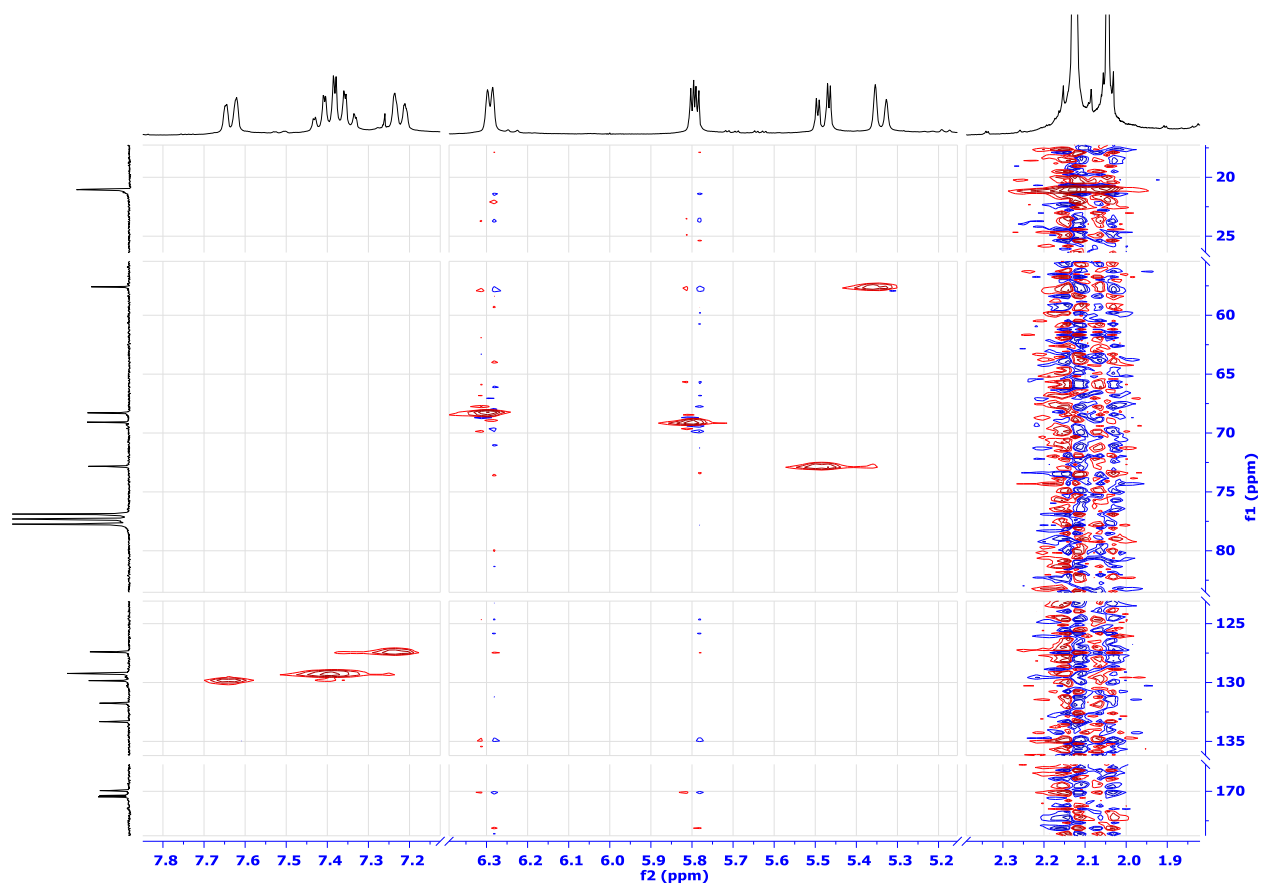
HETCOR



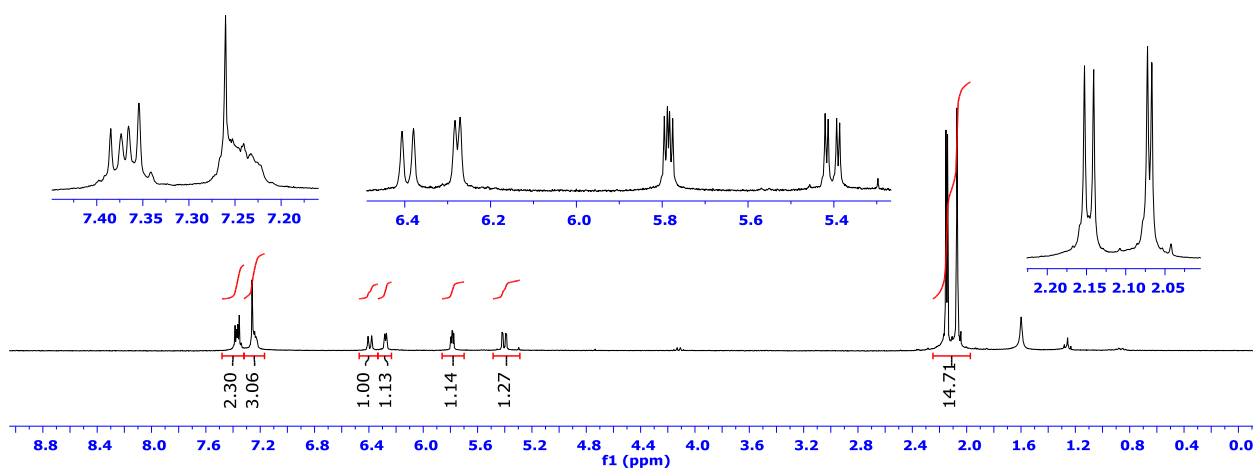
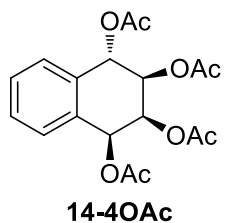
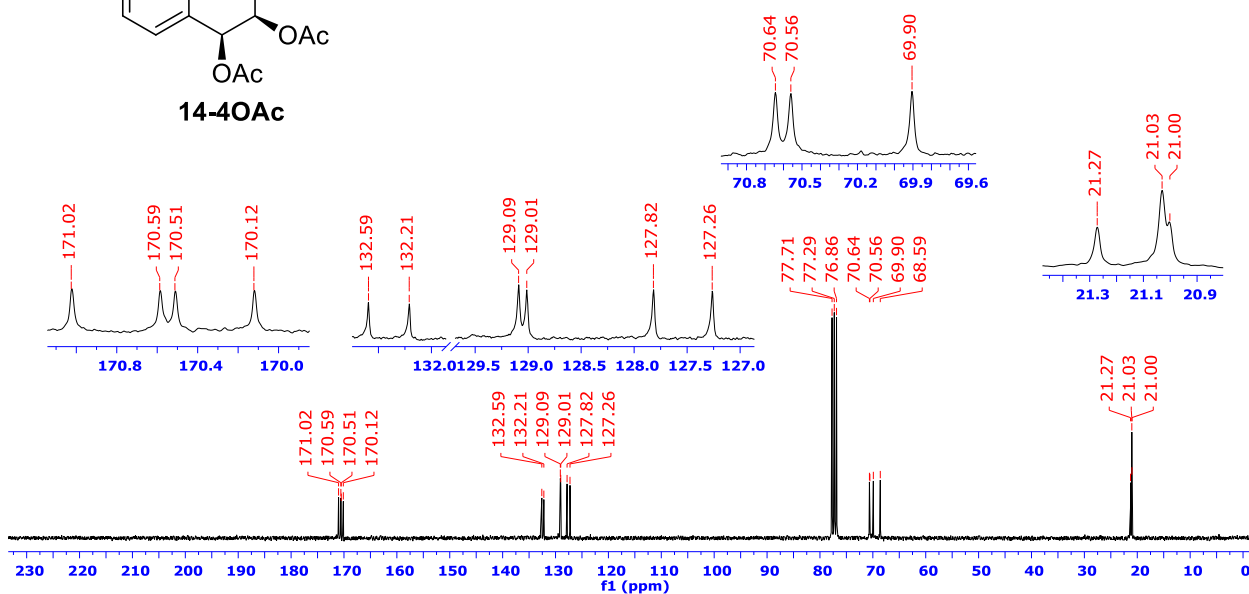
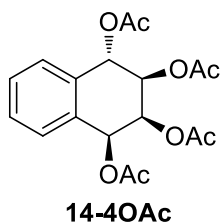
HMBC



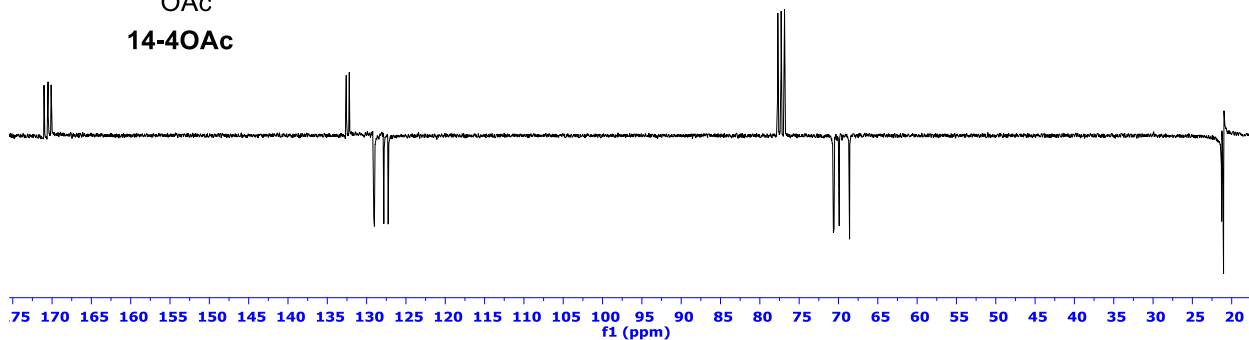
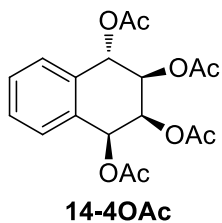
HMQC

**14-Cl-Ac**

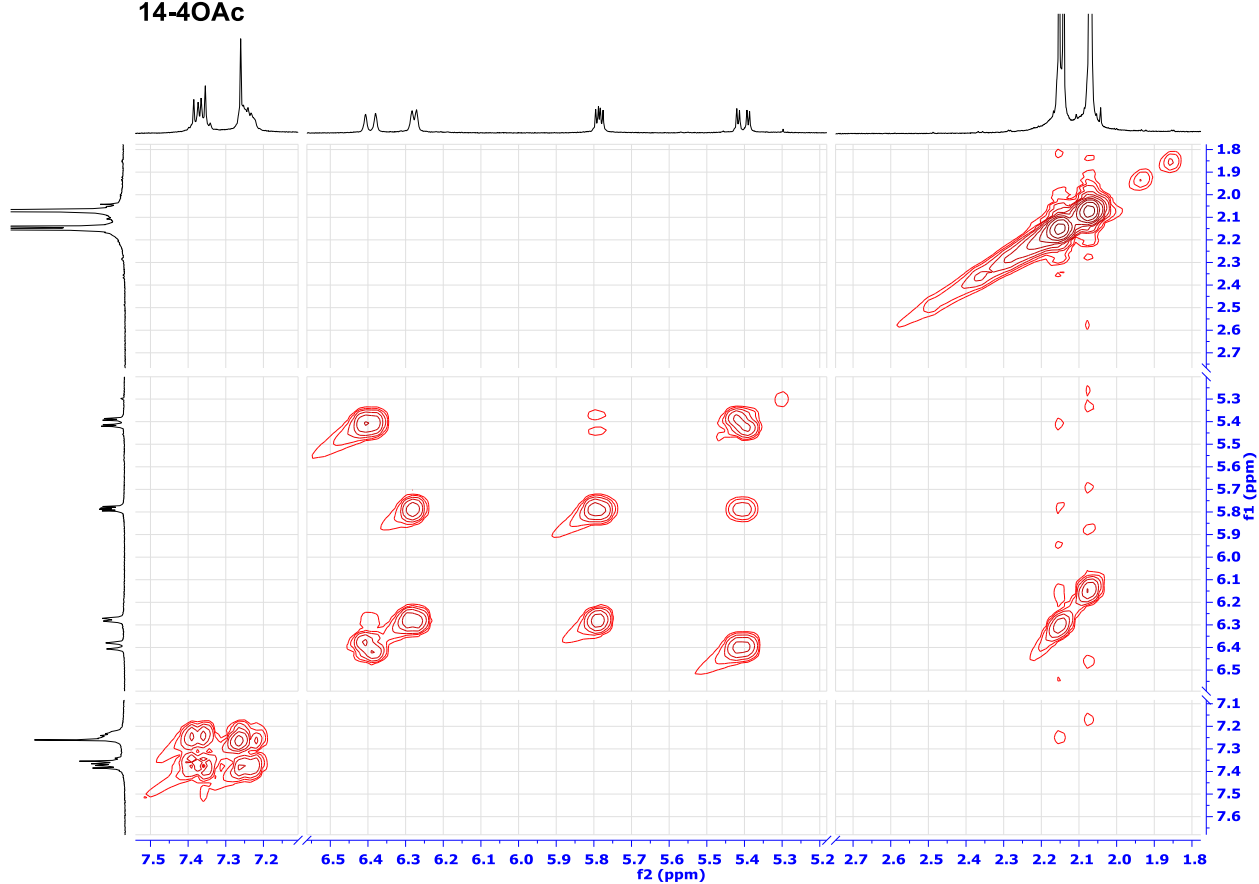
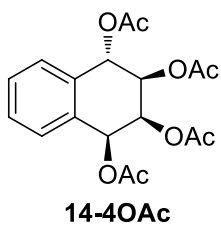
EK-B3-8

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

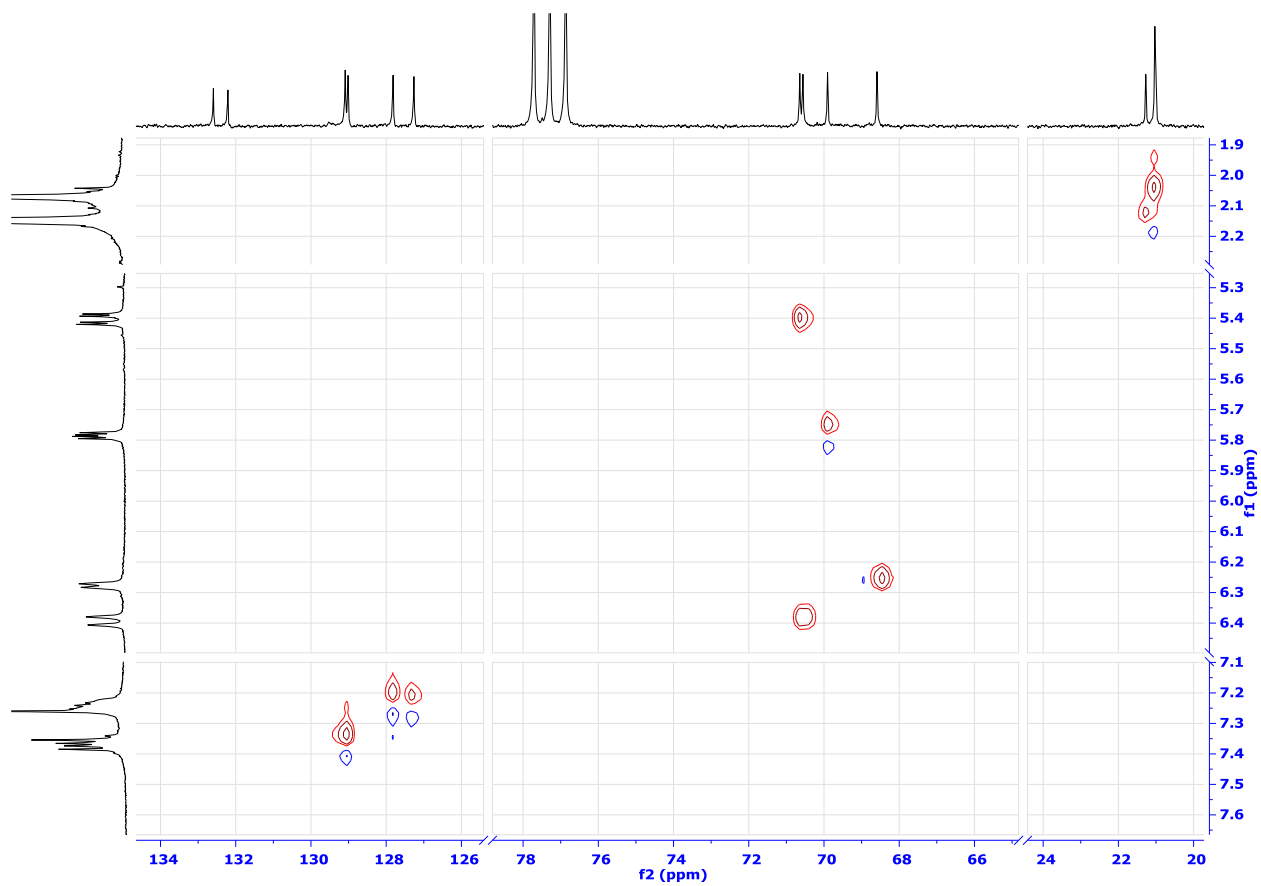
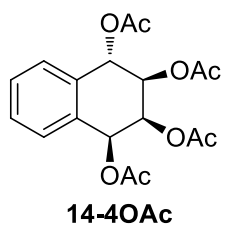
APT



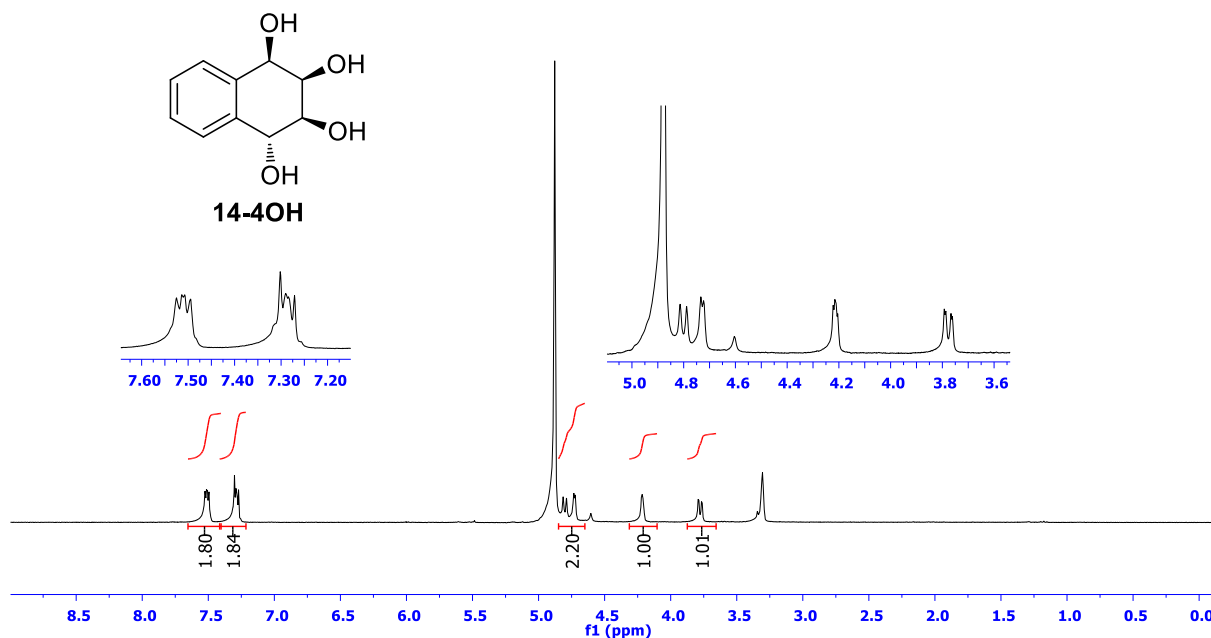
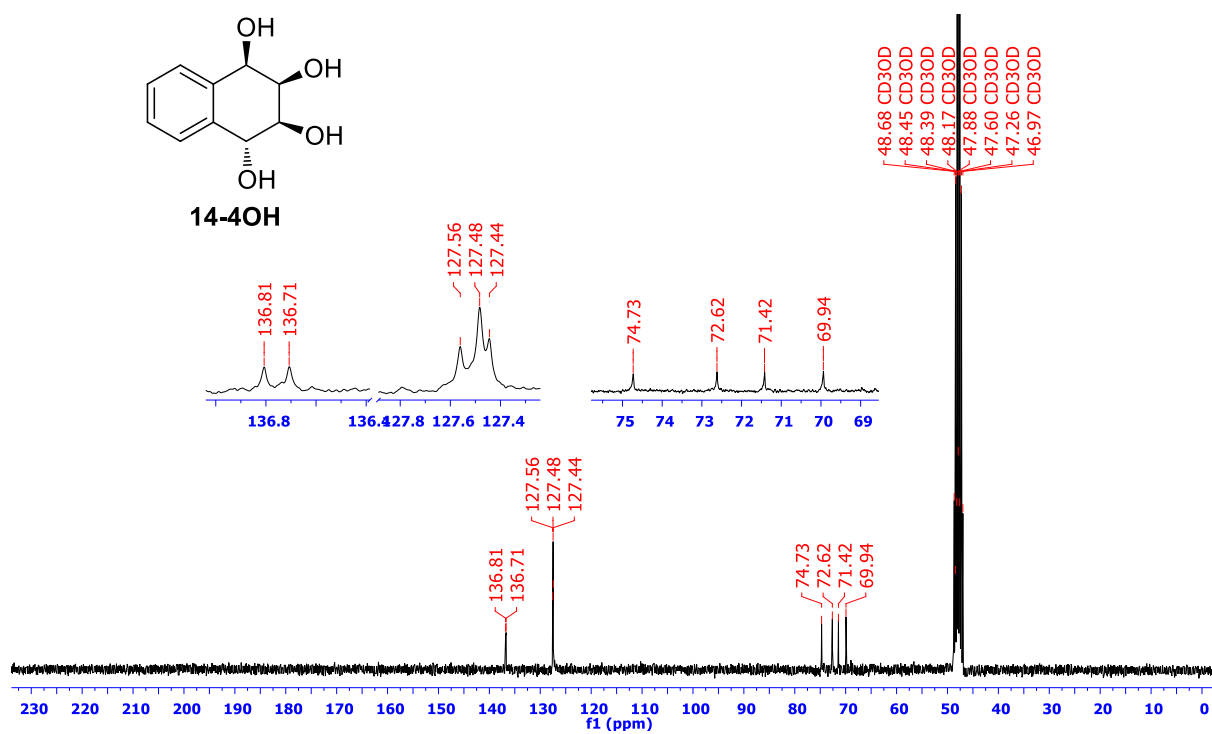
COSY



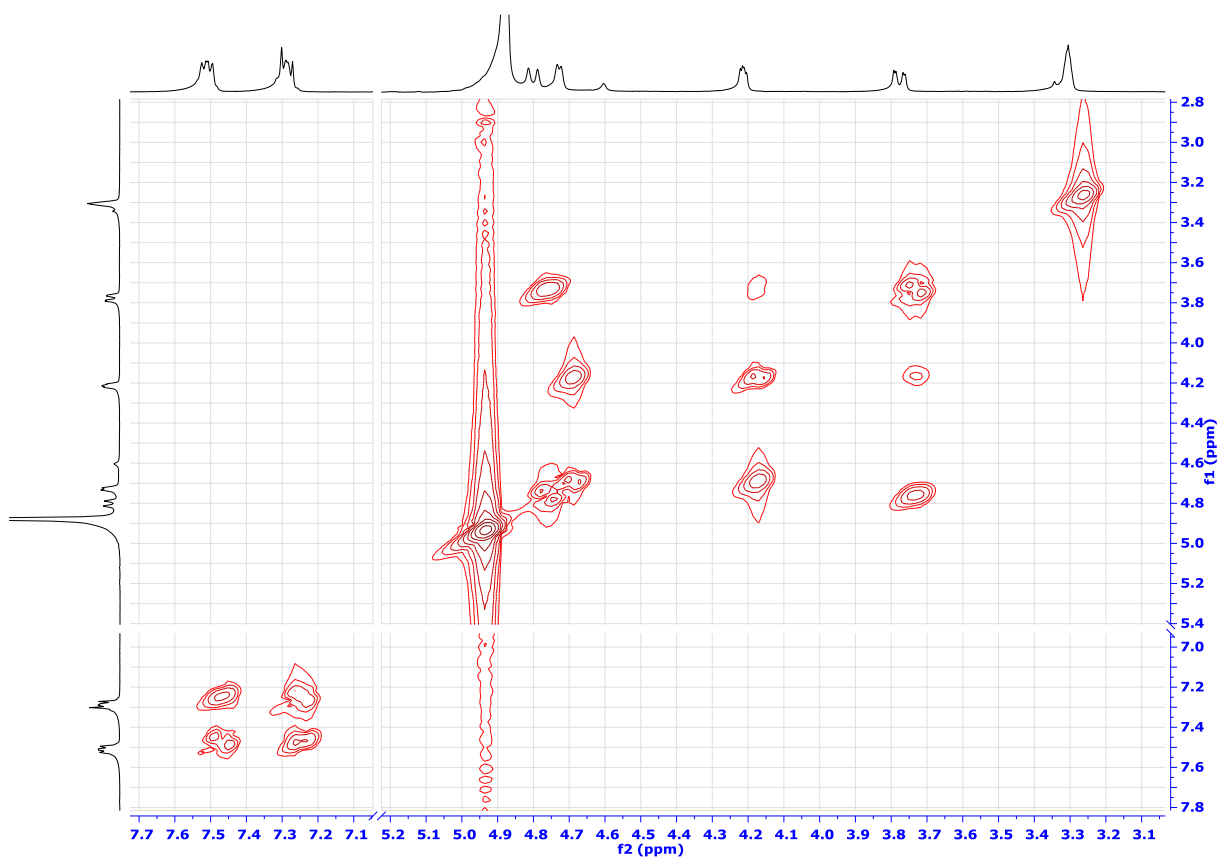
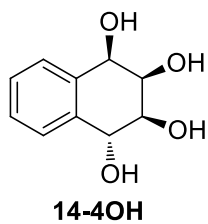
HETCOR



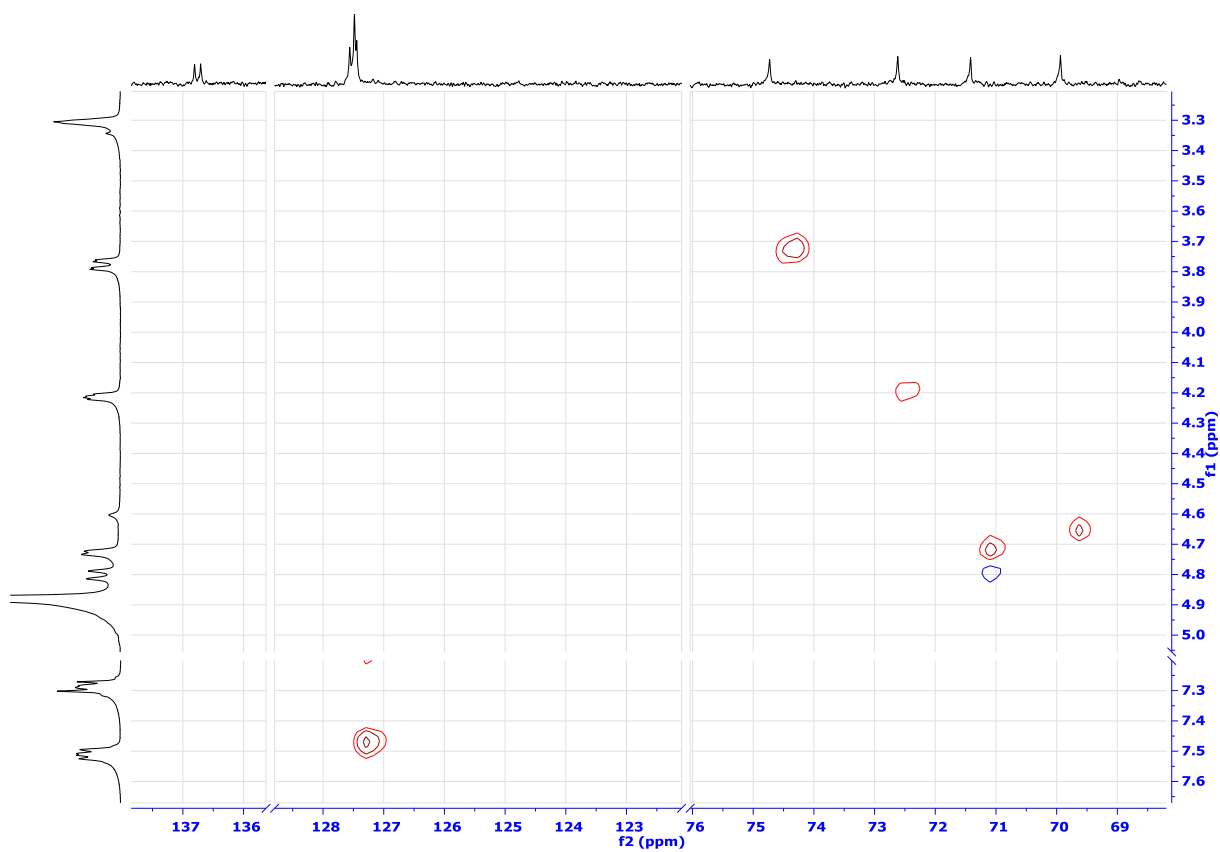
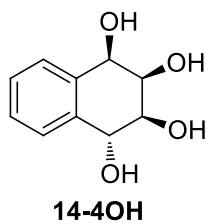
EK-B3-9

¹H-NMR in CD₃OD¹³C-NMR in CD₃OD

COSY



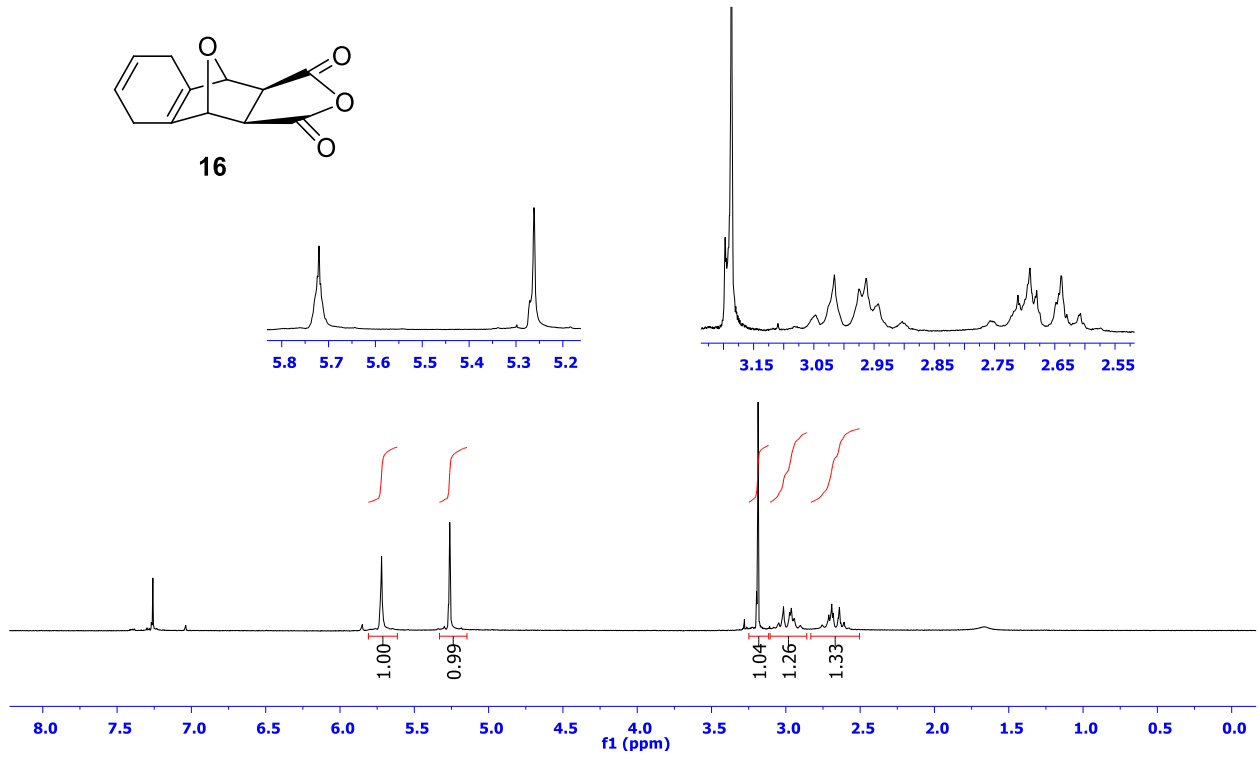
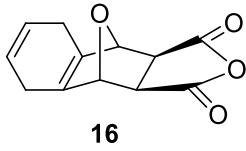
HETCOR



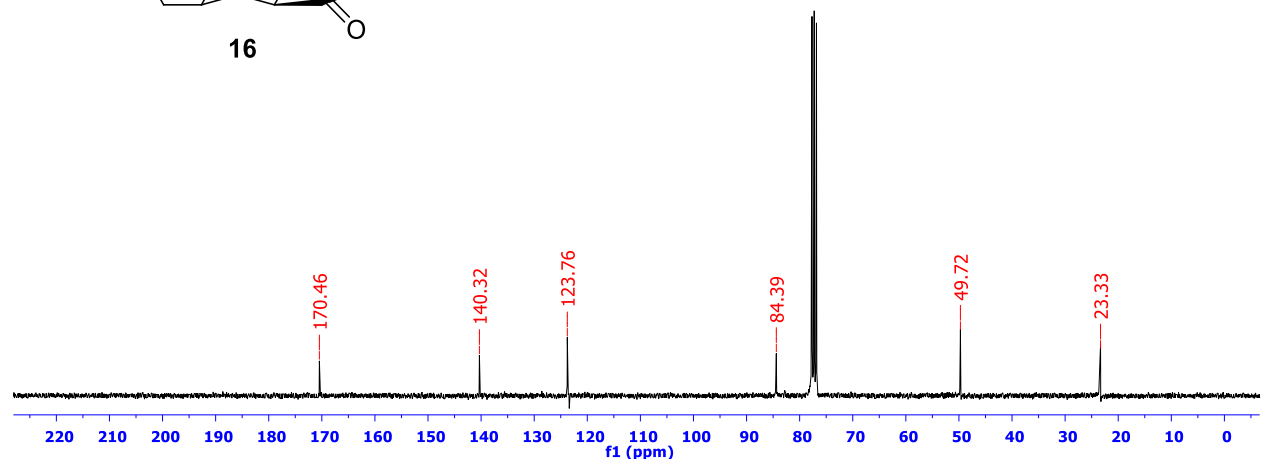
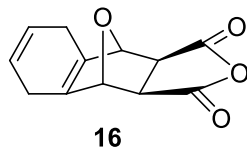
EK-C KISMI: MALEİK ANHİDRİT KATILMA KISMI

EK-C-1

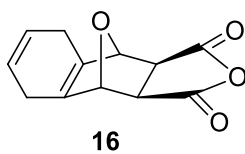
¹H-NMR in CDCl₃



¹³C-NMR in CDCl₃



DEPT



CH₃ and CH up
CH₂ down



CH only

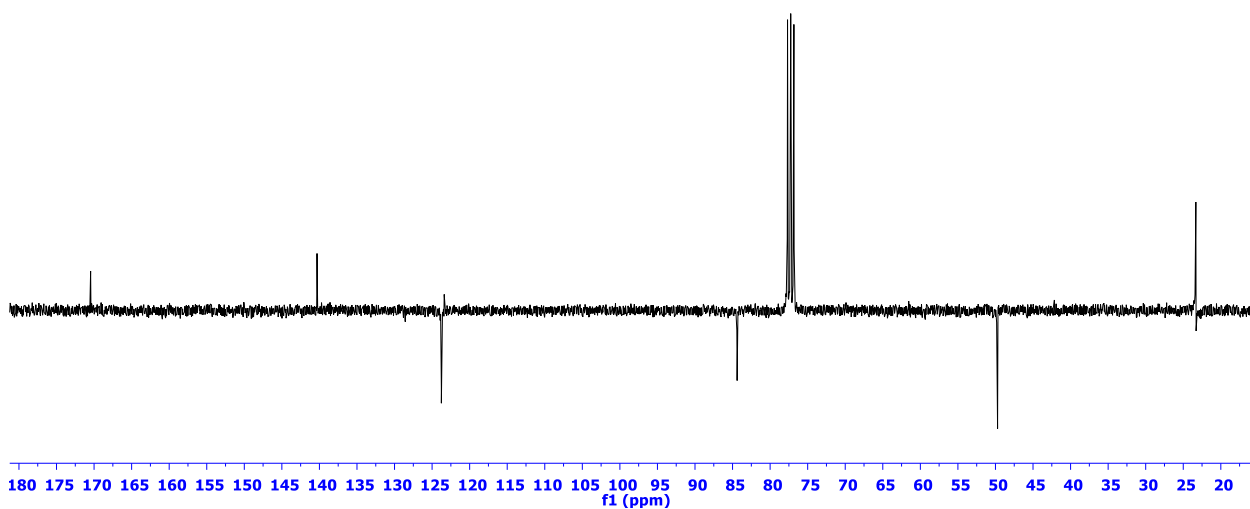
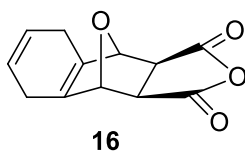


All protonated carbons



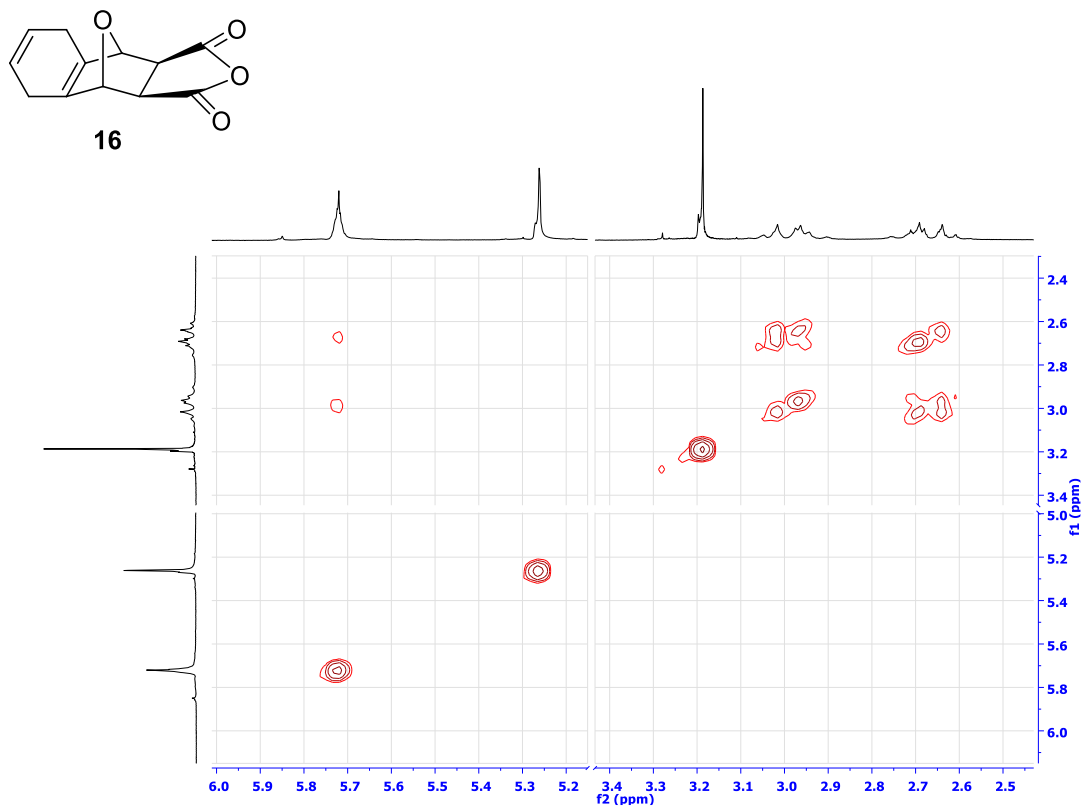
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20
f1 (ppm)

APT

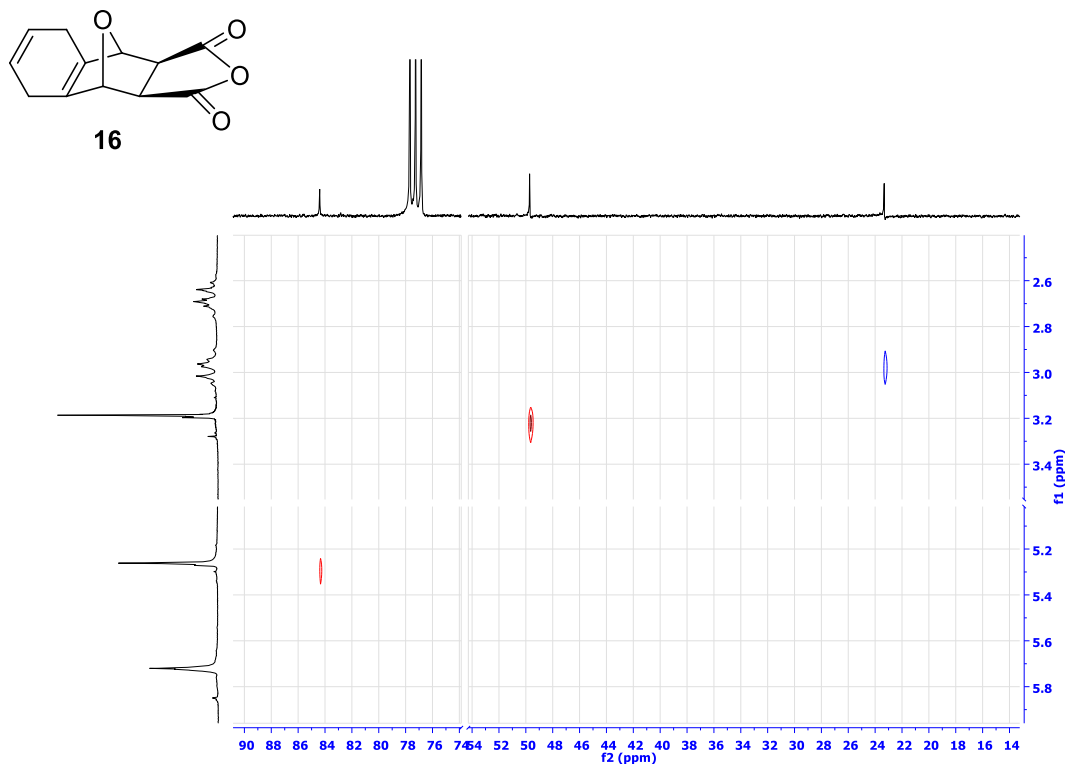


180 175 170 165 160 155 150 145 140 135 130 125 120 115 110 105 100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20
f1 (ppm)

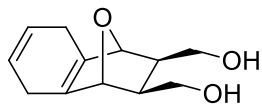
COSY



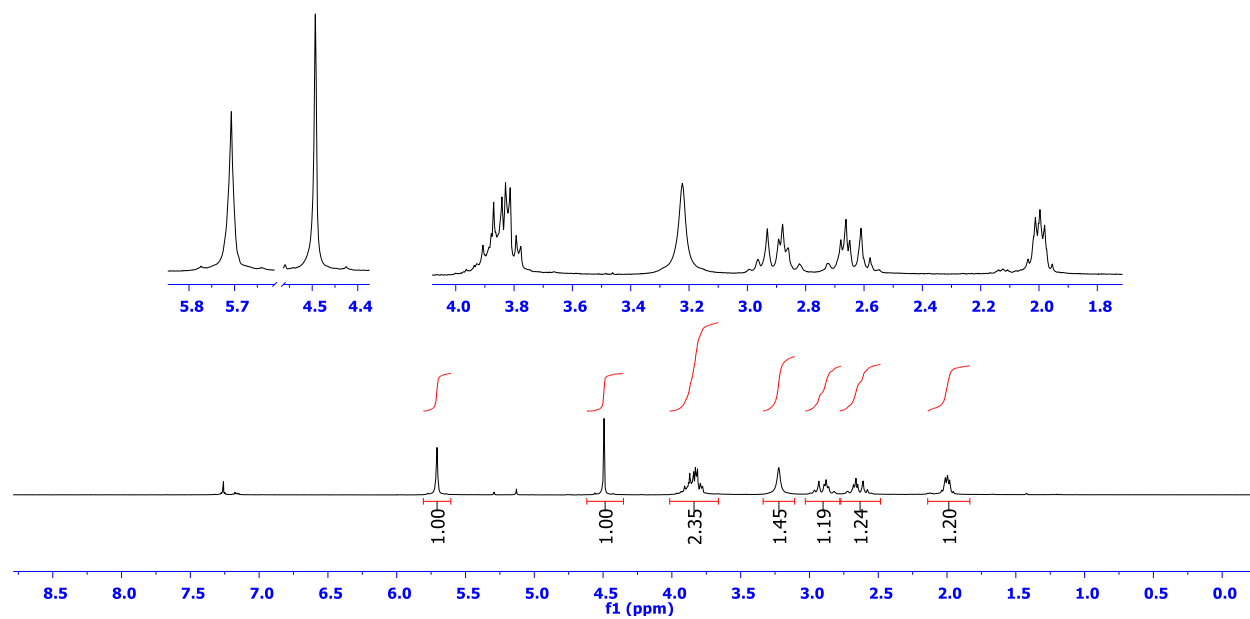
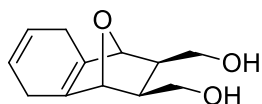
HETCOR



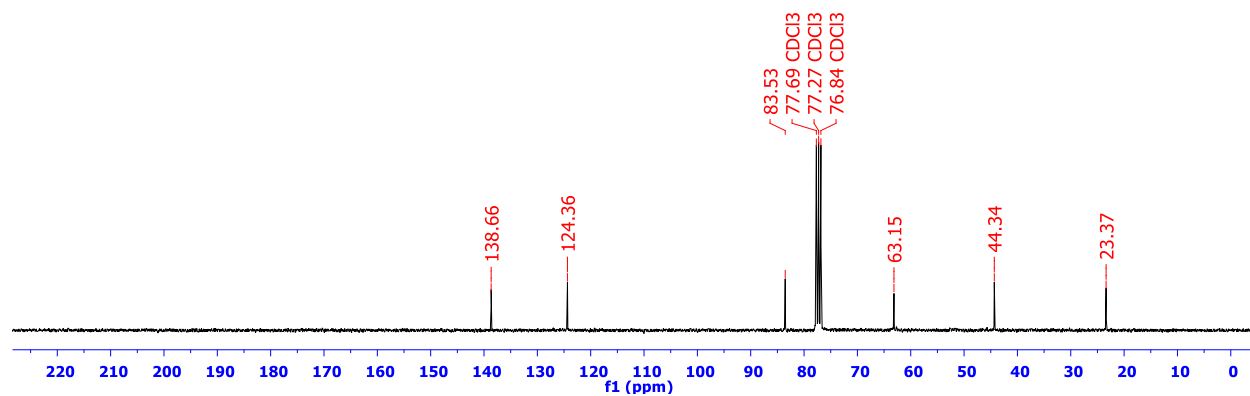
EK-C-2

¹H-NMR in CDCl₃

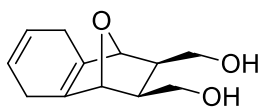
16a

¹³C-NMR in CDCl₃

16a



DEPT



16a

CH₃ and CH up
CH₂ down

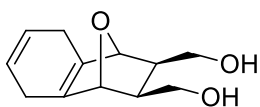
CH only



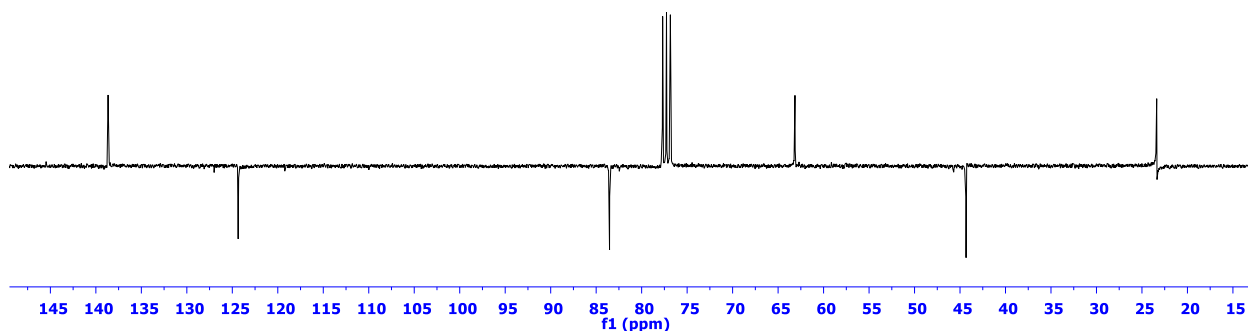
all protonated carbons

130 125 120 115 110 105 100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20
f1 (ppm)

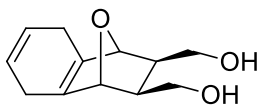
APT



16a

145 140 135 130 125 120 115 110 105 100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15
f1 (ppm)

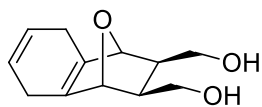
COSY



16a



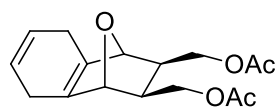
HETCOR



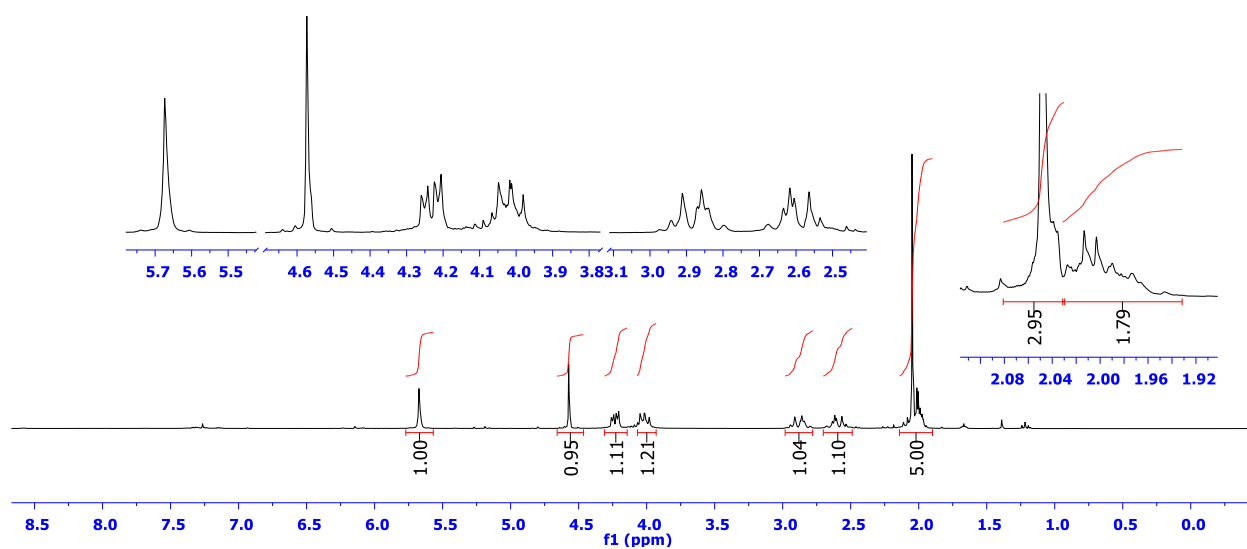
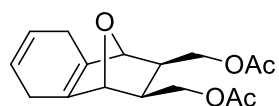
16a



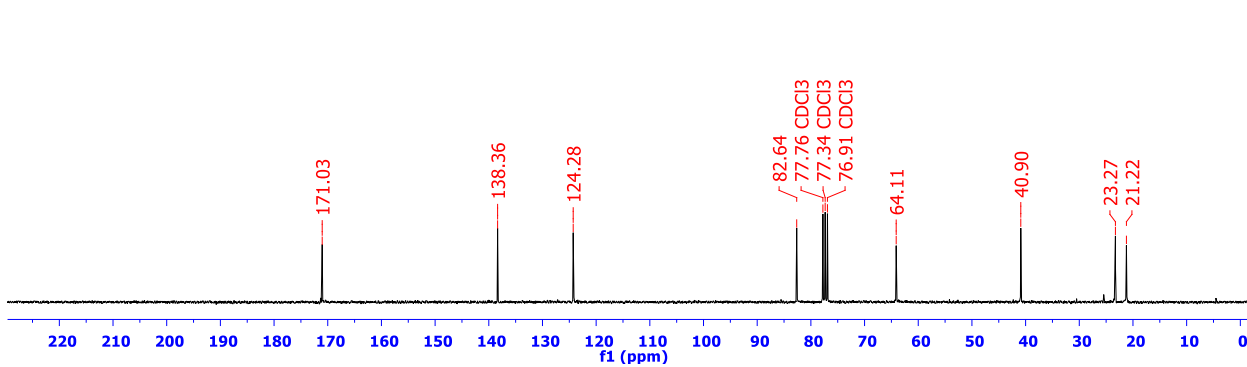
EK-C-3

¹H-NMR in CDCl₃

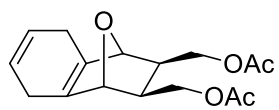
76

¹³C-NMR in CDCl₃

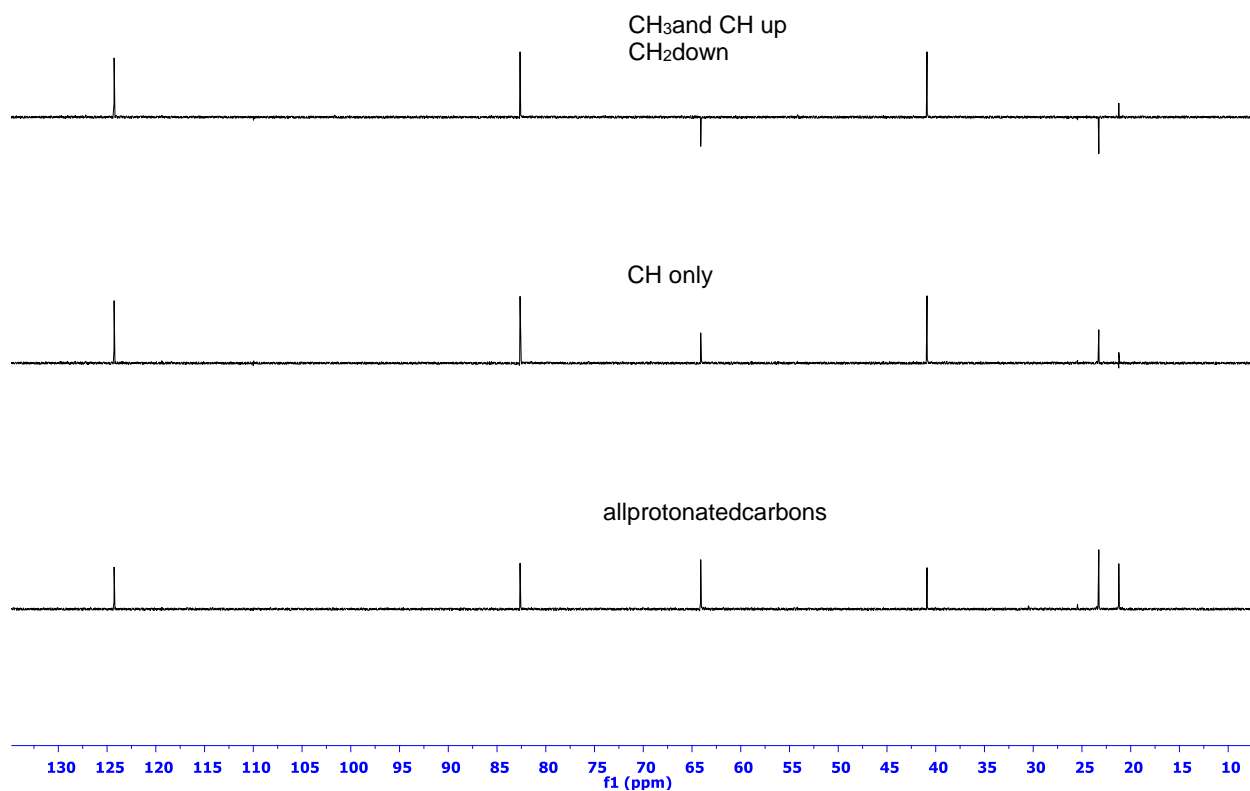
76



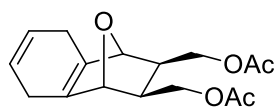
DEPT



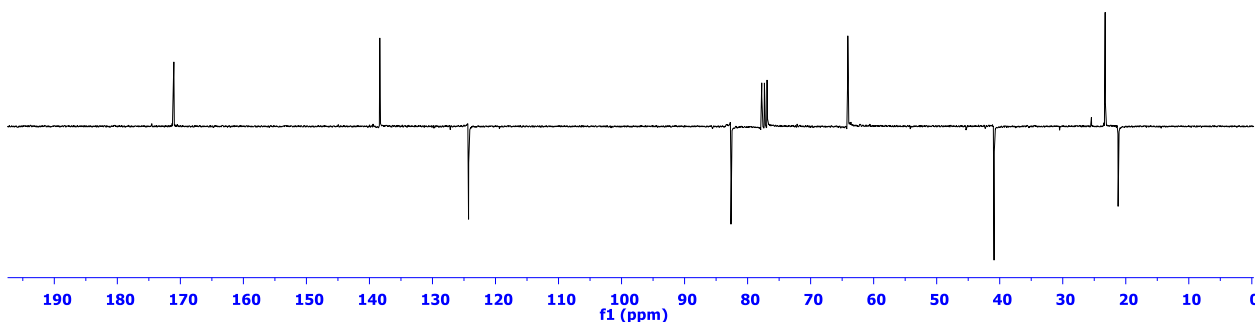
76



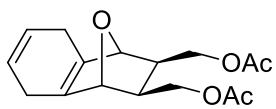
APT



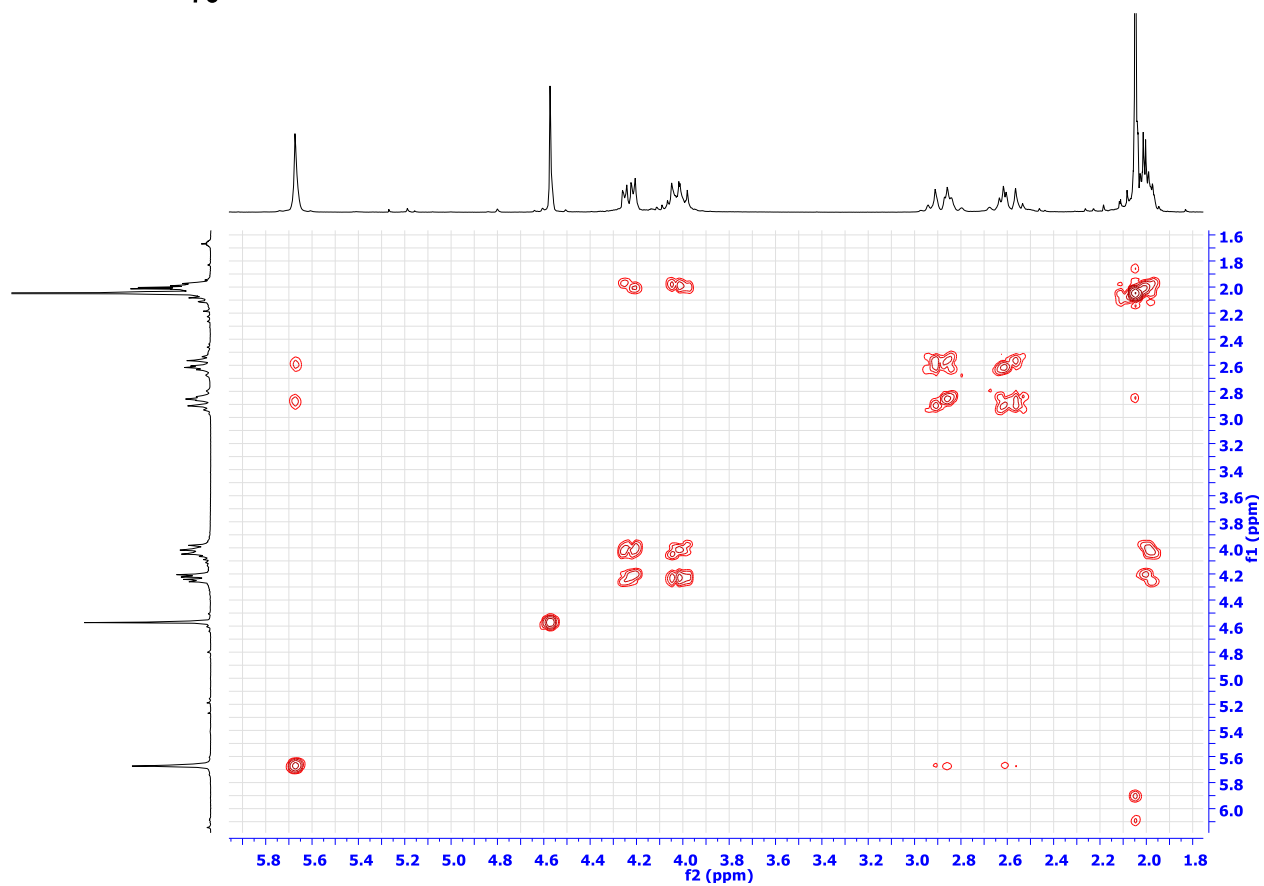
76



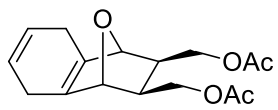
COSY



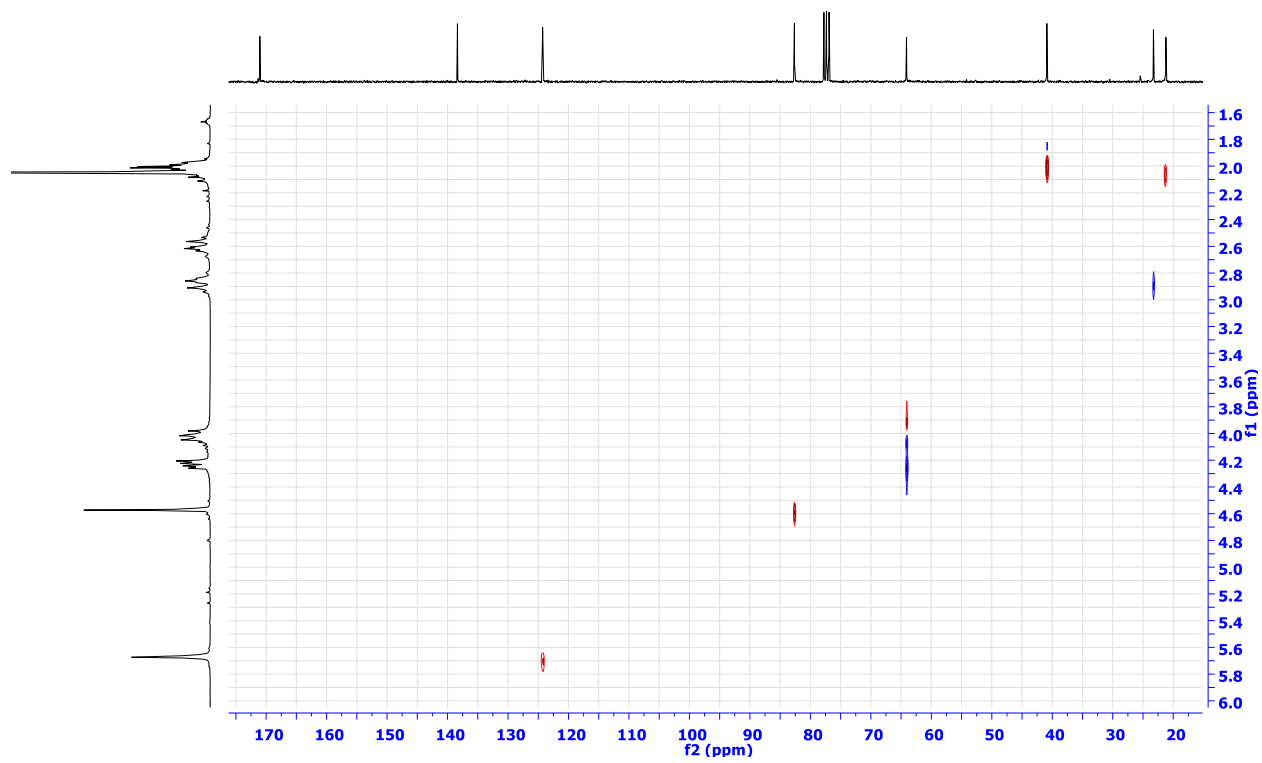
76



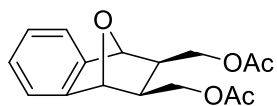
HETCOR



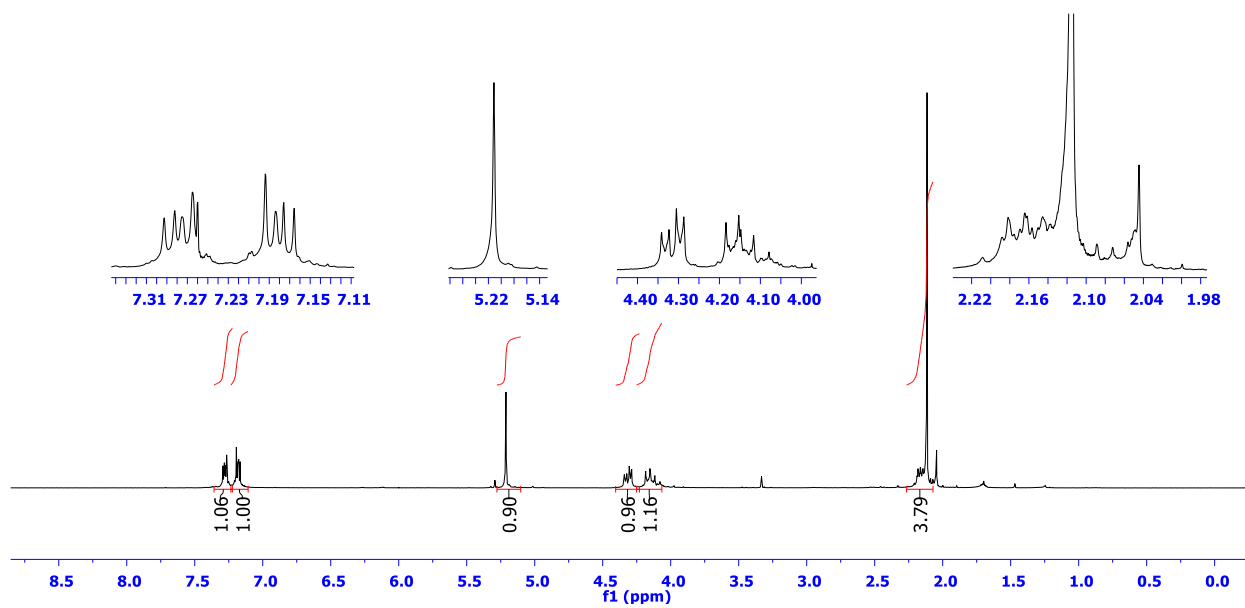
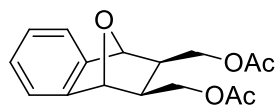
76



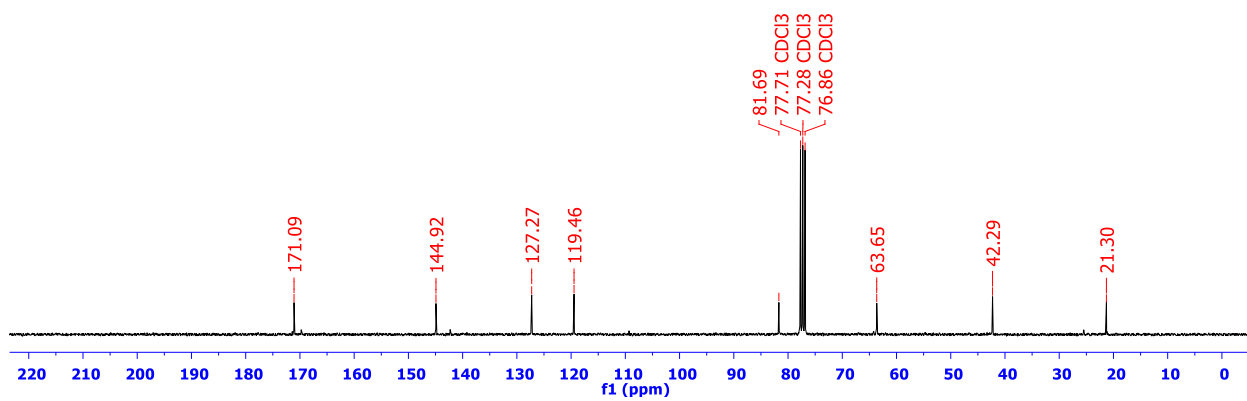
EK-C-4

¹H-NMR in CDCl₃

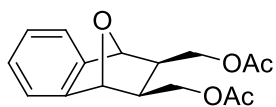
78

¹³C-NMR in CDCl₃

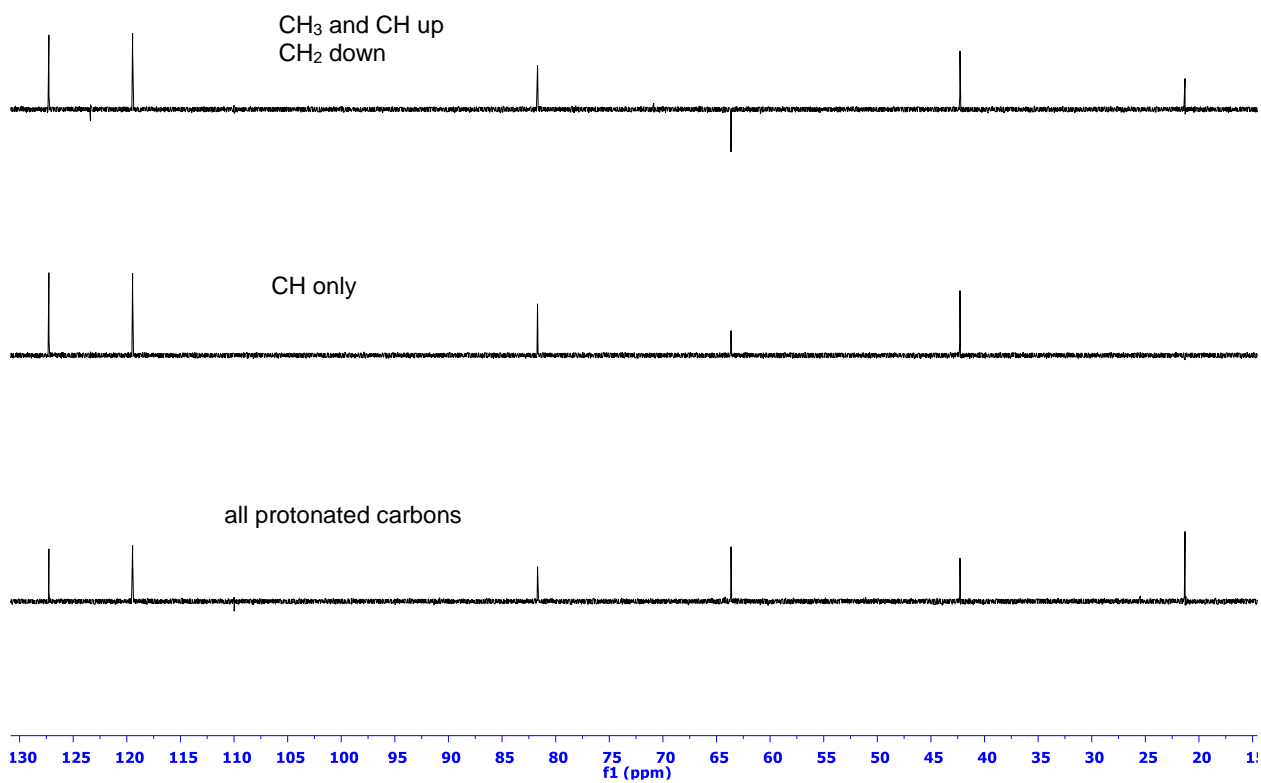
78



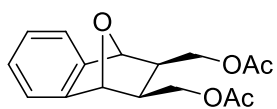
DEPT



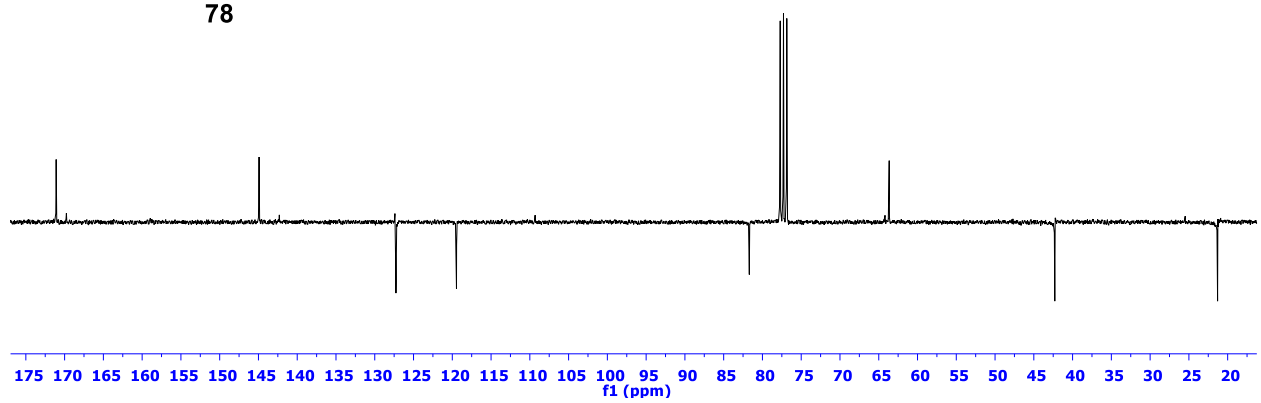
78



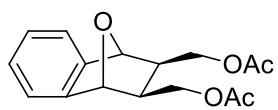
APT



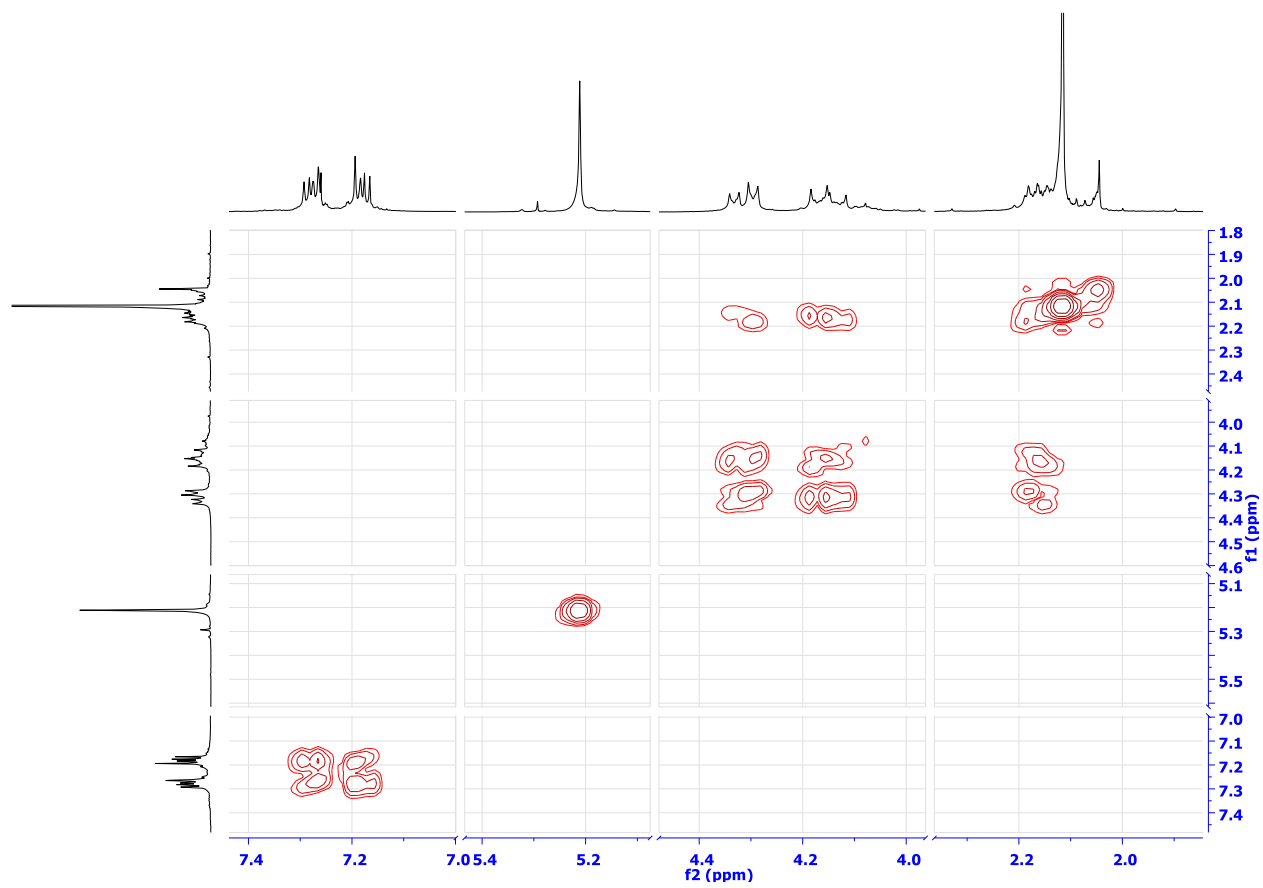
78



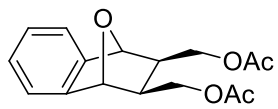
COSY



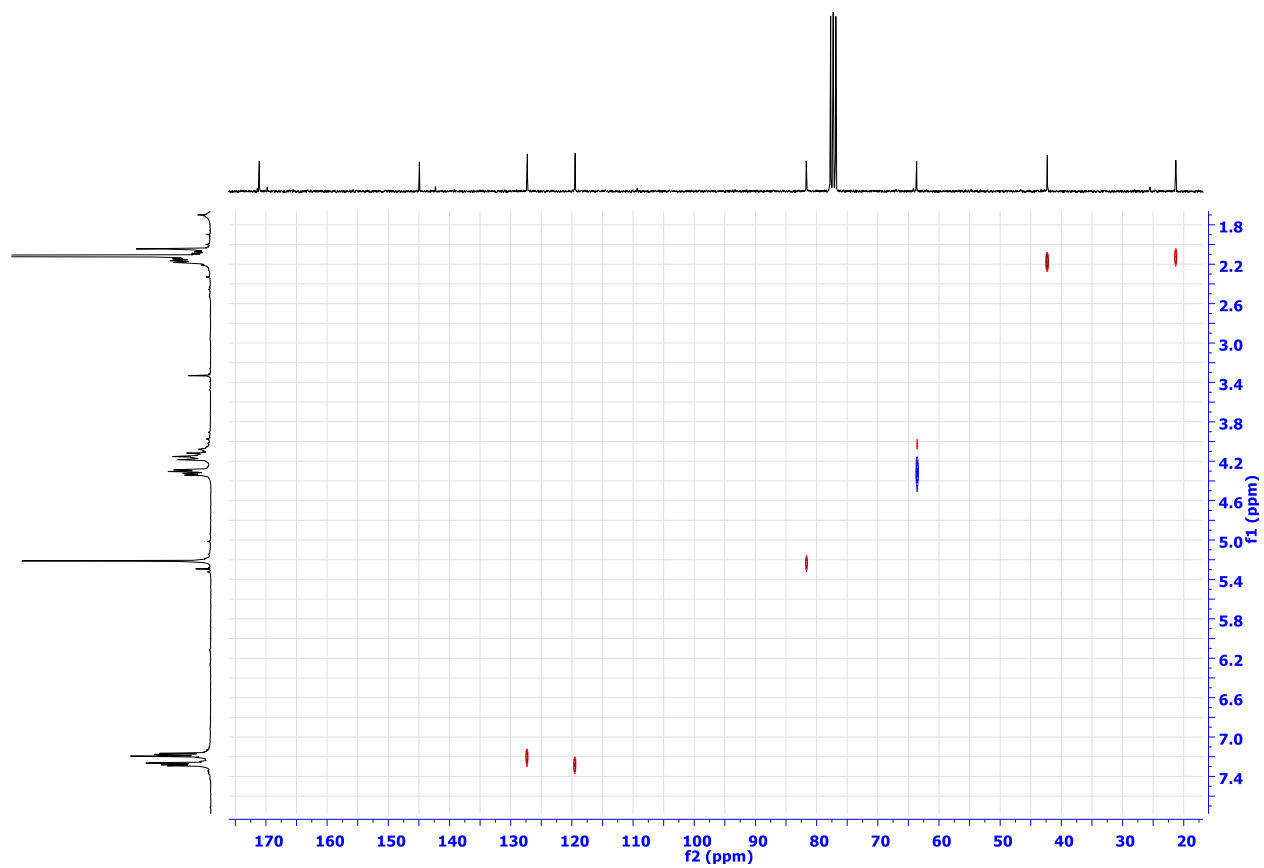
78



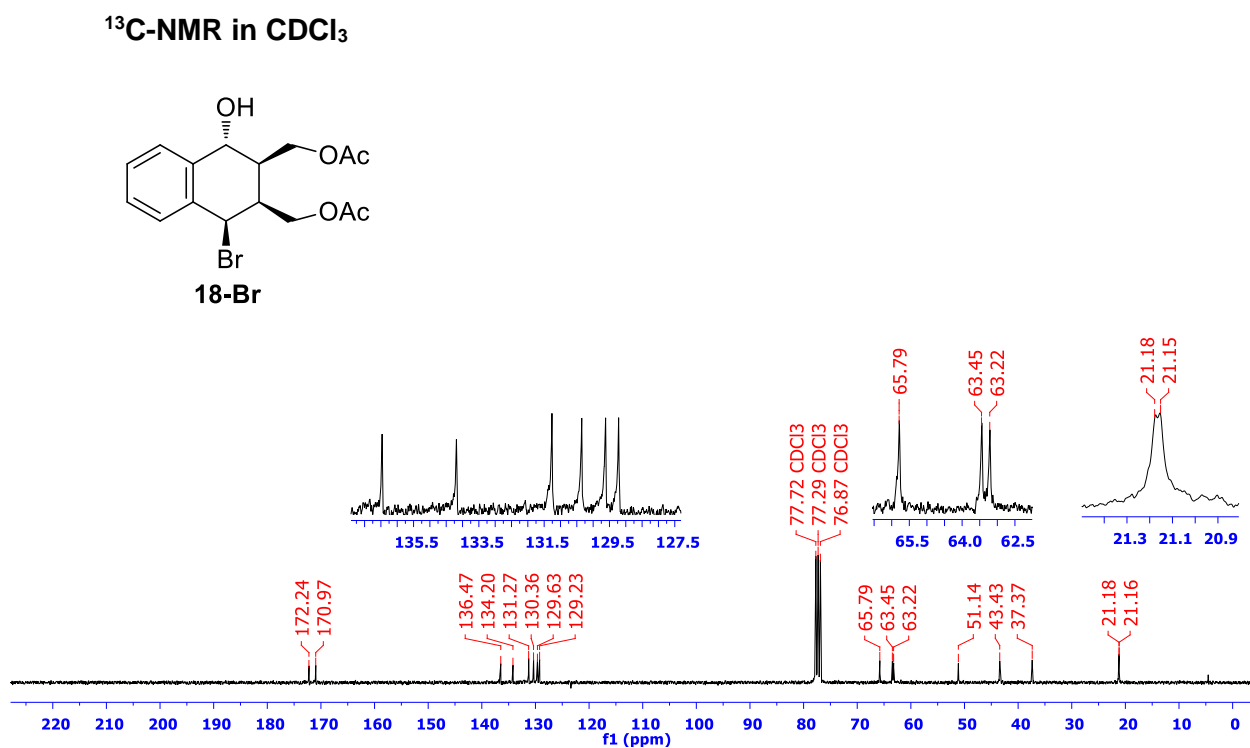
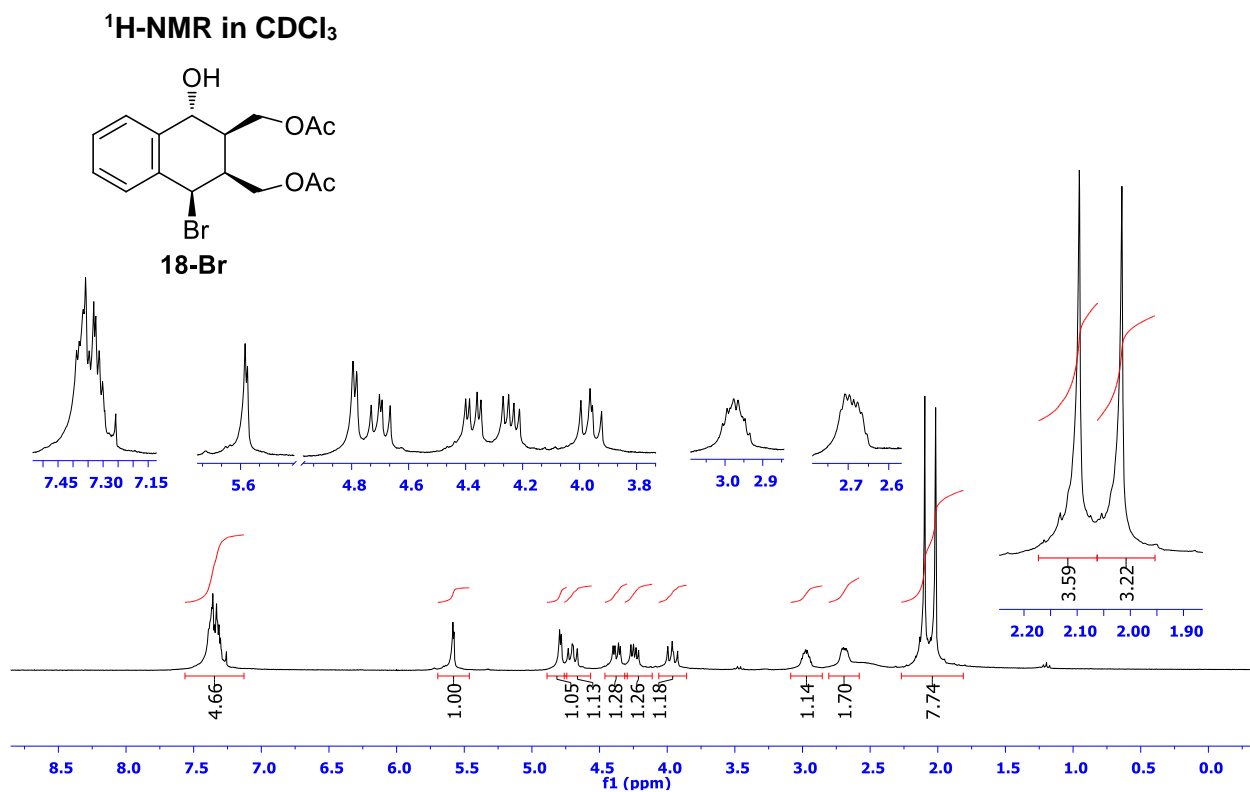
HETCOR



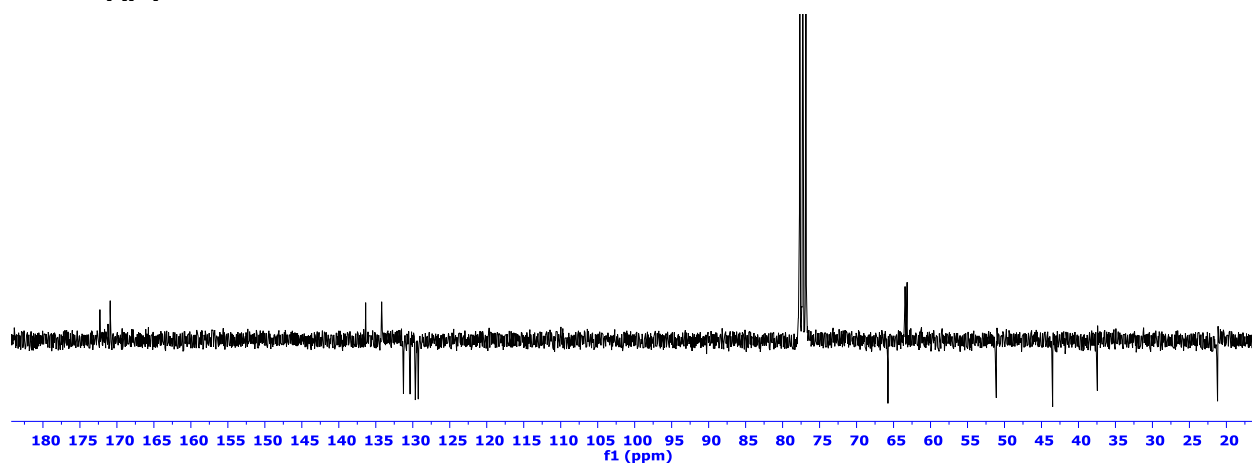
78



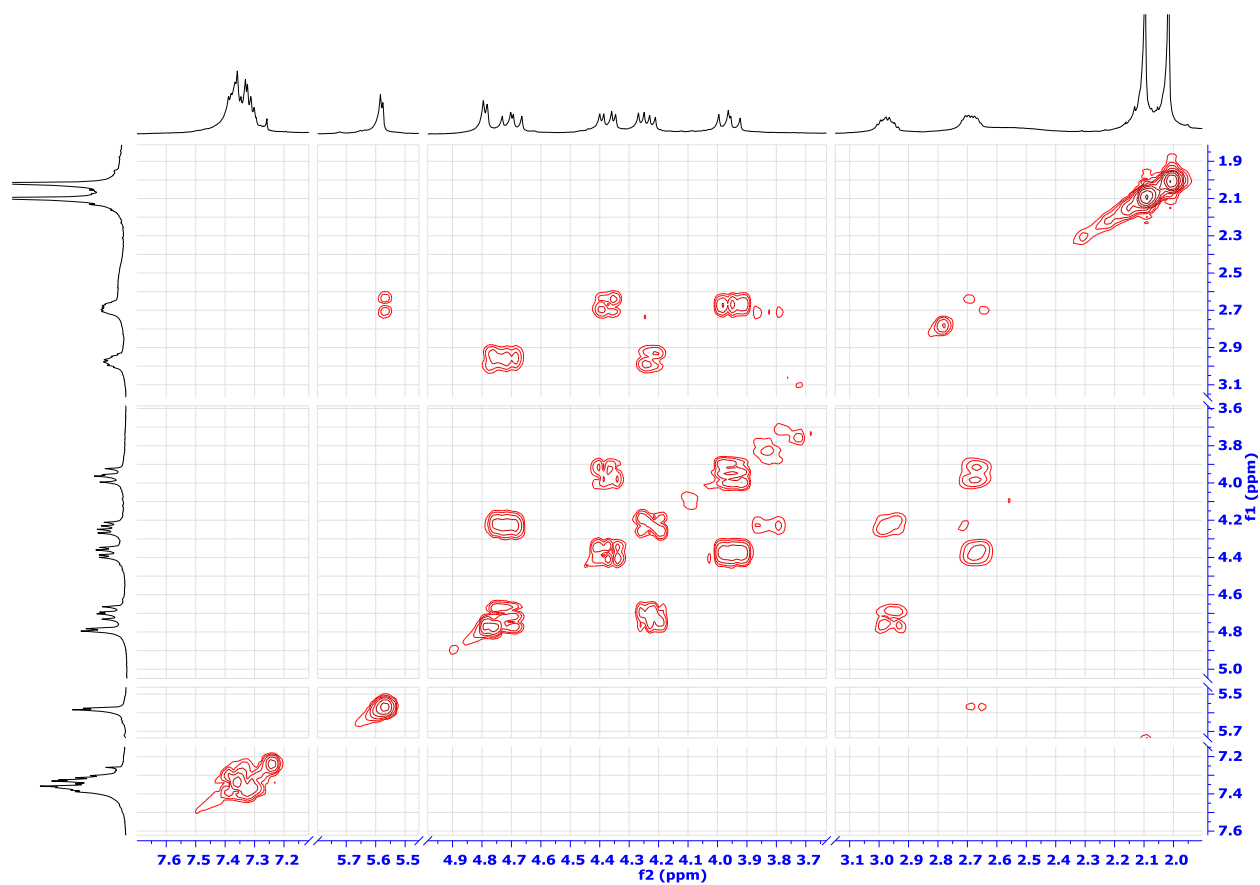
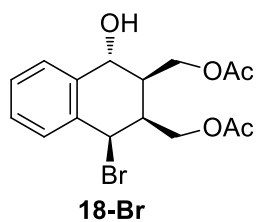
EK-C-5



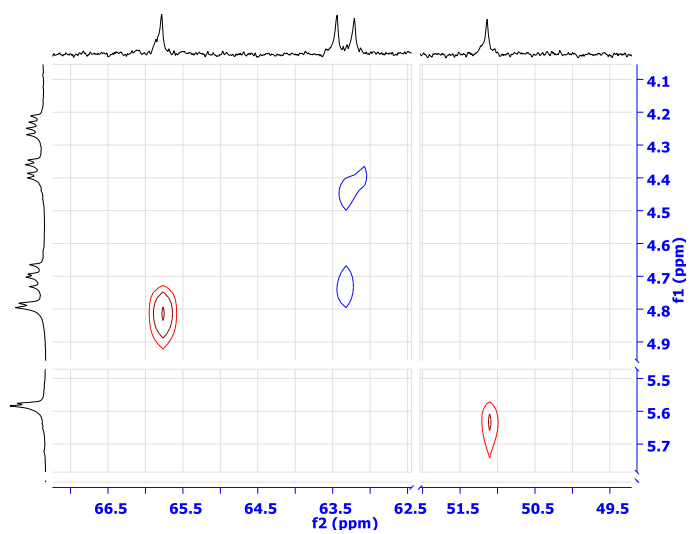
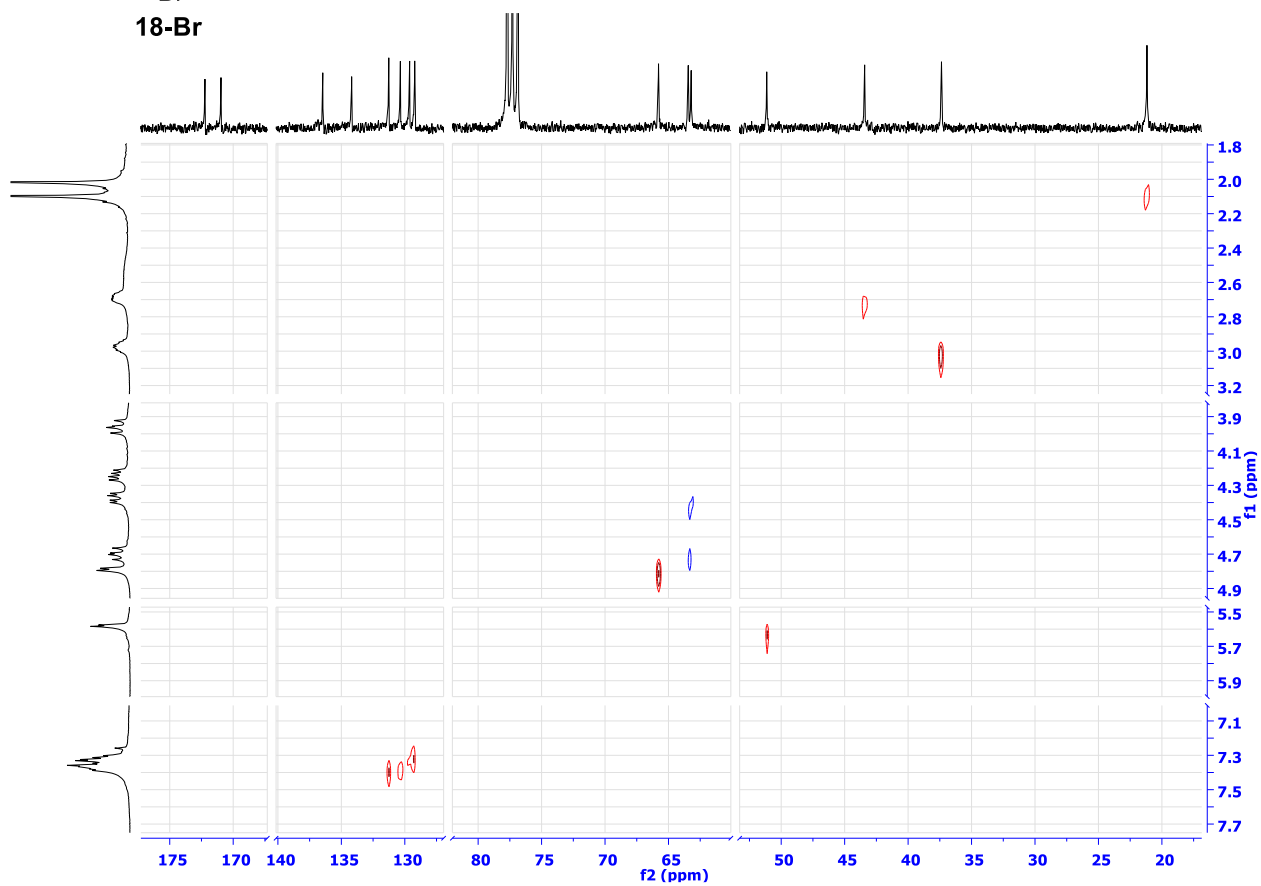
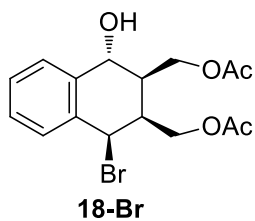
APT



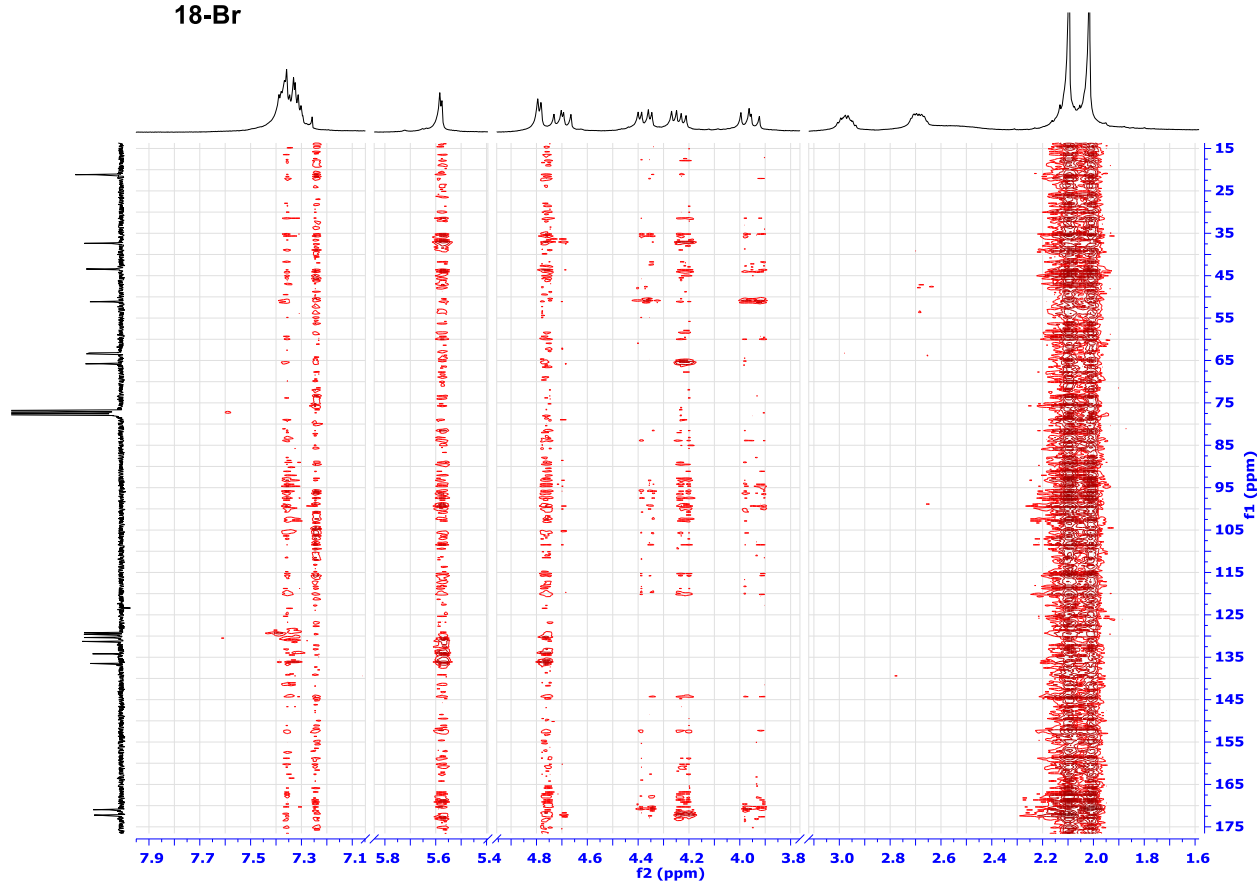
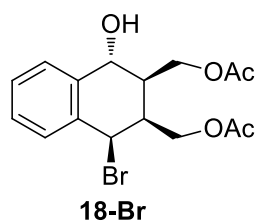
COSY



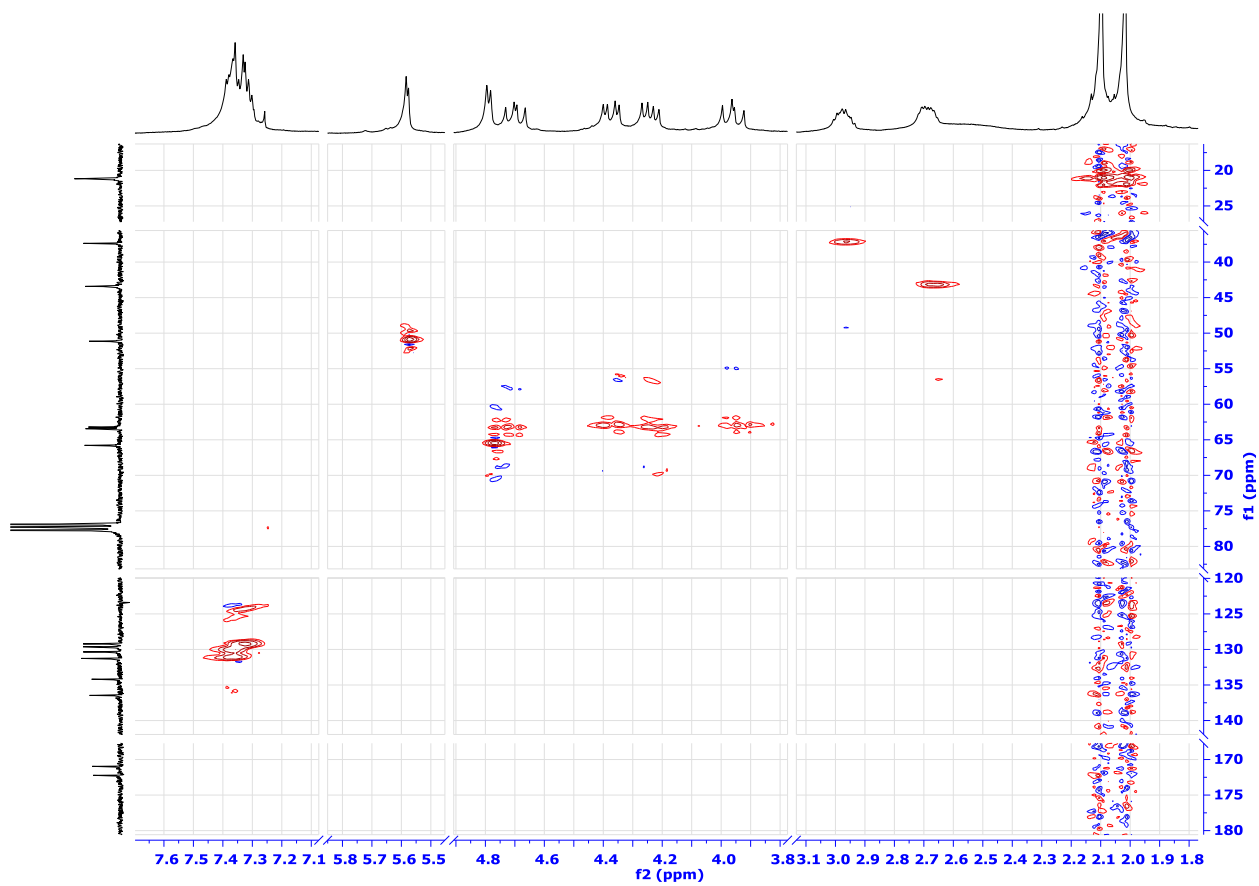
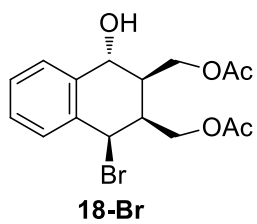
HETCOR



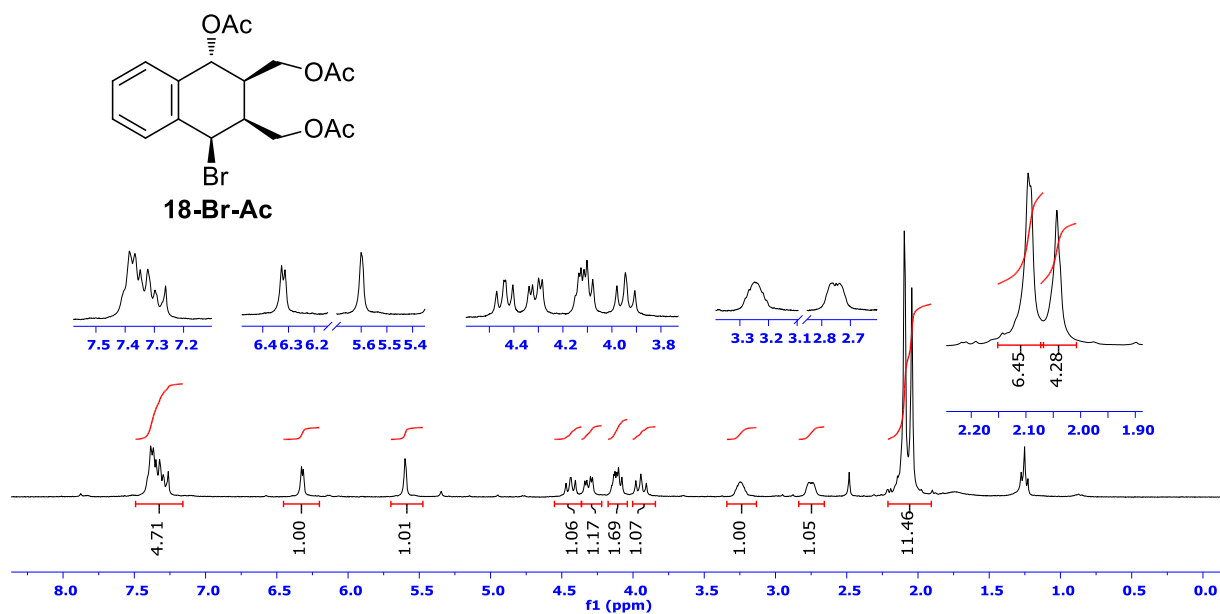
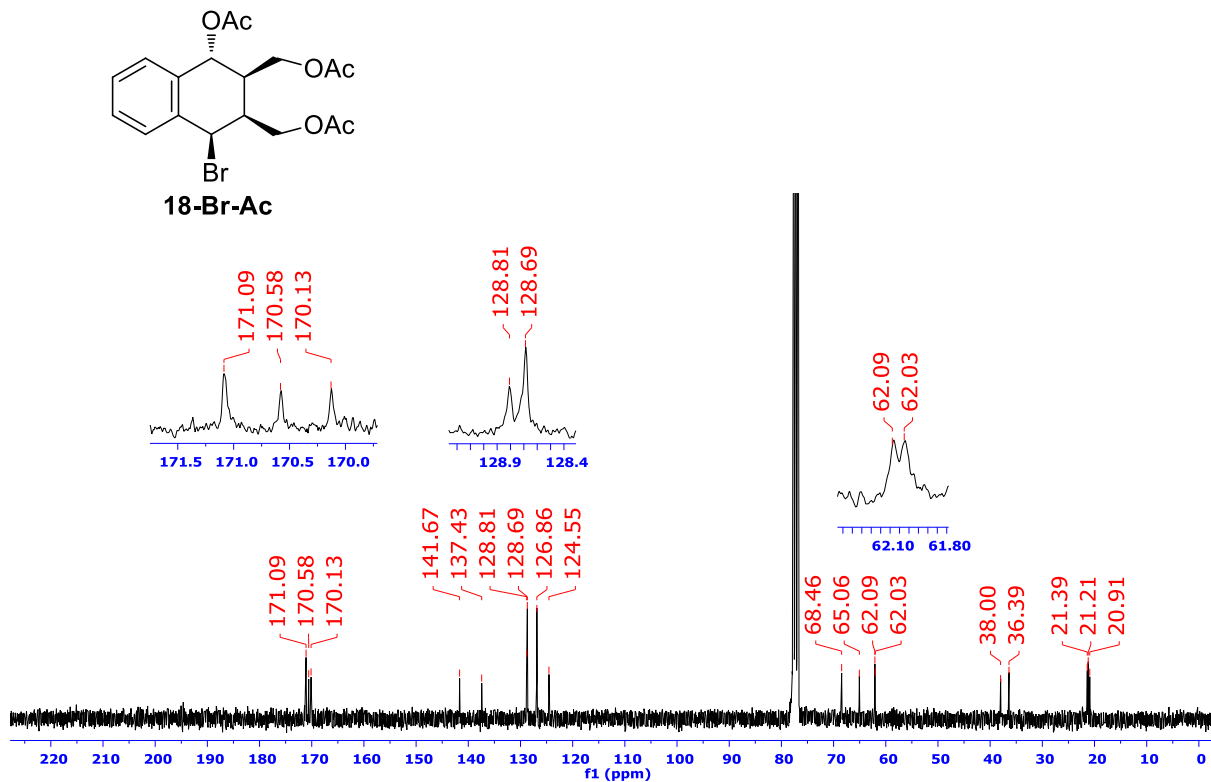
HMBC



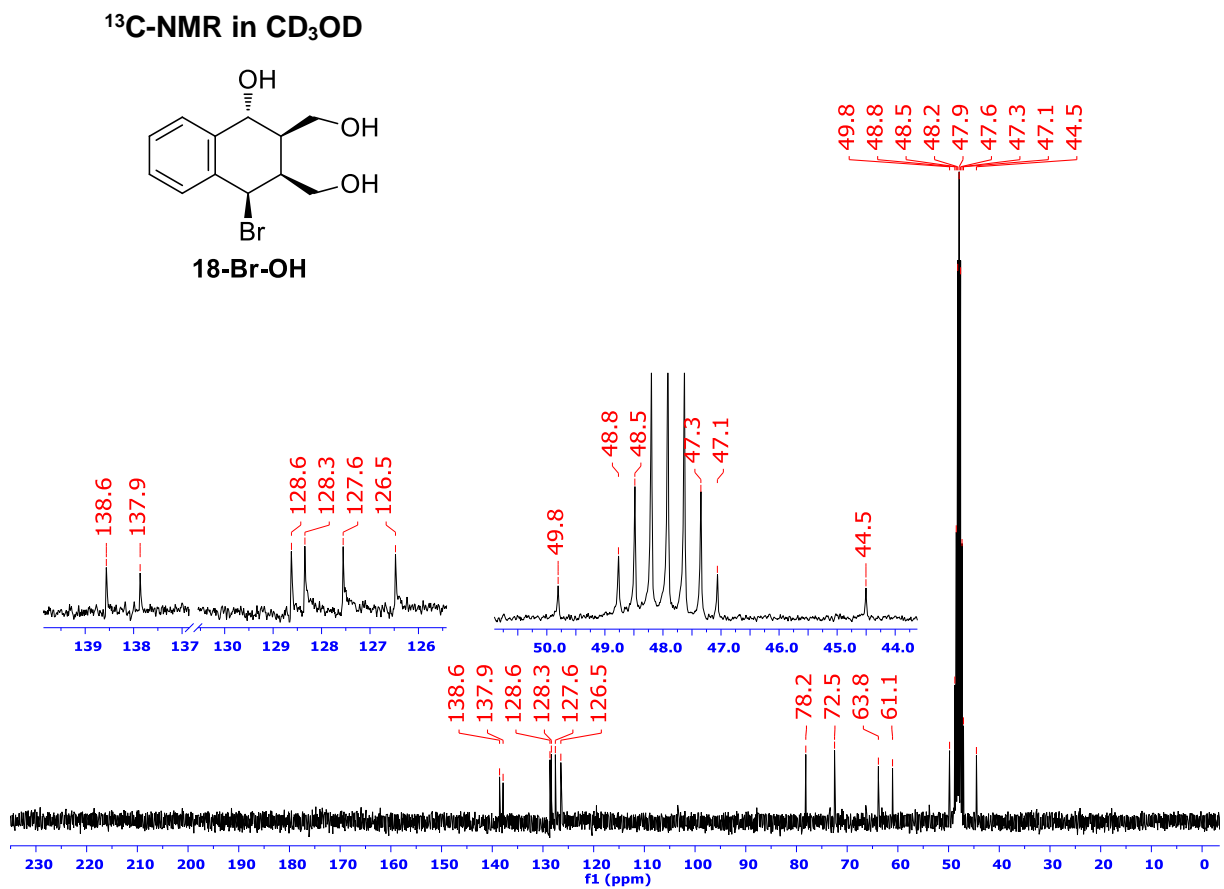
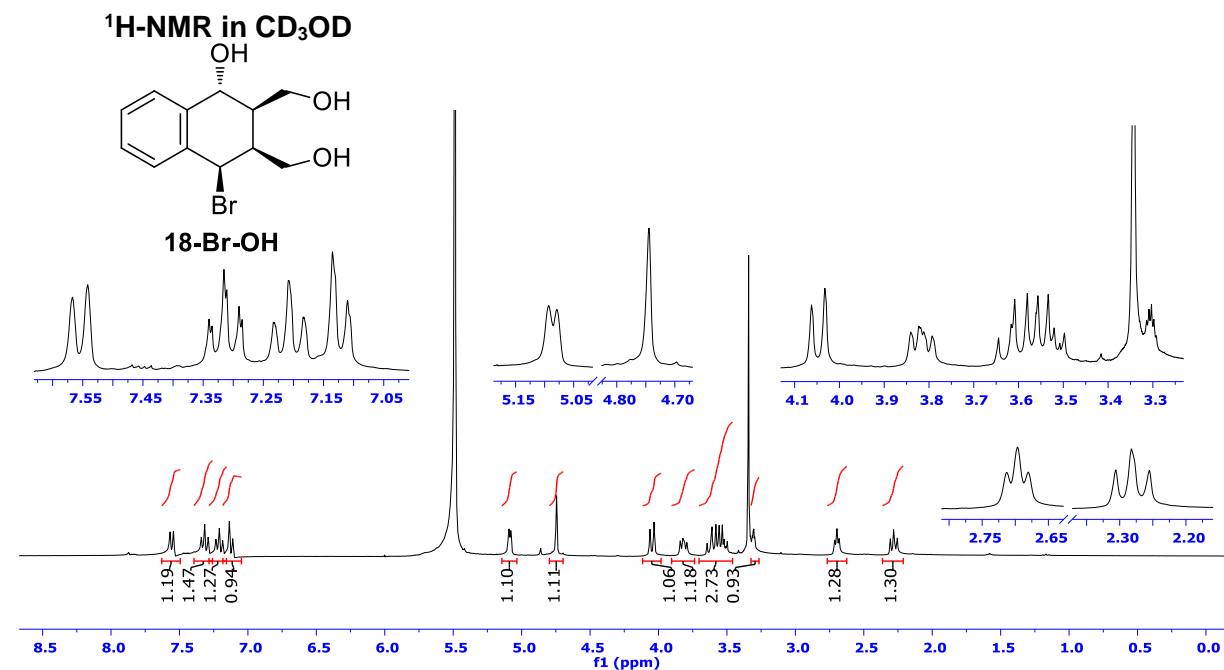
HMQC



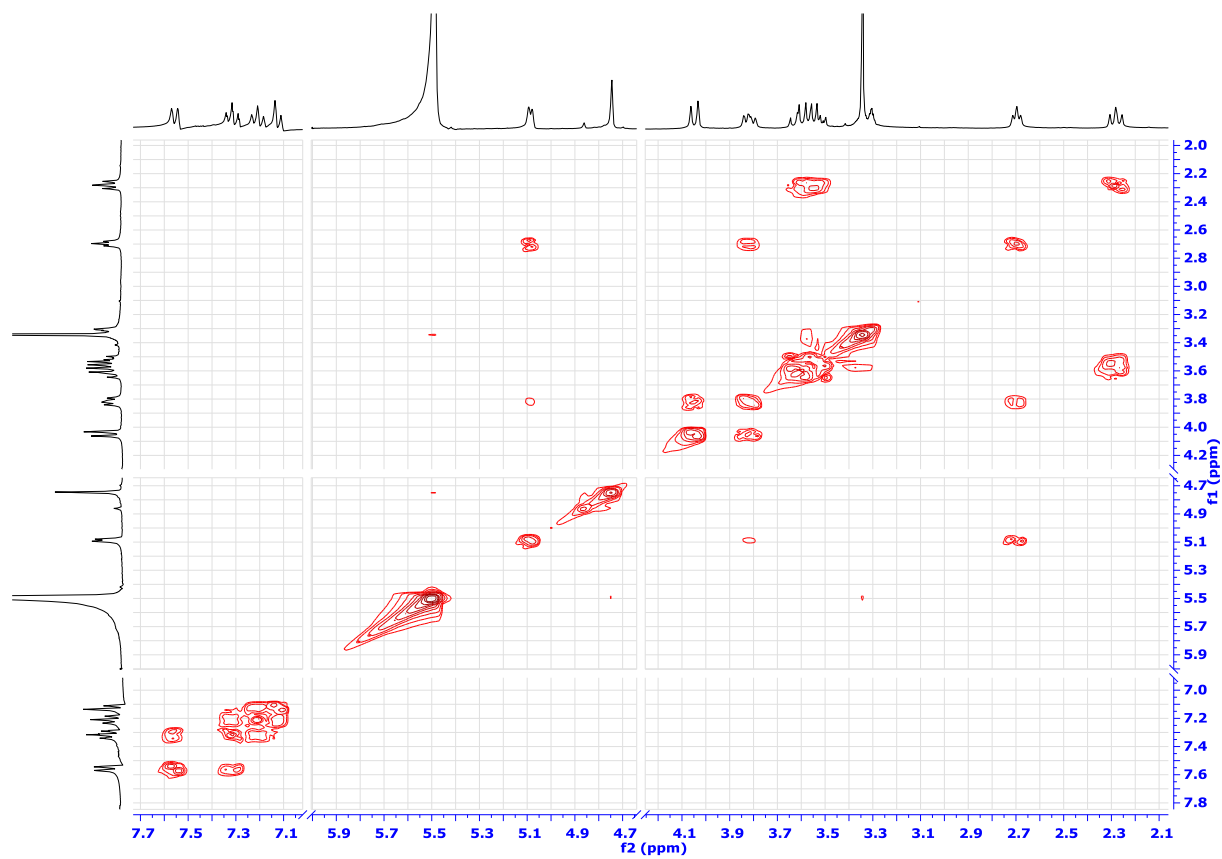
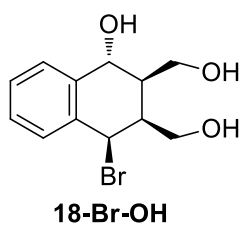
EK-C-6

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

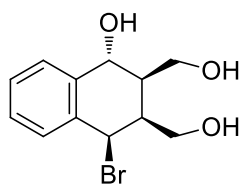
EK-C-7



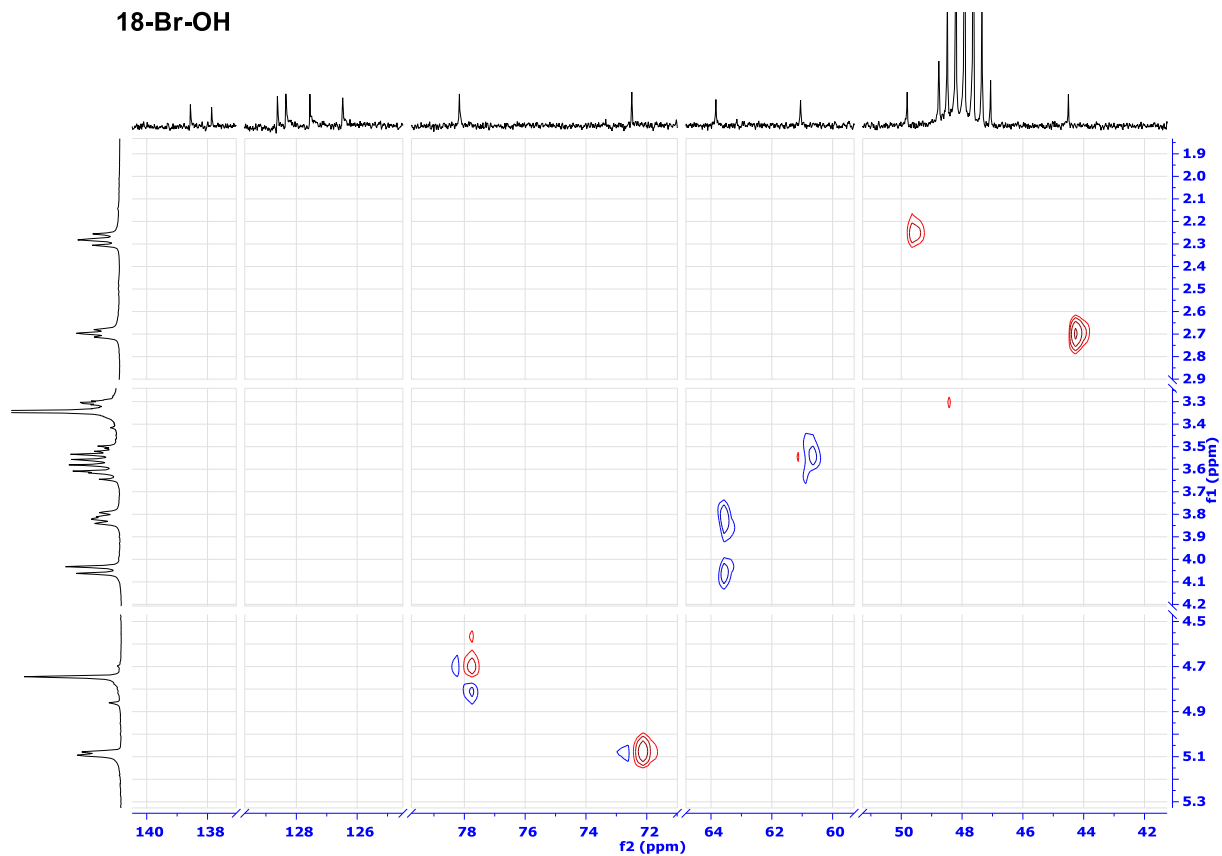
COSY



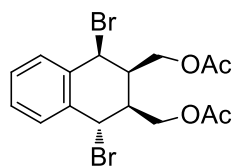
HETCOR



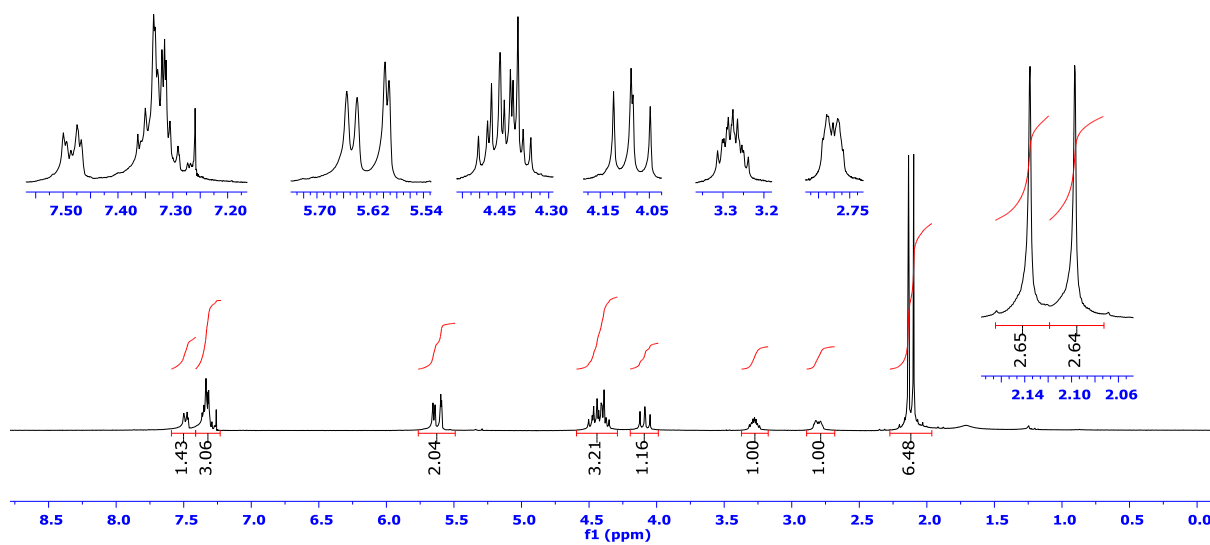
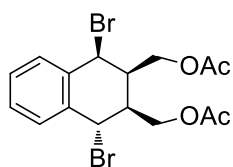
18-Br-OH



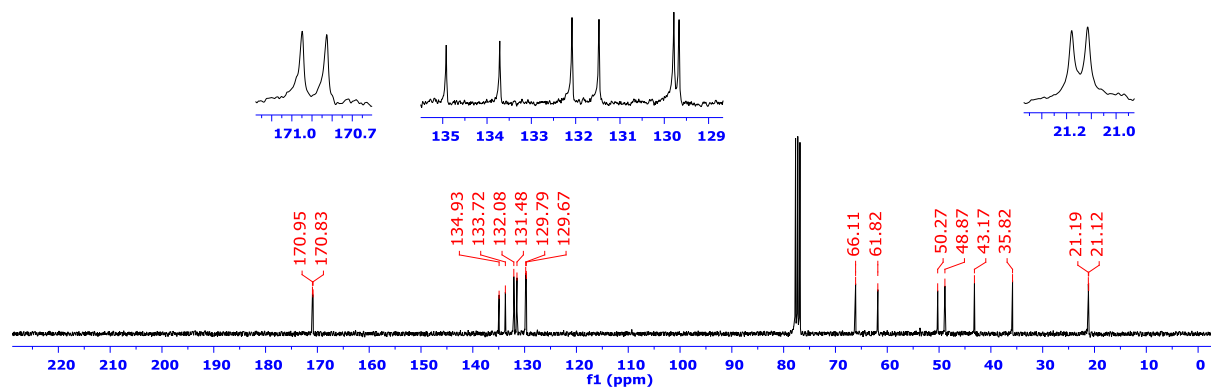
EK-C-8

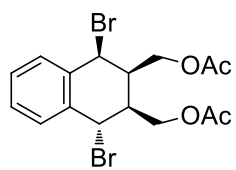
¹H-NMR in CDCl₃

18-2Br-I

¹³C-NMR in CDCl₃

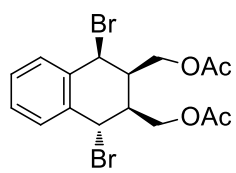
18-2Br-I



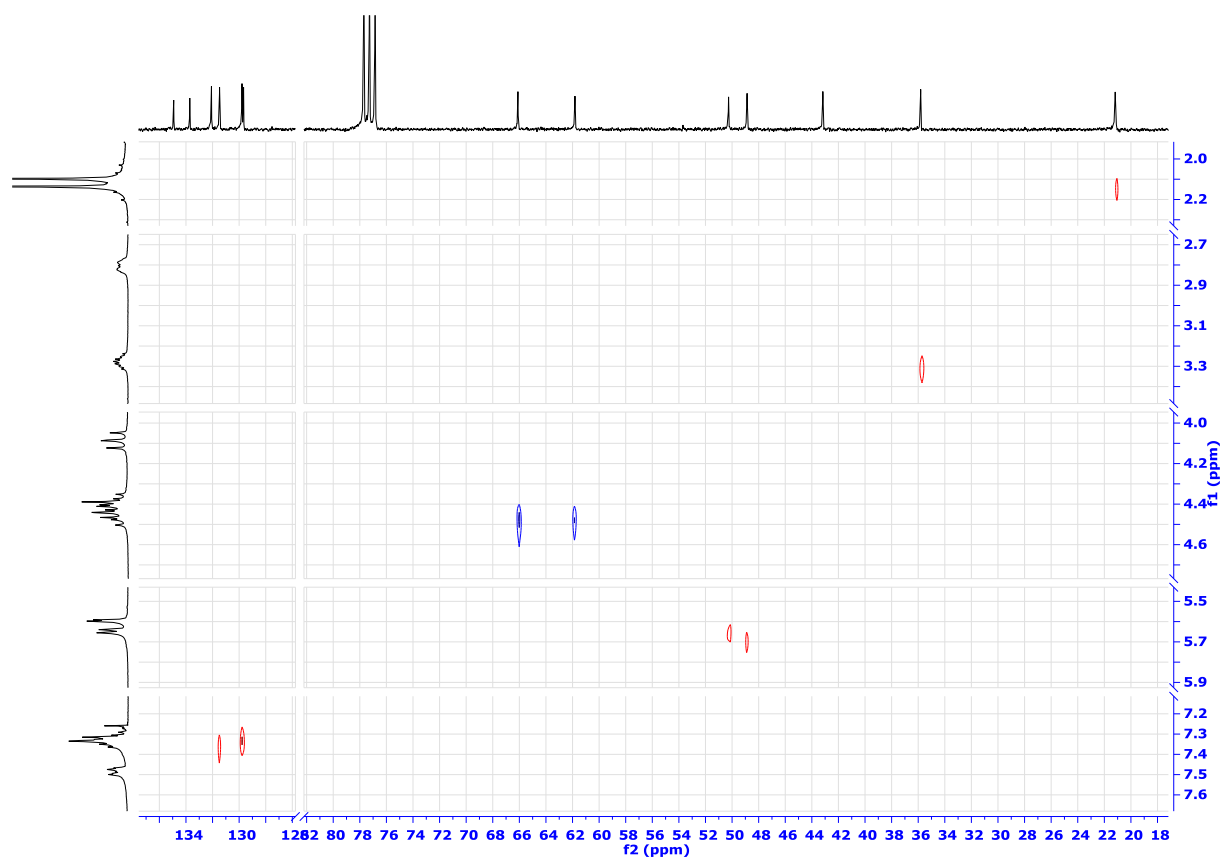
COSY in CDCl₃

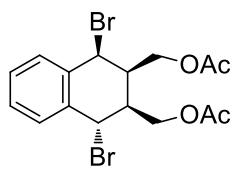
18-2Br-I



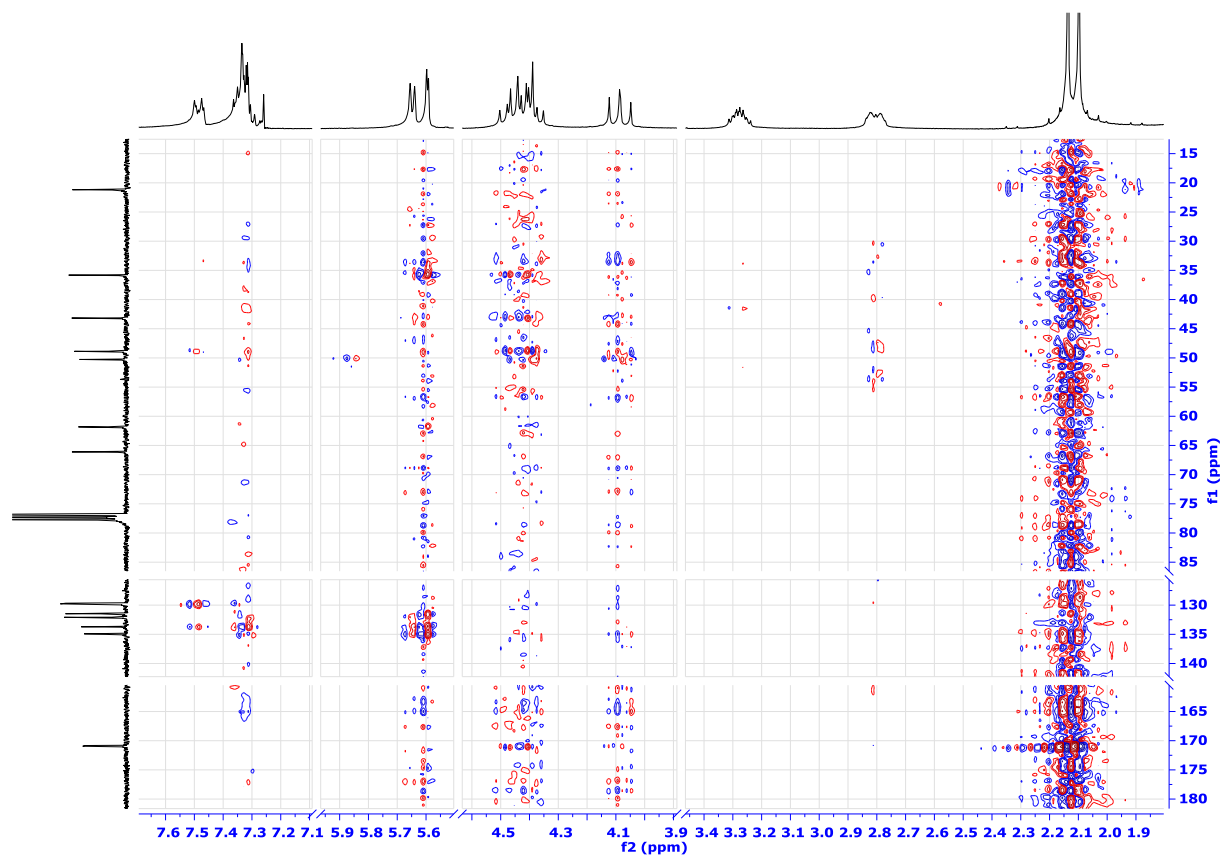
HETCOR in CDCl₃

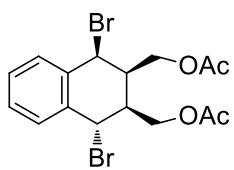
18-2Br-I



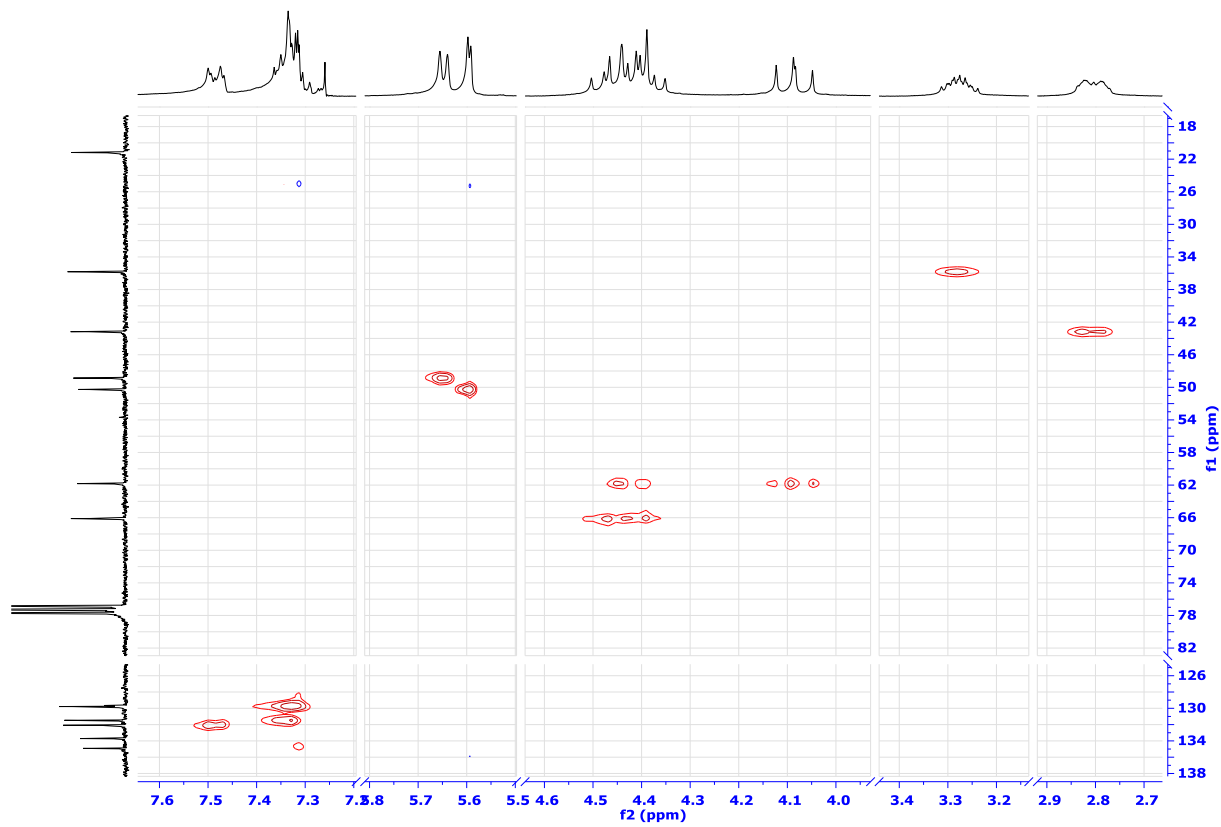
HMBC in CDCl₃

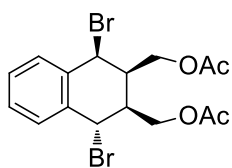
18-2Br-I



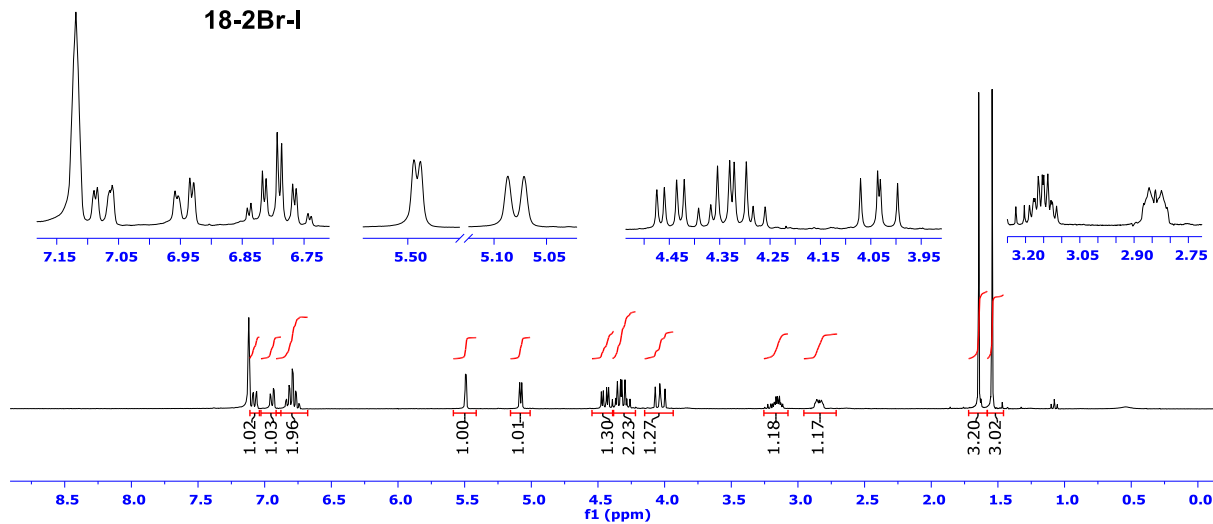
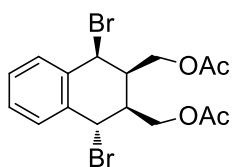
HMQC in CDCl₃

18-2Br-I

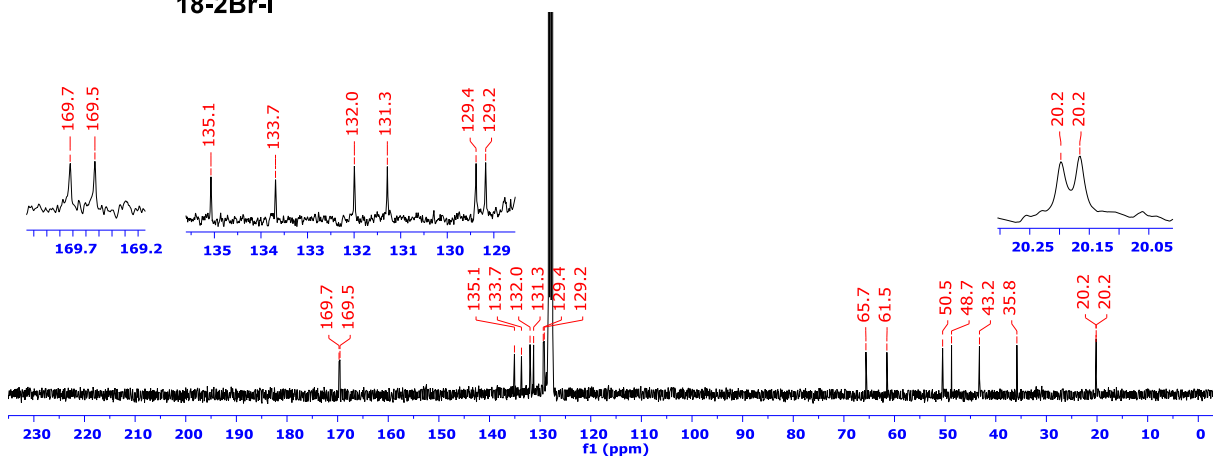


¹H-NMR in benzene-d₆

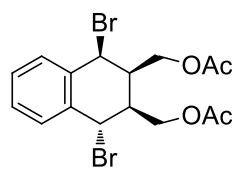
18-2Br-I

¹³C-NMR in benzene-d₆

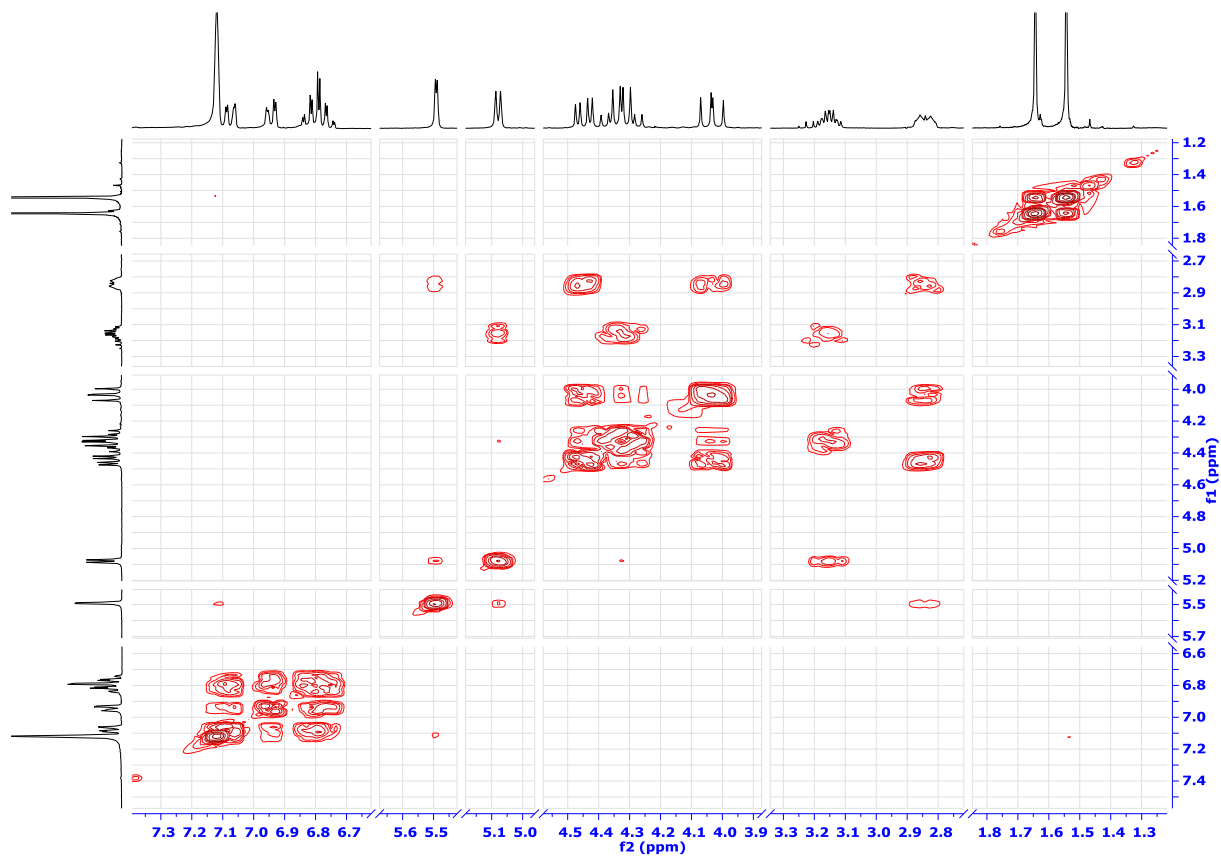
18-2Br-I



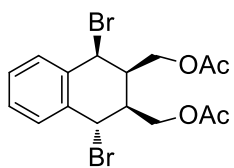
COSY in benzene-d6



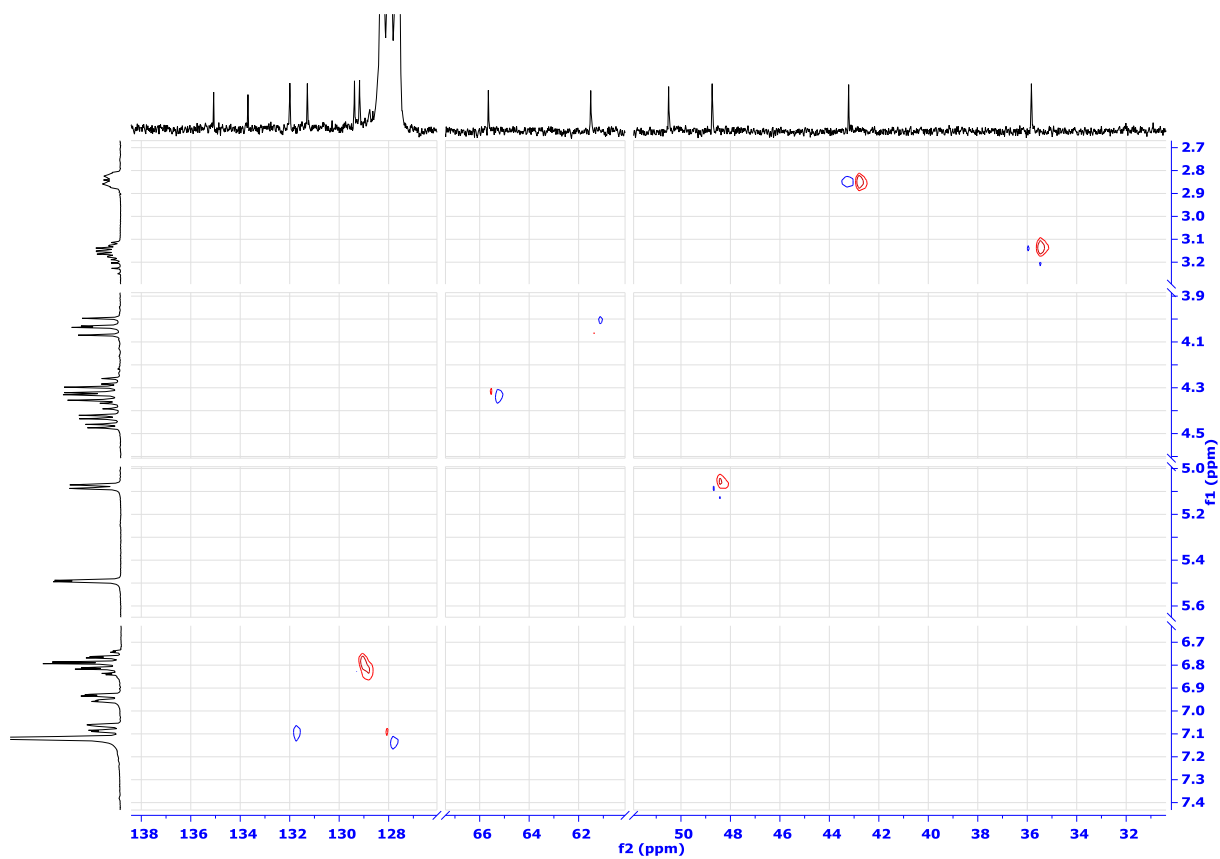
18-2Br-I



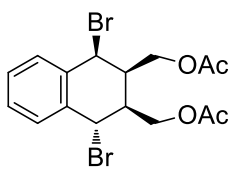
HETCOR in benzene-d6



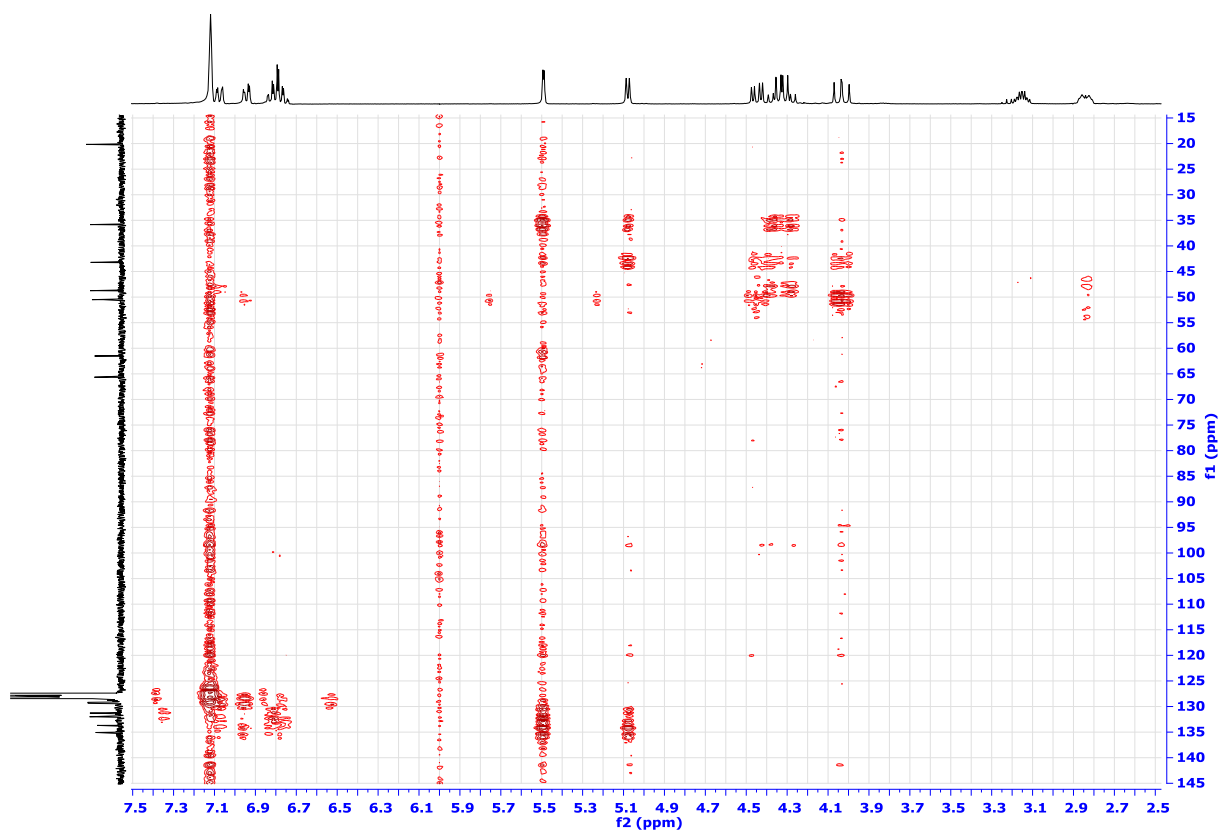
18-2Br-I



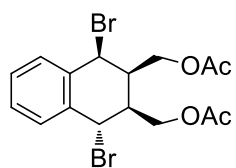
HMBC in benzene-d6



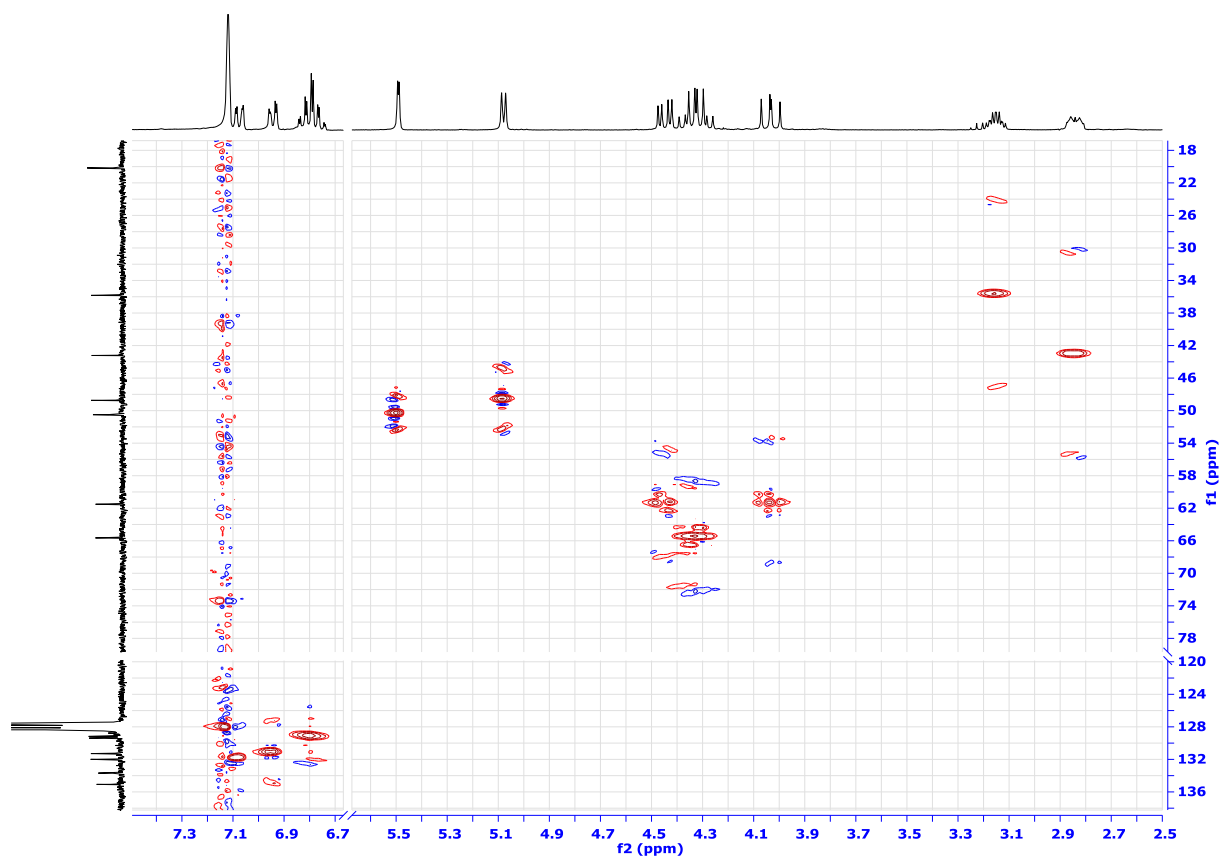
18-2Br-I



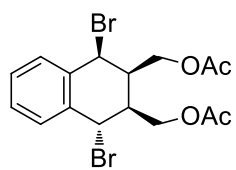
HMQC in benzene-d6



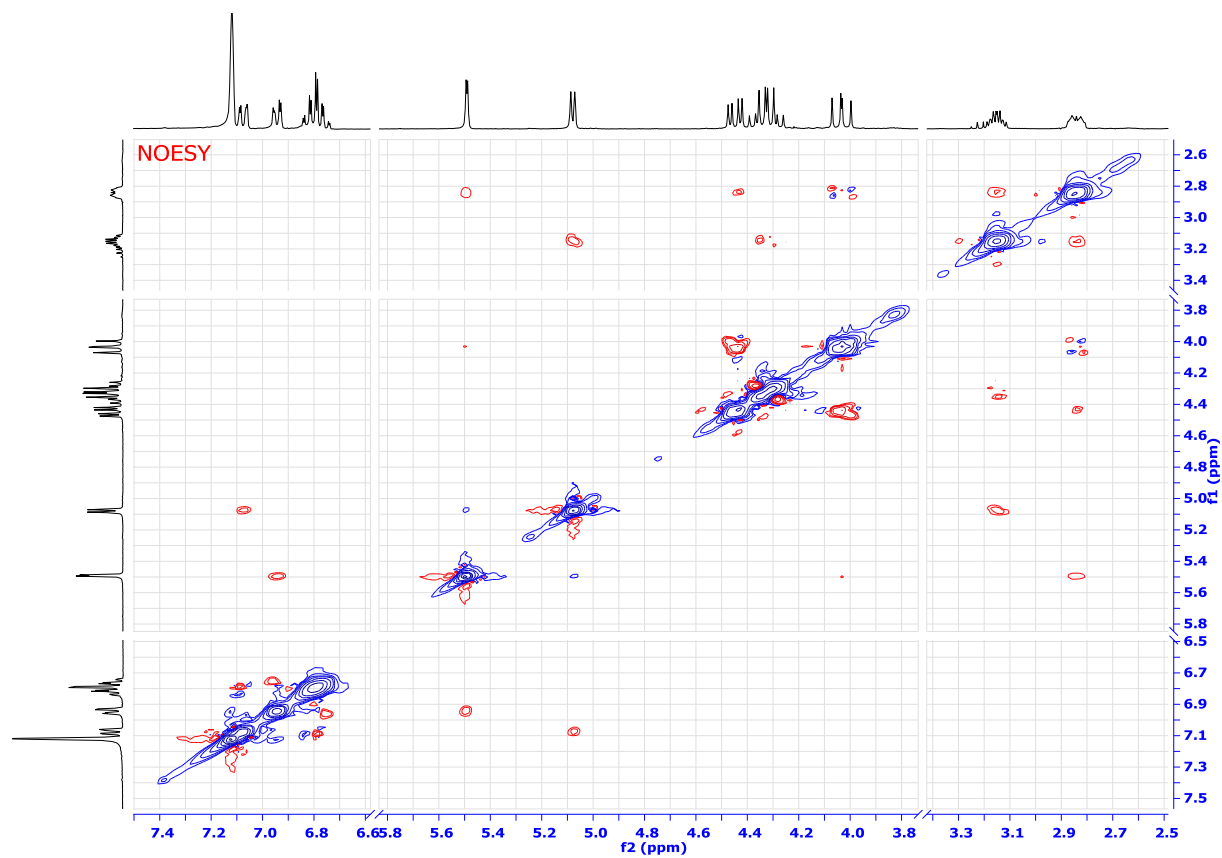
18-2Br-I



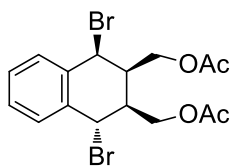
NOESY in benzene-d6



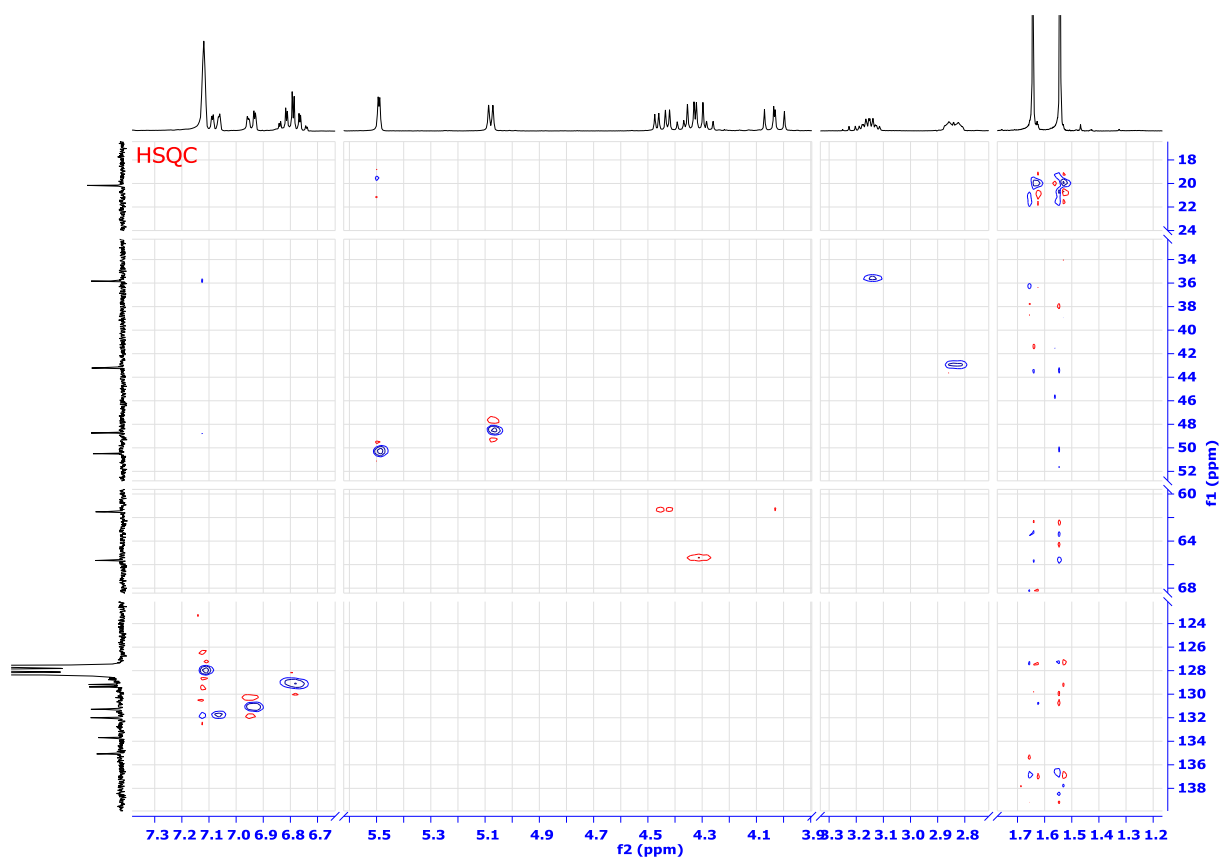
18-2Br-I



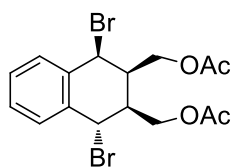
HSQC in benzene-d6



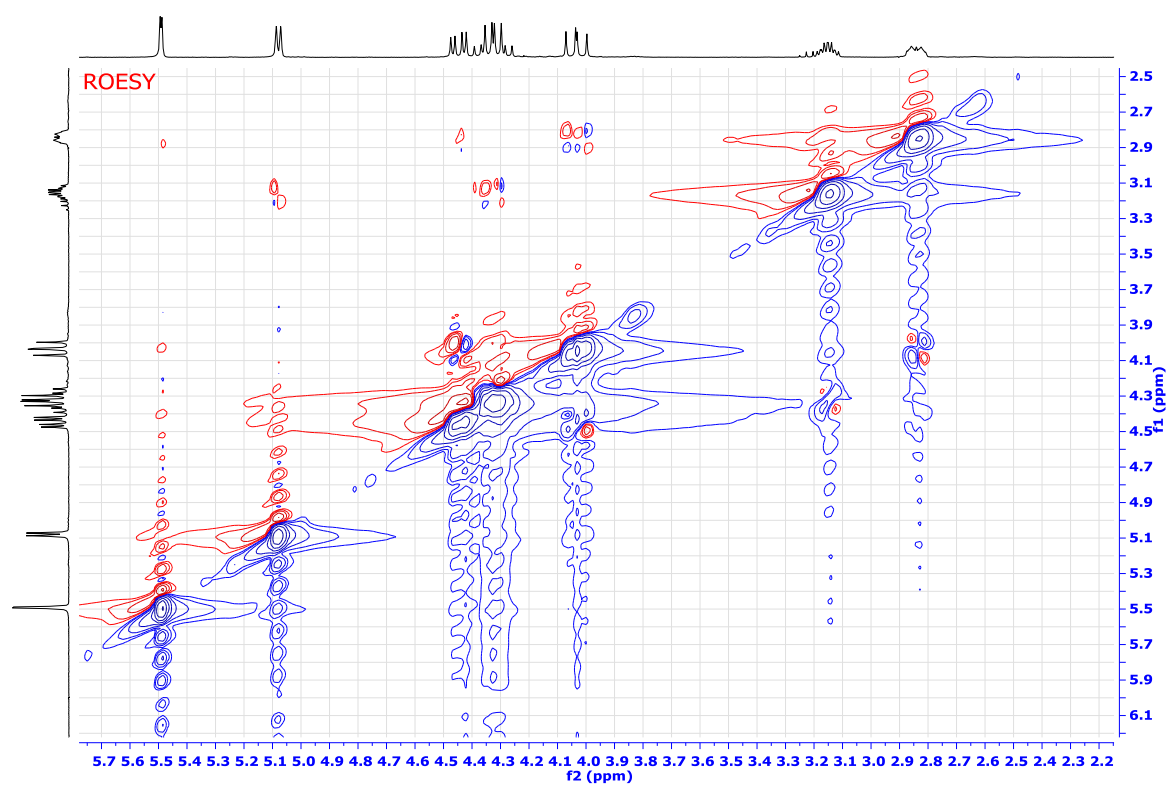
18-2Br-I



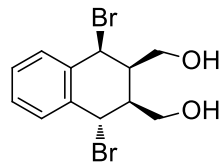
ROESY in benzene-d6



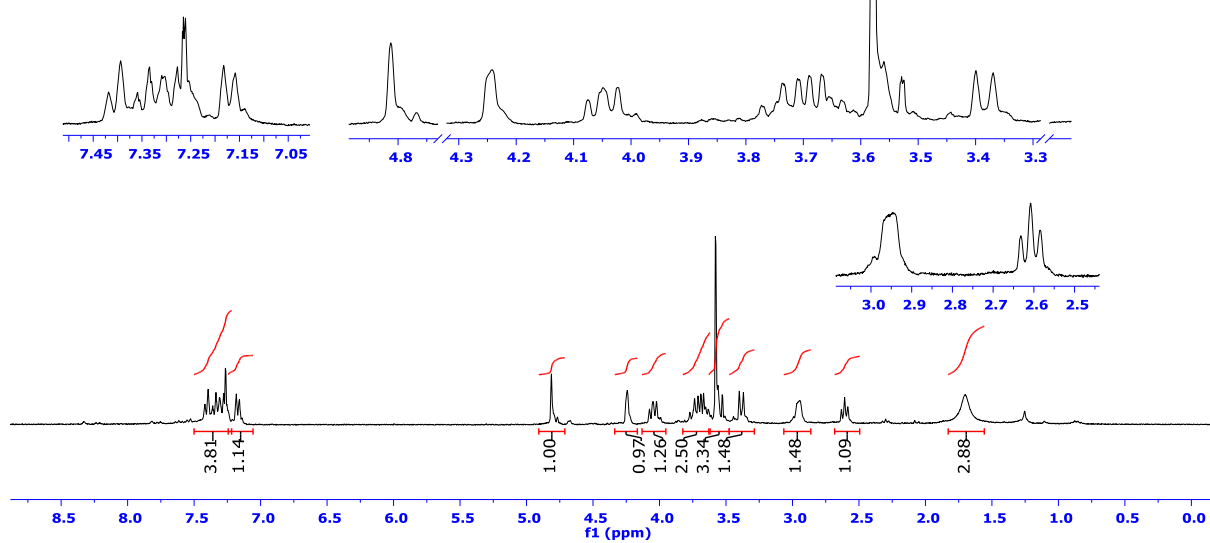
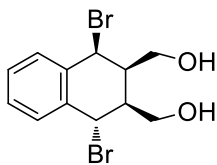
18-2Br-I



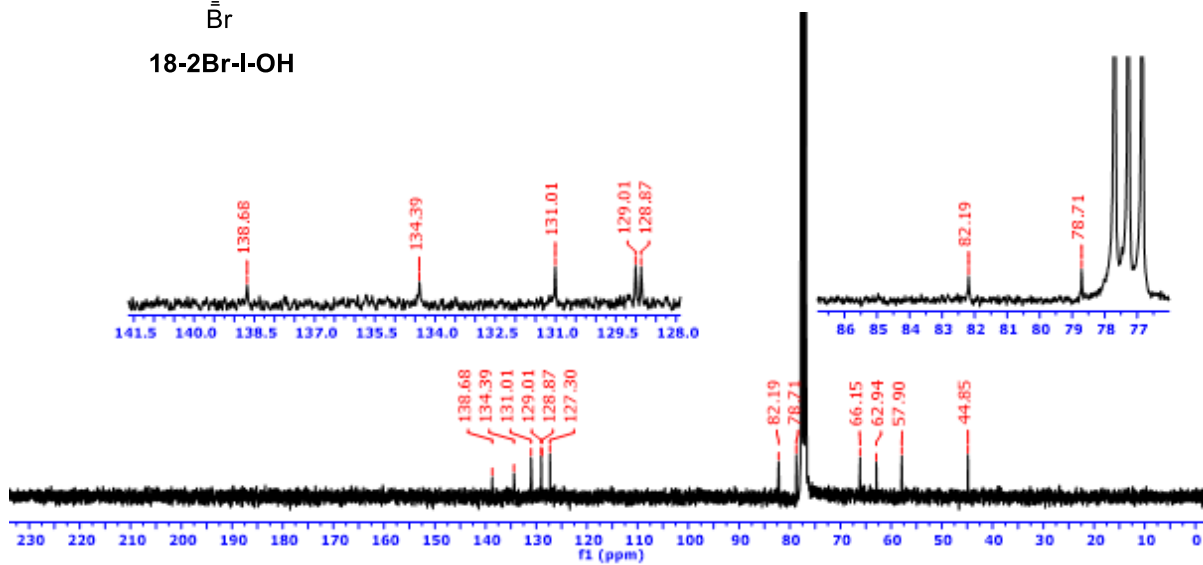
EK-C-9

¹H-NMR in CDCl₃

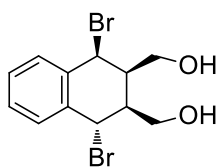
18-2Br-1-OH

¹³C-NMR in CDCl₃

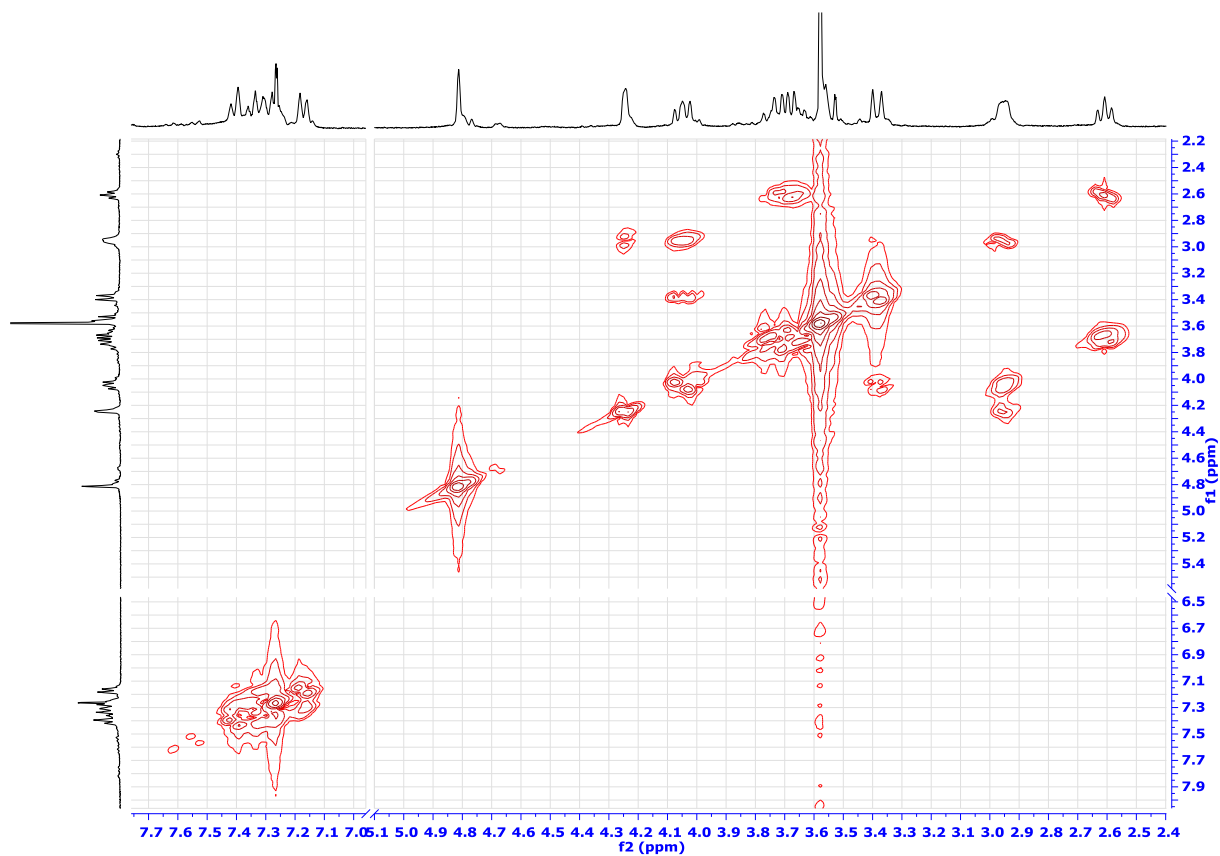
18-2Br-1-OH



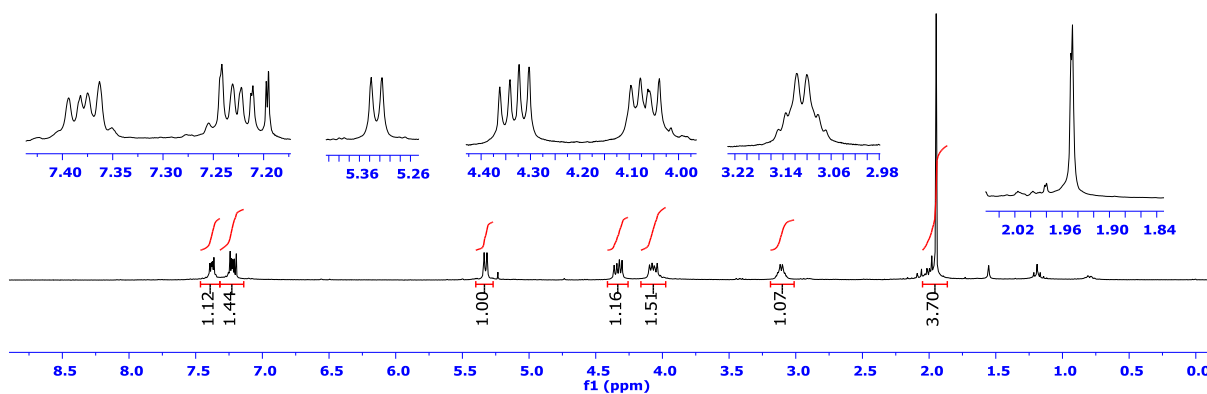
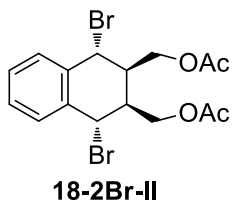
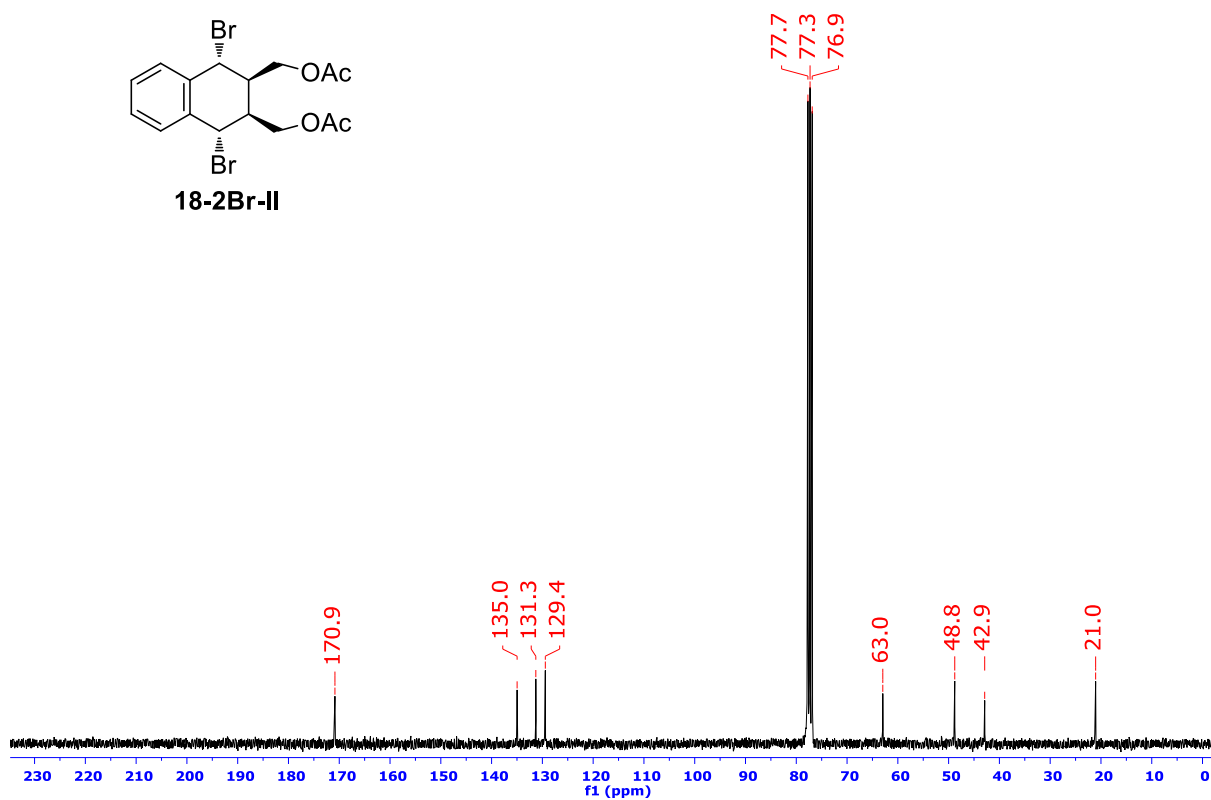
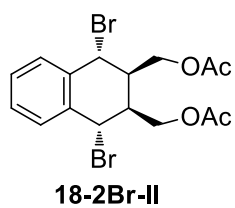
COSY



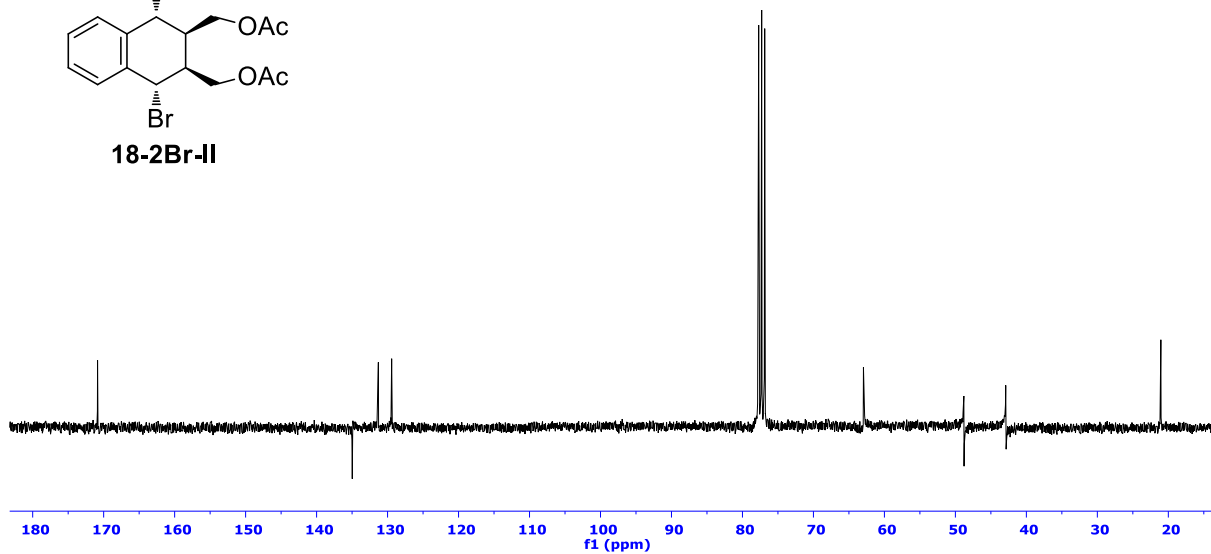
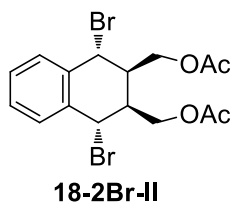
18-2Br-I-OH



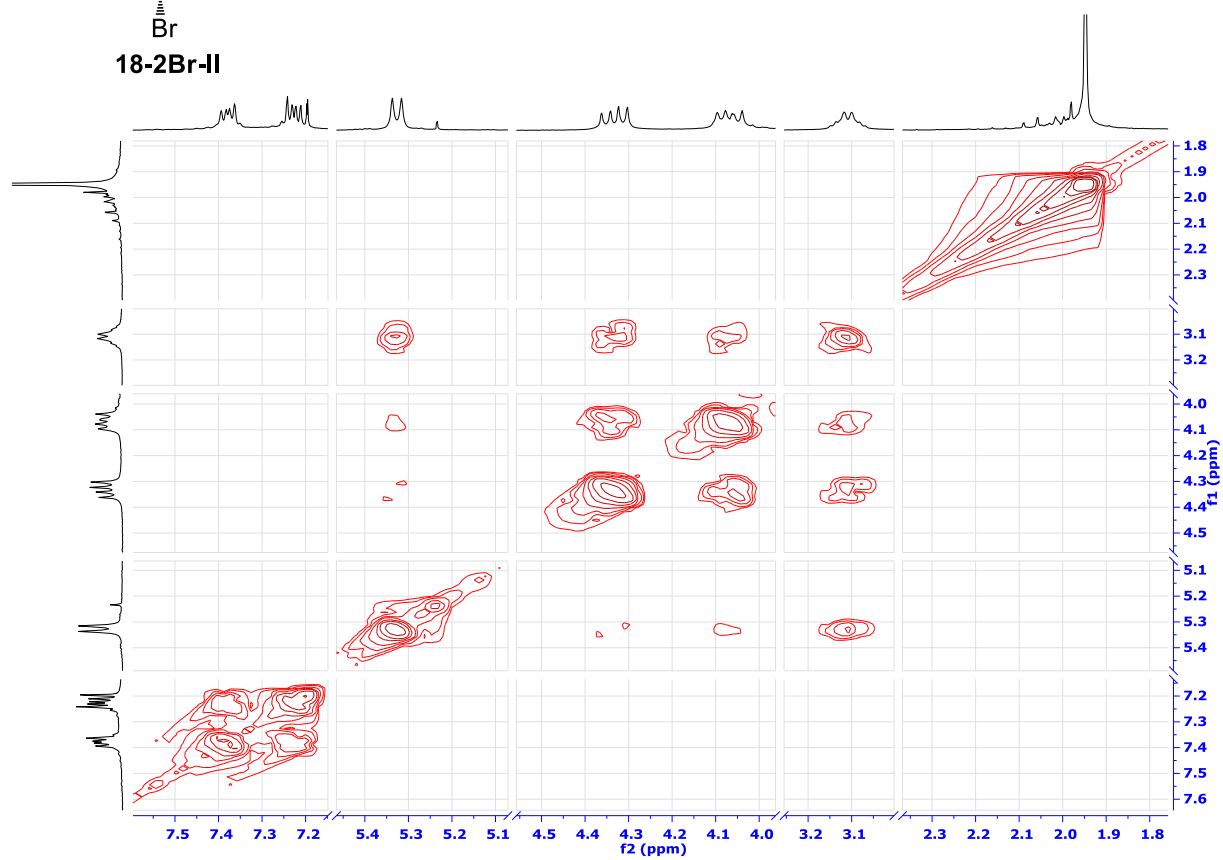
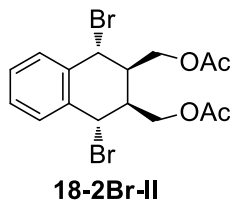
EK-C-10

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

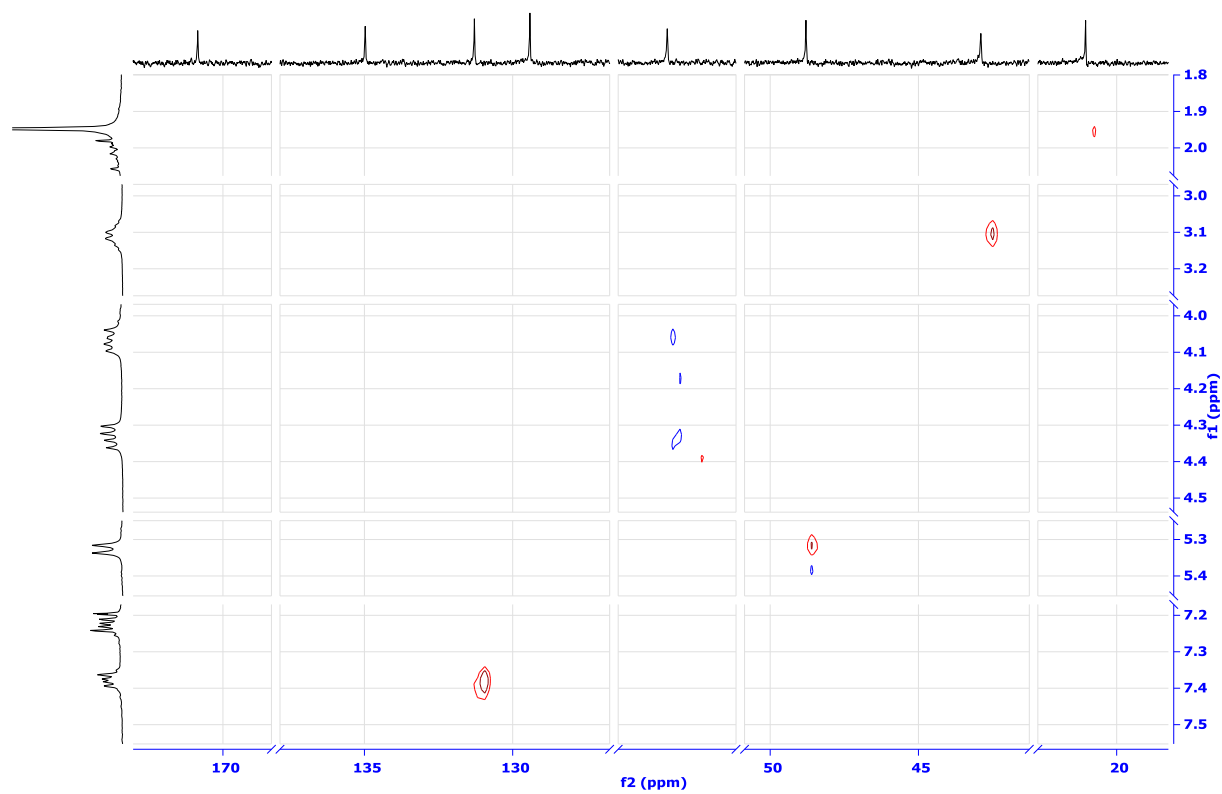
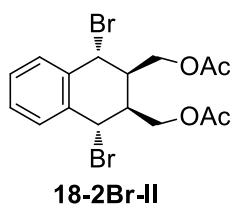
APT



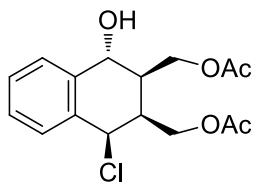
COSY



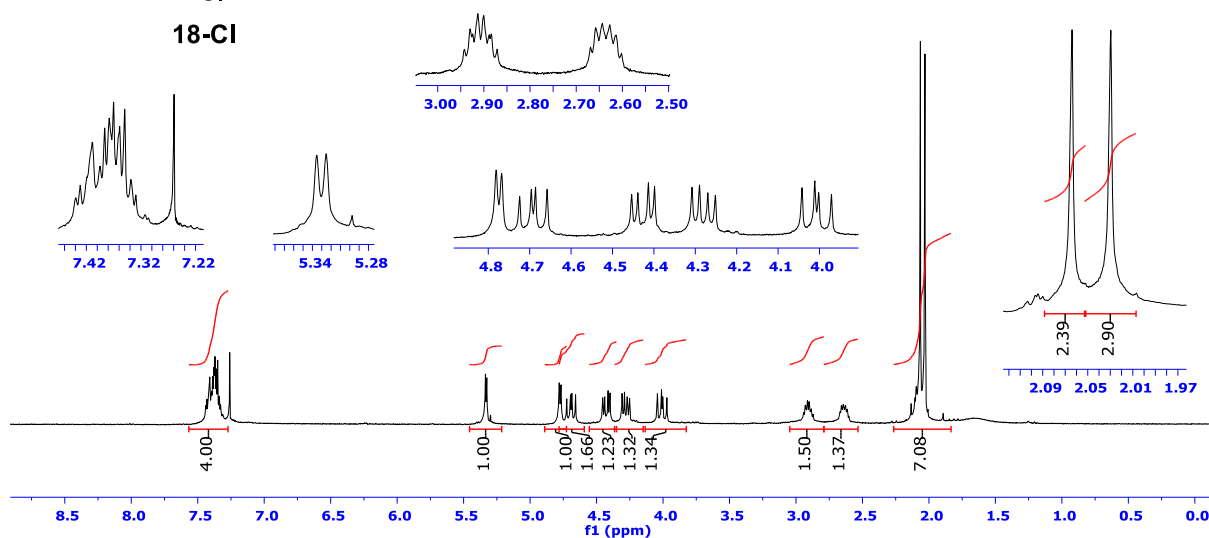
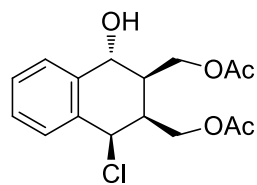
HETCOR



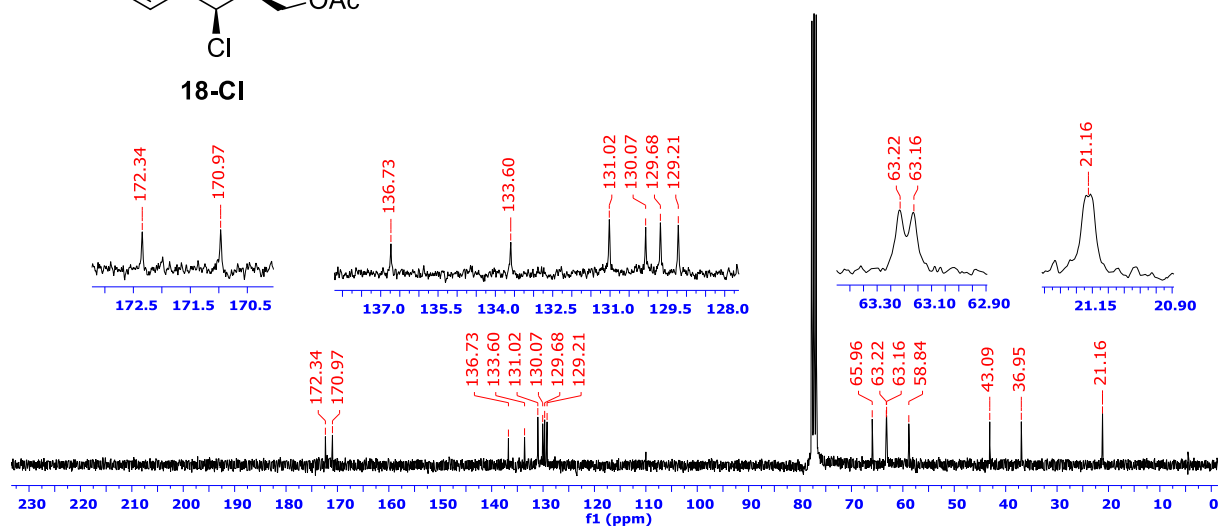
EK-C-11

¹H-NMR in CDCl₃

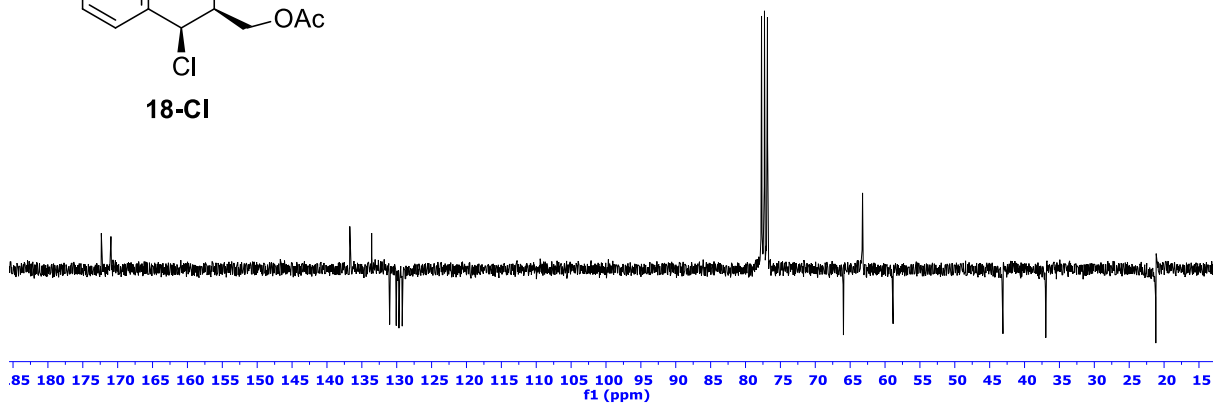
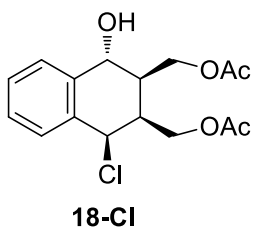
18-Cl

¹³C-NMR in CDCl₃

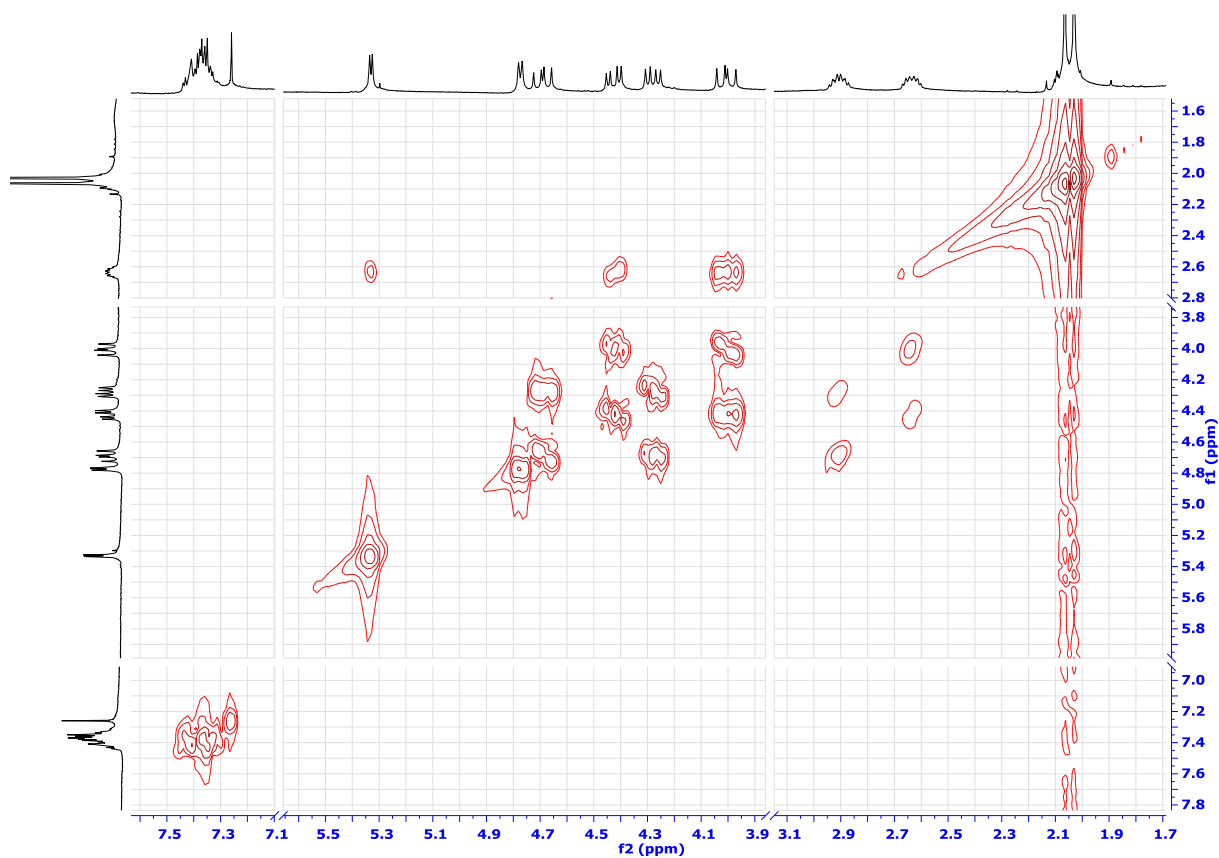
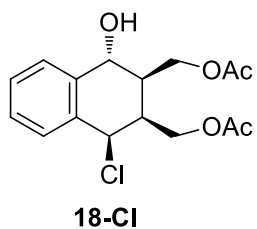
18-Cl



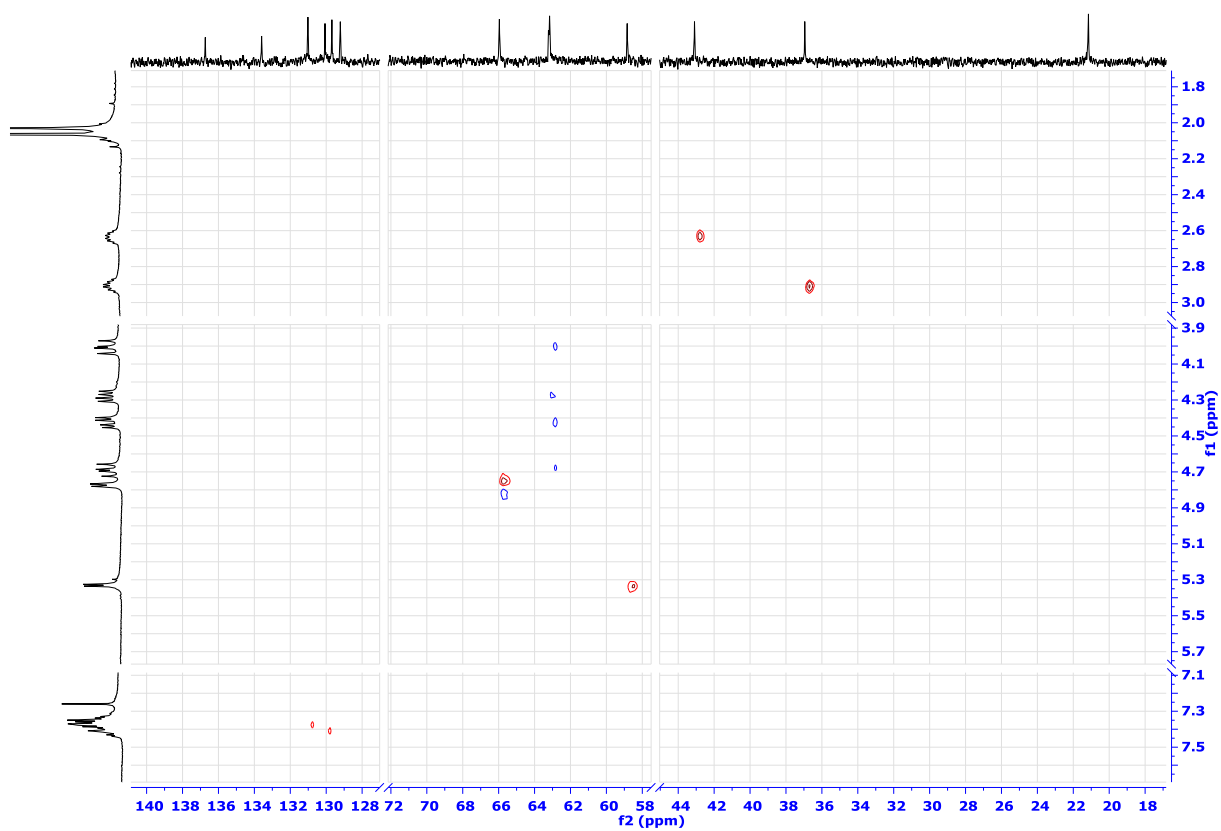
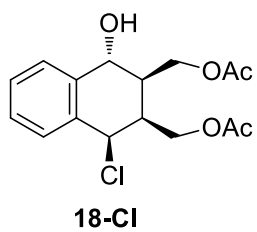
APT



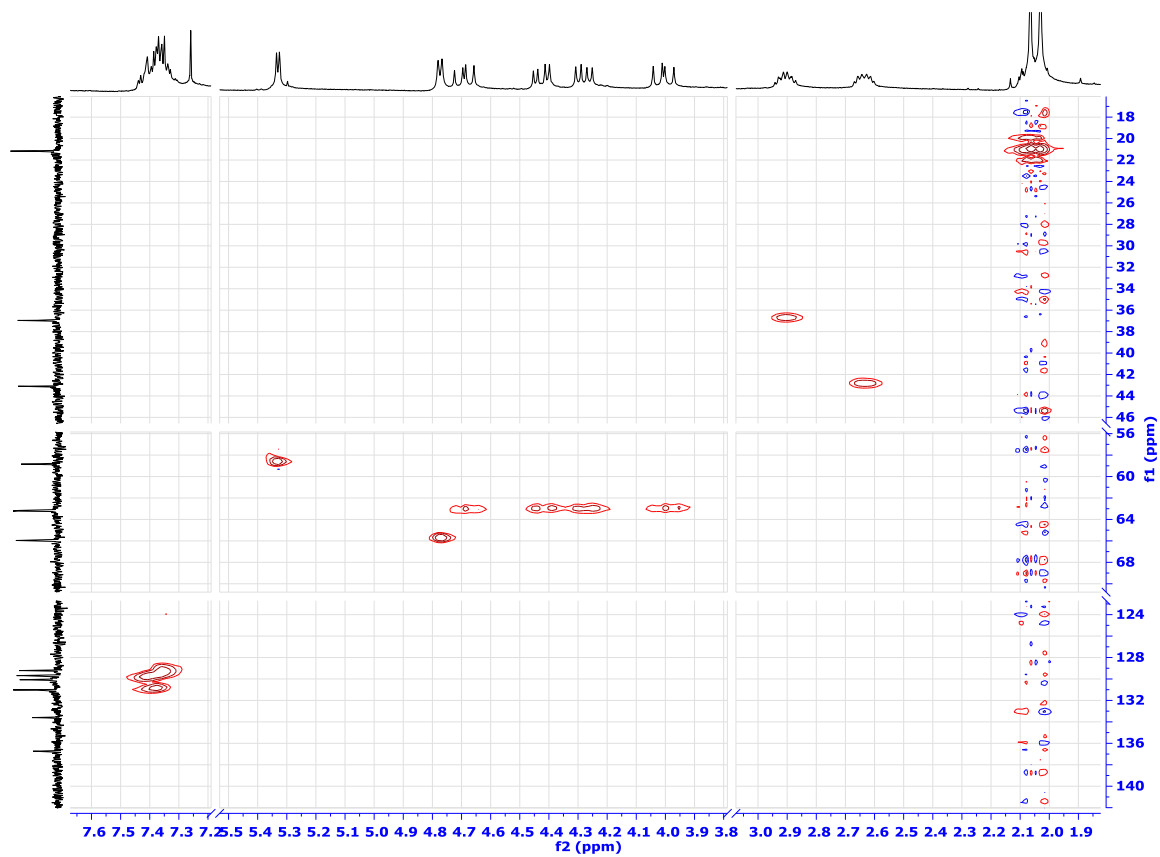
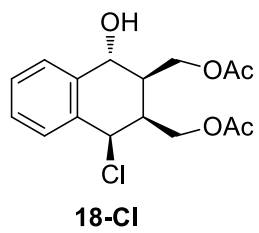
COSY



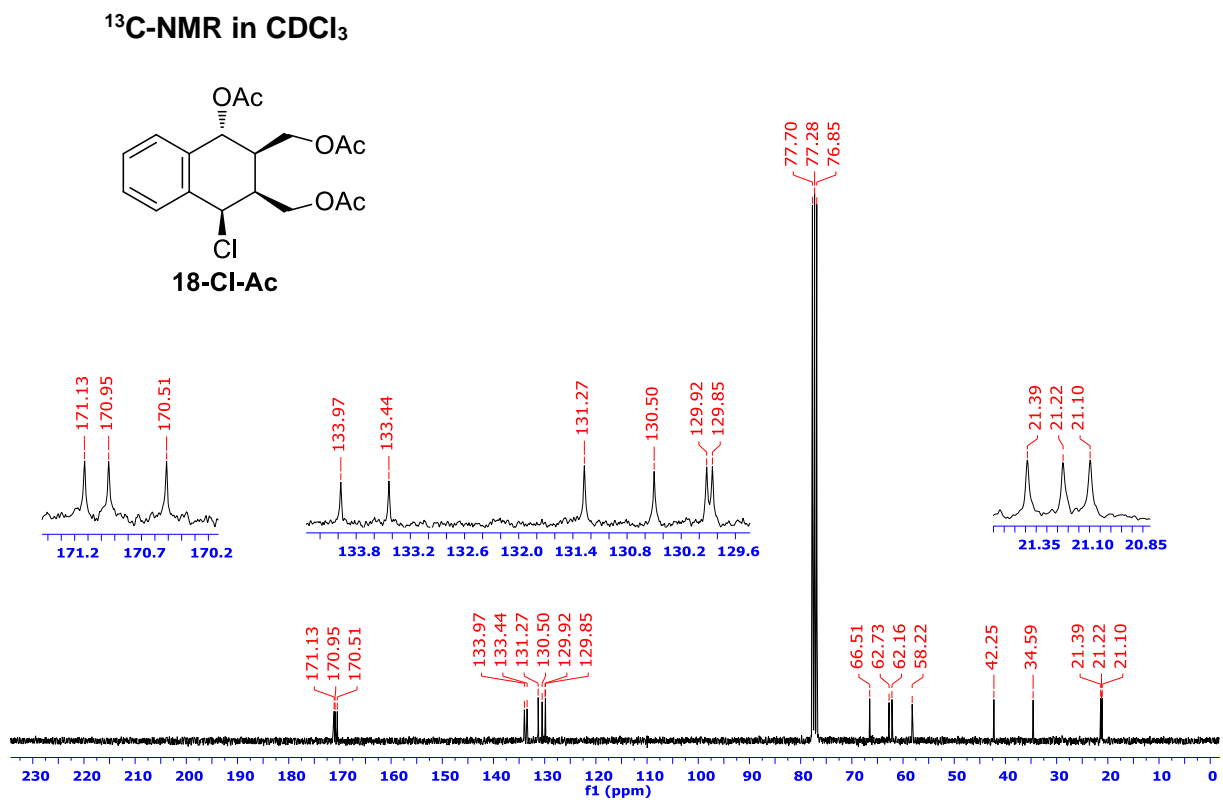
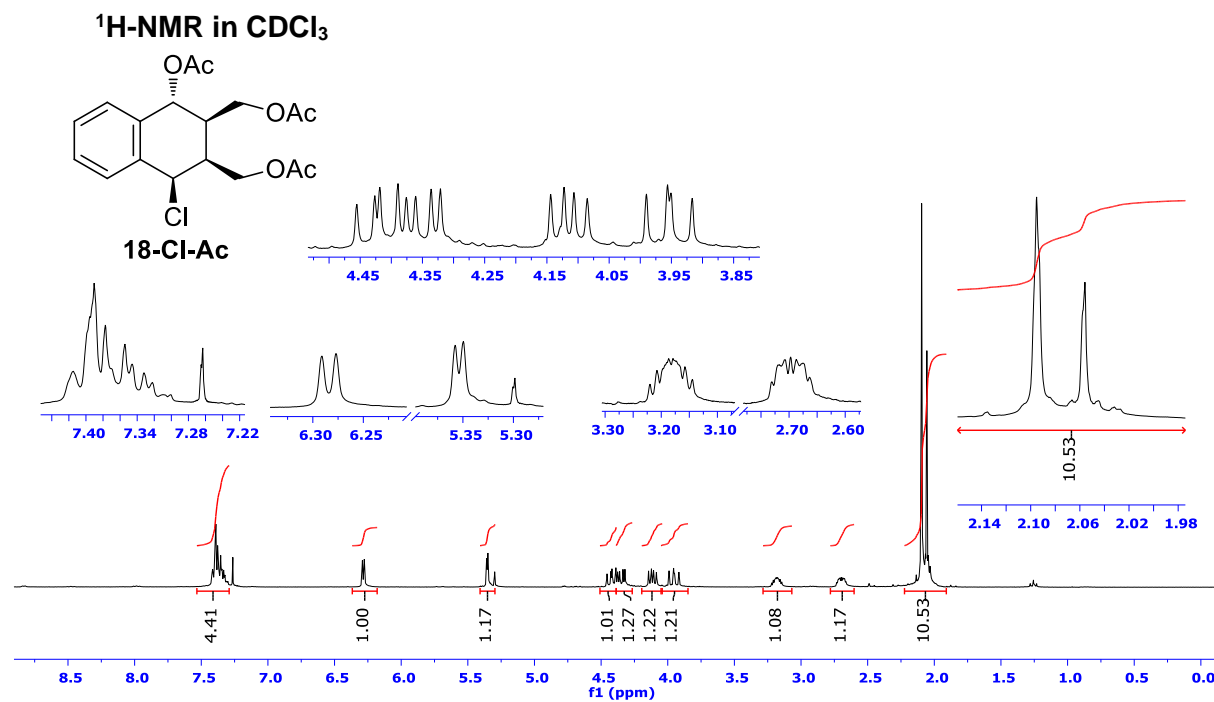
HETCOR



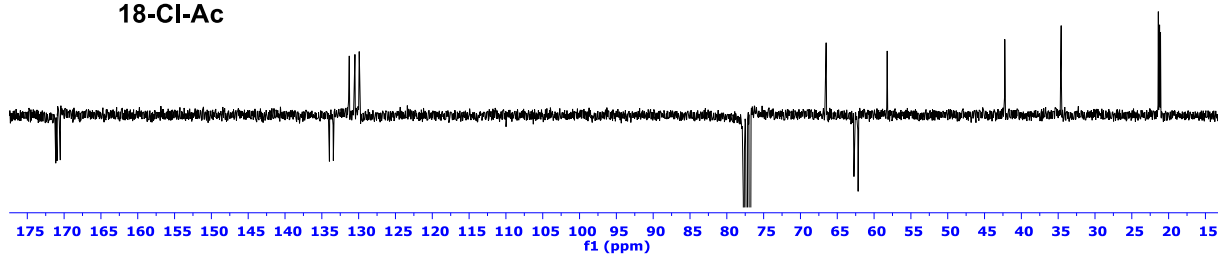
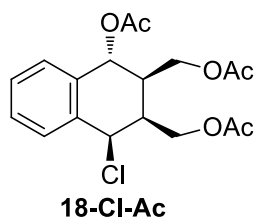
HMQC



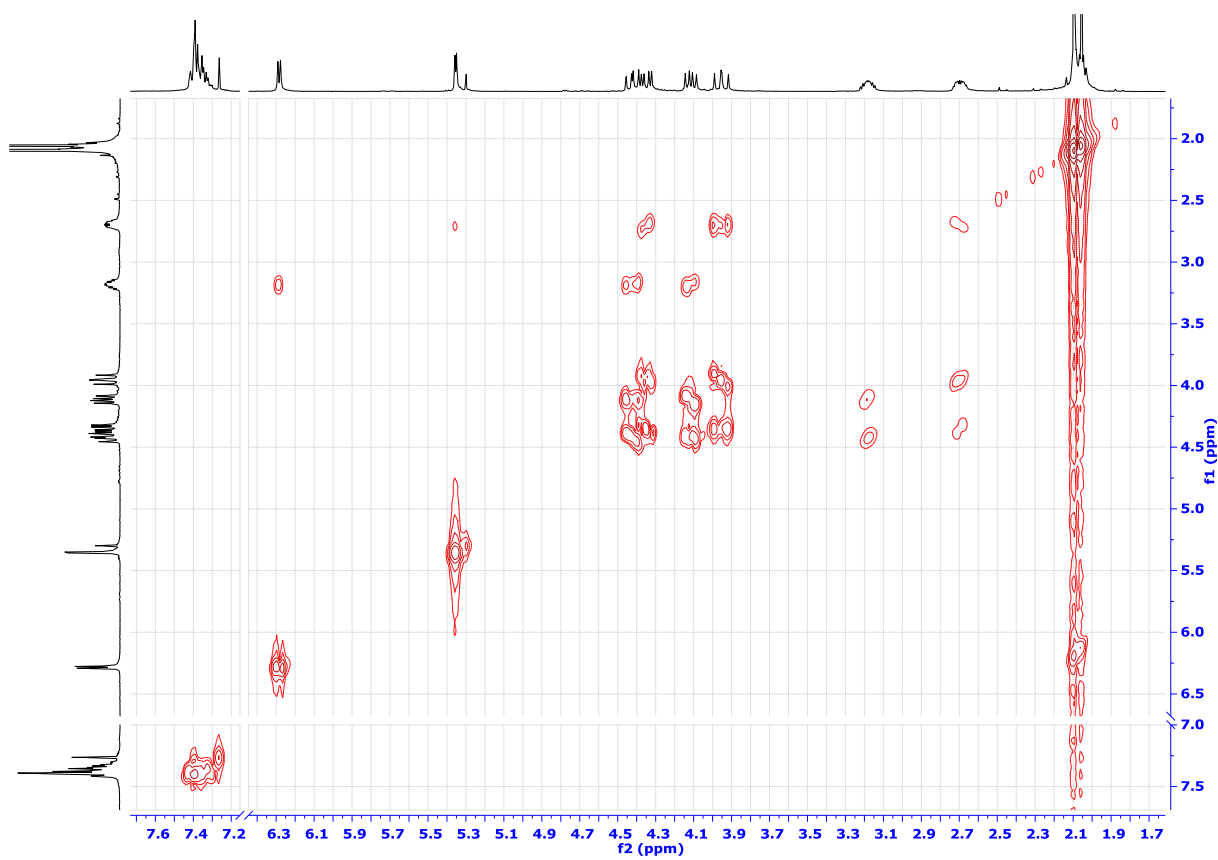
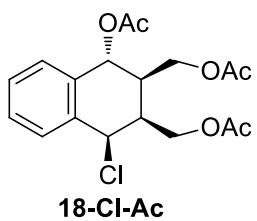
EK-C-12



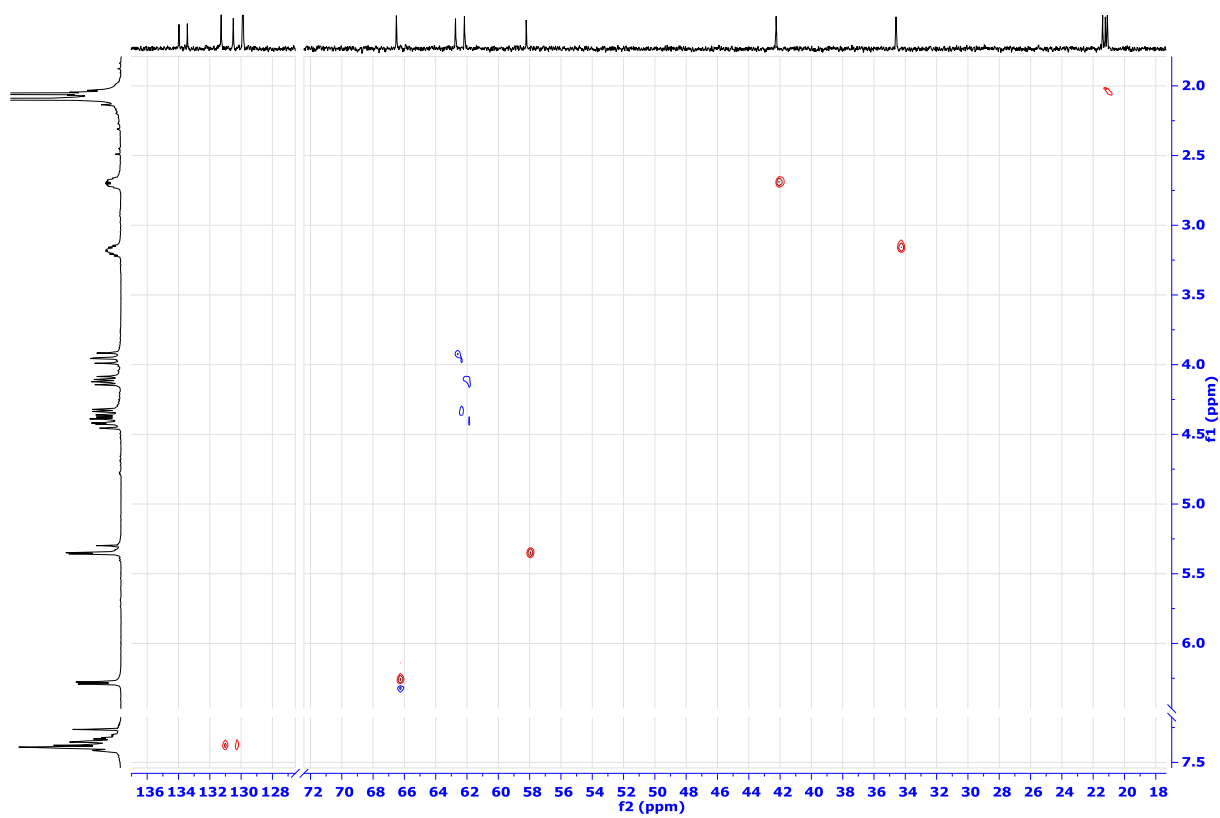
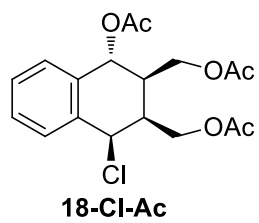
APT



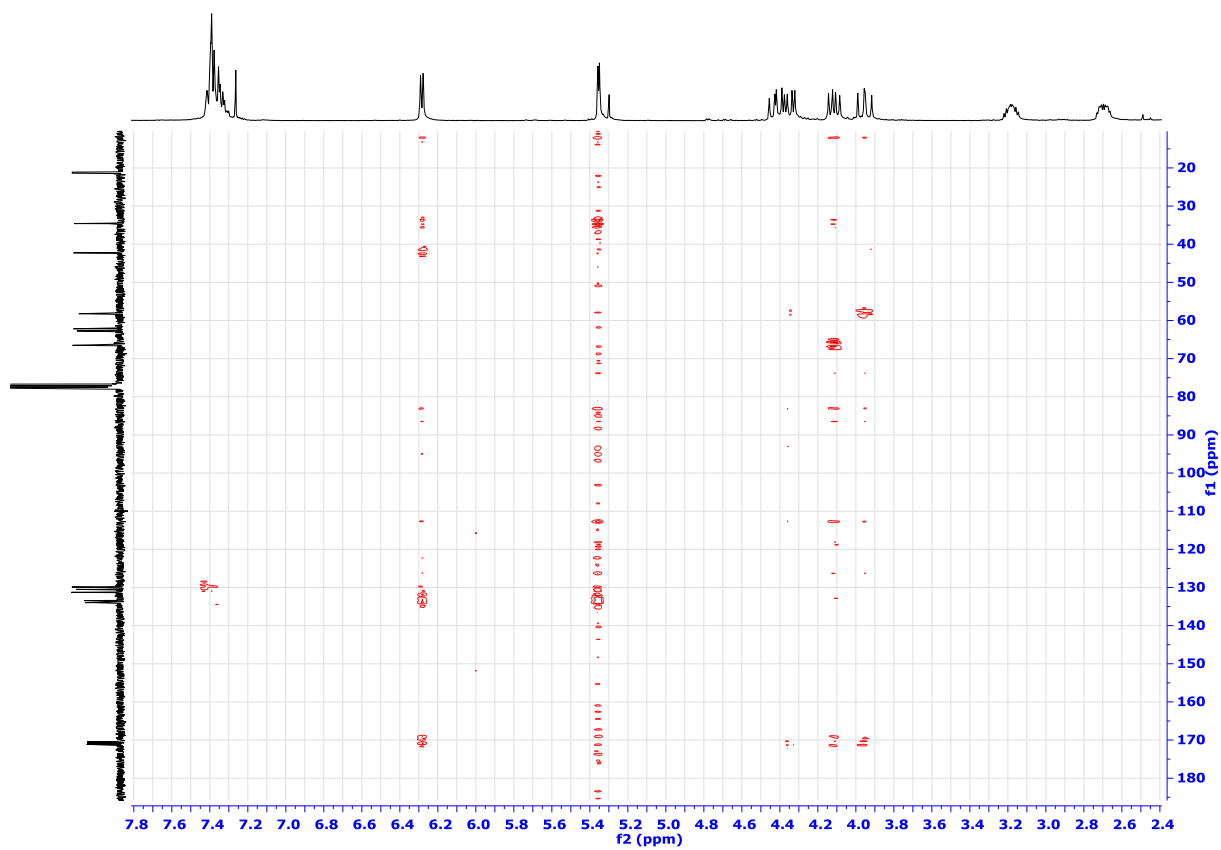
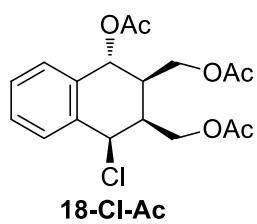
COSY



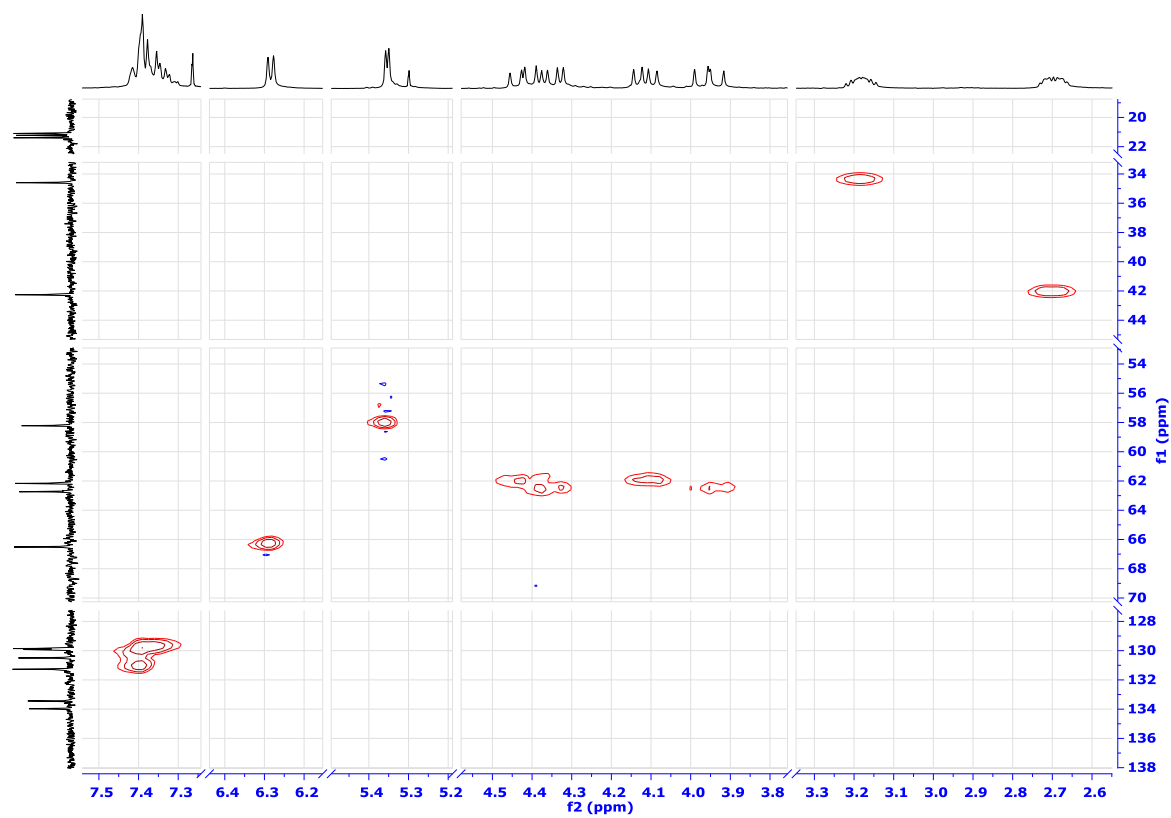
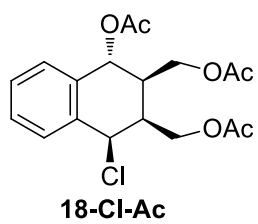
HETCOR



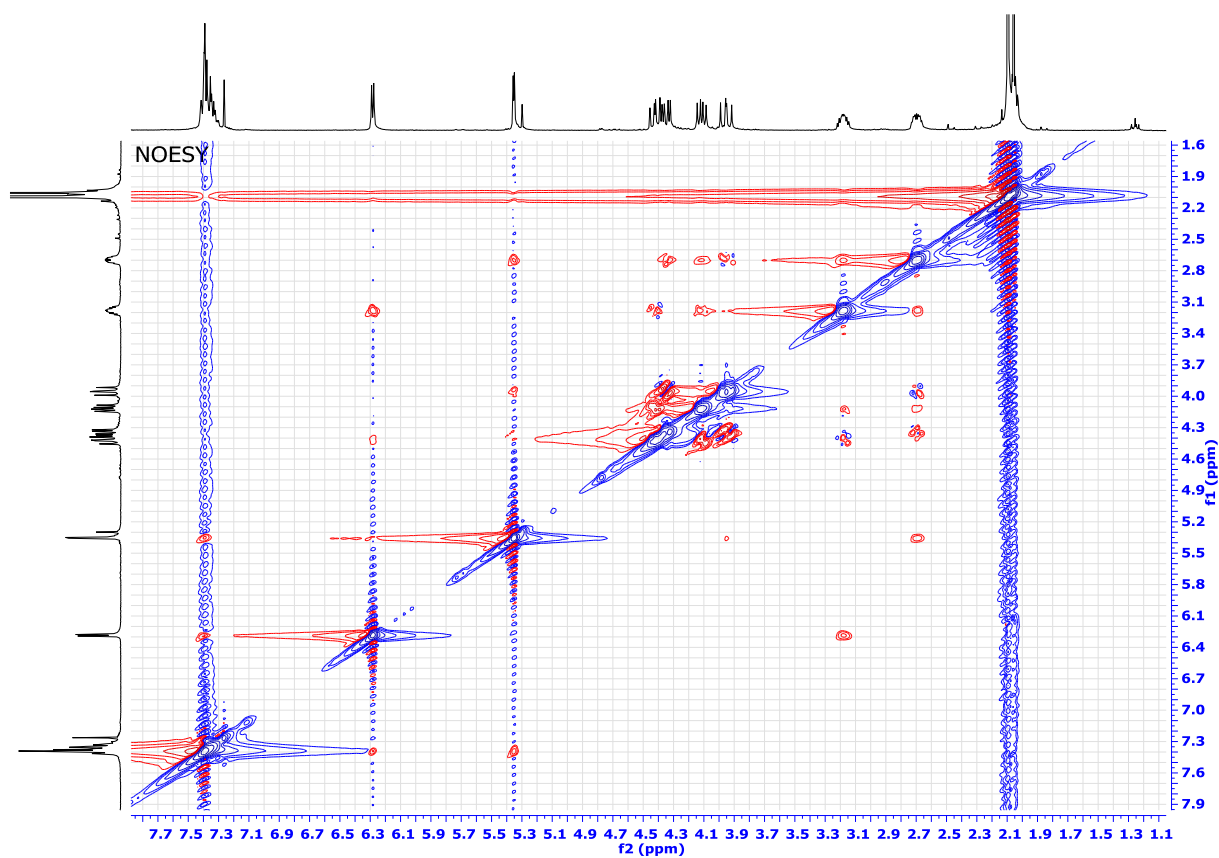
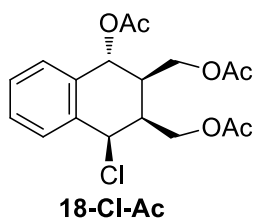
HMBC



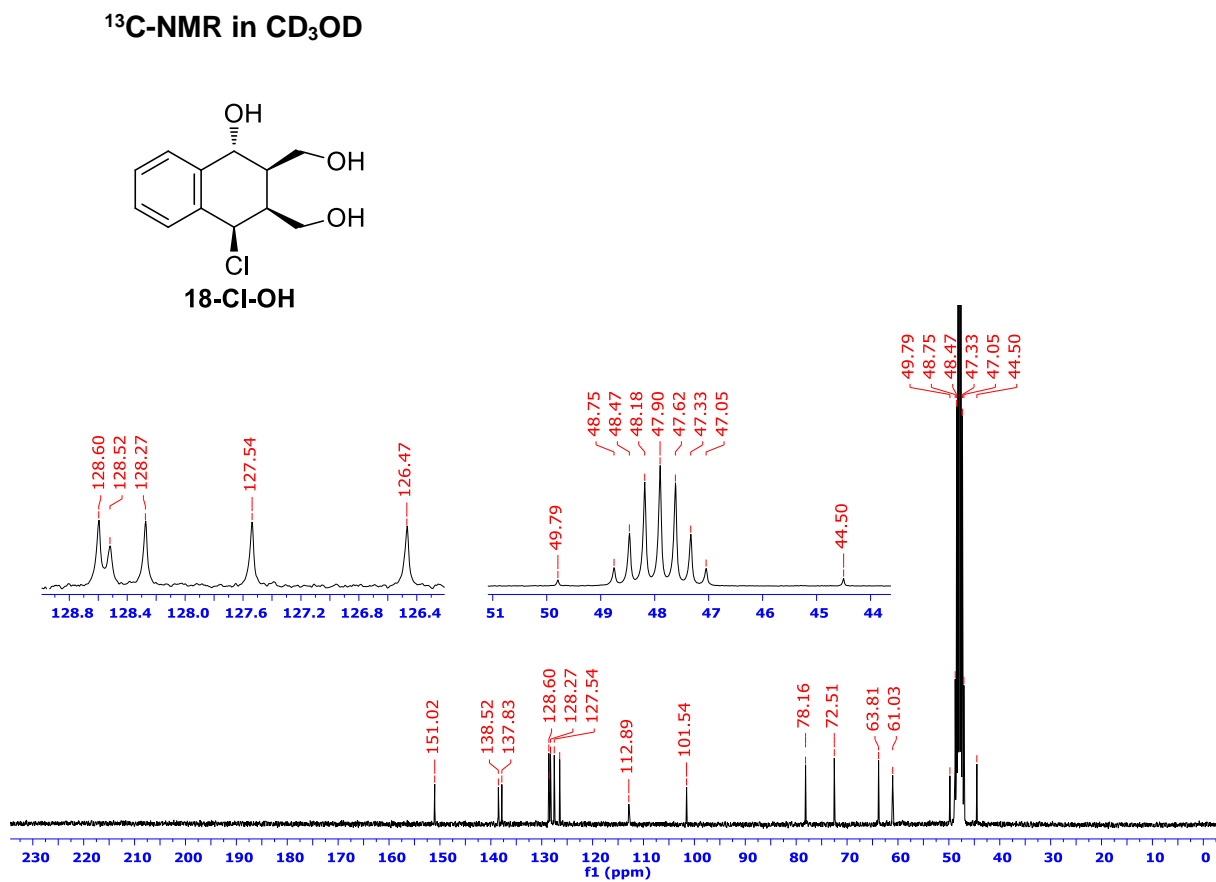
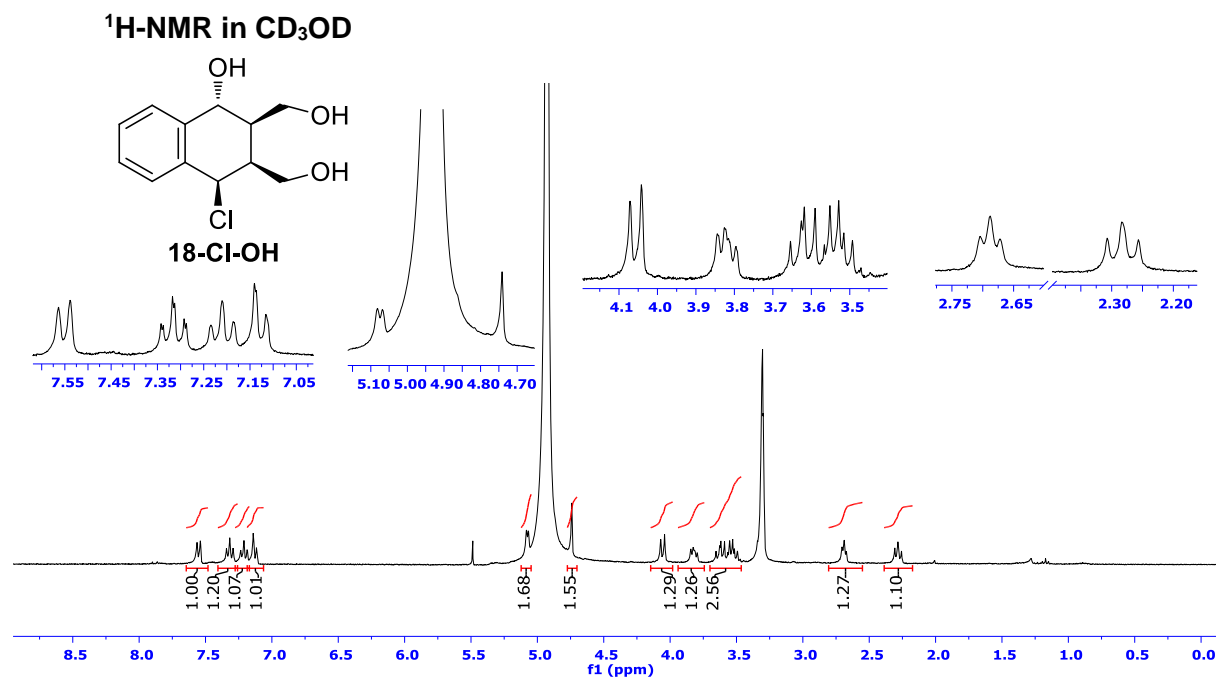
HMQC



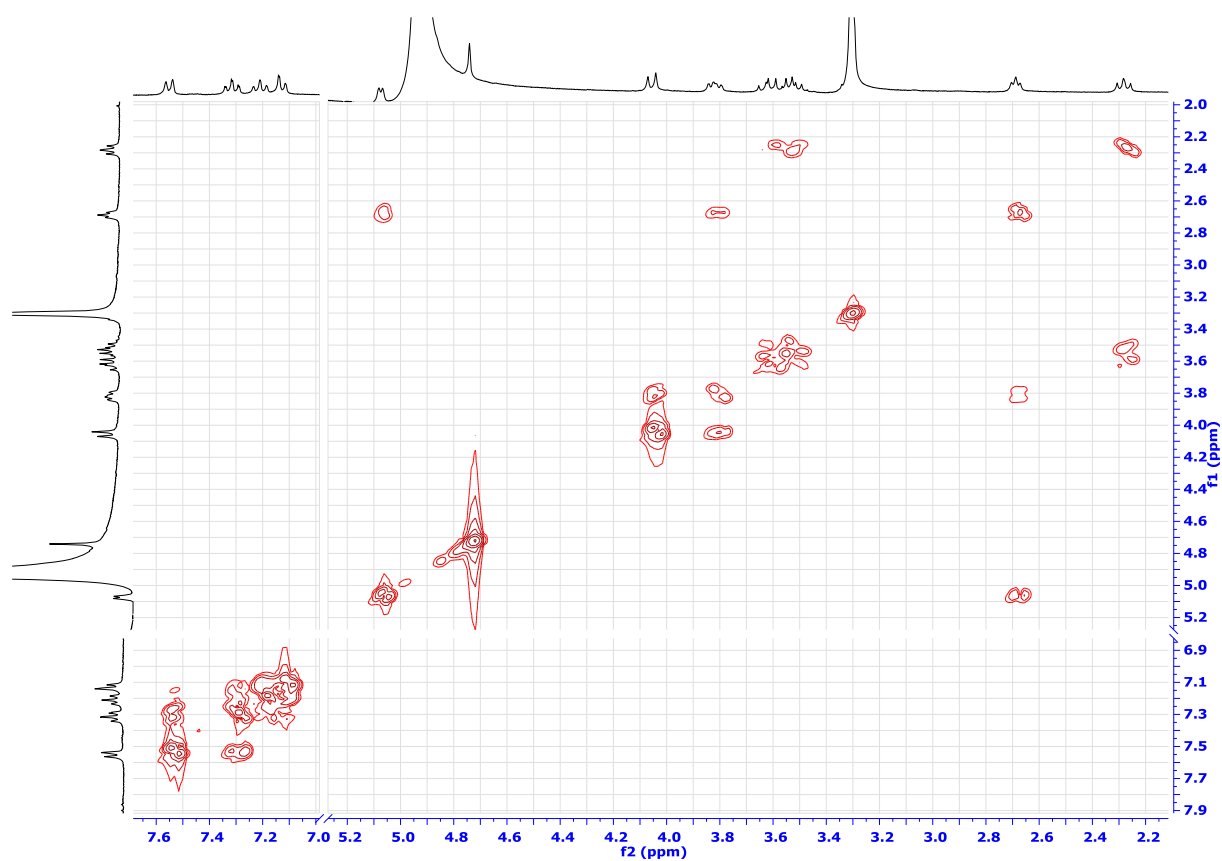
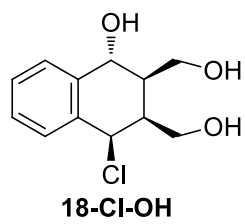
NOESY



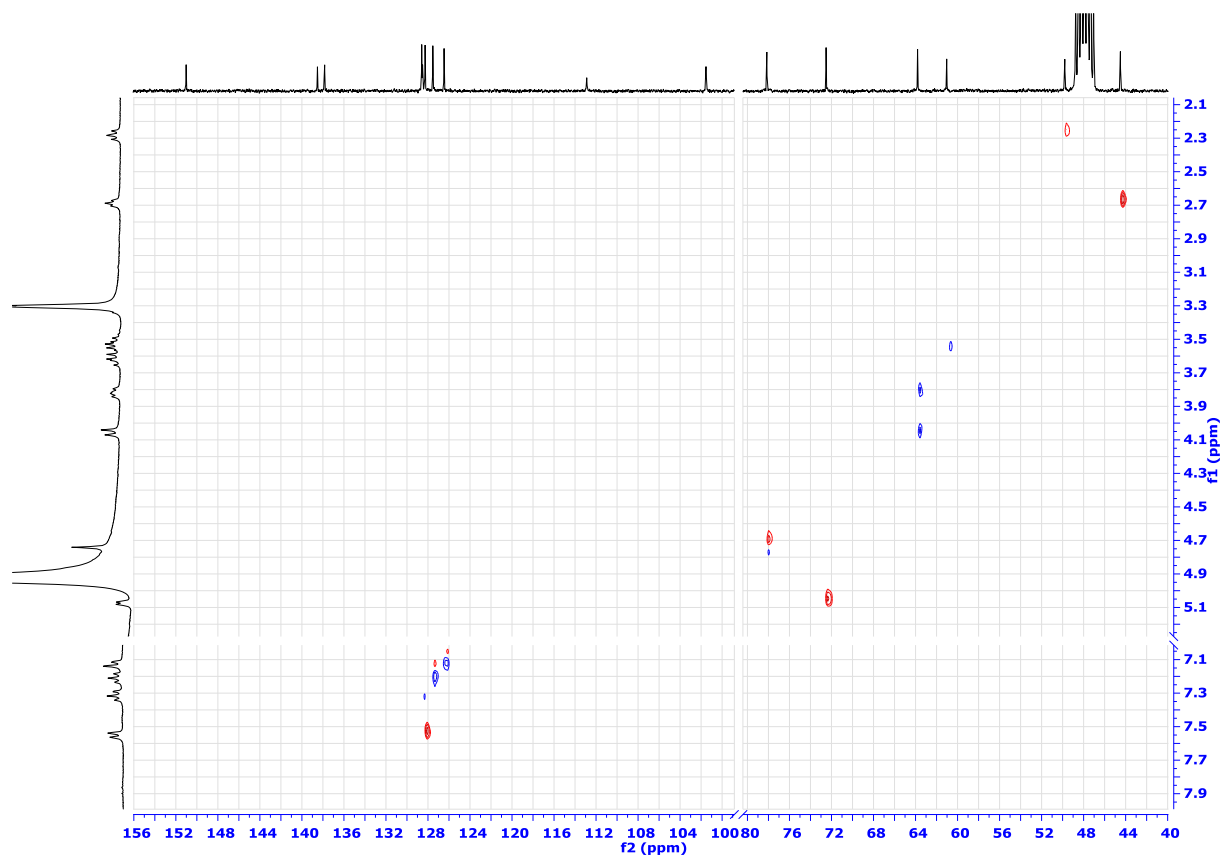
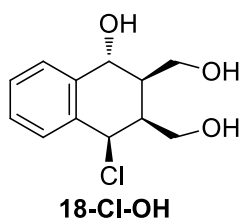
EK-C-13



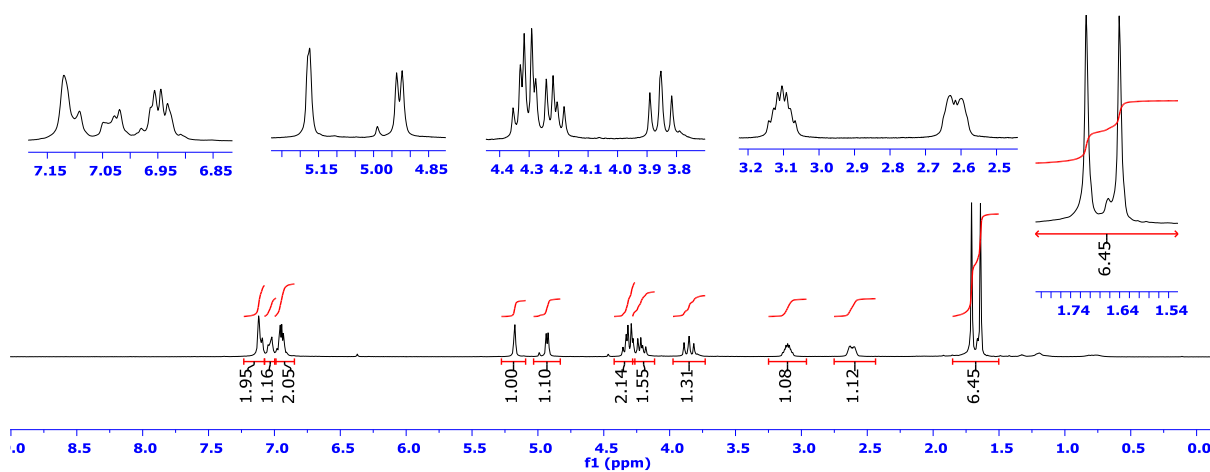
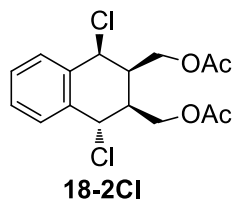
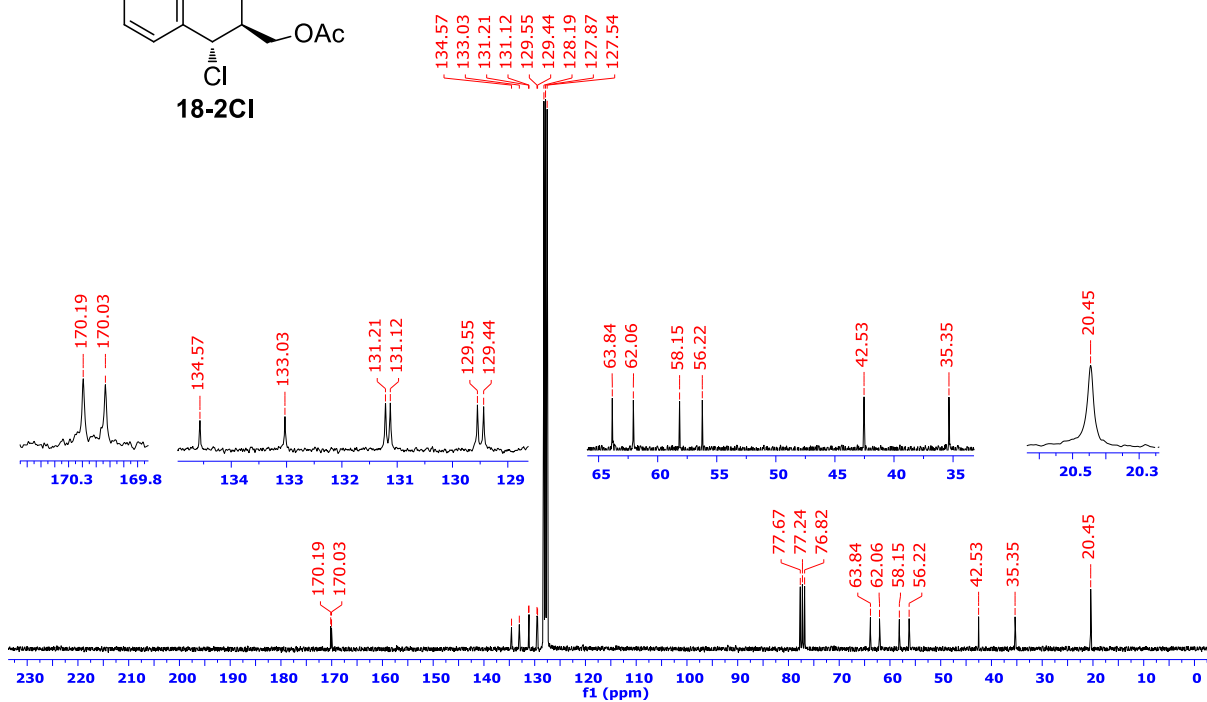
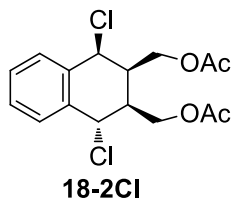
COSY



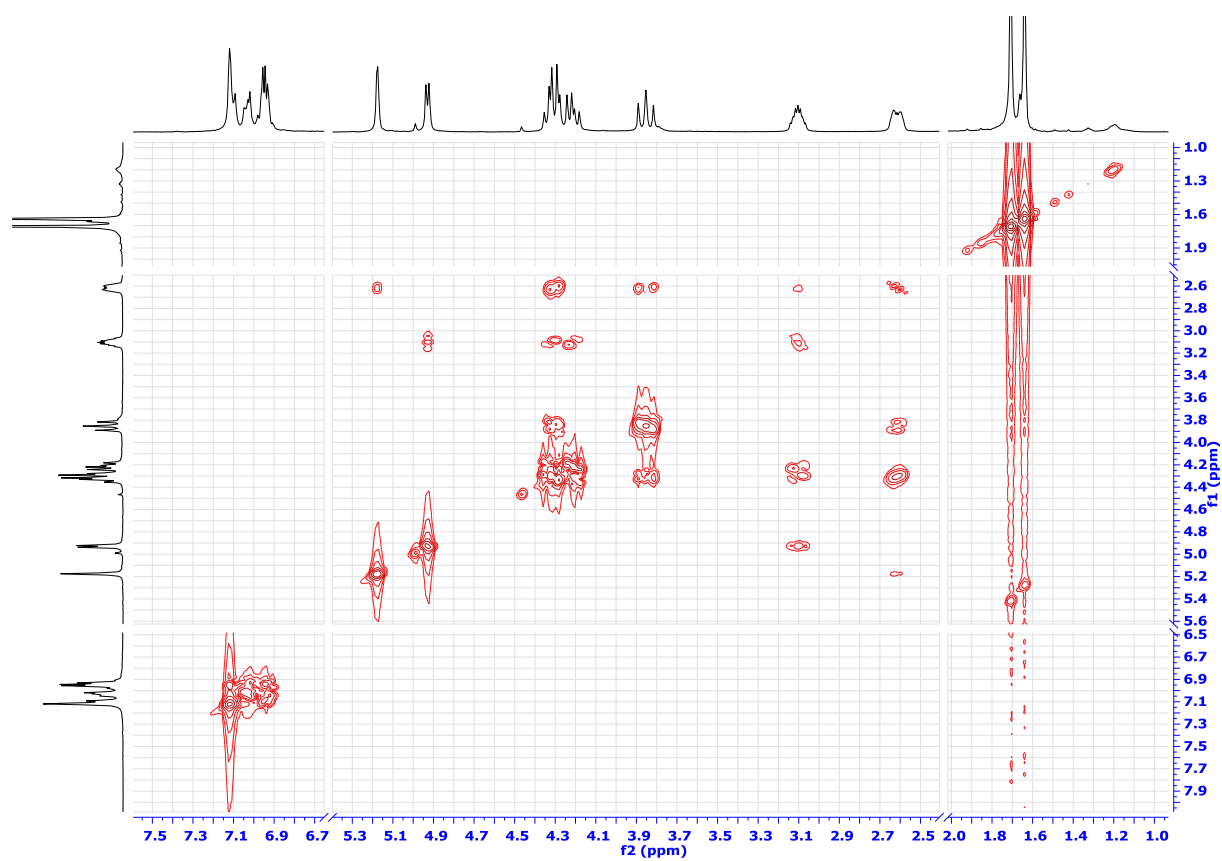
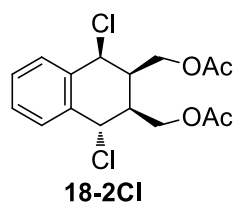
HETCOR



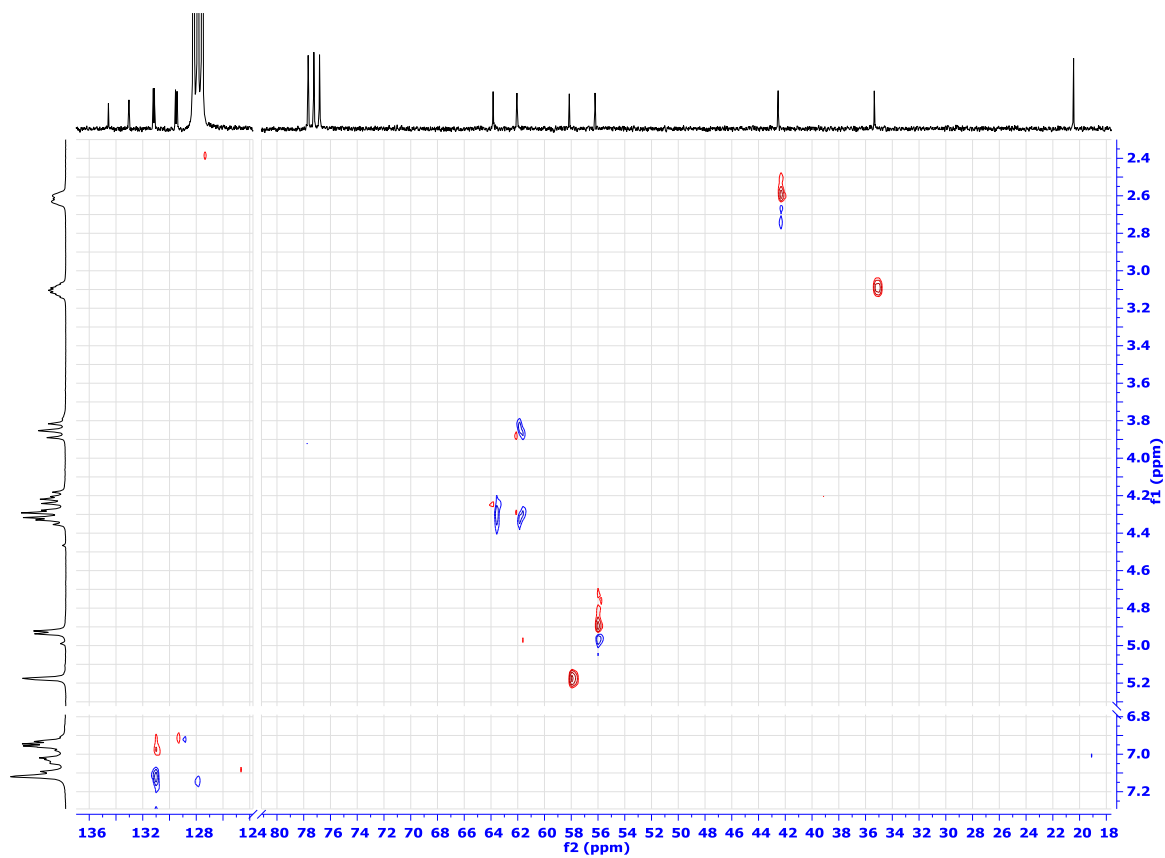
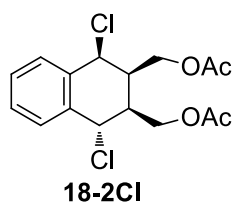
EK-C-14

¹H-NMR in C6D6/CDCl₃: 3/1¹³C-NMR in C6D6/CDCl₃: 3/1

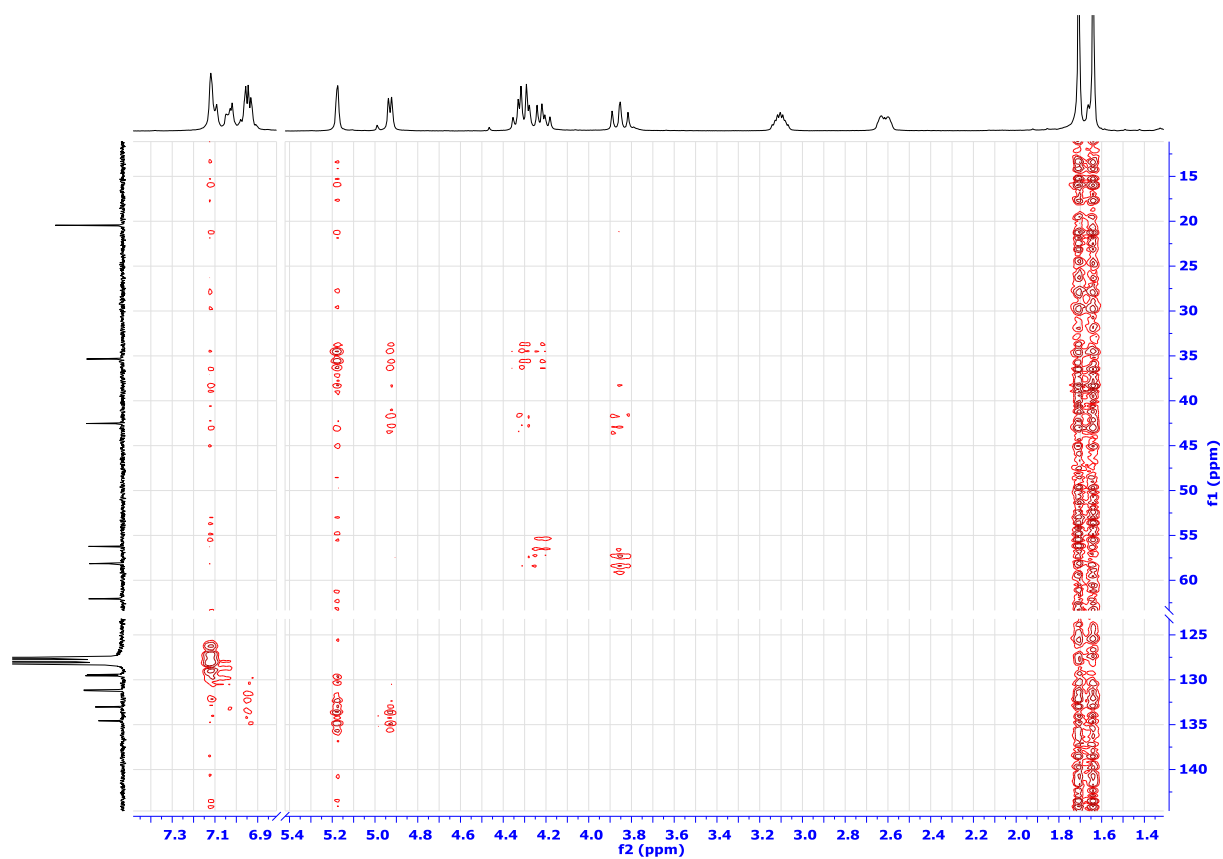
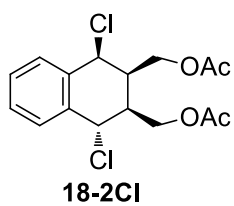
COSY



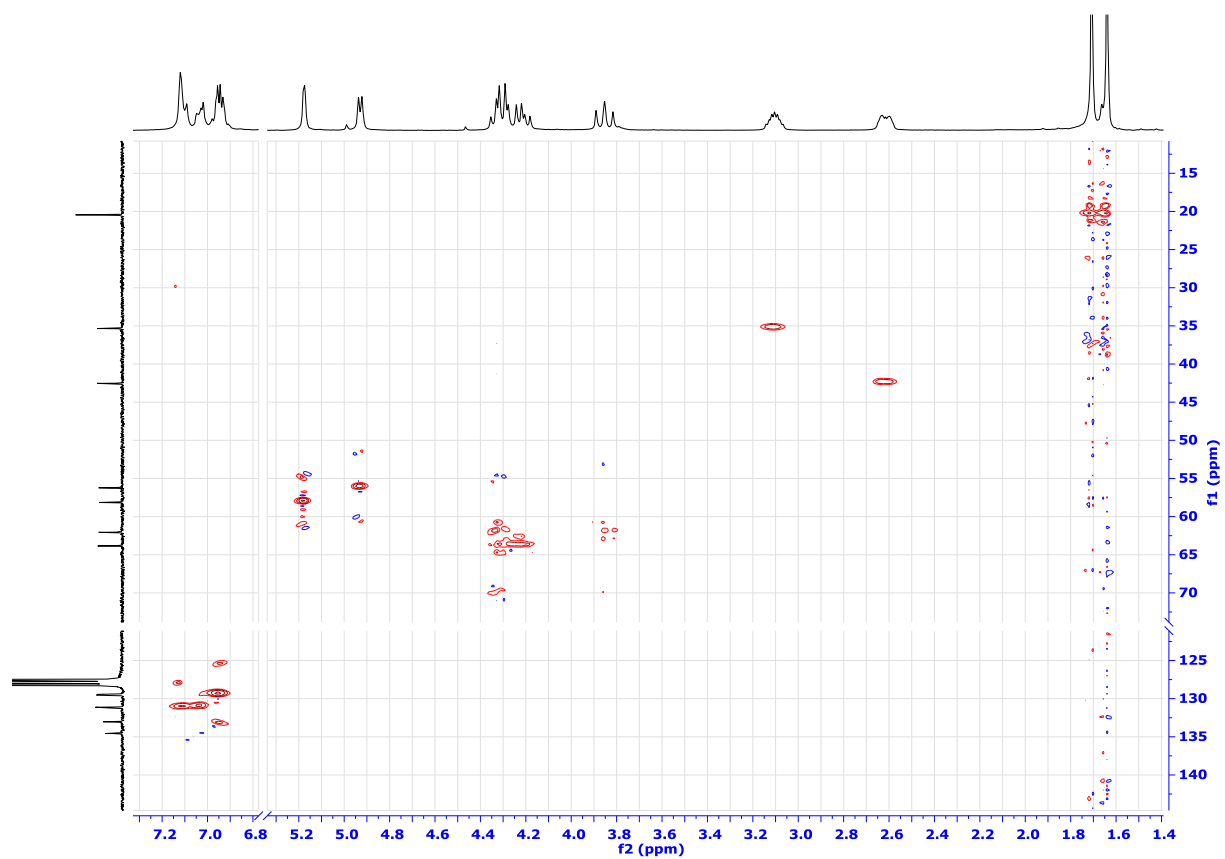
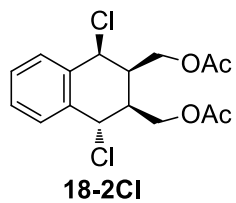
HETCOR



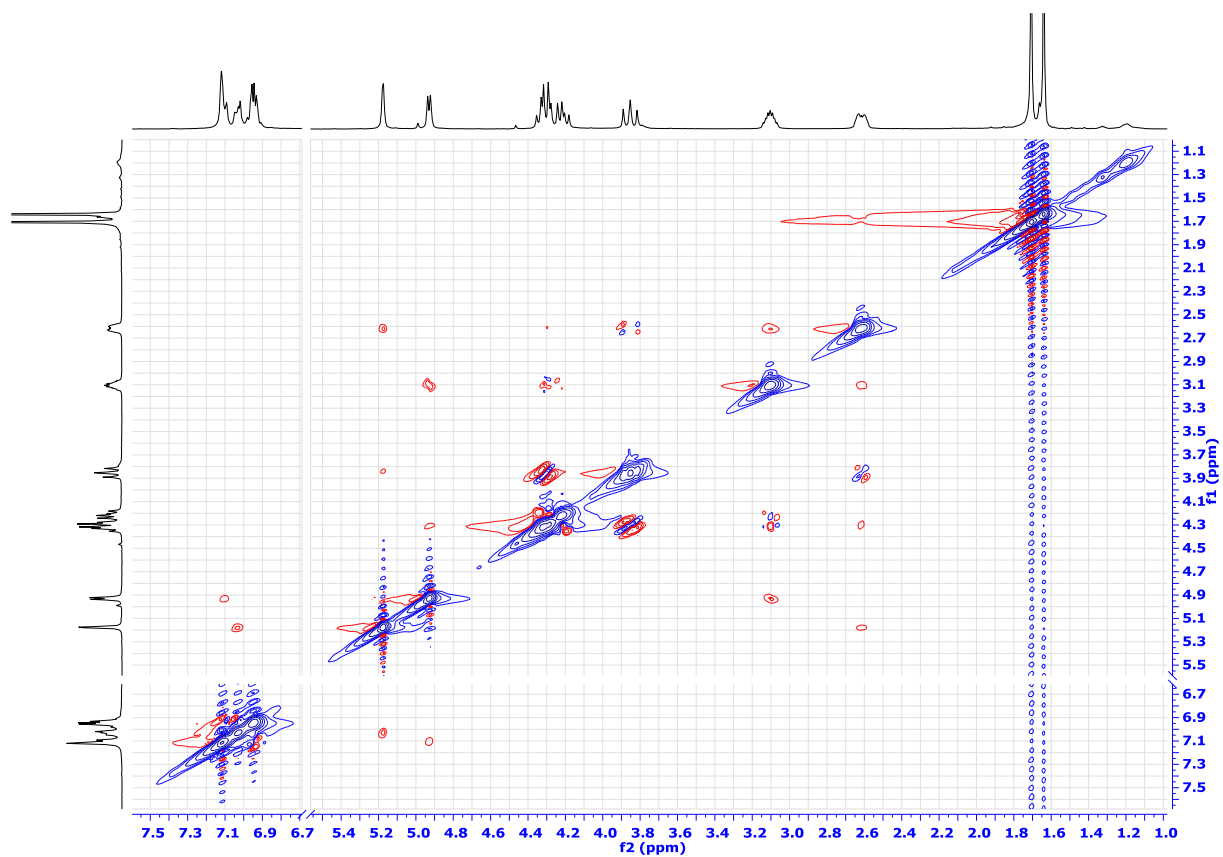
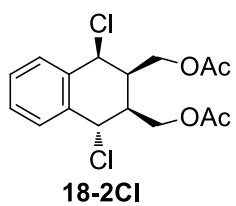
HMBC



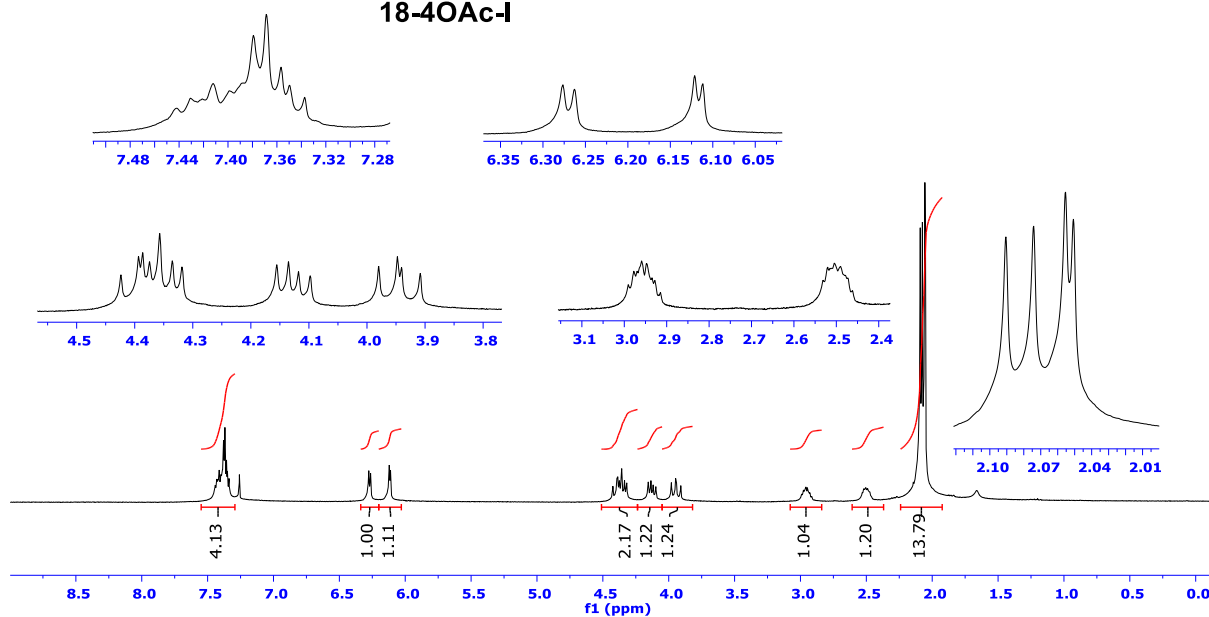
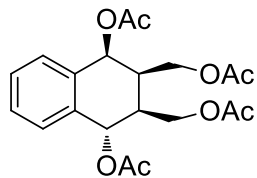
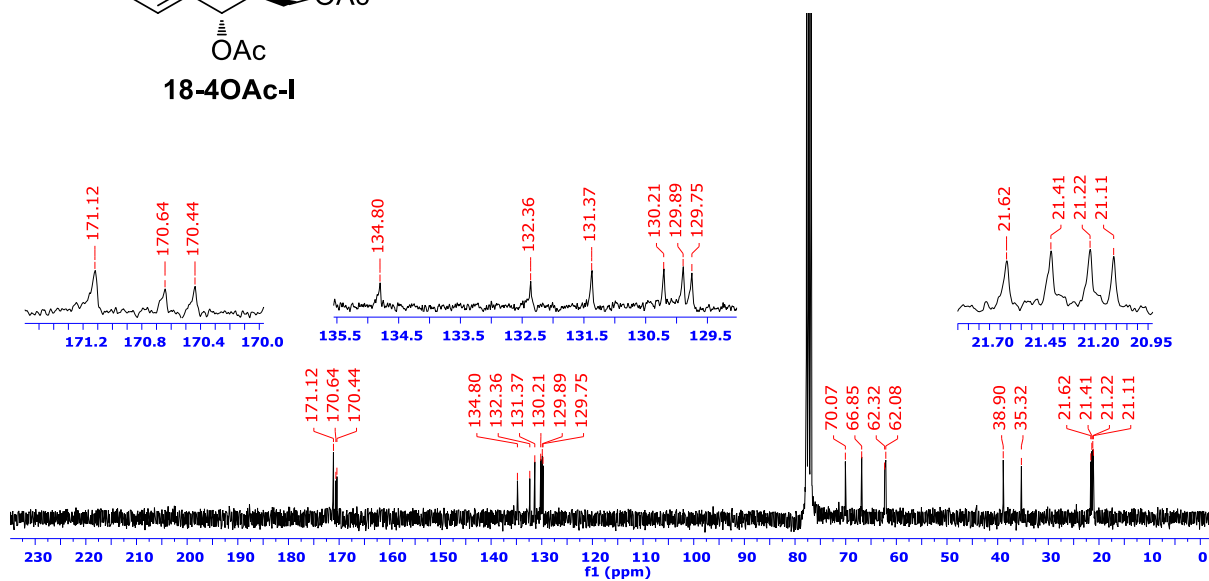
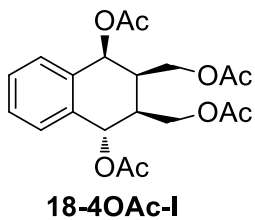
HMQC



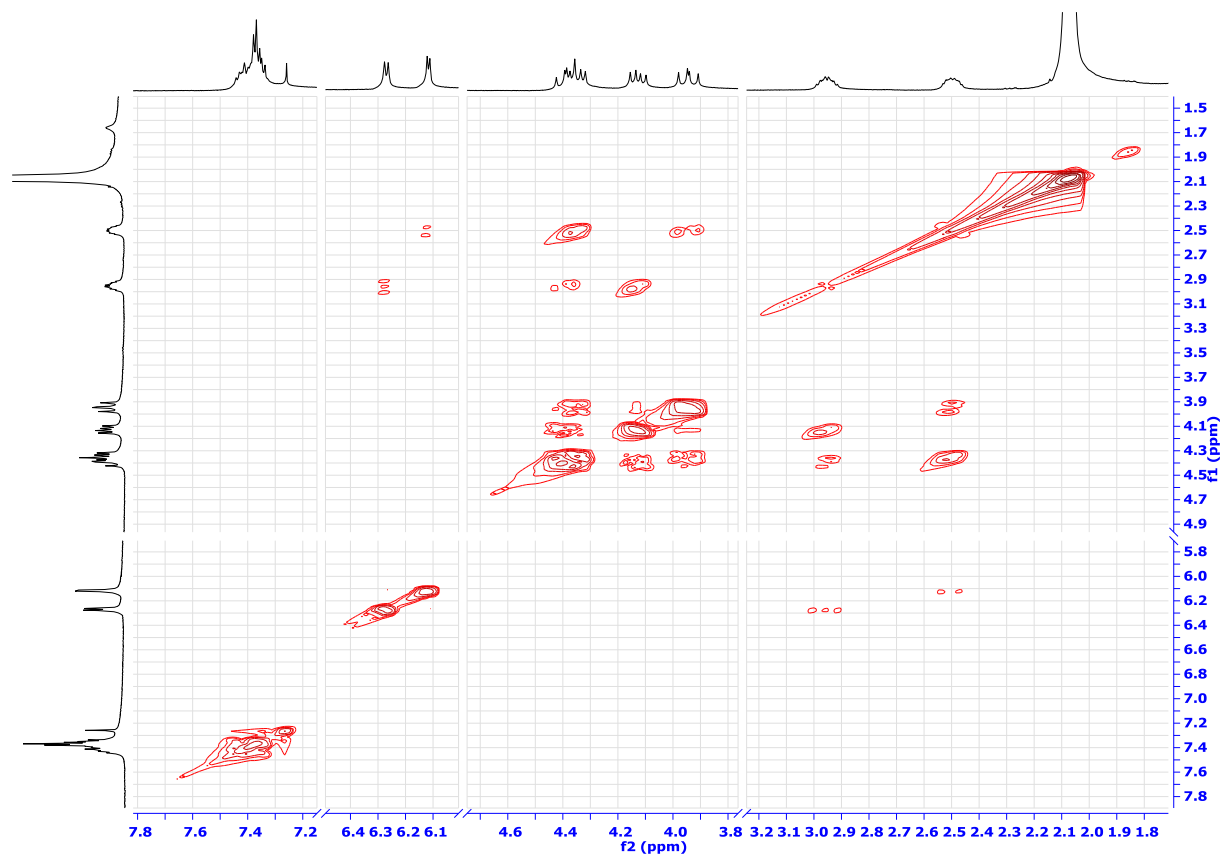
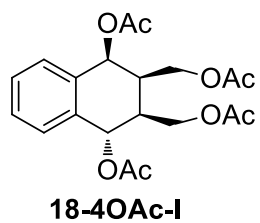
NOESY



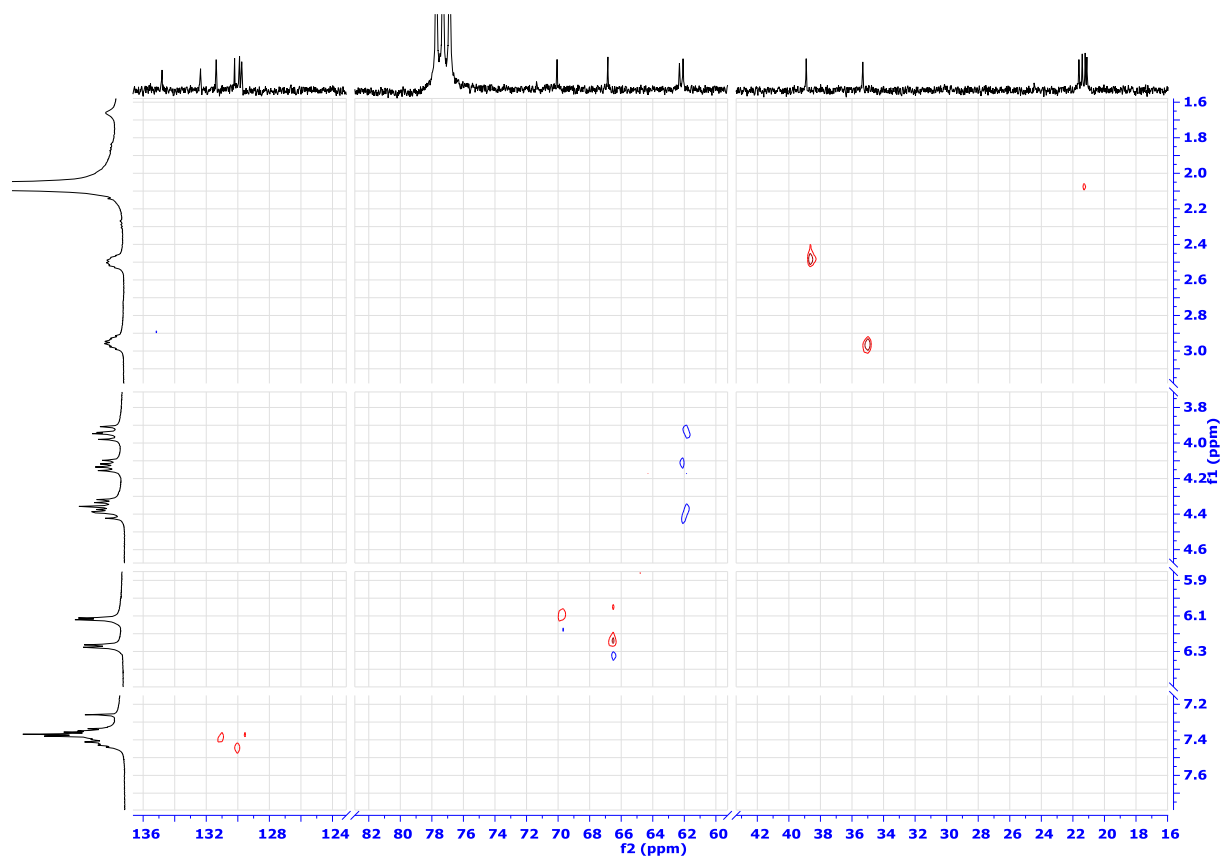
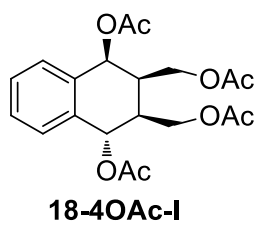
EK-C-15

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3  $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

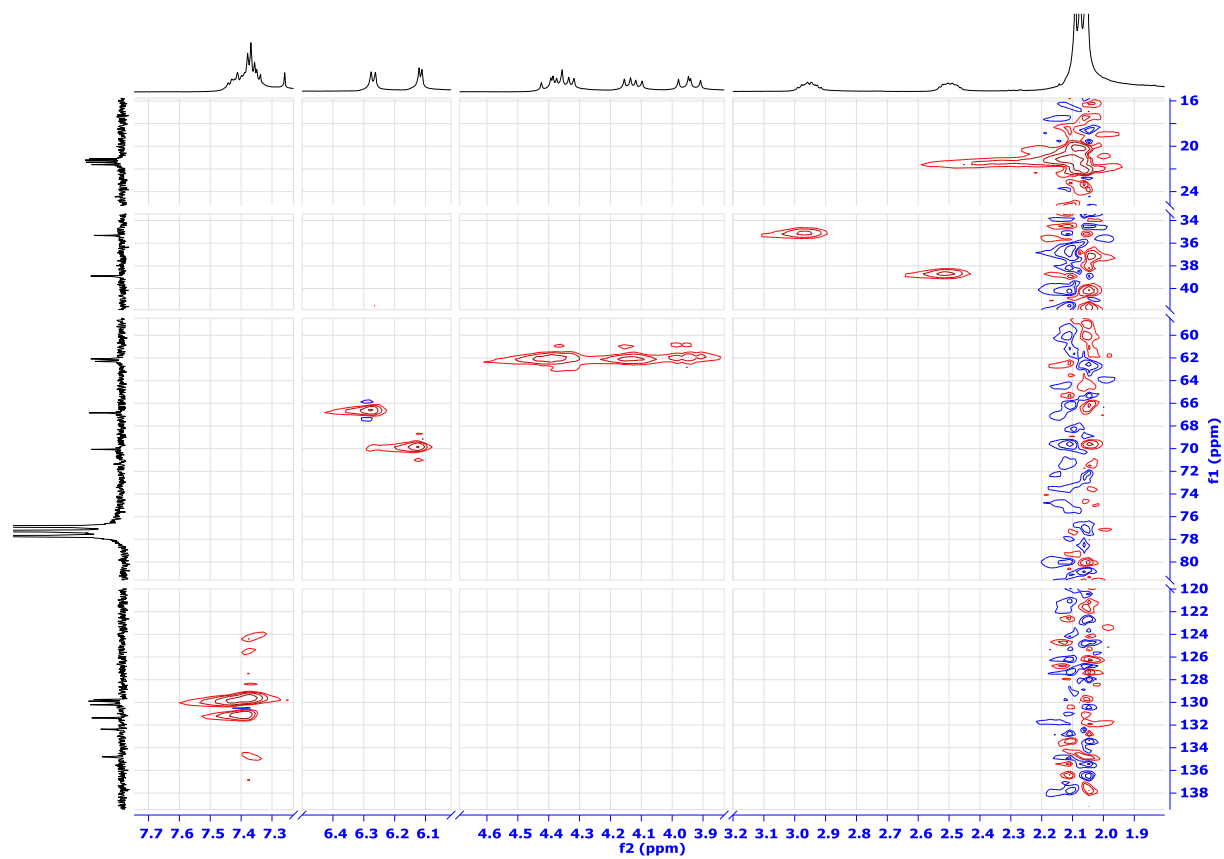
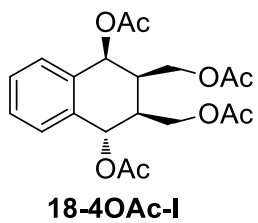
COSY



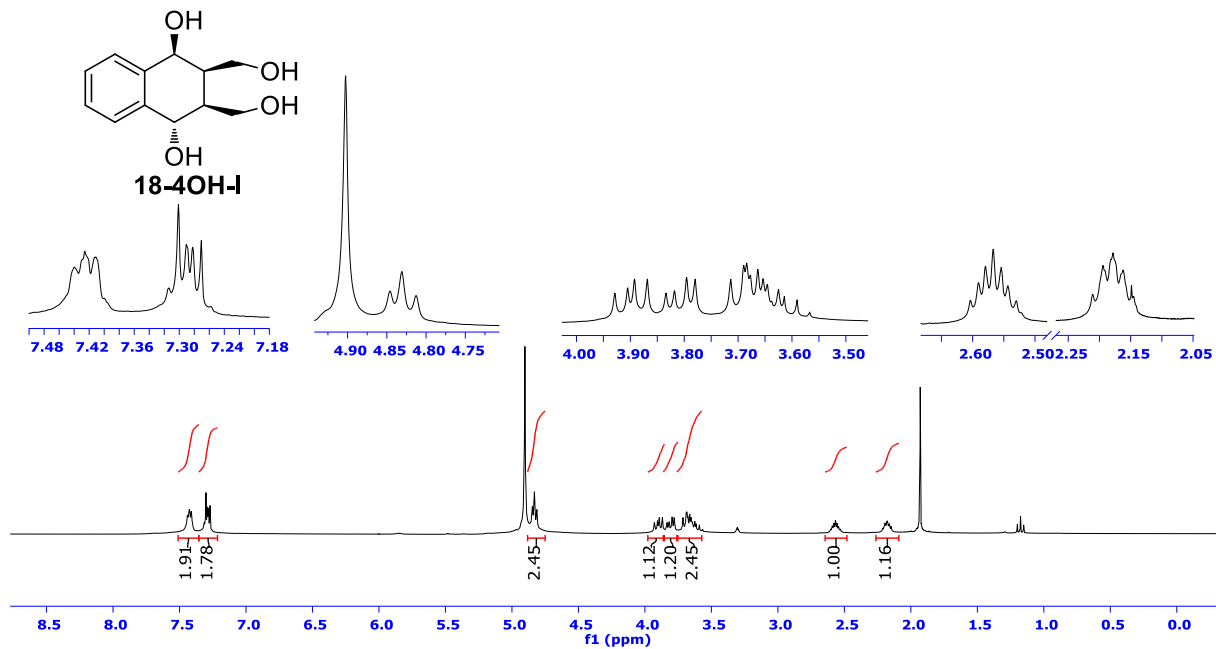
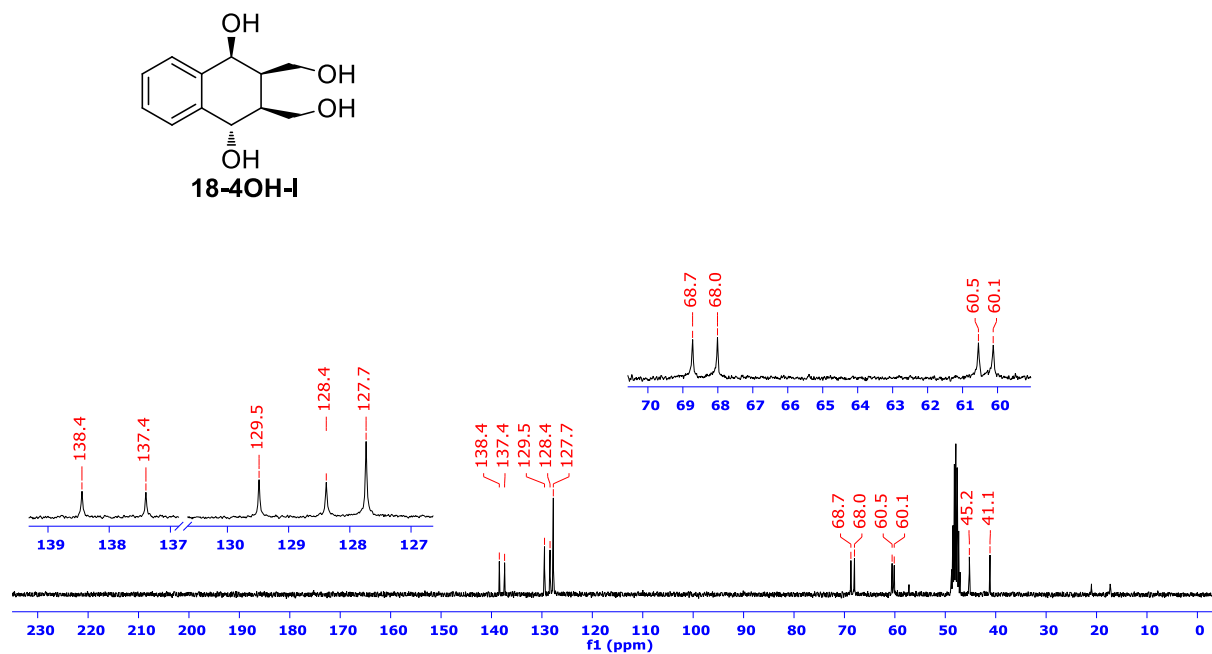
HETCOR



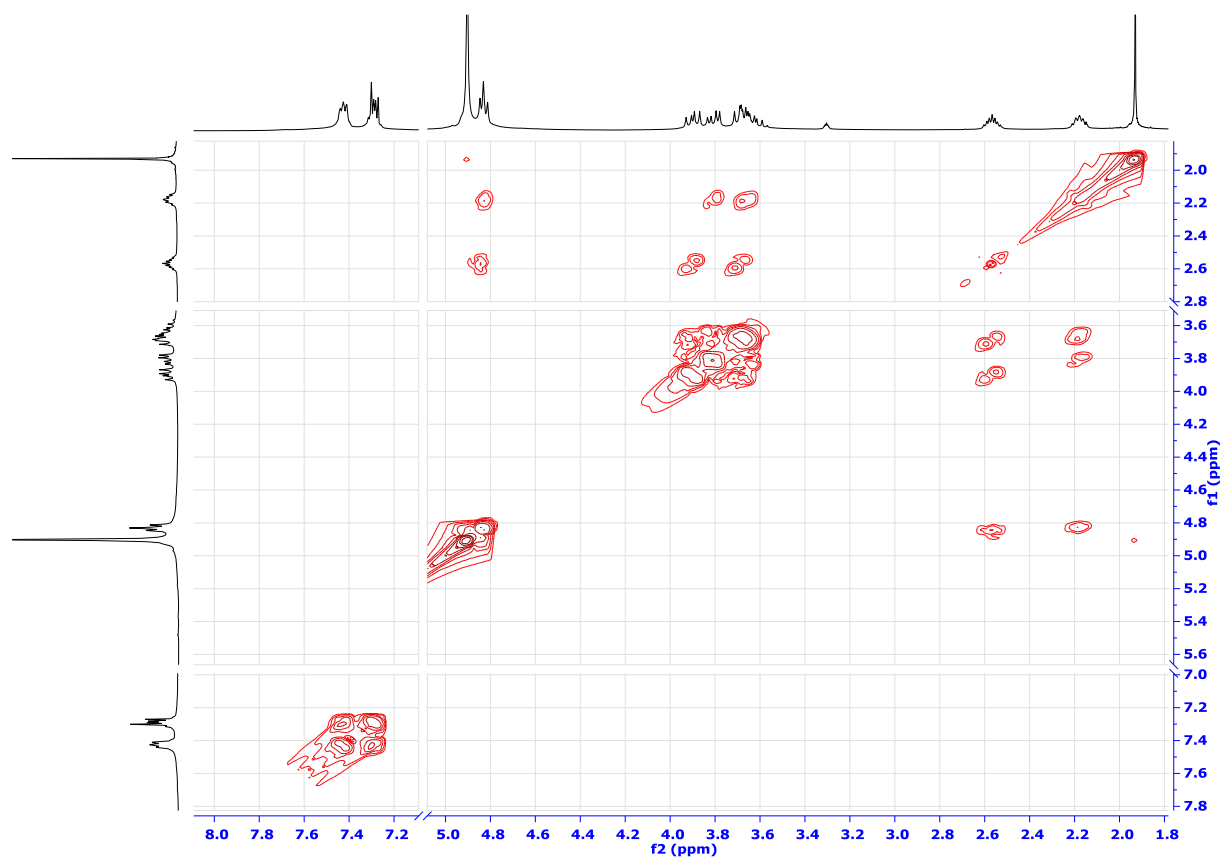
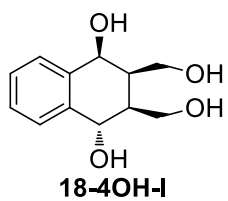
HMQC



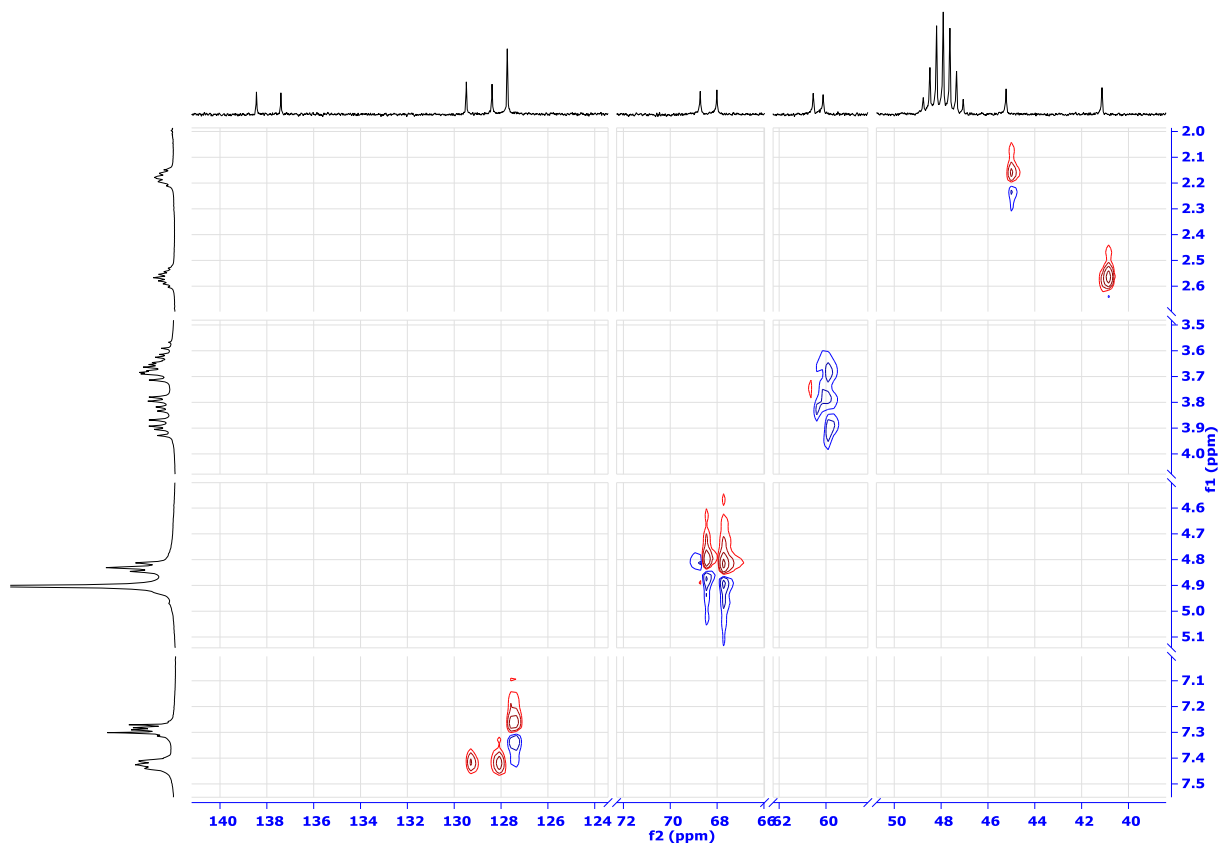
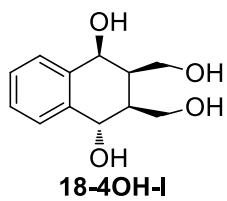
EK-C-16

¹H-NMR in CD₃OD¹³C-NMR in CD₃OD

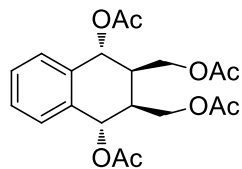
COSY



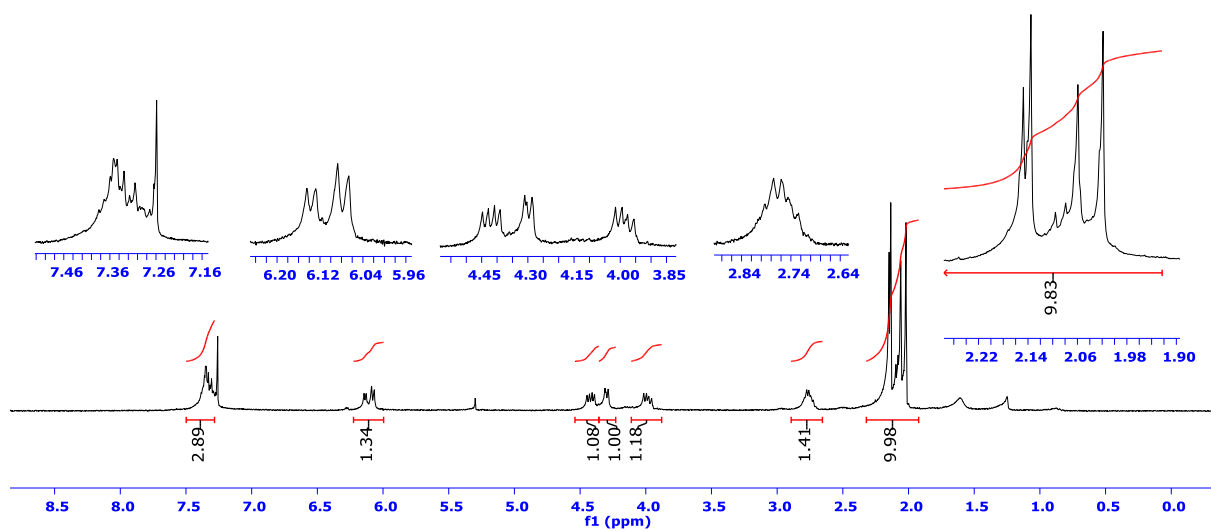
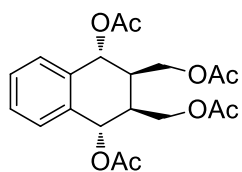
HETCOR



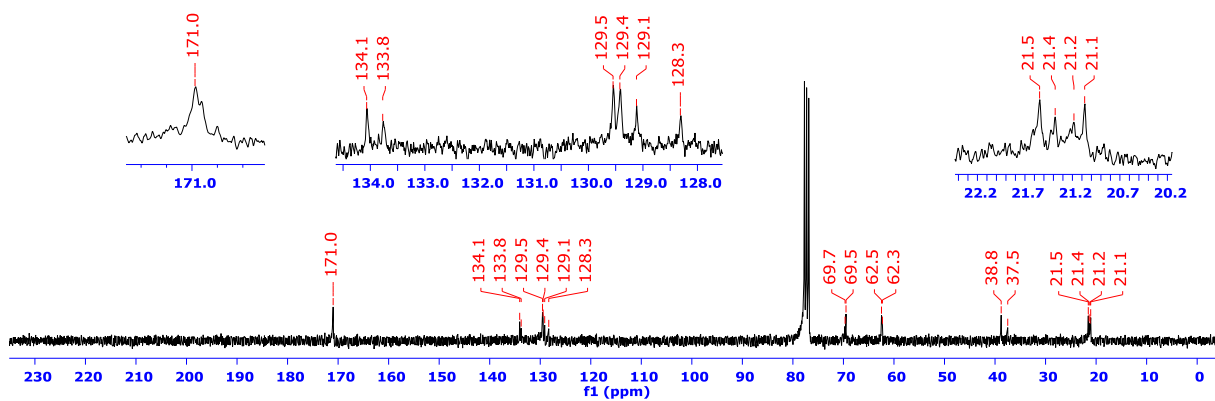
EK-C-17

 $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 

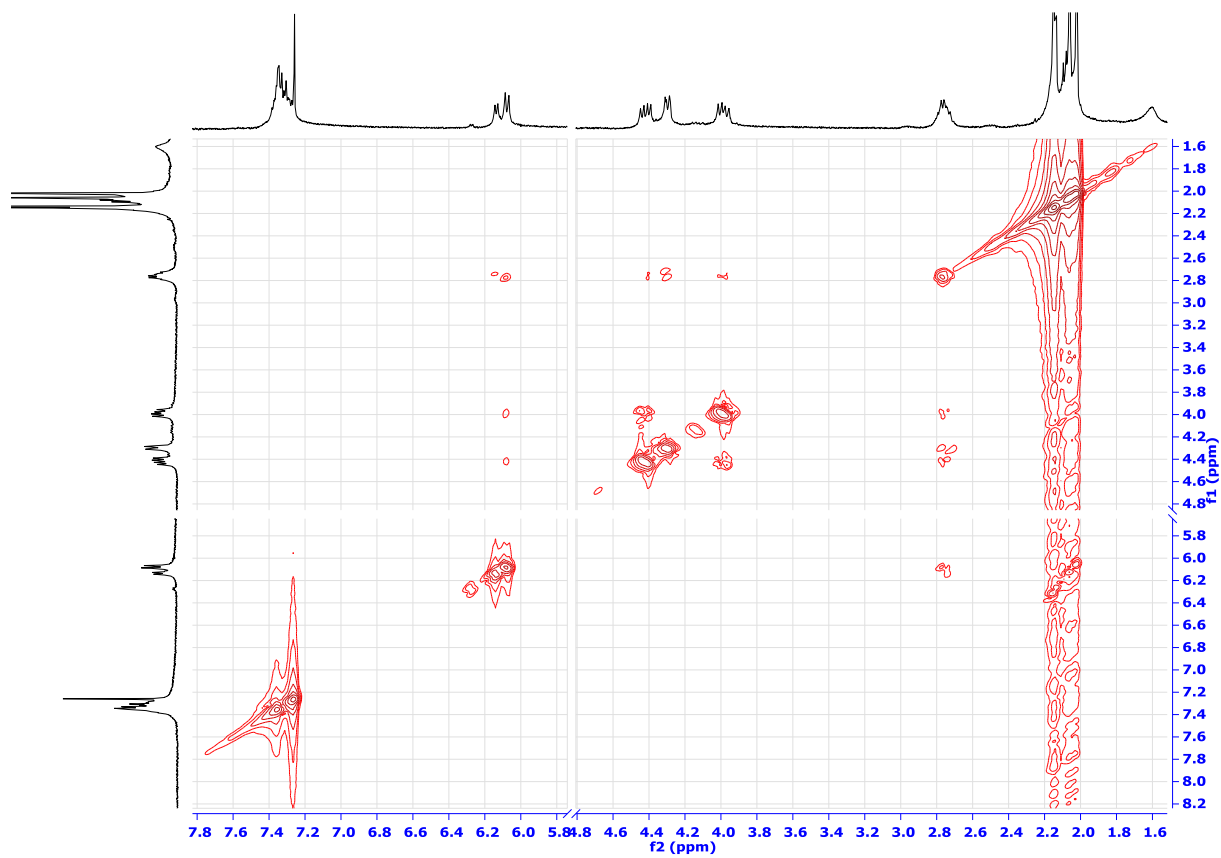
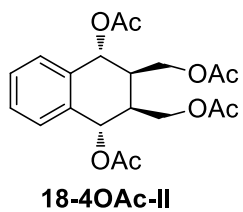
18-4OAc-II

 $^{13}\text{C-NMR}$ in CDCl_3 

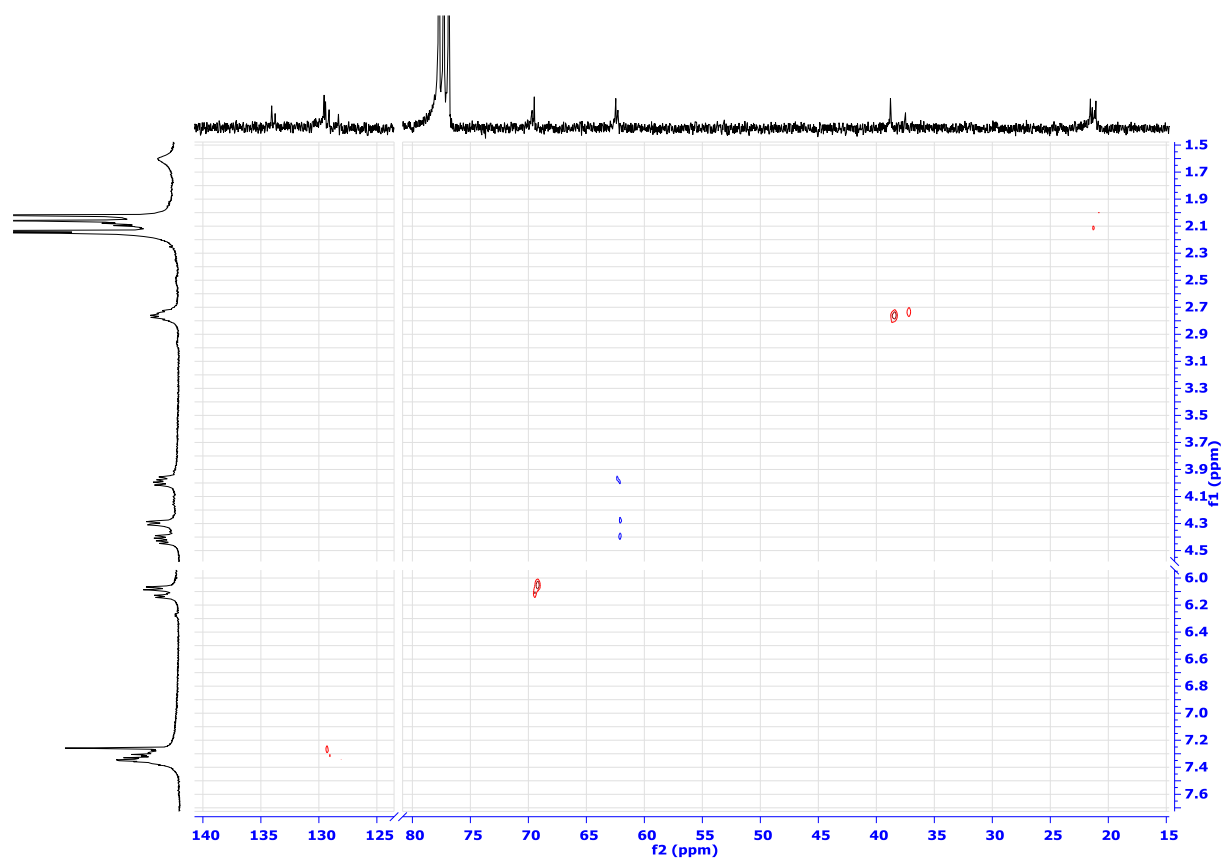
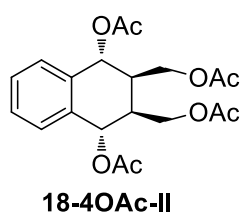
18-4OAc-II



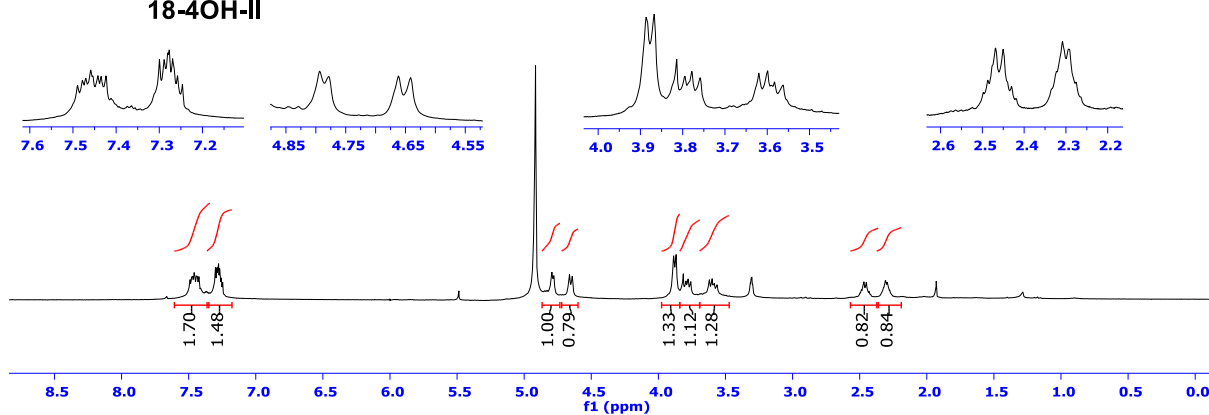
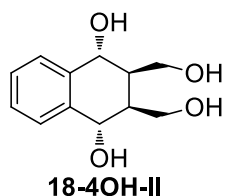
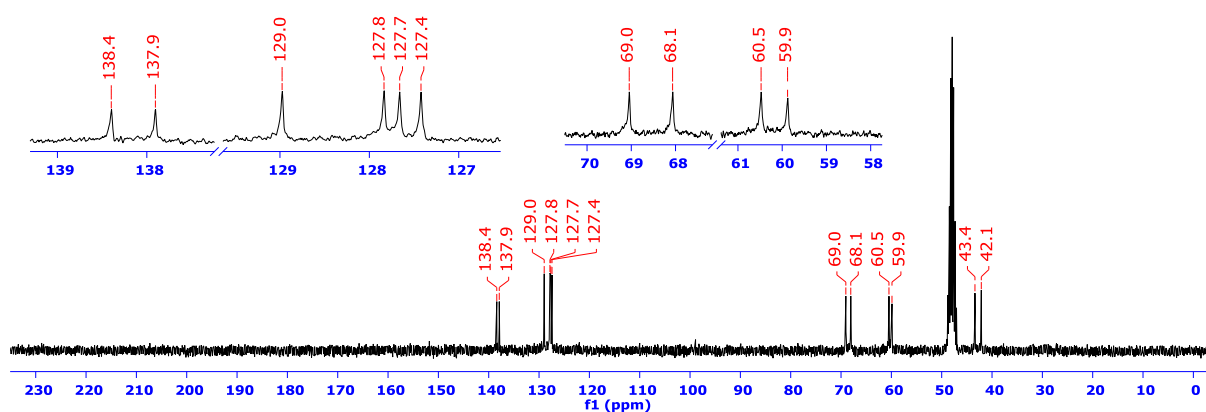
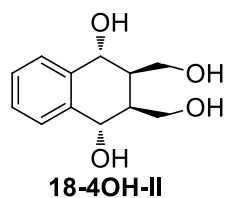
COSY



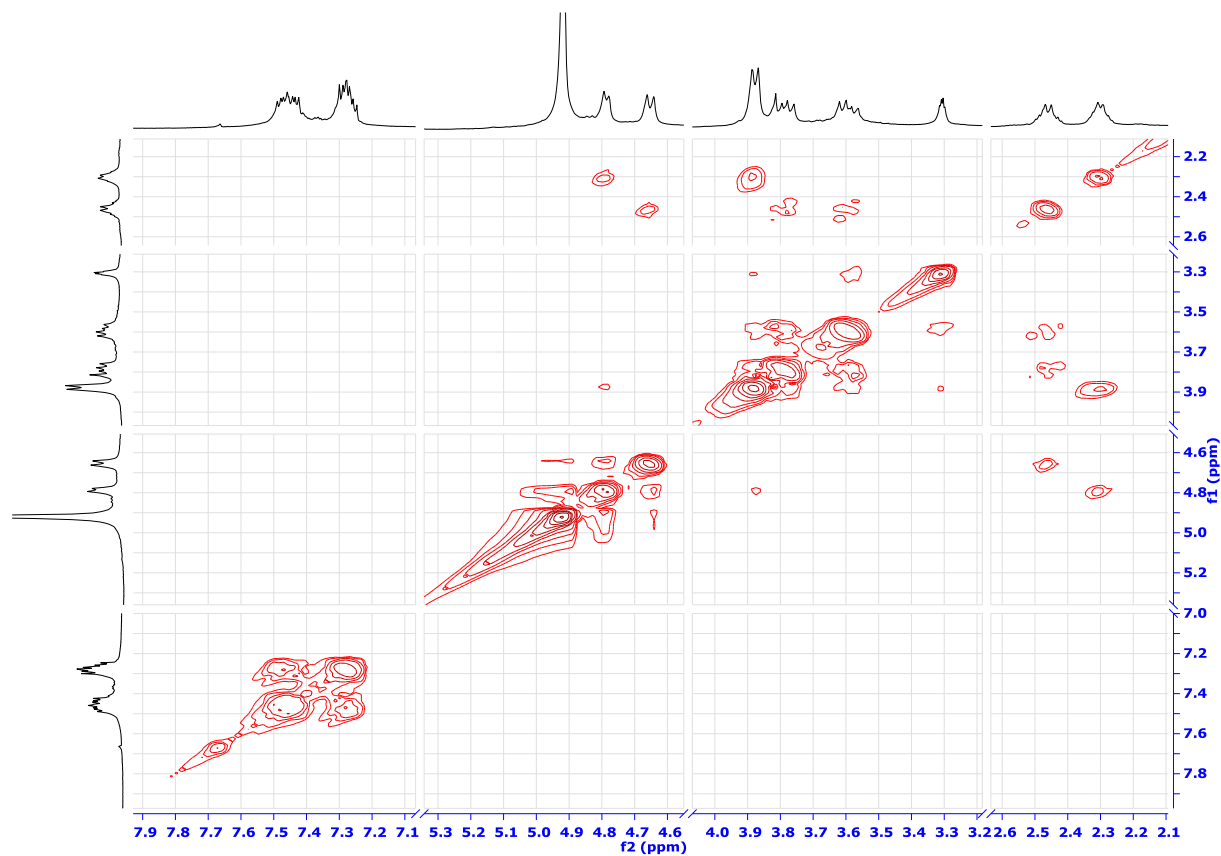
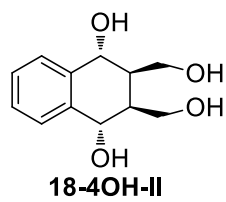
HETCOR



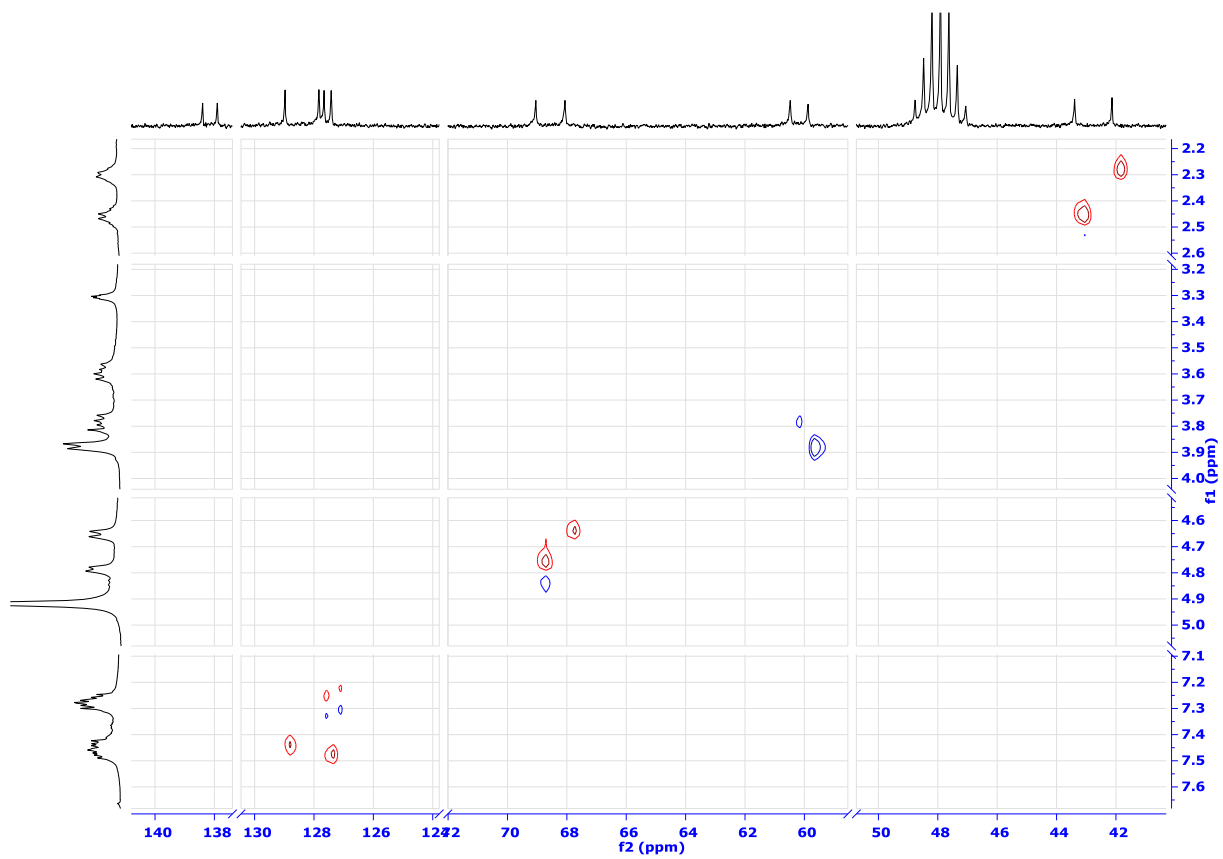
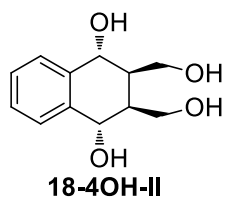
EK-C-18

¹H-NMR in CD₃OD¹³C-NMR in CD₃OD

COSY



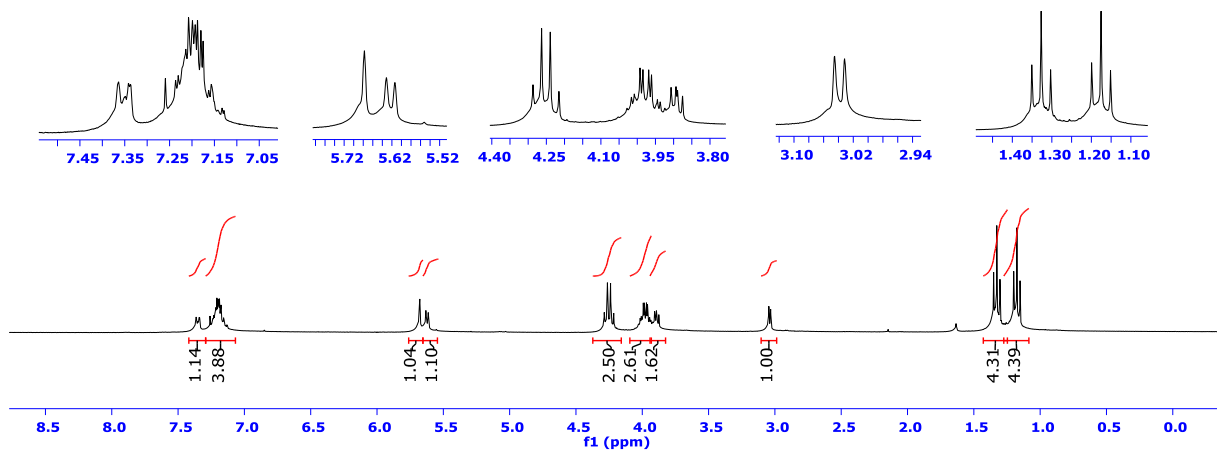
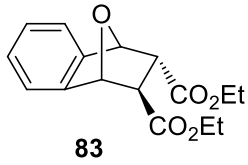
HETCOR



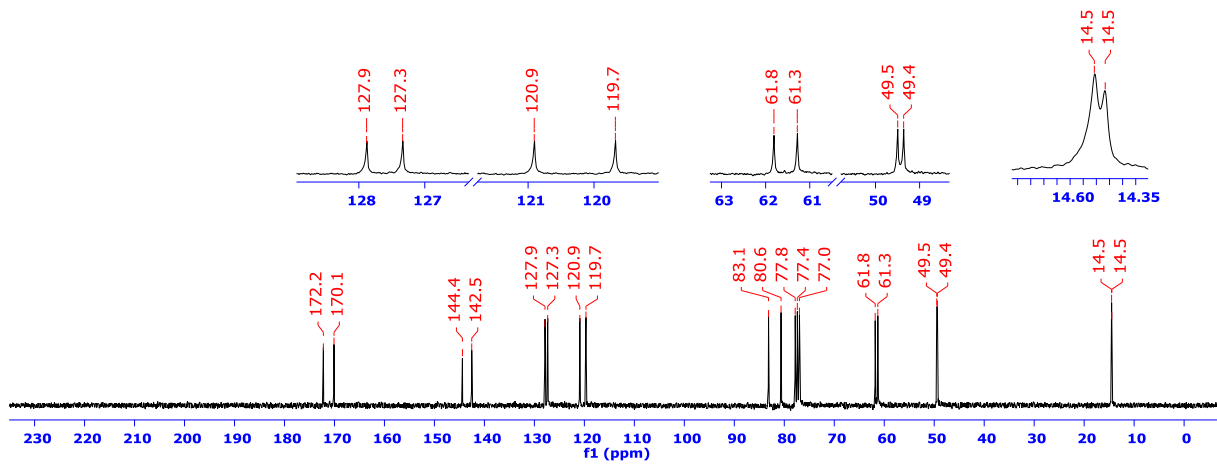
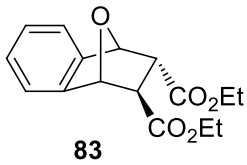
EK-D KISMI: DİETİL FUMARAT KATILMA KISMI

EK-D-1

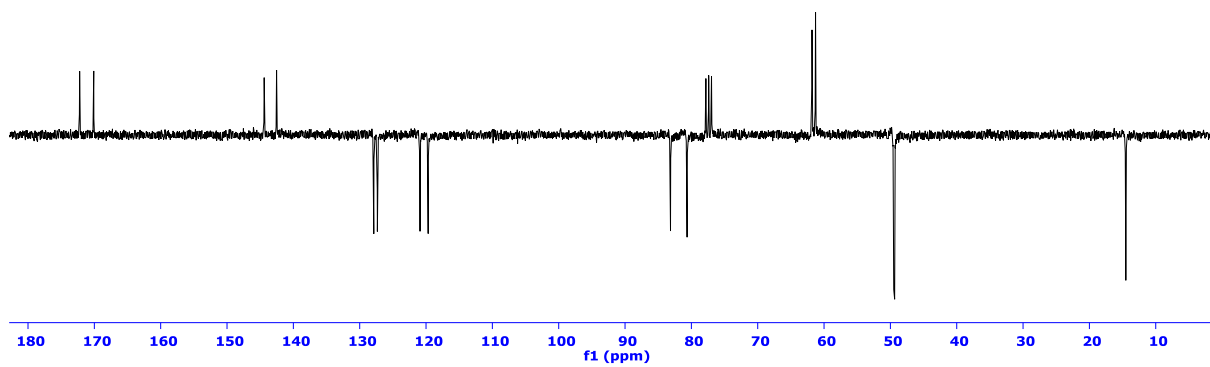
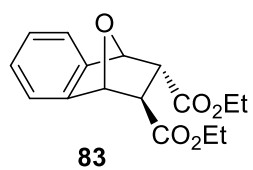
¹H-NMR in CDCl₃



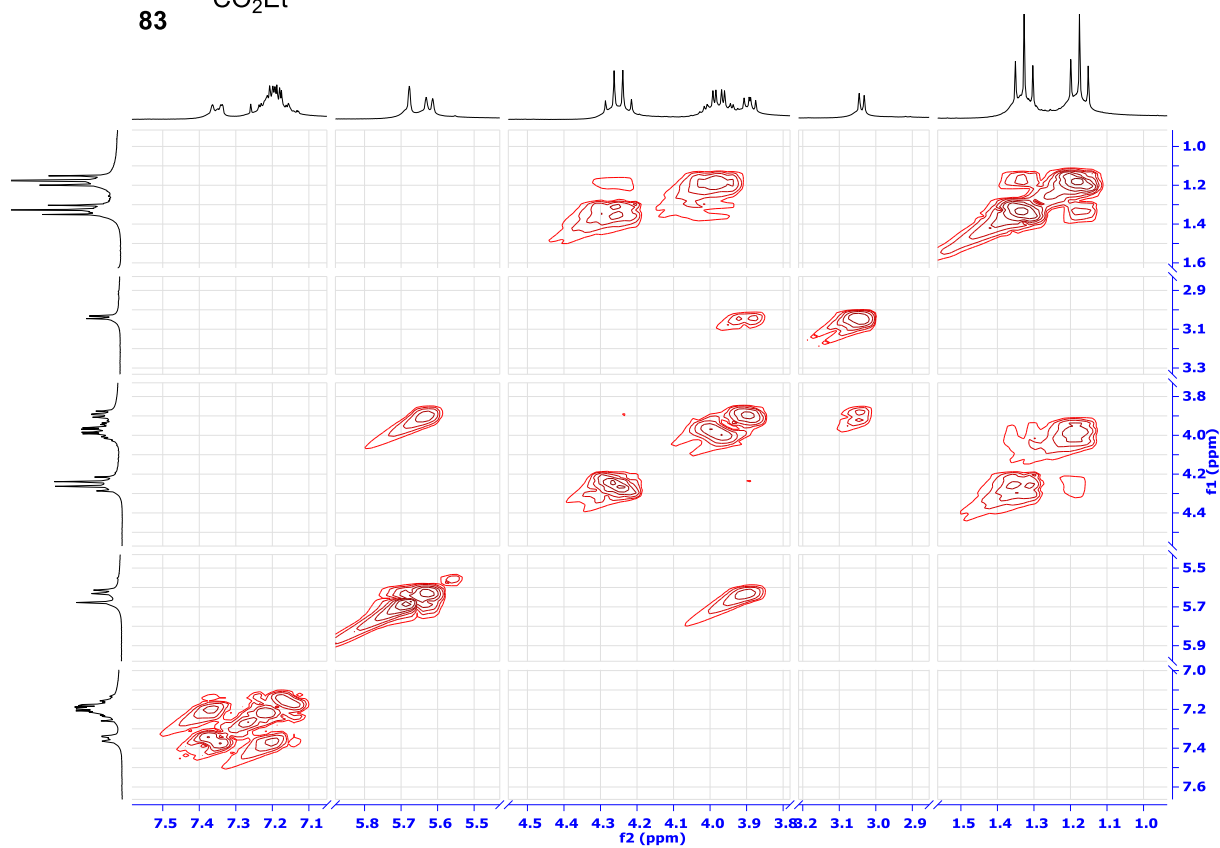
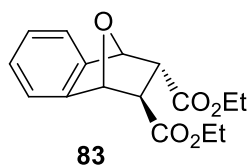
¹³C-NMR in CDCl₃



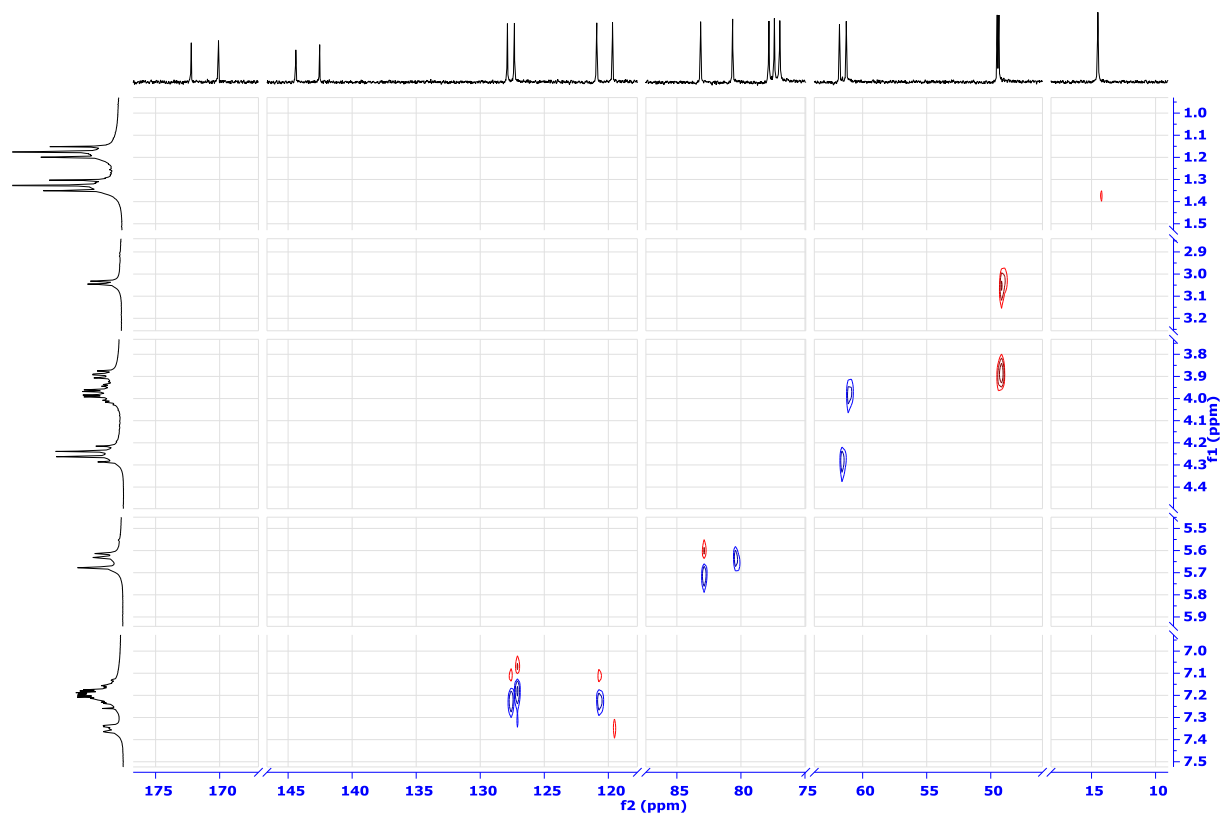
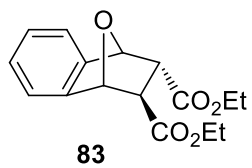
APT



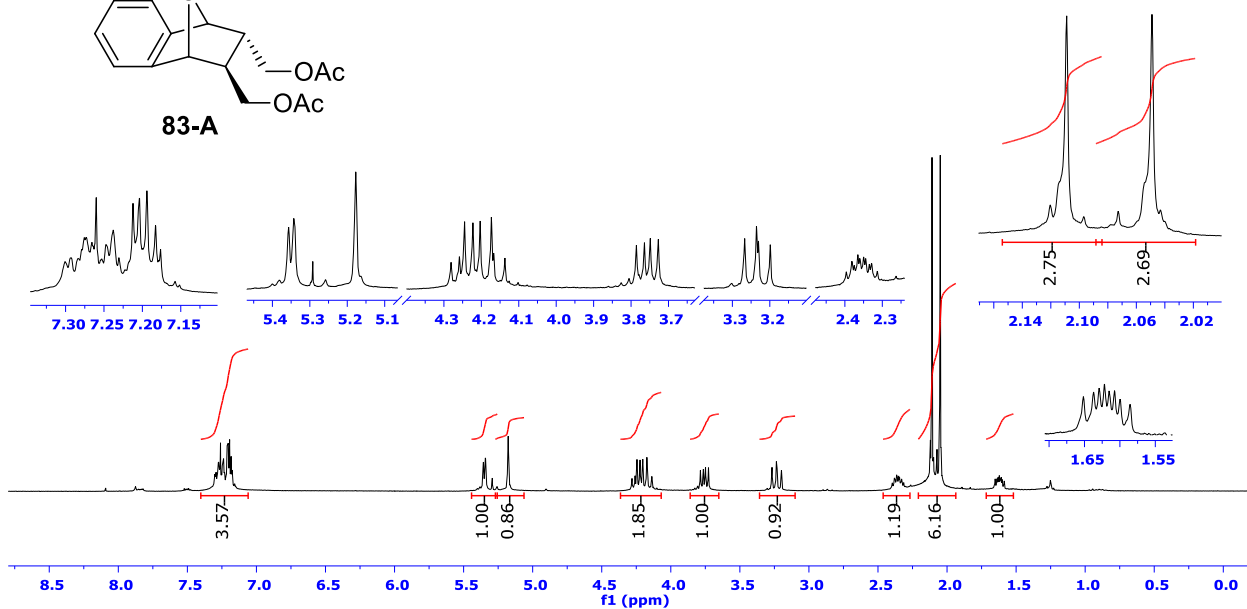
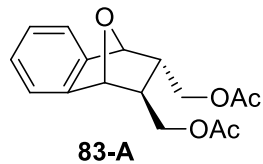
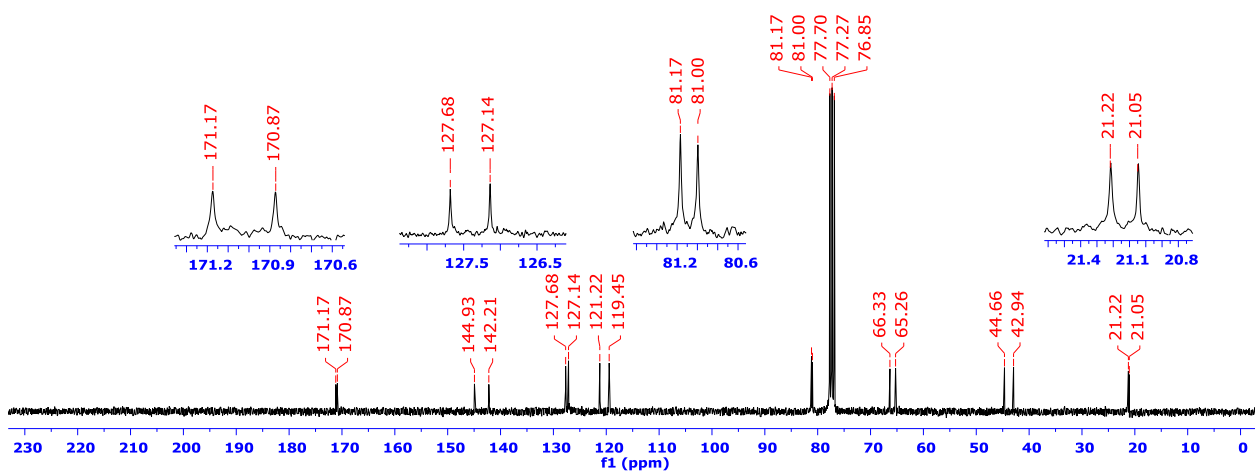
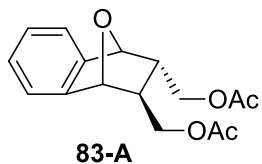
COSY



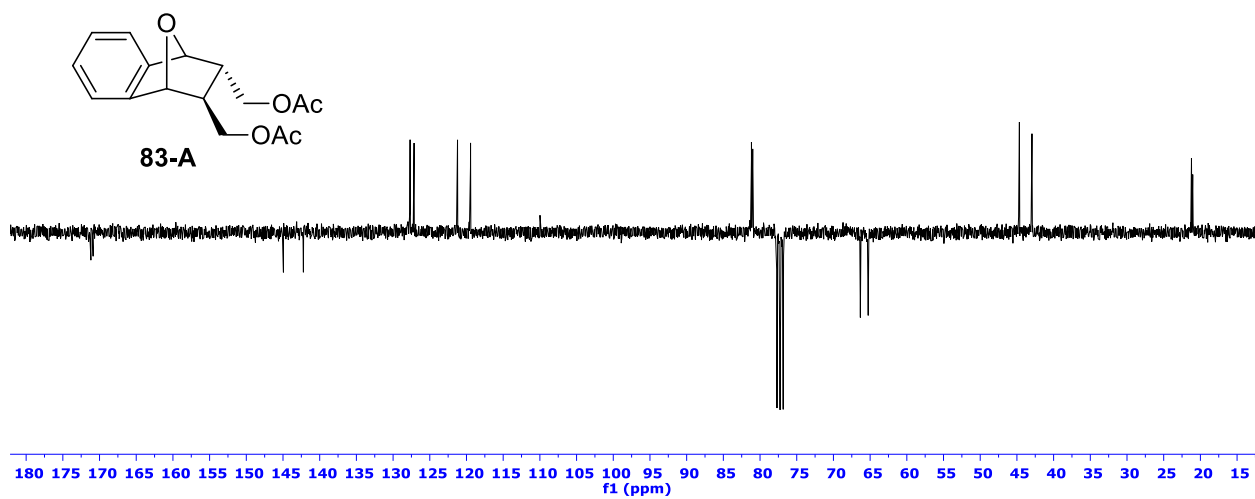
HETCOR



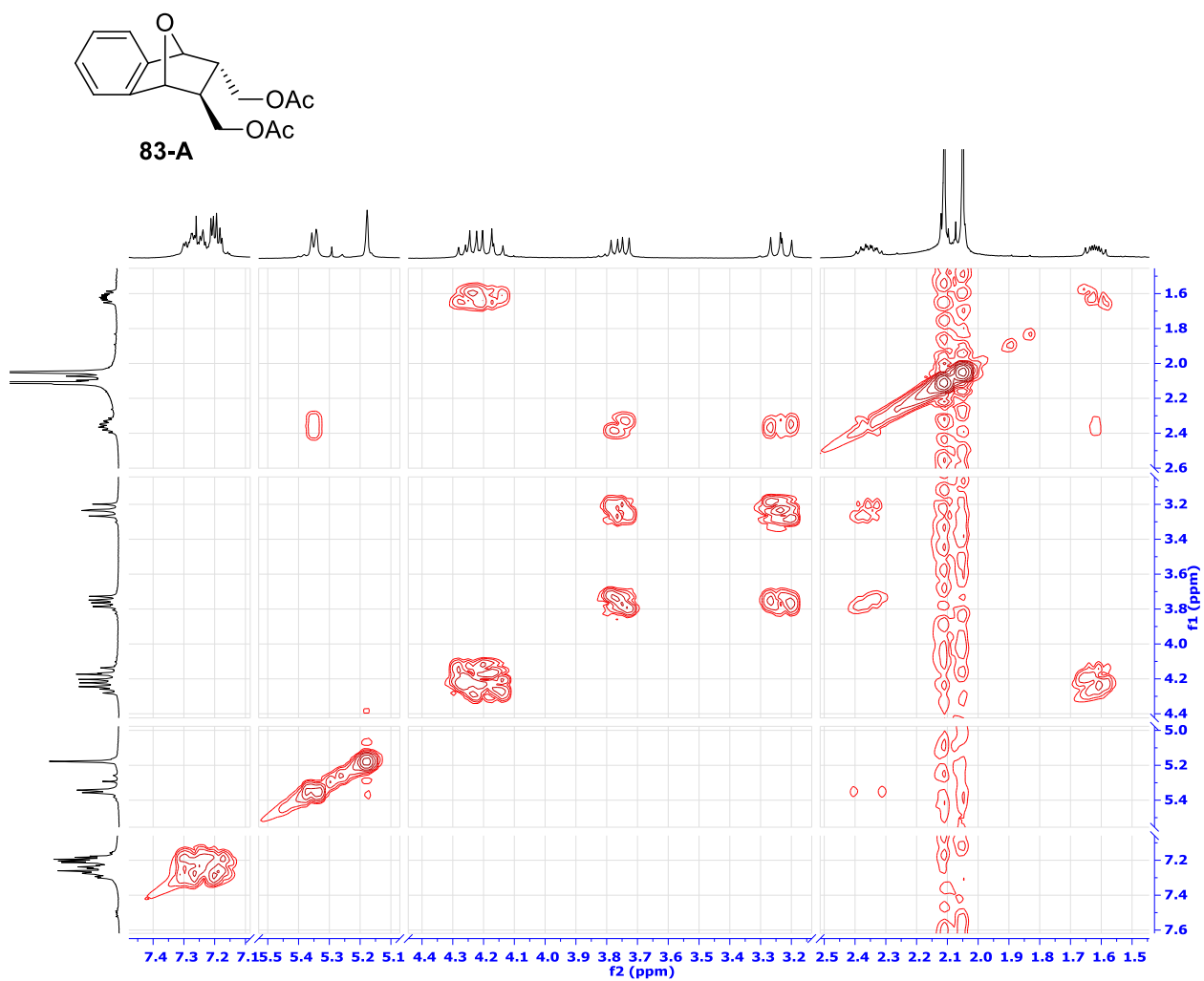
EK-D-2

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

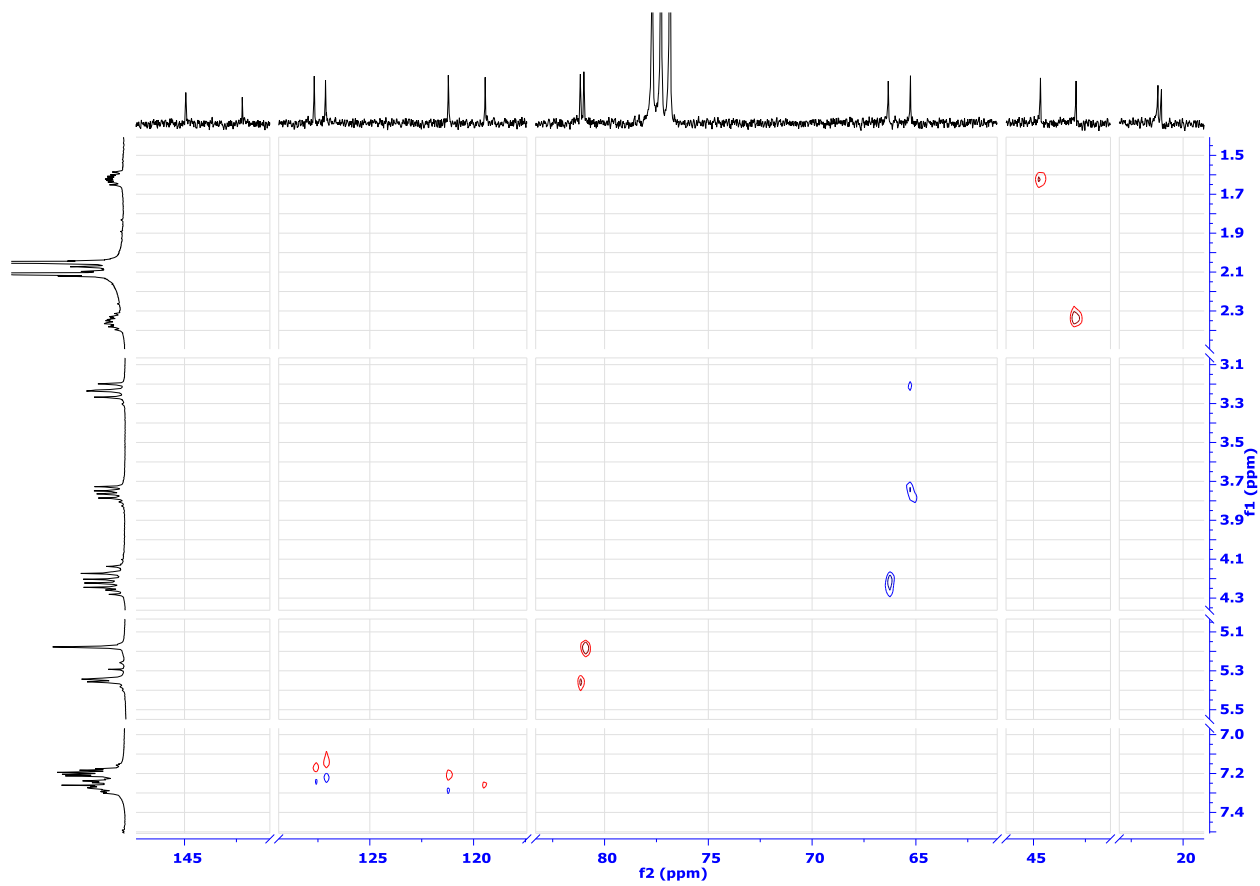
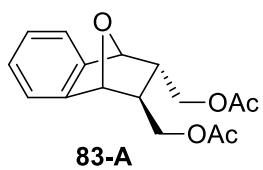
APT



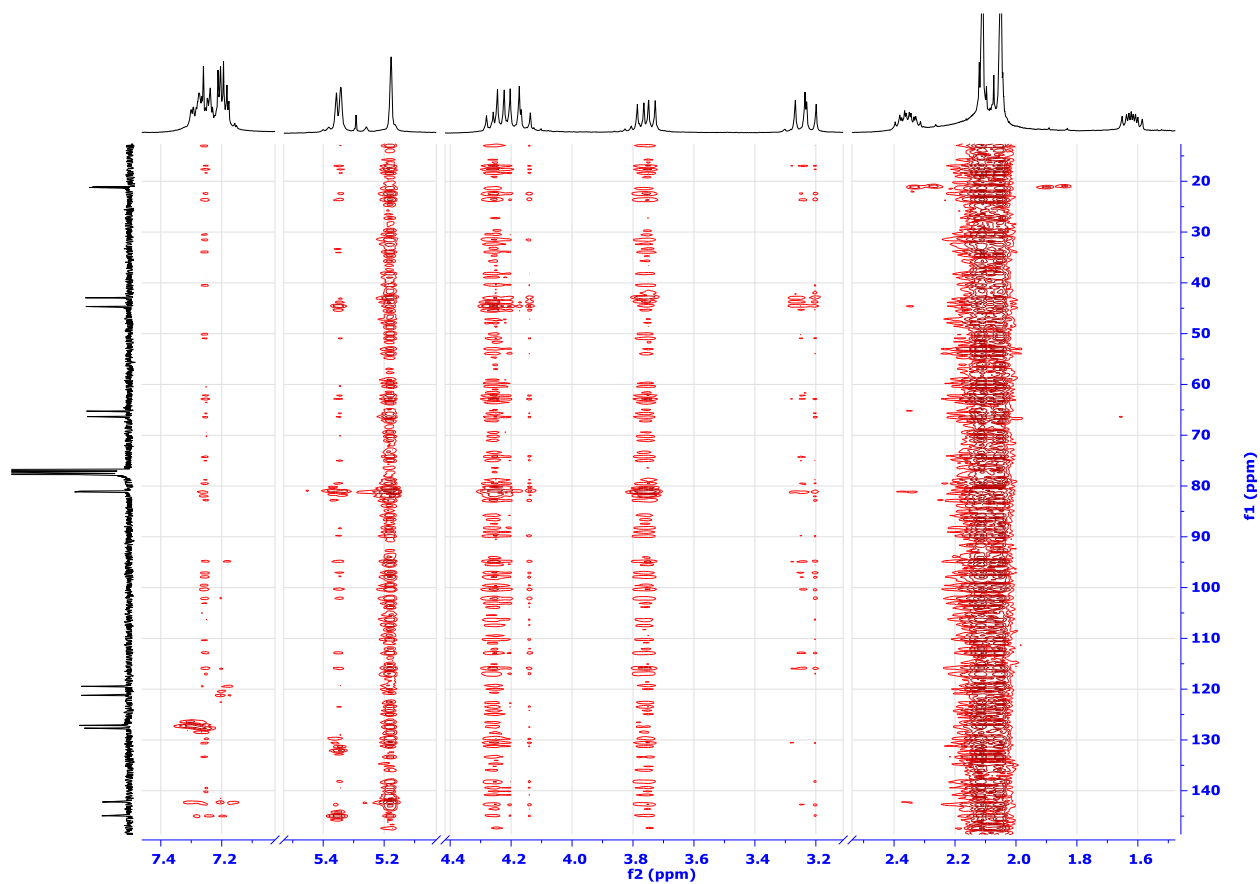
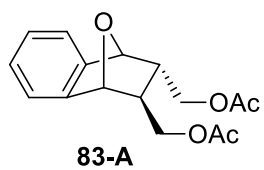
COSY



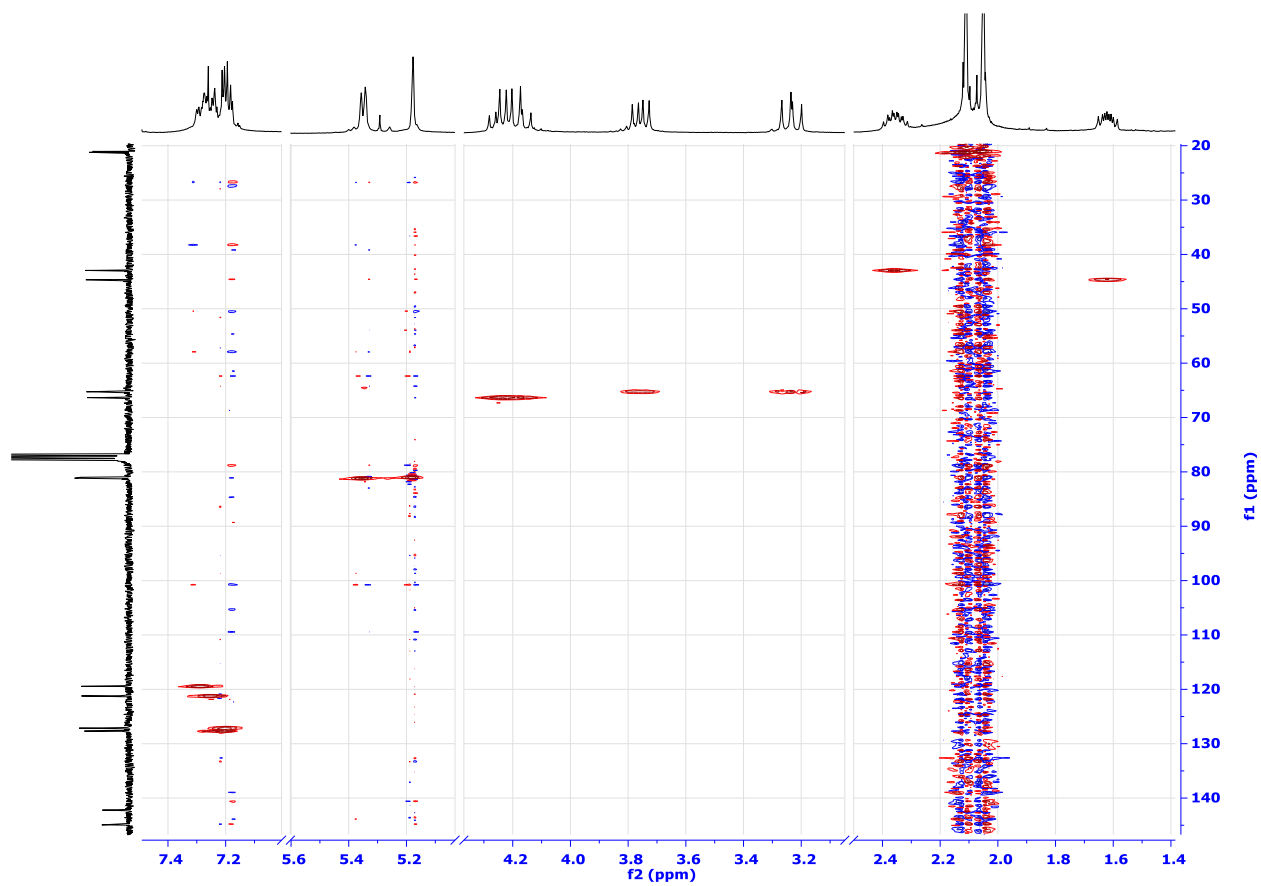
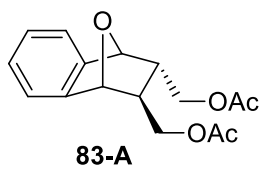
HETCOR



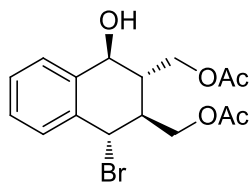
HMBC



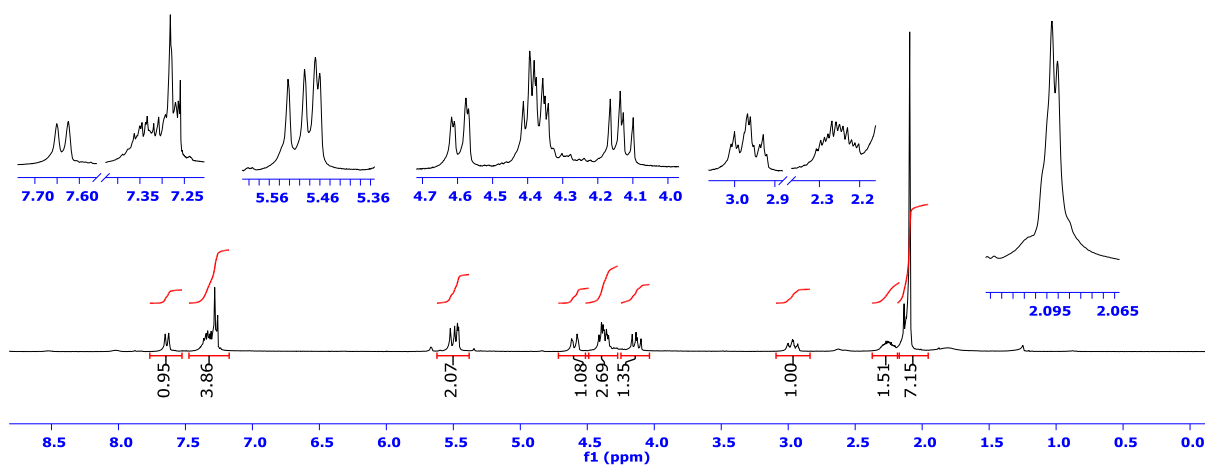
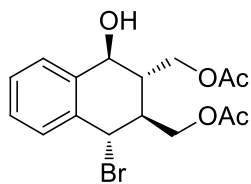
HMQC



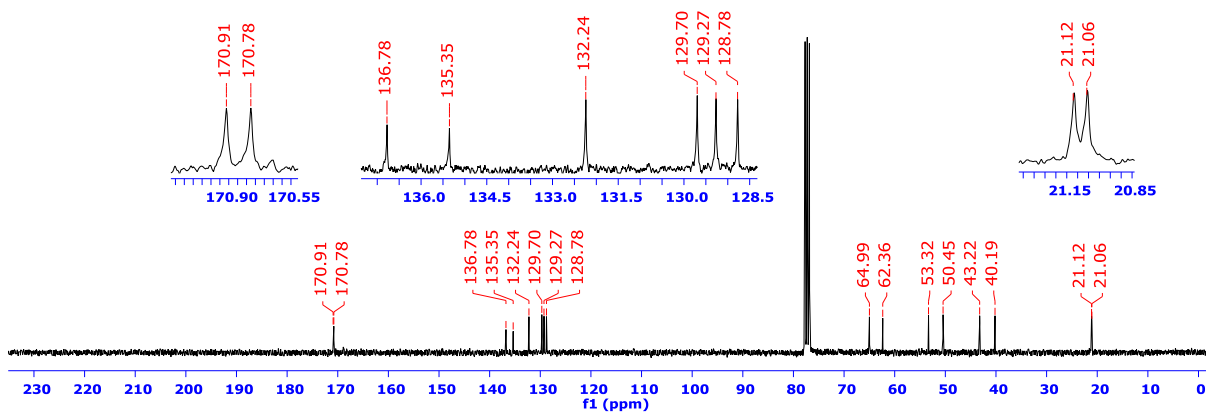
EK-D-3

¹H-NMR in CDCl₃

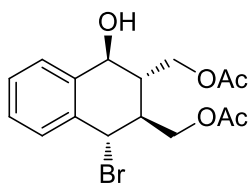
83A-Br

¹³C-NMR in CDCl₃

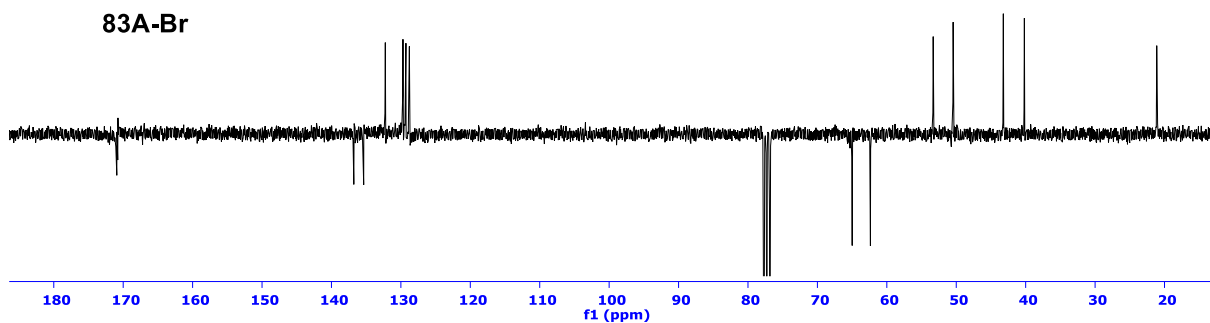
83A-Br



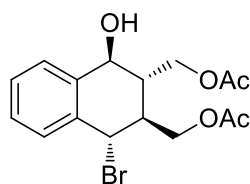
APT



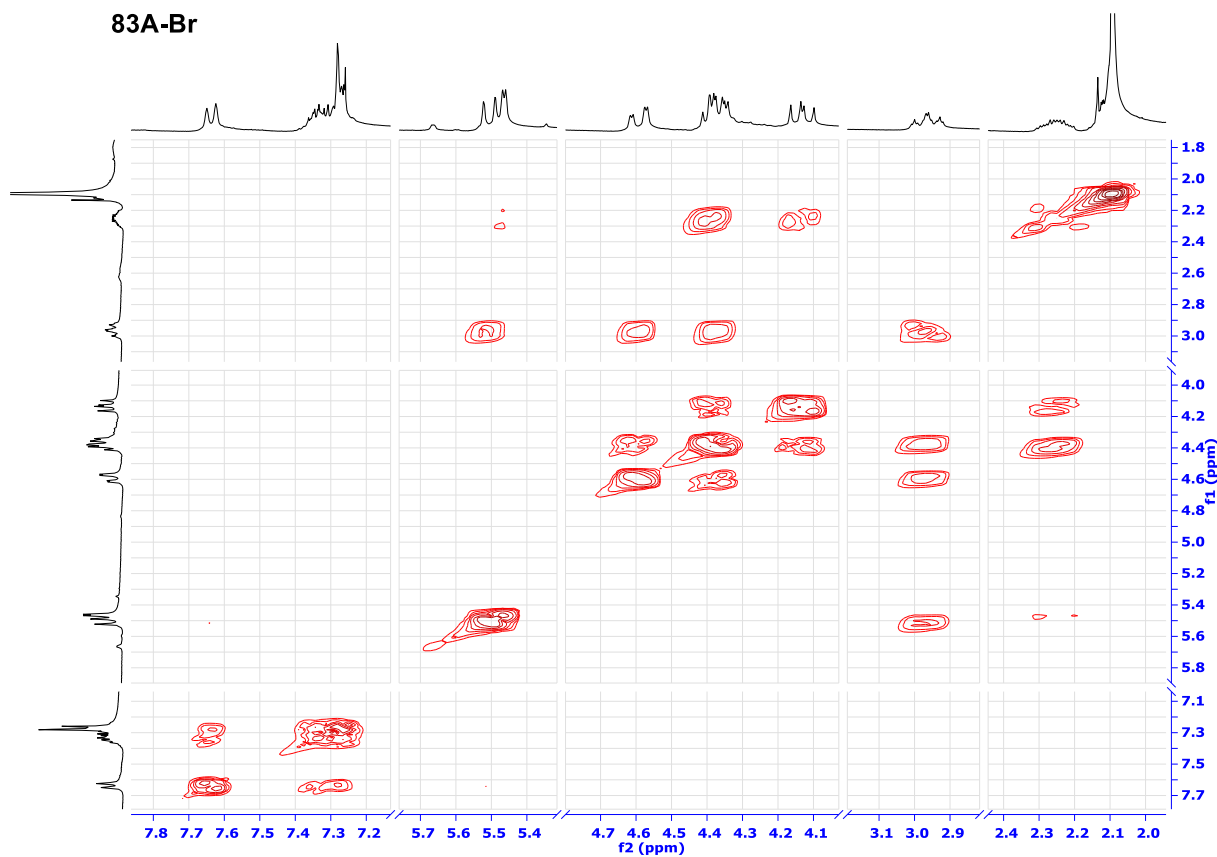
83A-Br



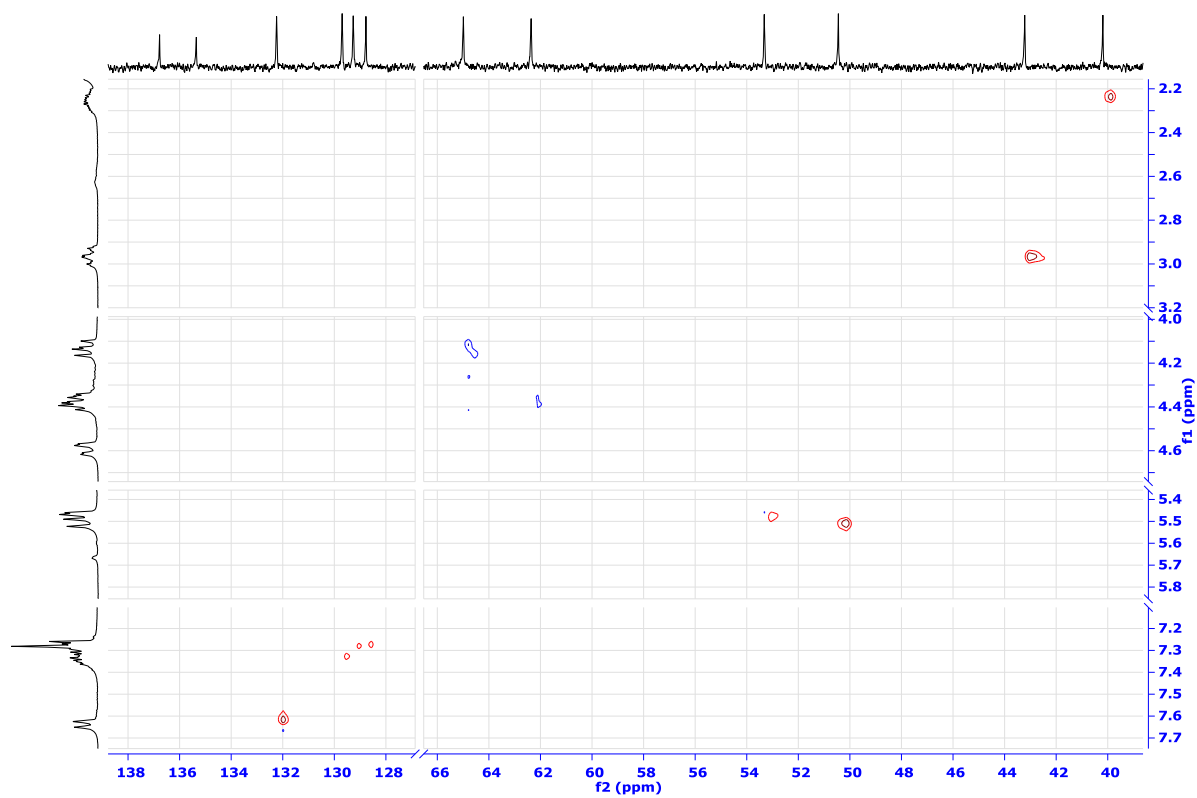
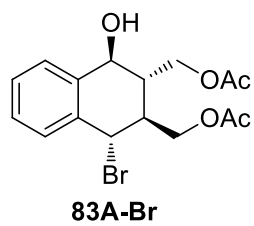
COSY



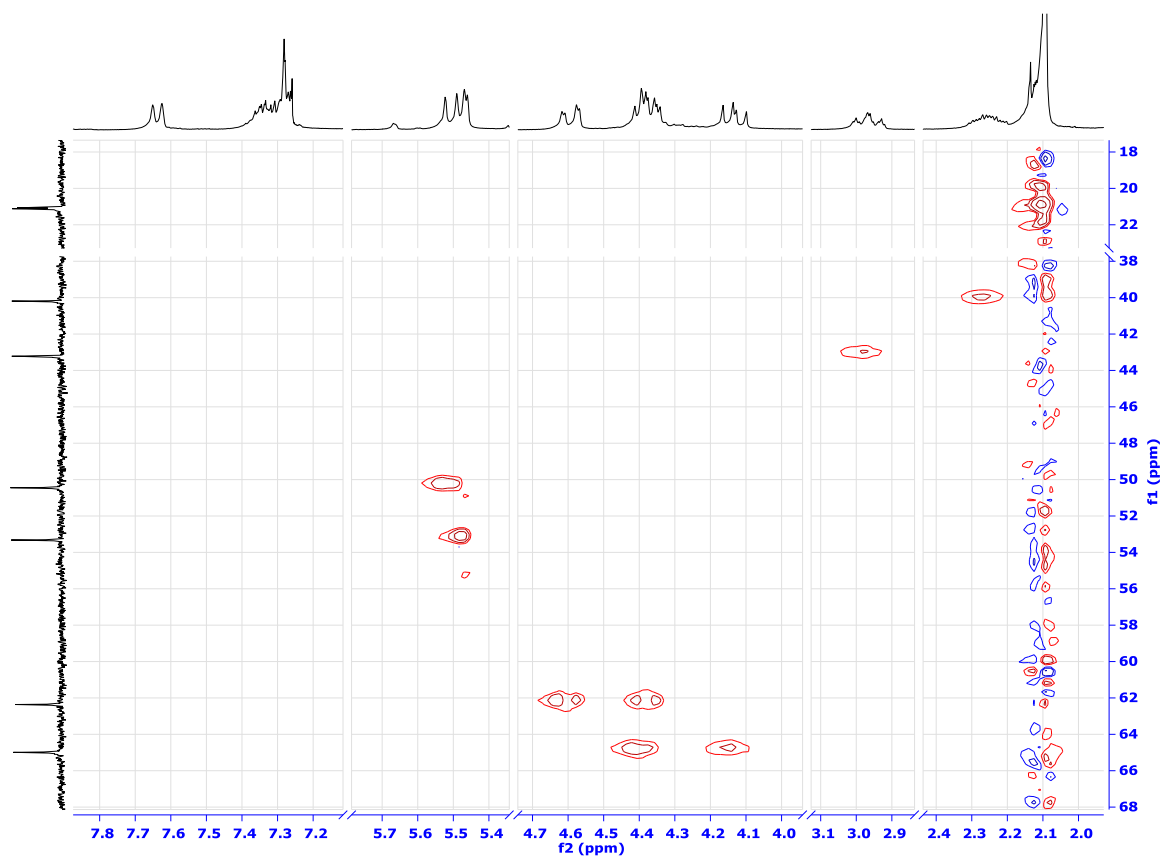
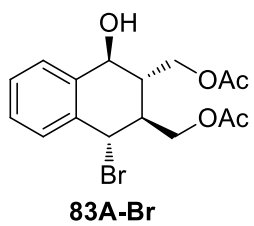
83A-Br



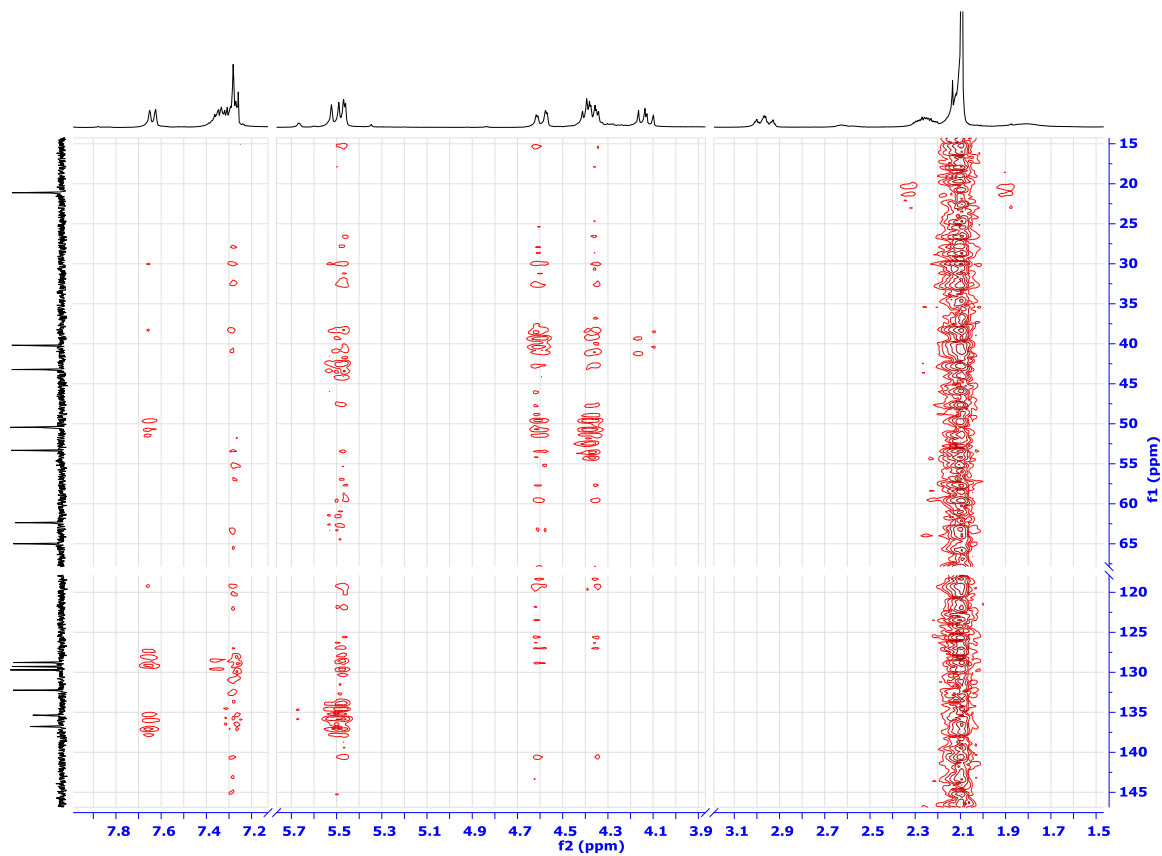
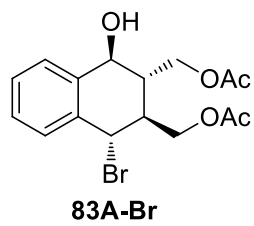
HETCOR



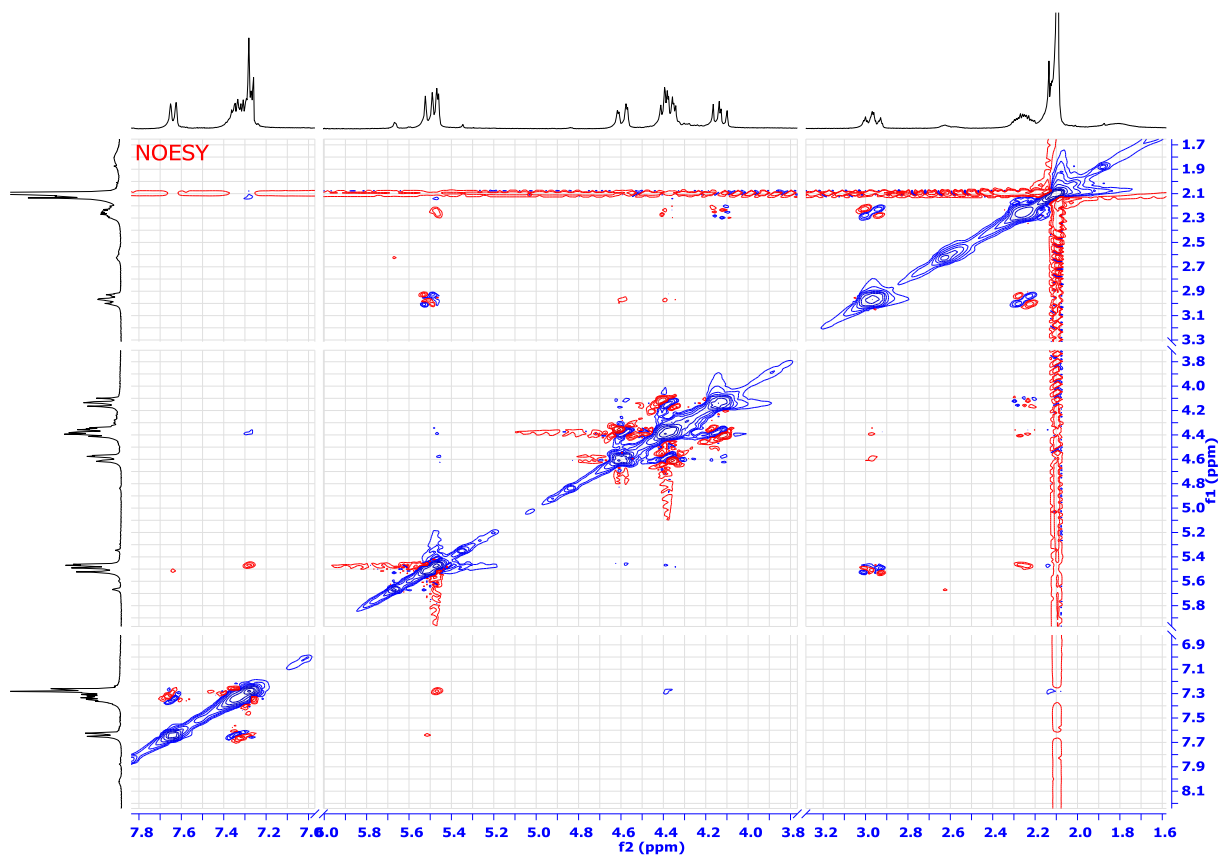
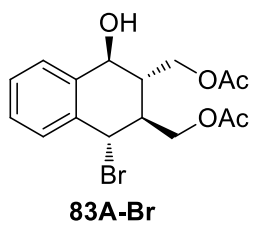
HMQC



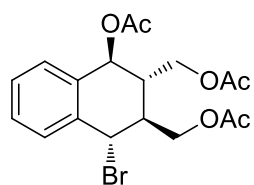
HMBC



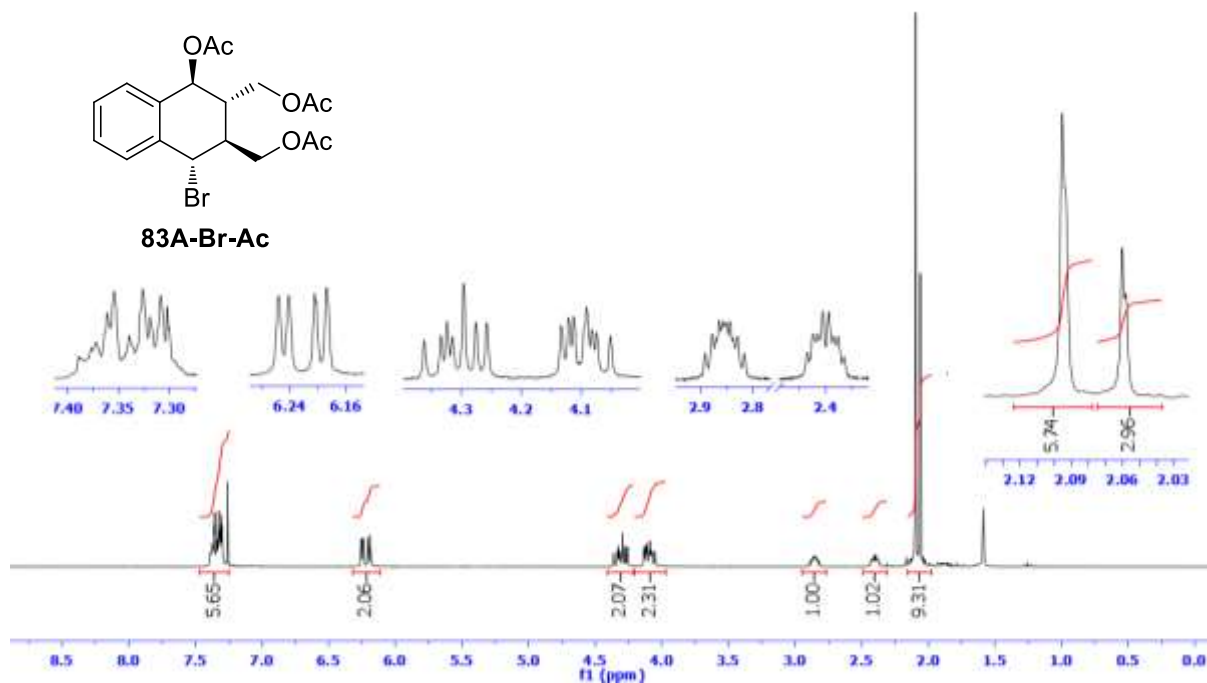
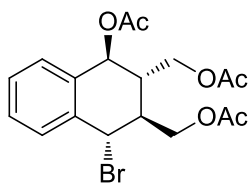
NOESY



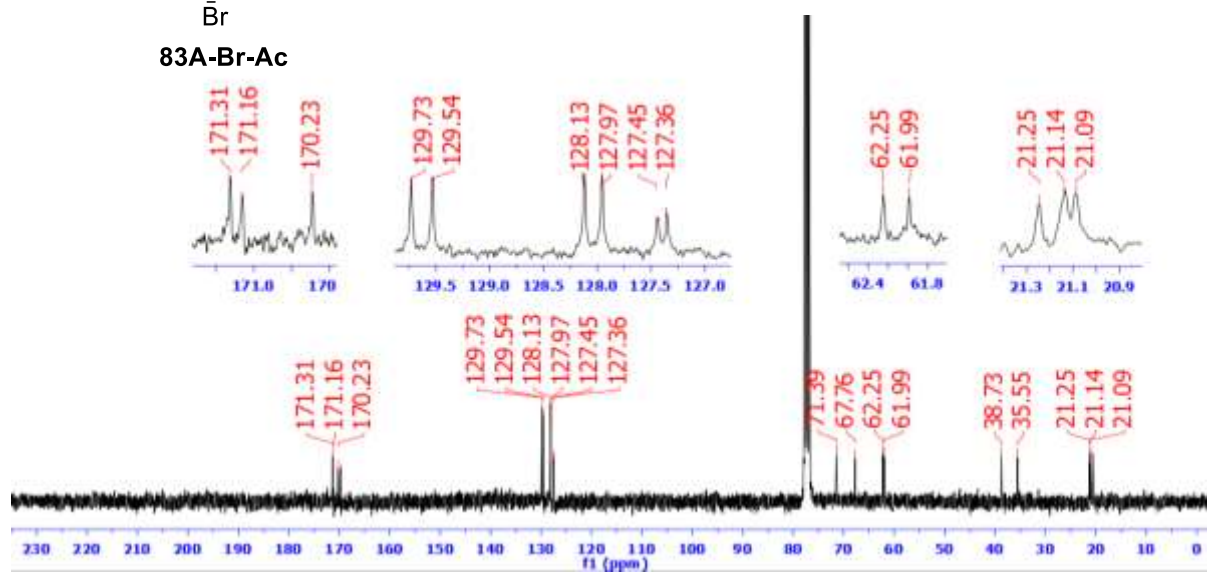
EK-D-4

¹H-NMR in CDCl₃

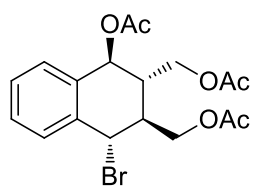
83A-Br-Ac

¹³C-NMR in CDCl₃

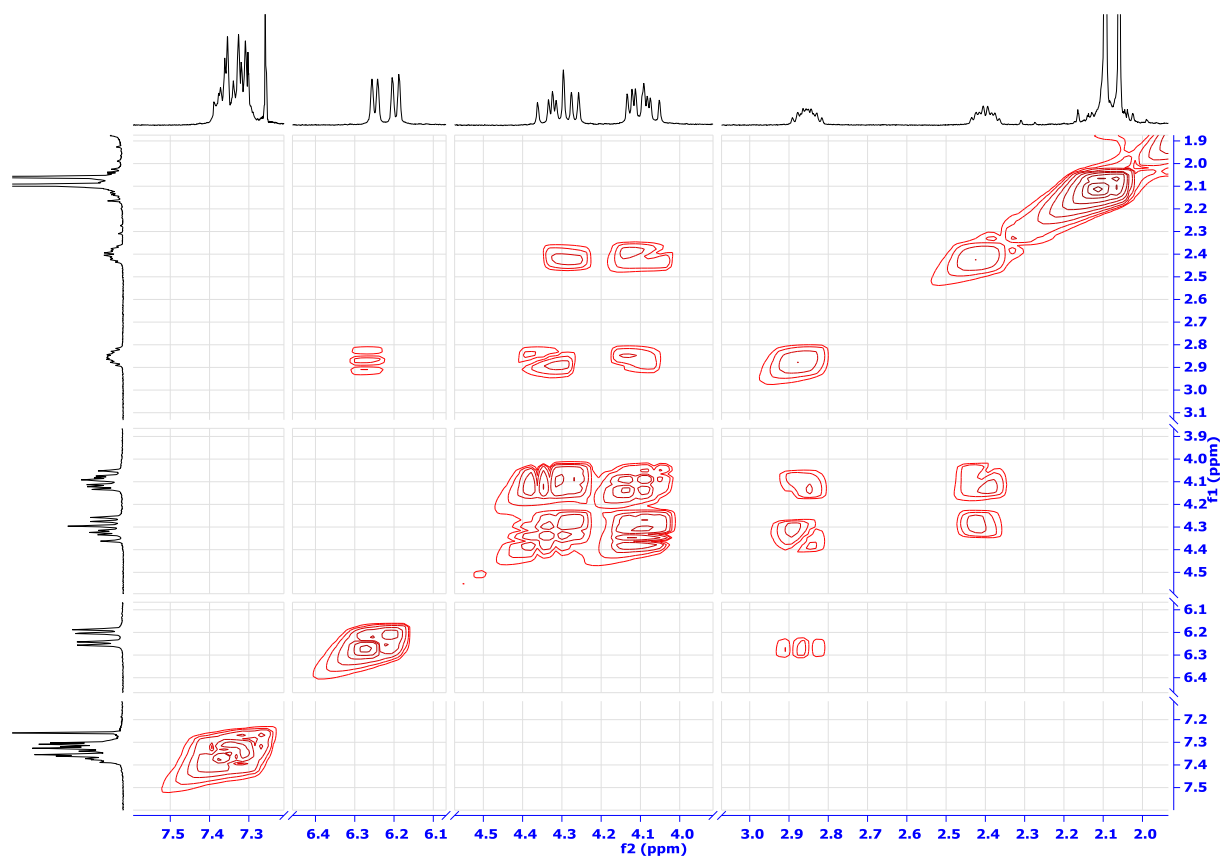
83A-Br-Ac



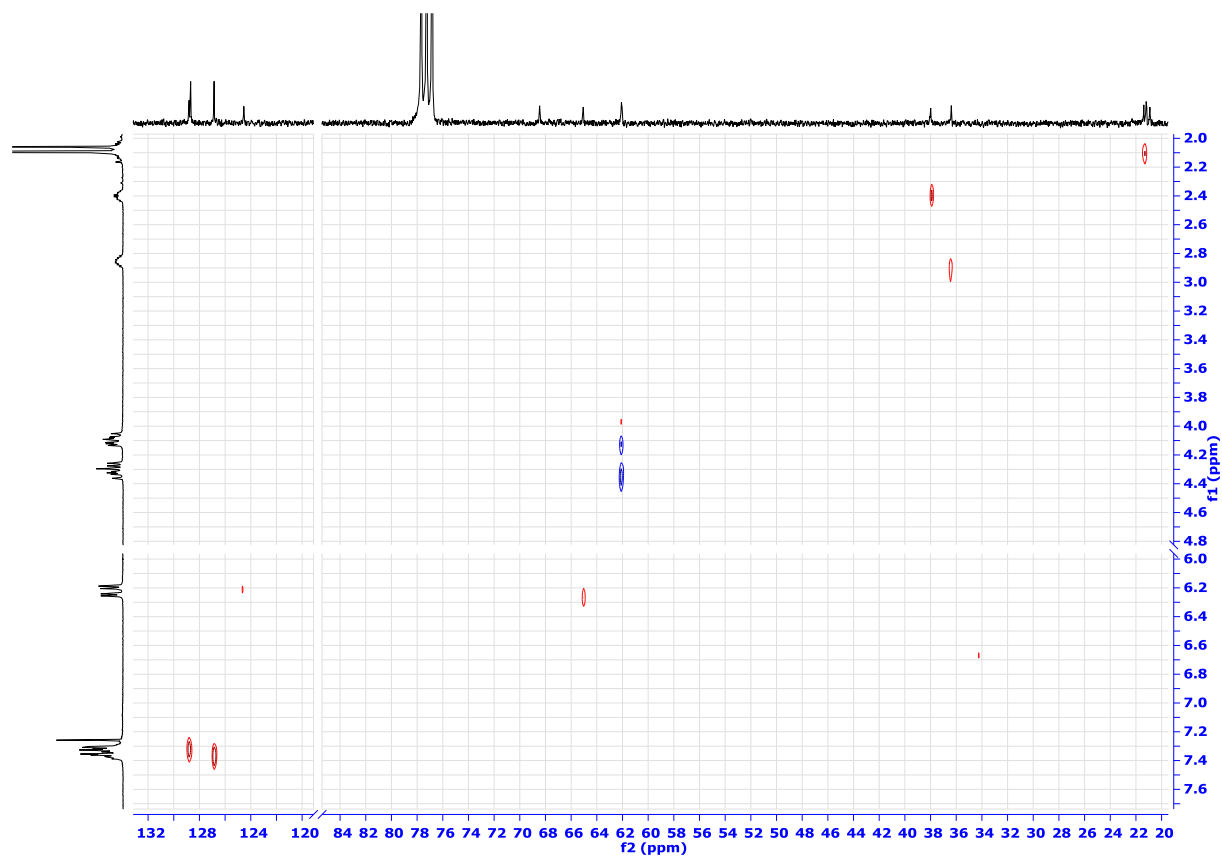
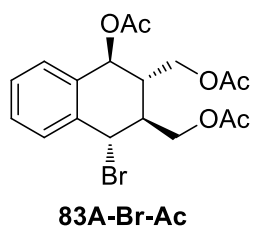
COSY



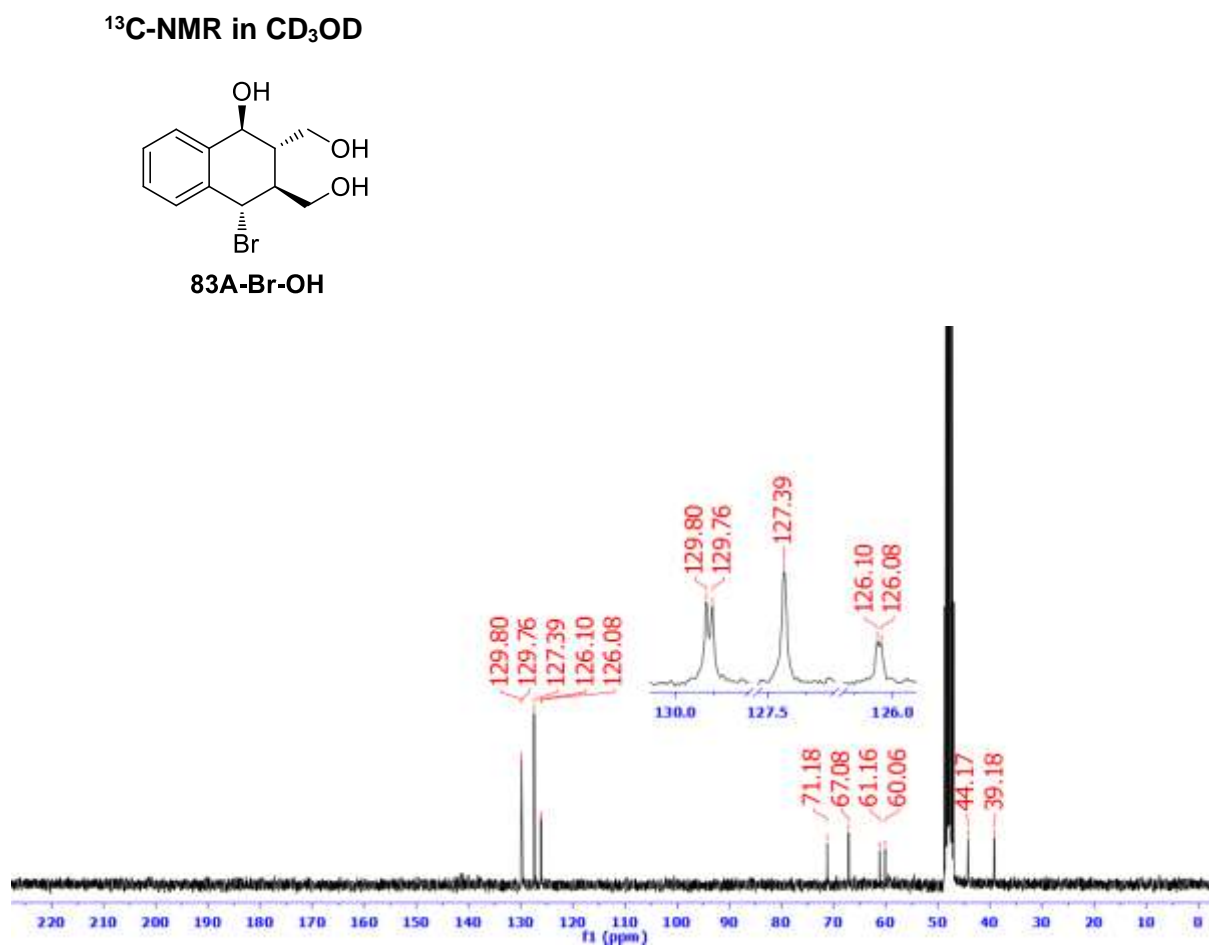
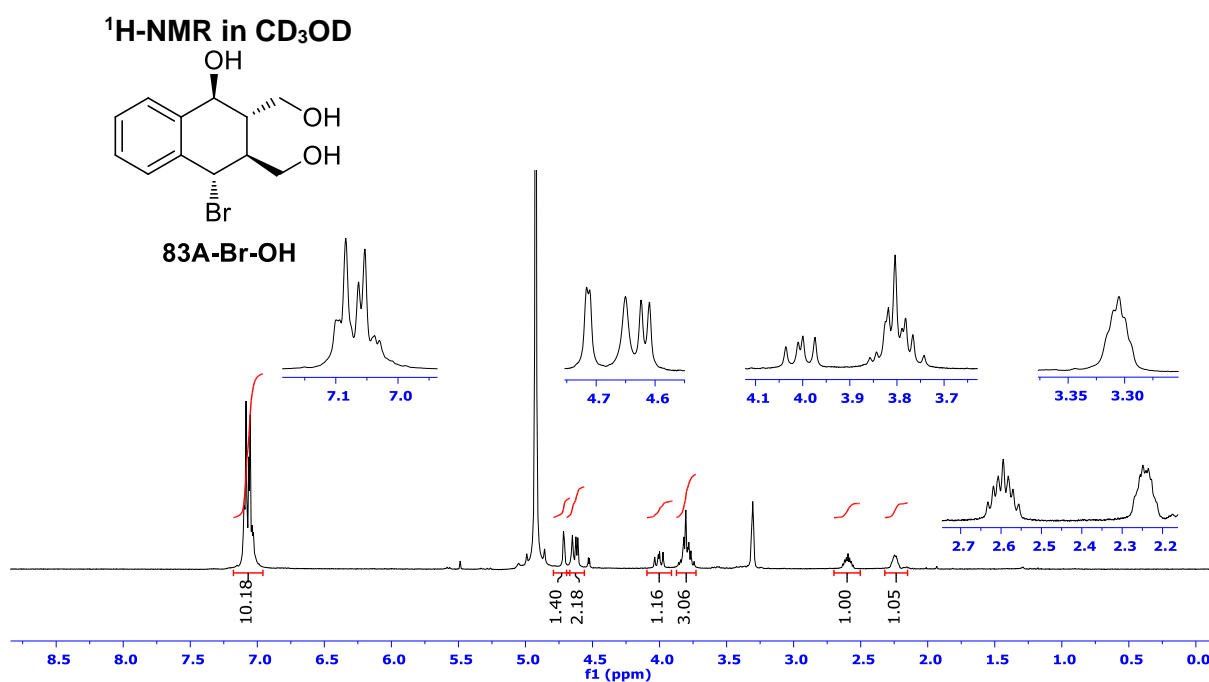
83A-Br-Ac



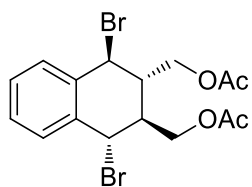
HETCOR



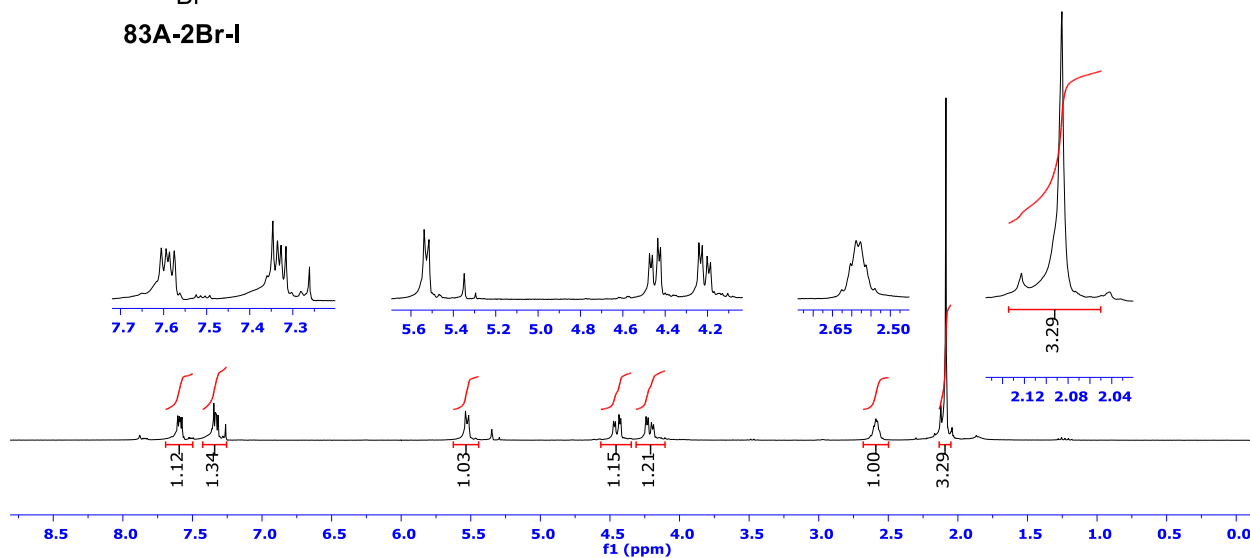
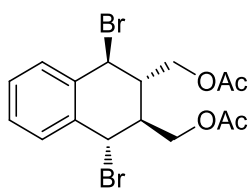
EK-D-5



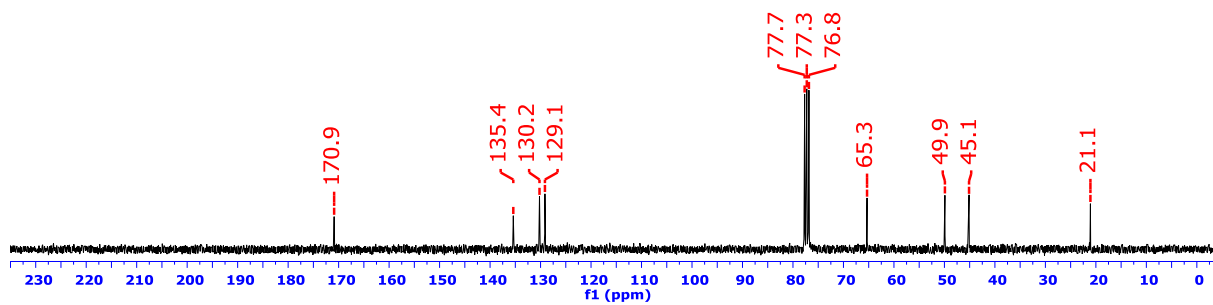
EK-D-6

¹H-NMR in CDCl₃

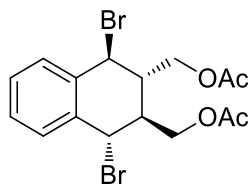
83A-2Br-I

¹³C-NMR in CDCl₃

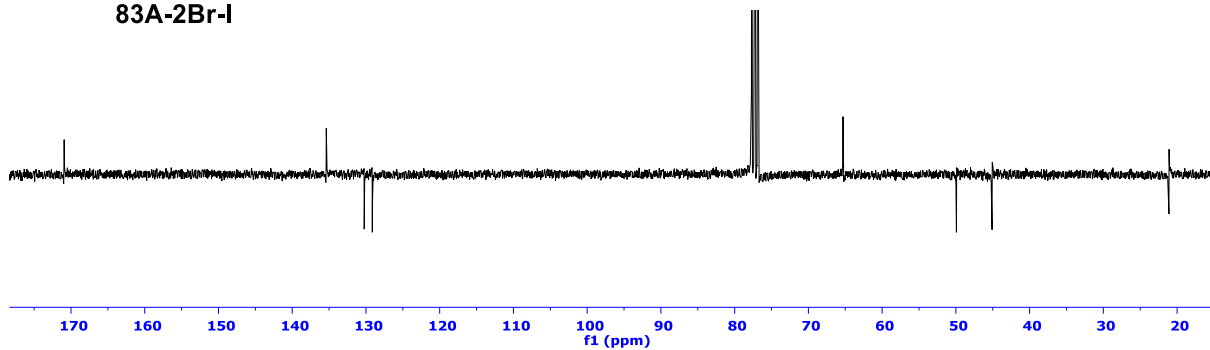
83A-2Br-I



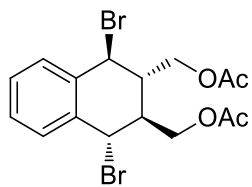
APT



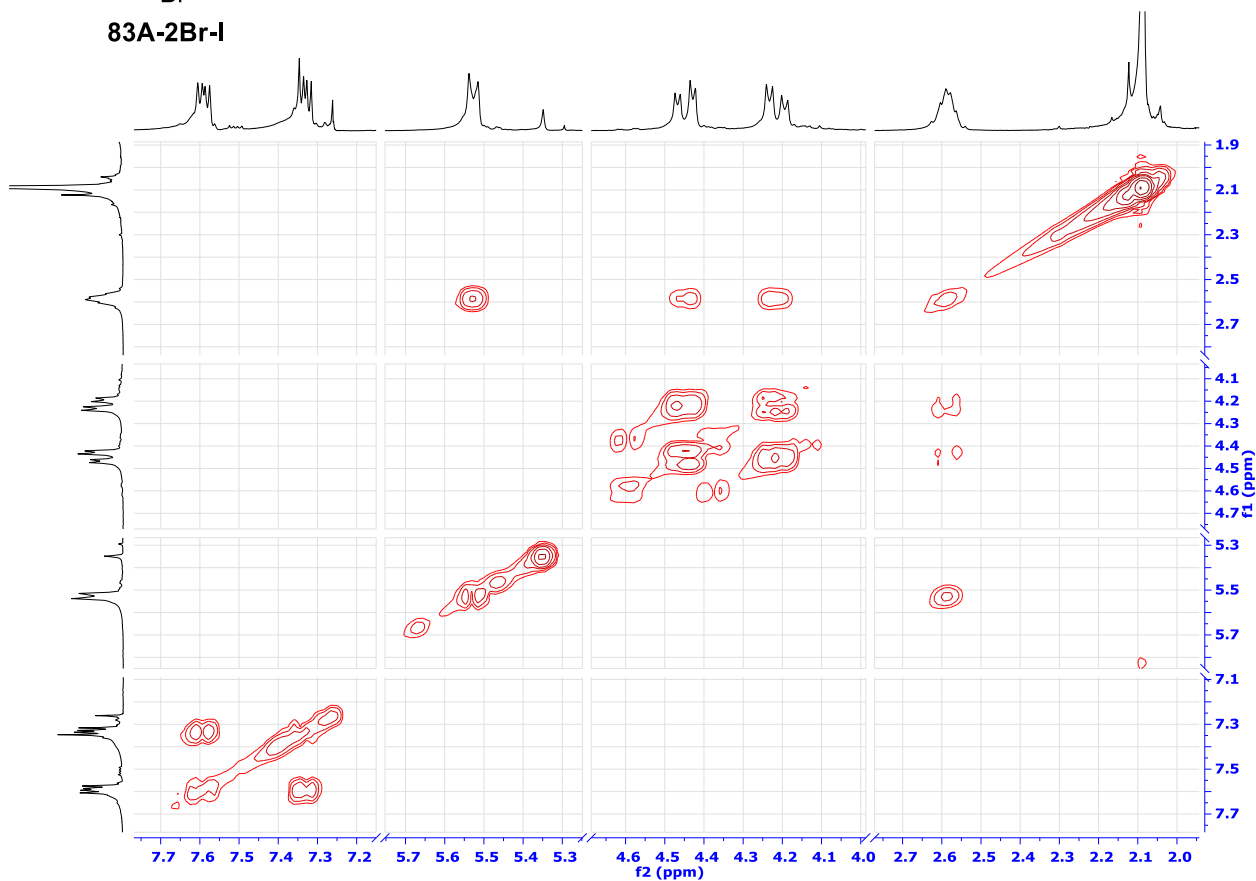
83A-2Br-I



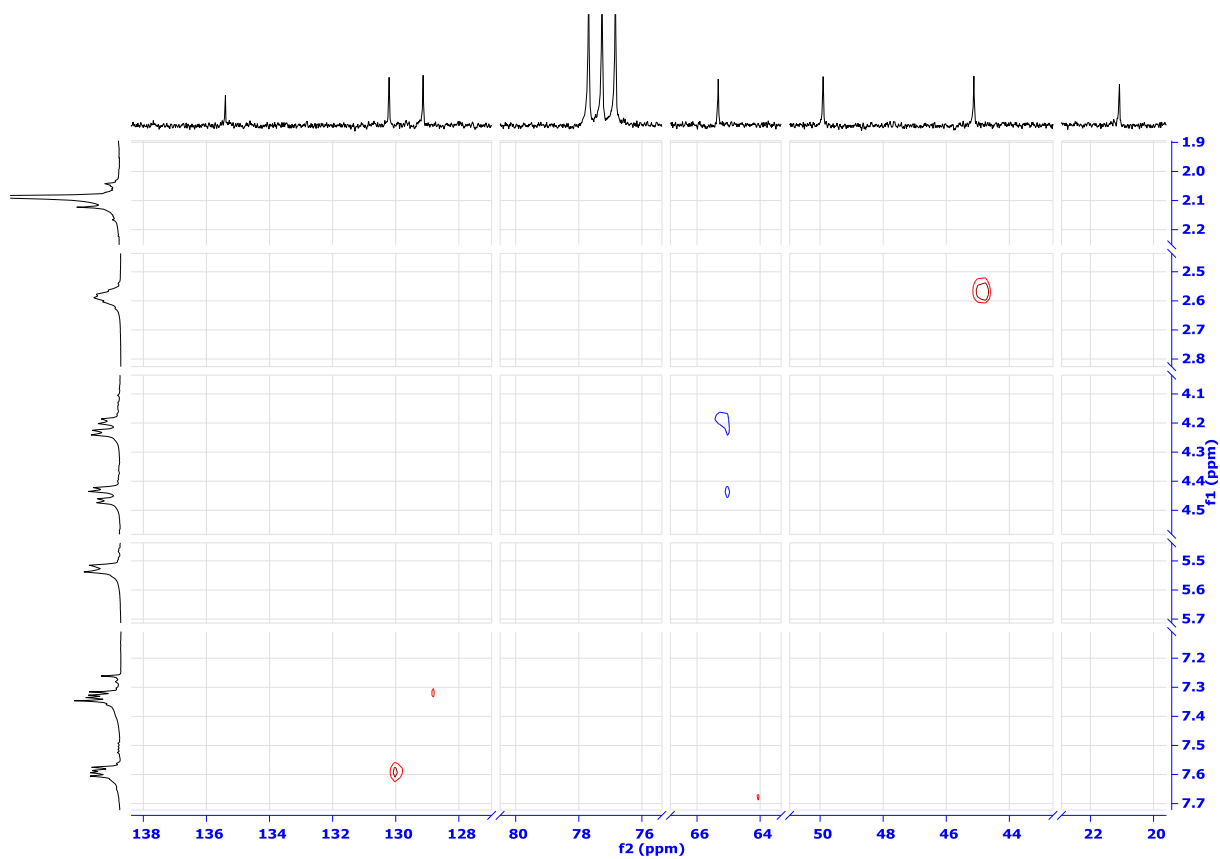
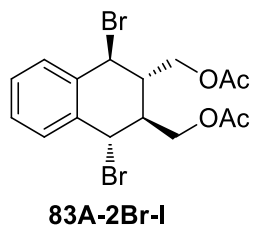
COSY



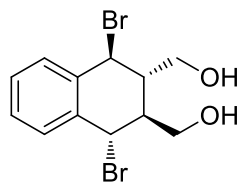
83A-2Br-I



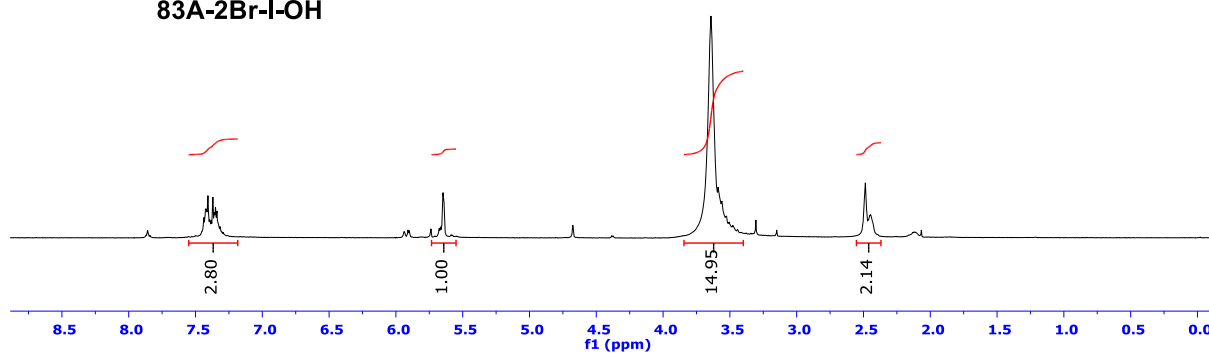
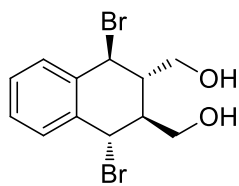
HETCOR



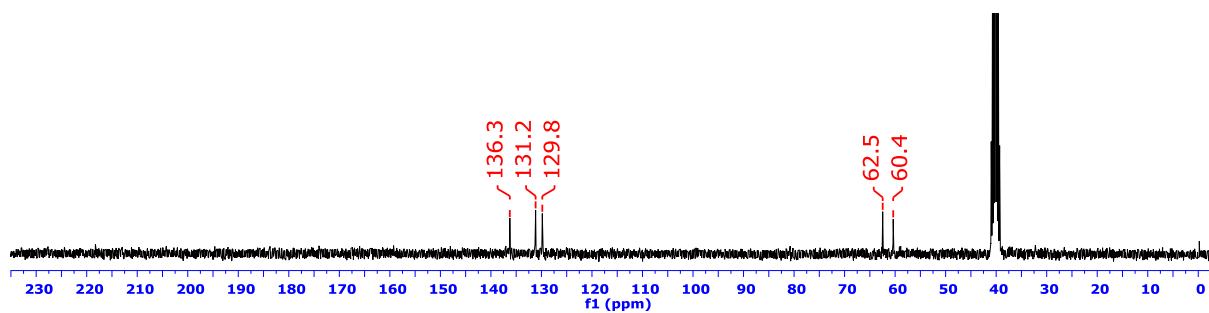
EK-D-7

¹H-NMR in DMSO-d₆

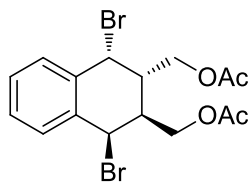
83A-2Br-1-OH

¹³C-NMR in DMSO-d₆

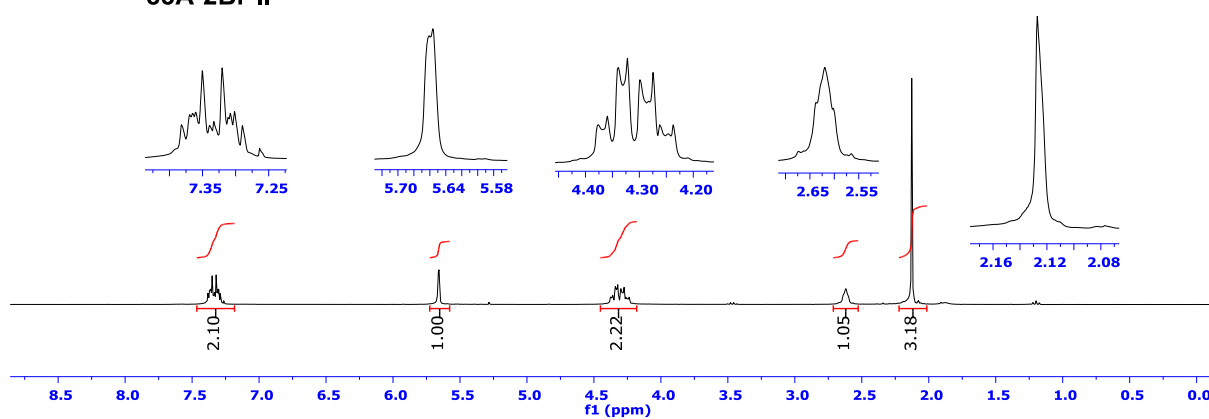
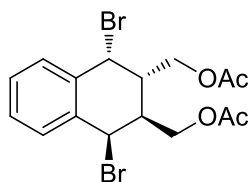
83A-2Br-1-OH



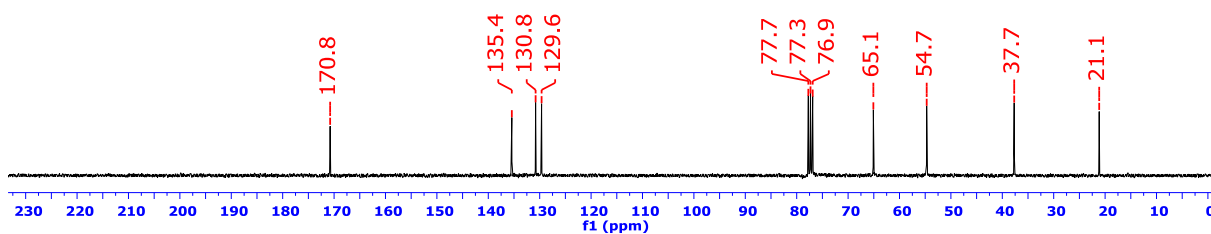
EK-D-8

¹H-NMR in CDCl₃

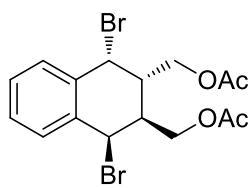
83A-2Br-II

¹³C-NMR in CDCl₃

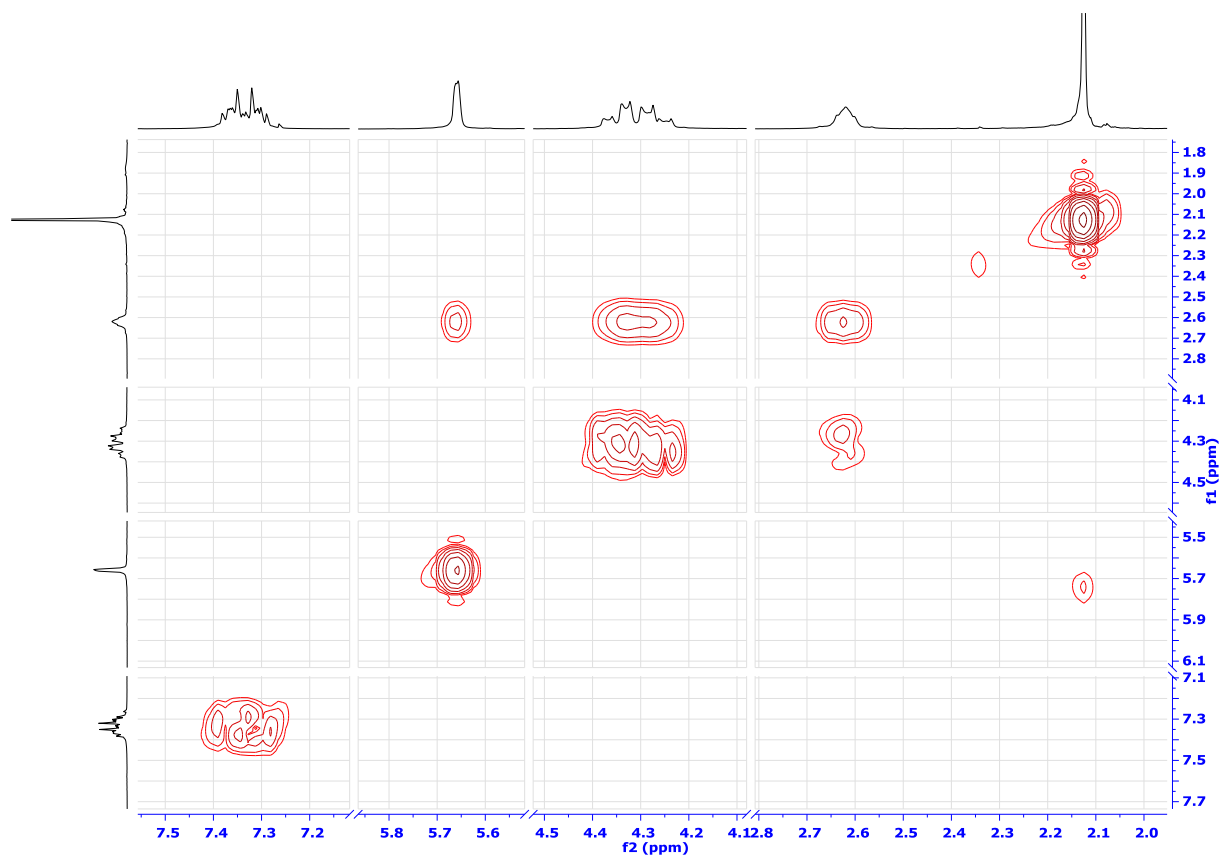
83A-2Br-II



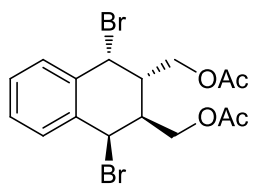
COSY



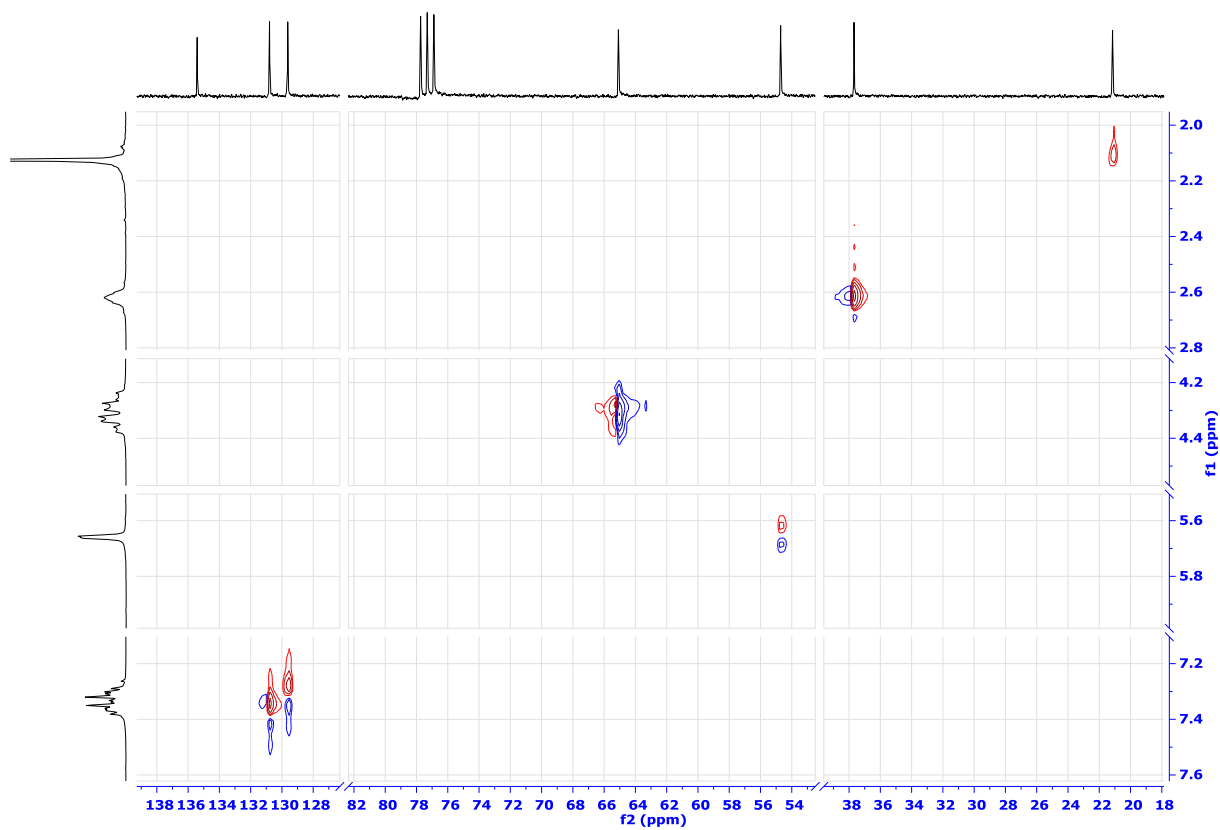
83A-2Br-II



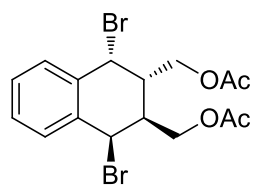
HETCOR



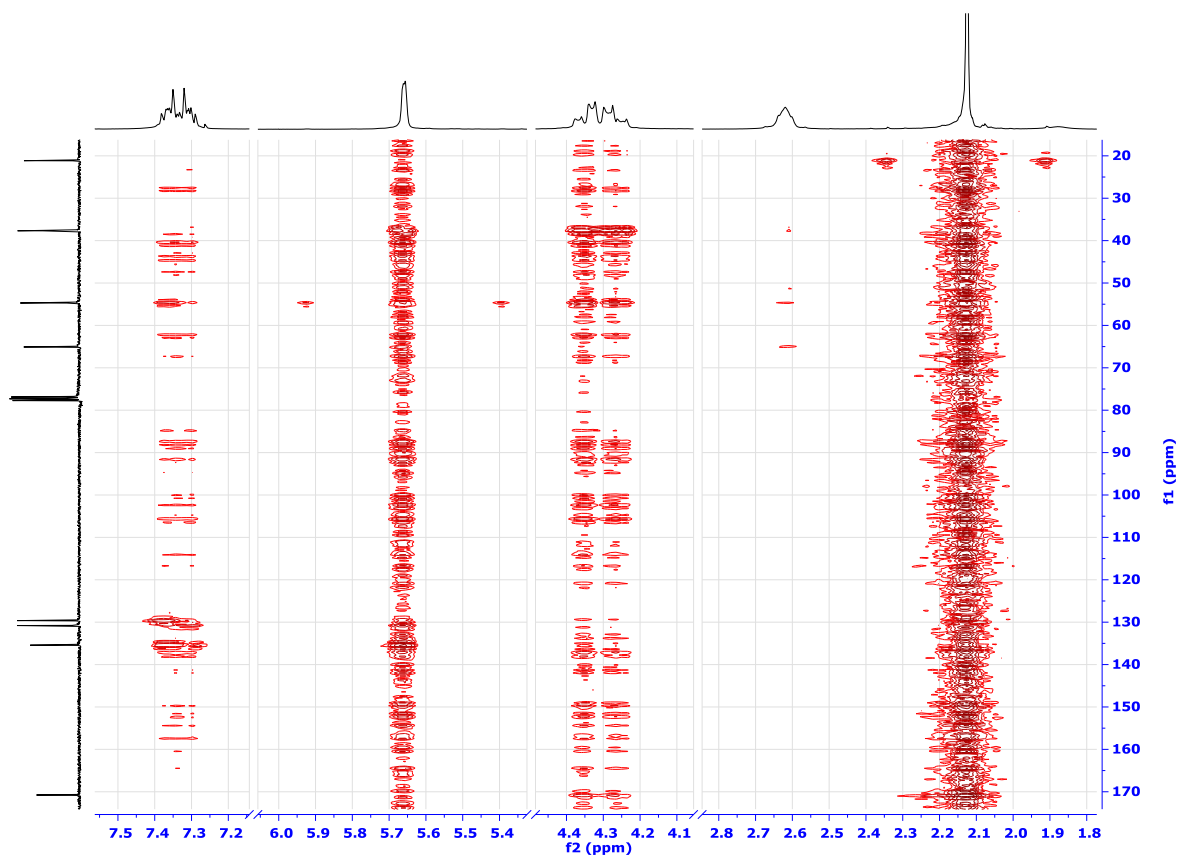
83A-2Br-II



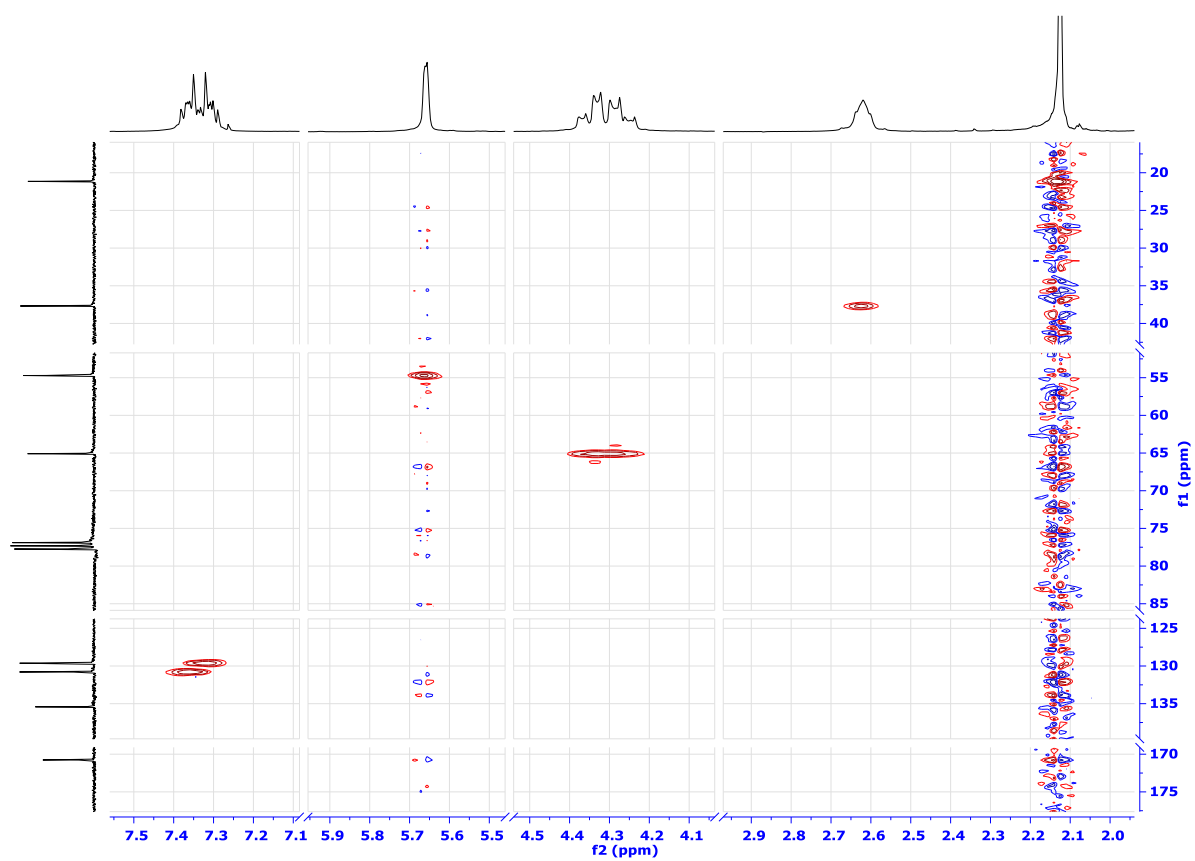
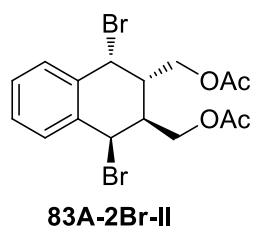
HMBC



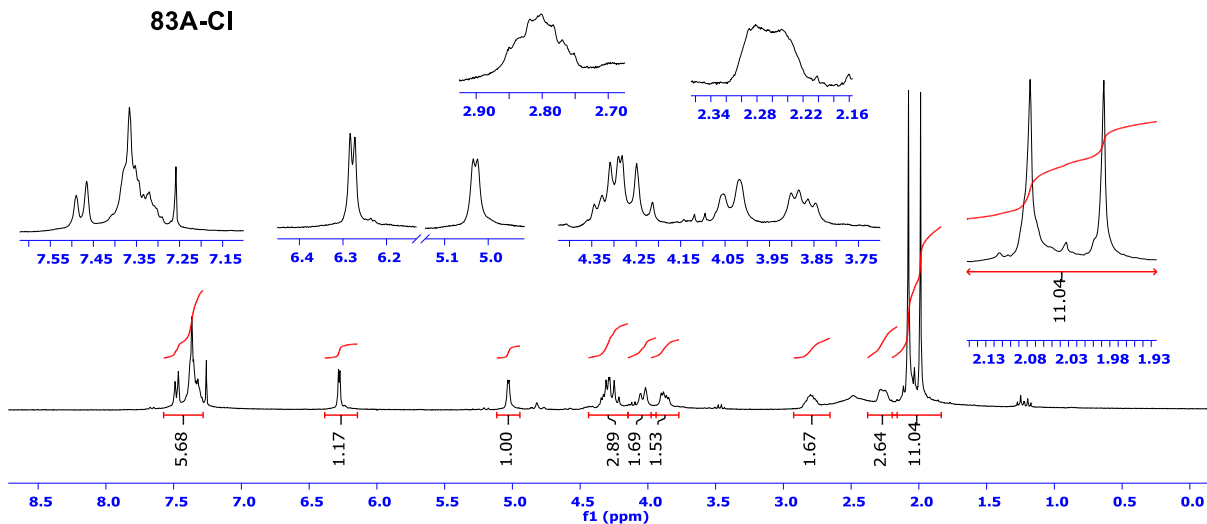
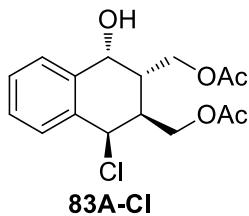
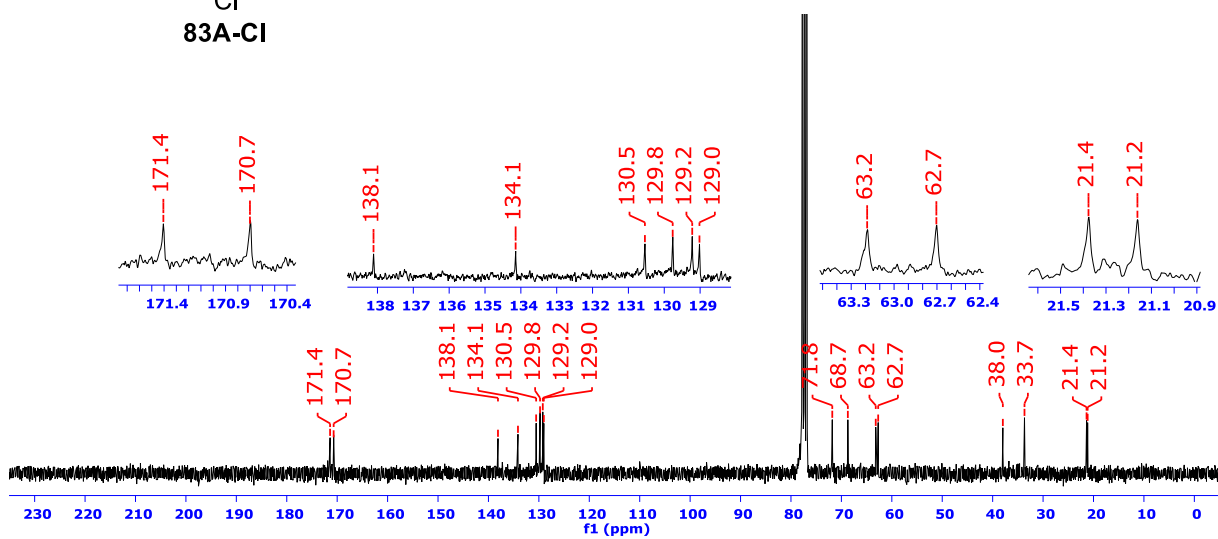
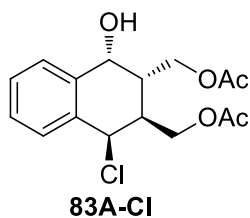
83A-2Br-II



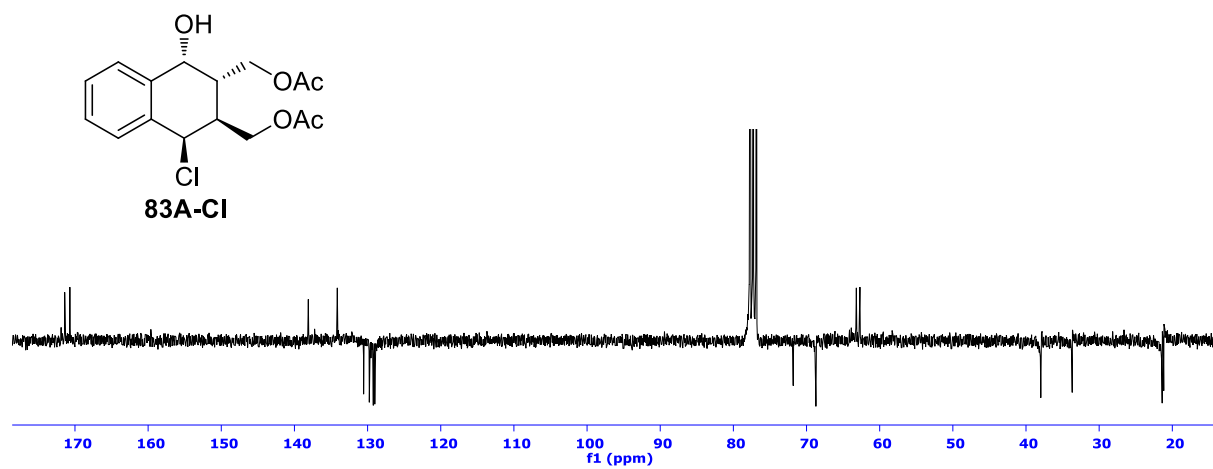
HMQC



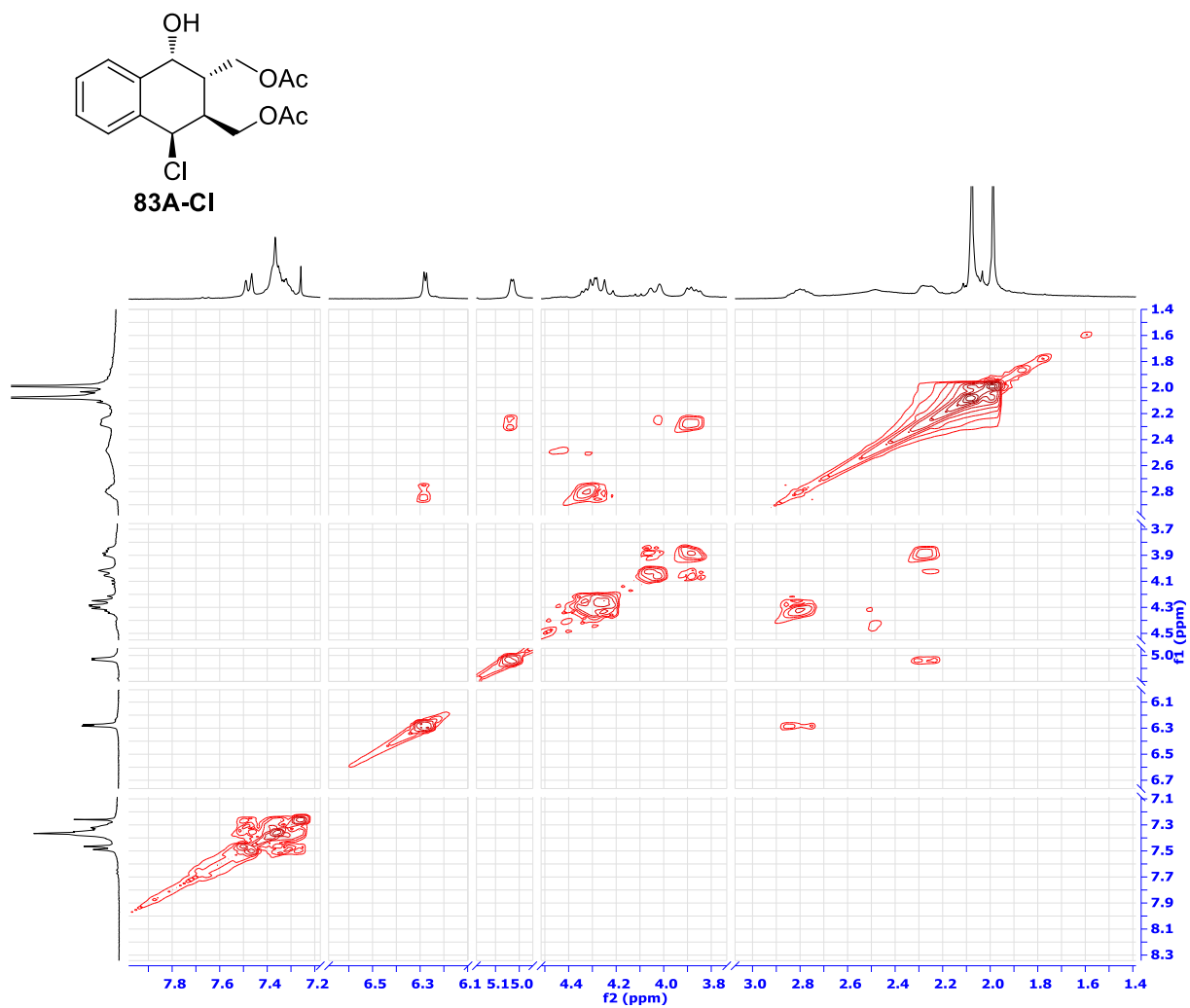
EK-D-9

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

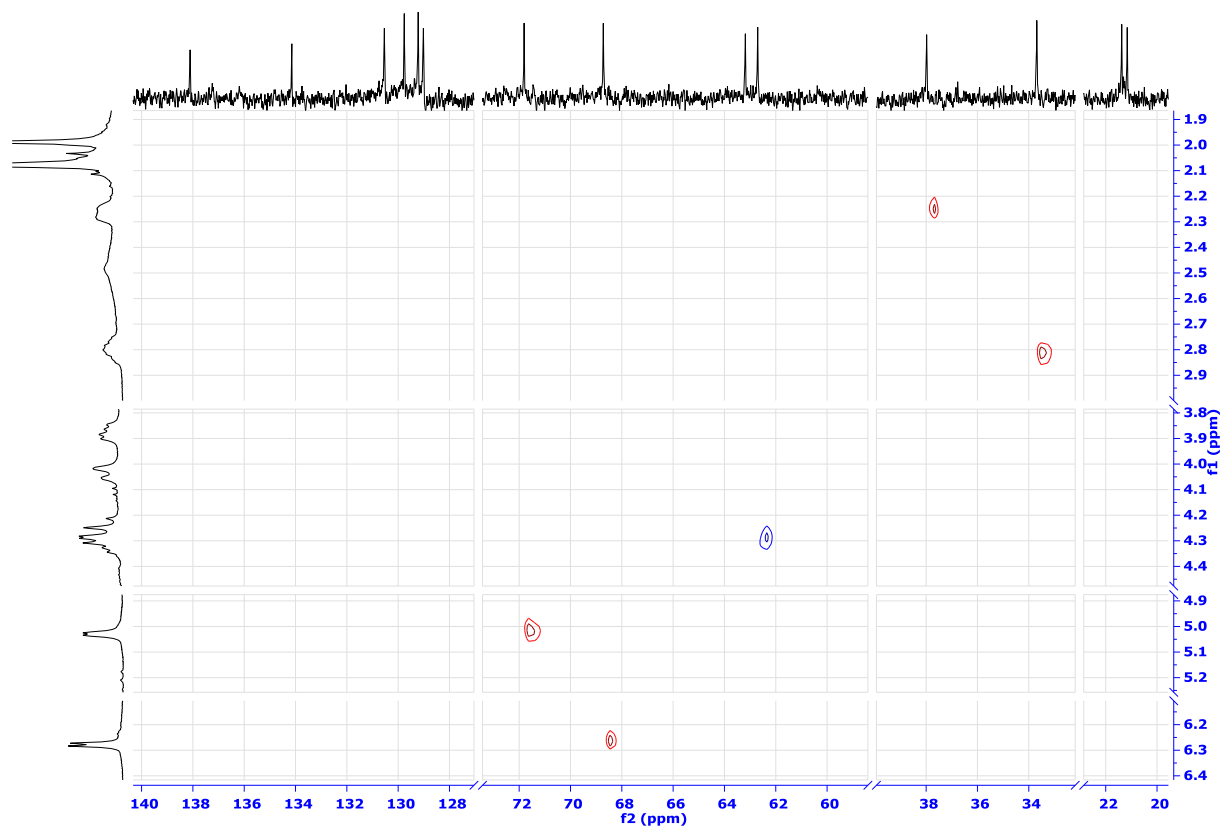
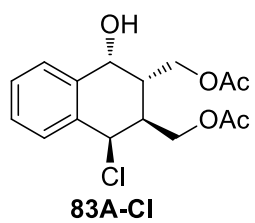
APT



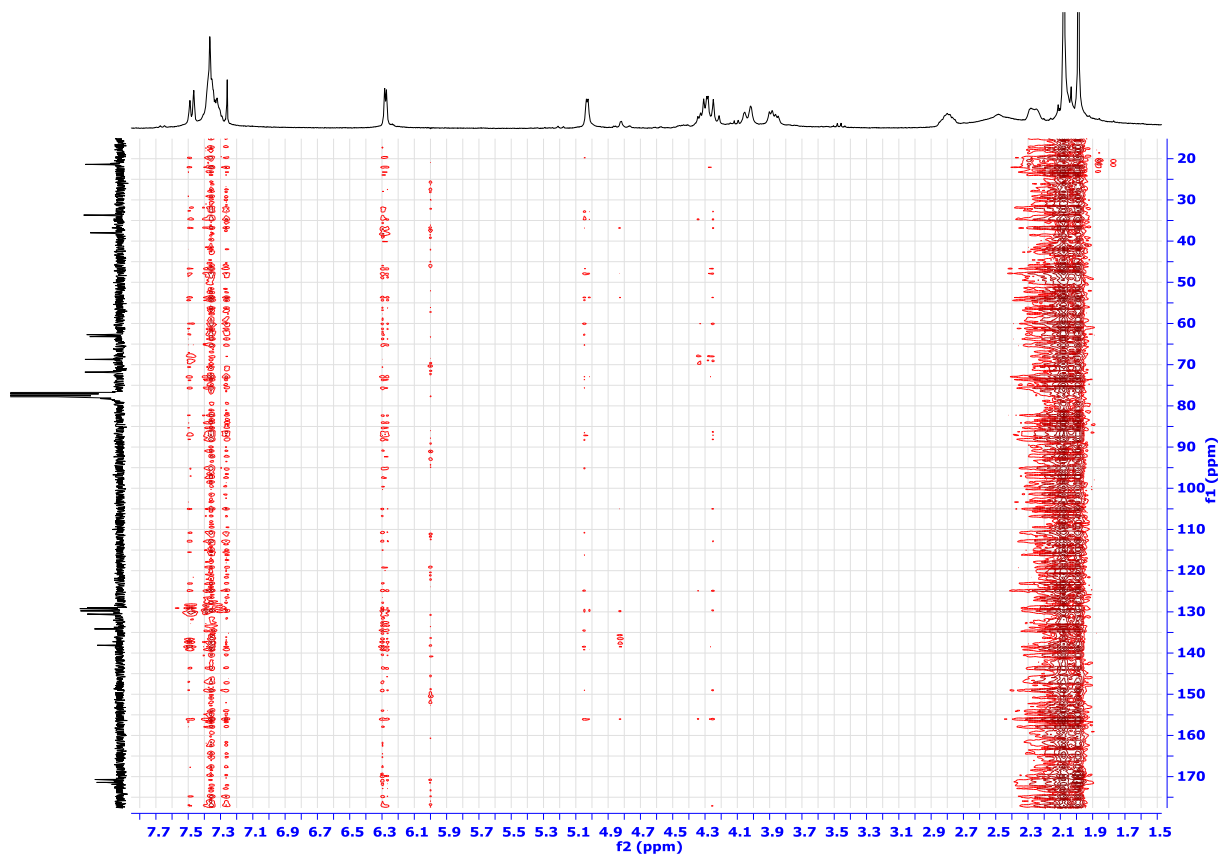
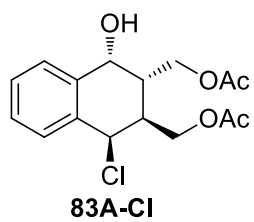
COSY



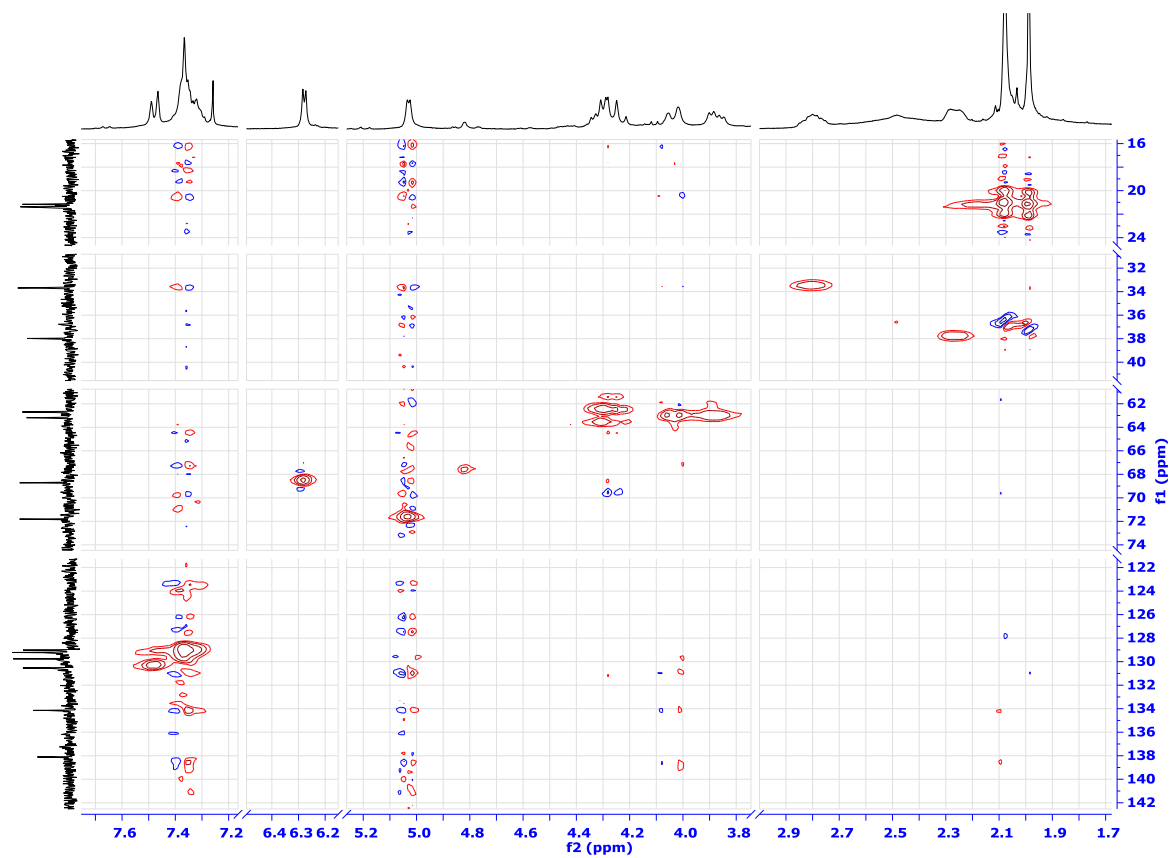
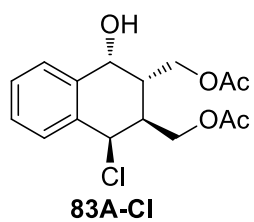
HETCOR



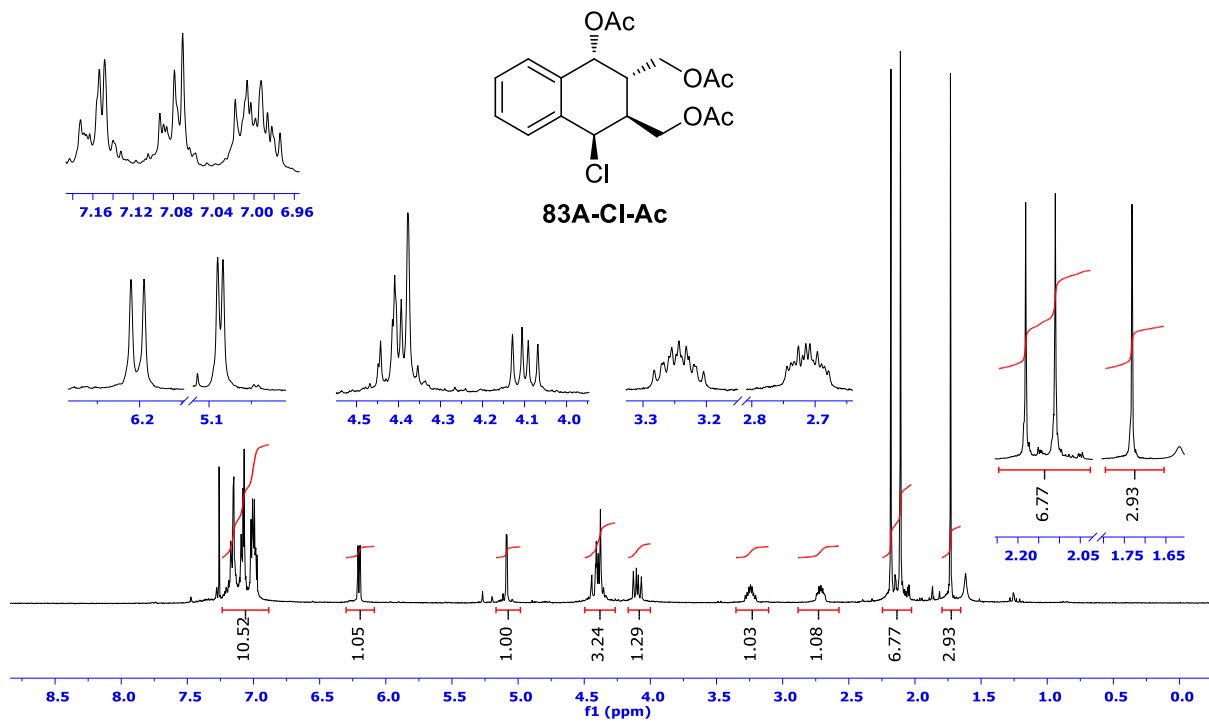
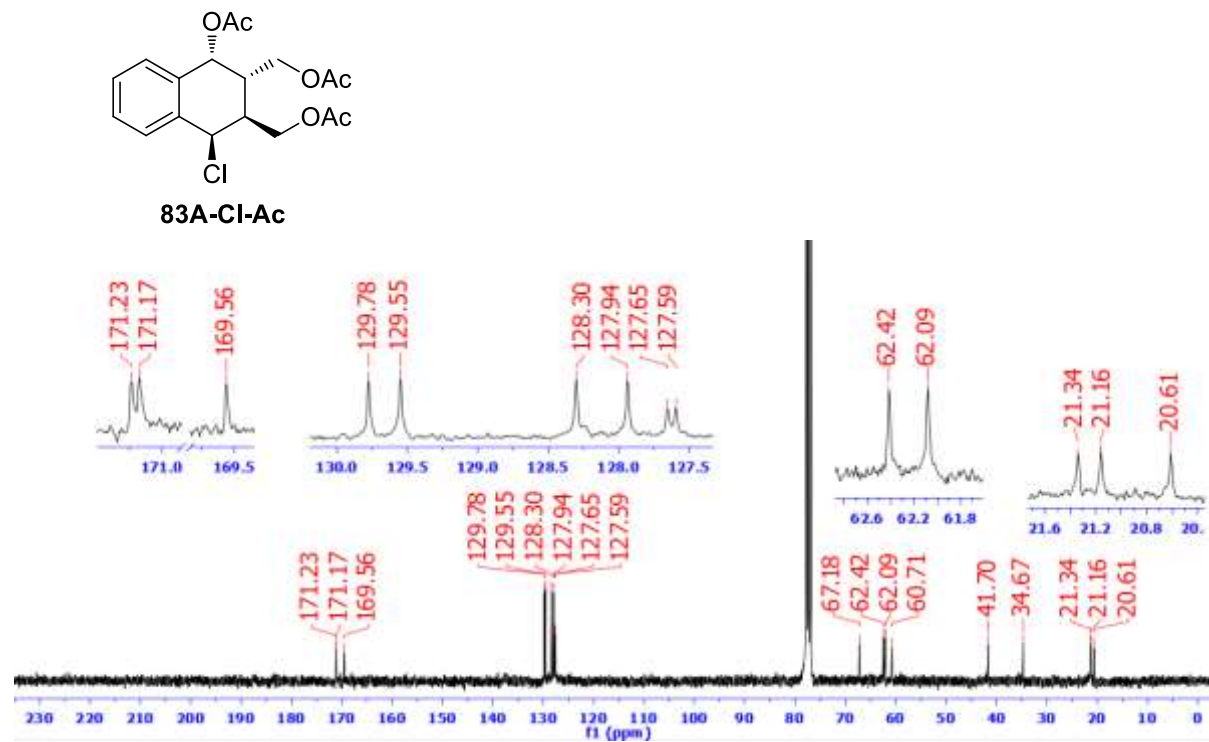
HMBC



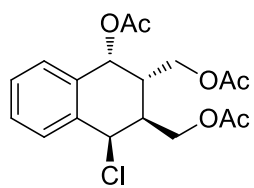
HMQC



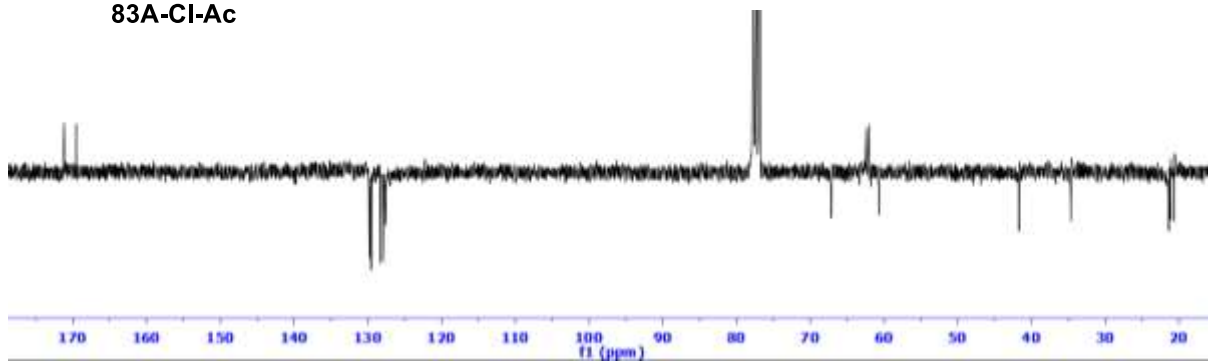
EK-D-10

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

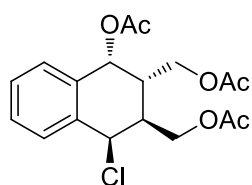
APT



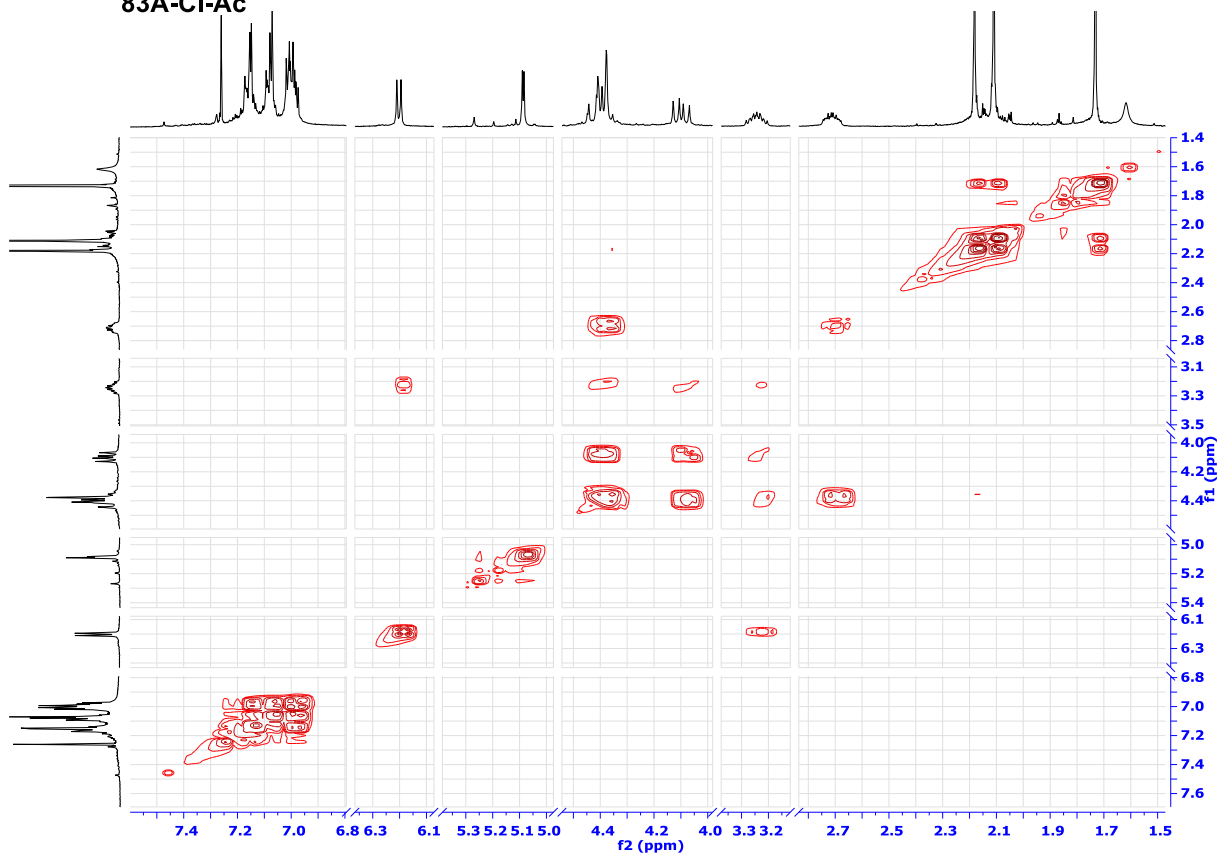
83A-Cl-Ac



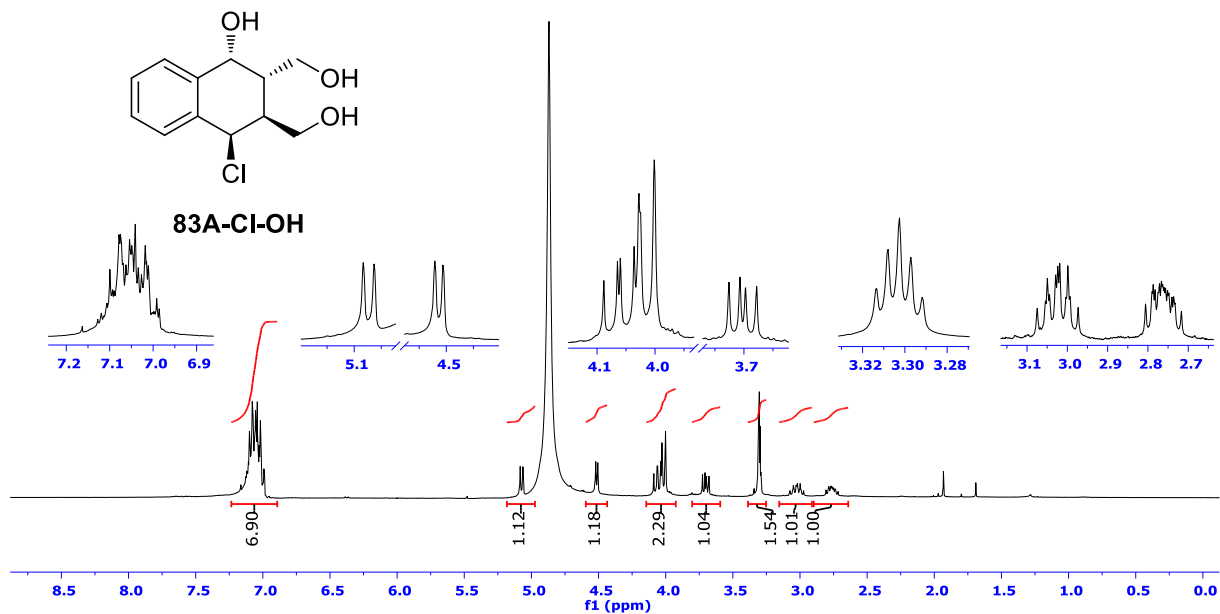
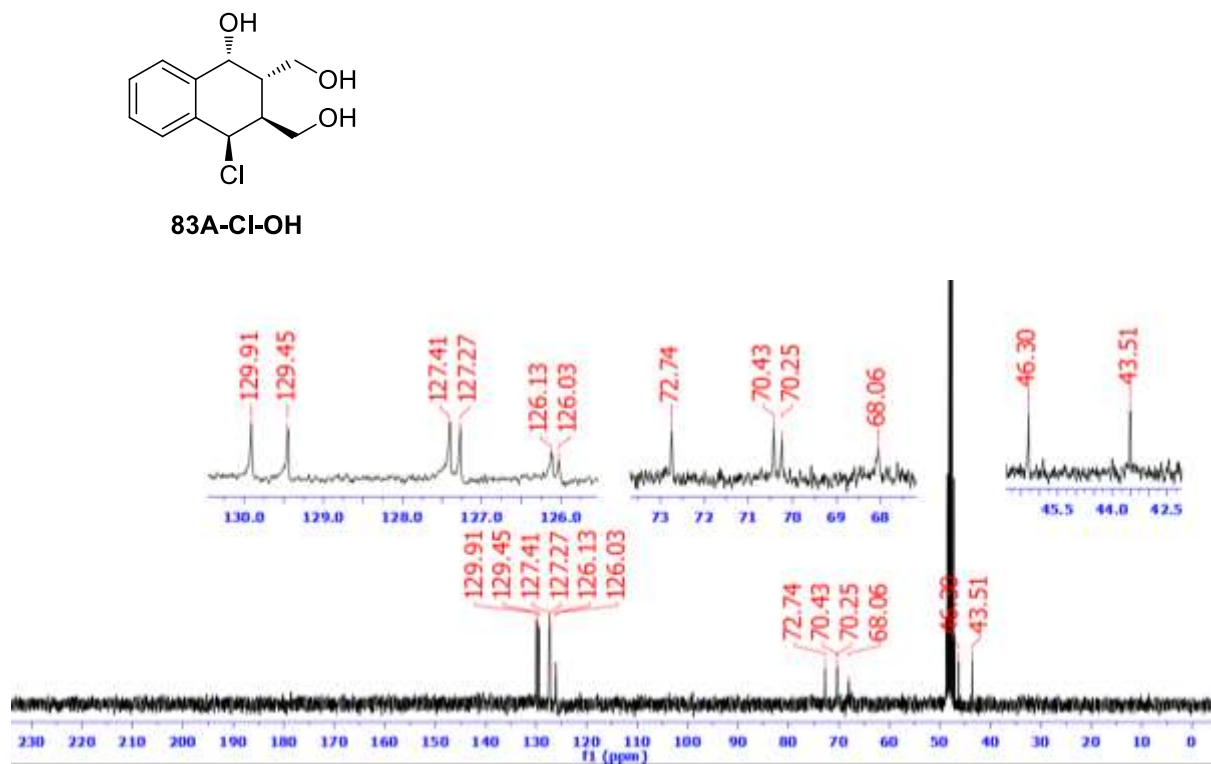
COSY



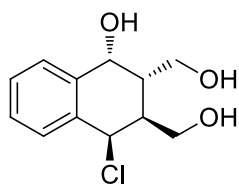
83A-Cl-Ac



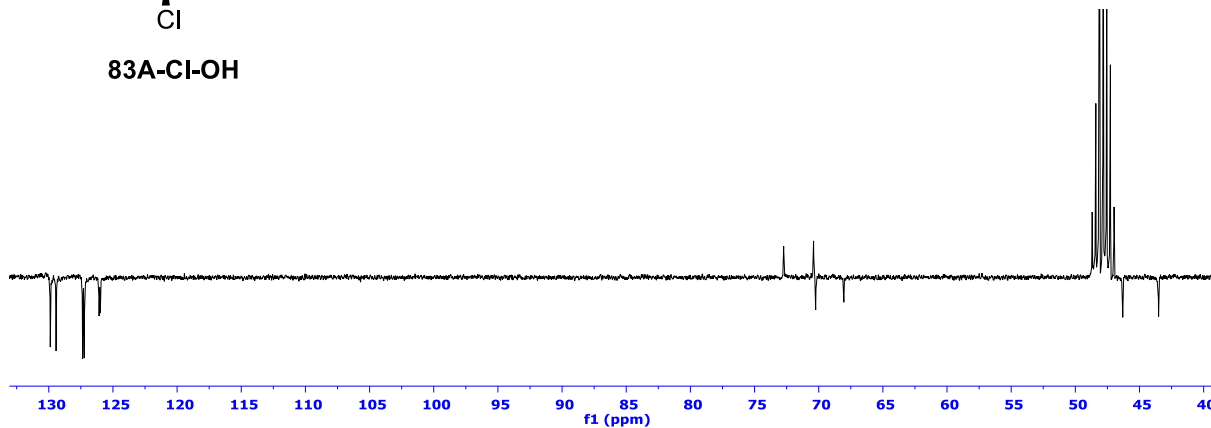
EK-D-11

¹H-NMR in CD₃OD¹³C-NMR in CD₃OD

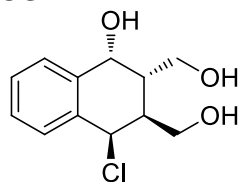
APT



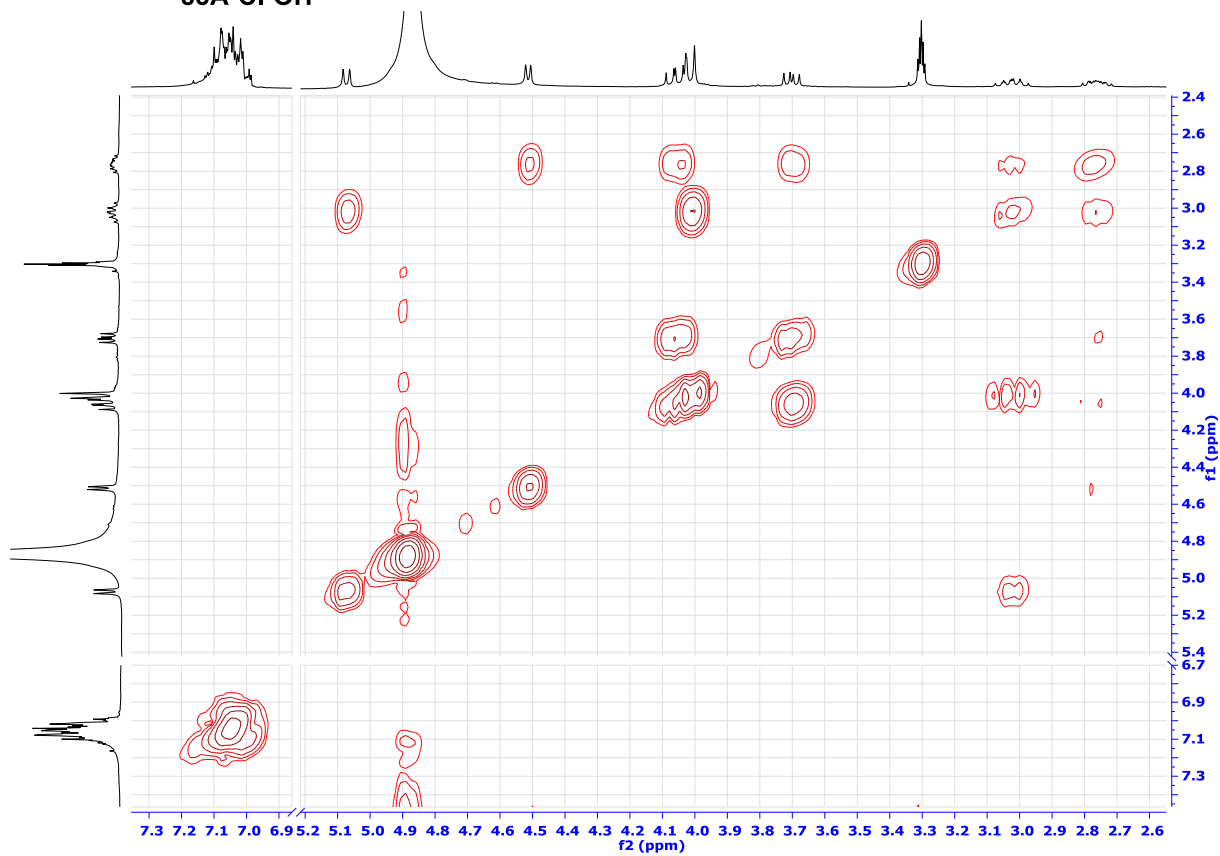
83A-Cl-OH



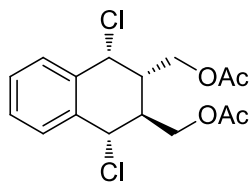
COSY



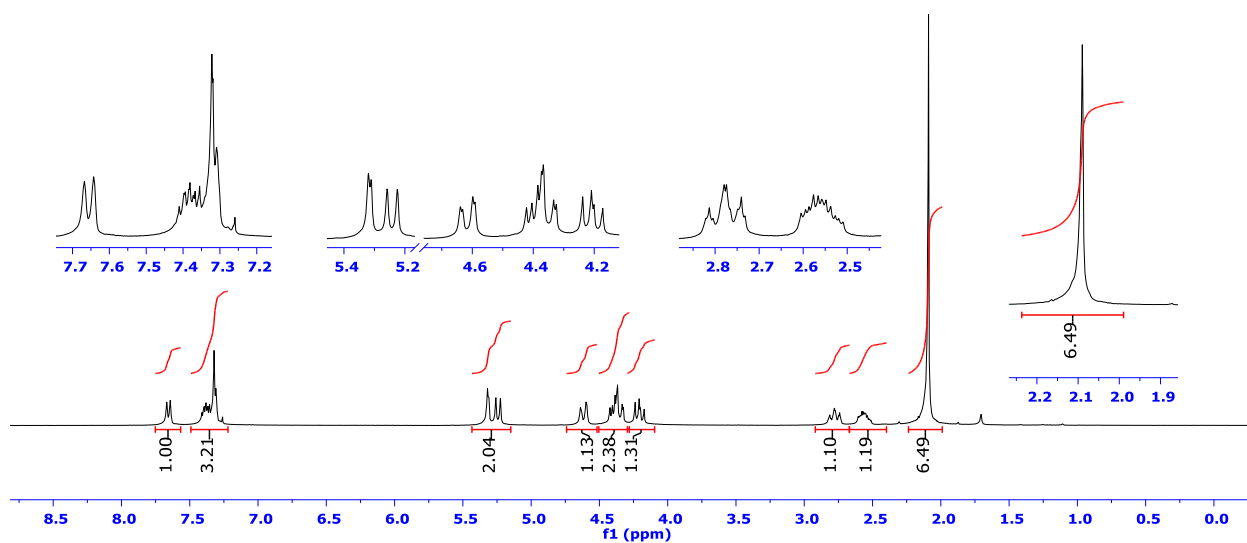
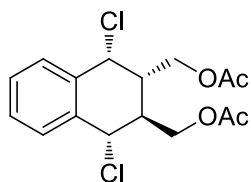
83A-Cl-OH



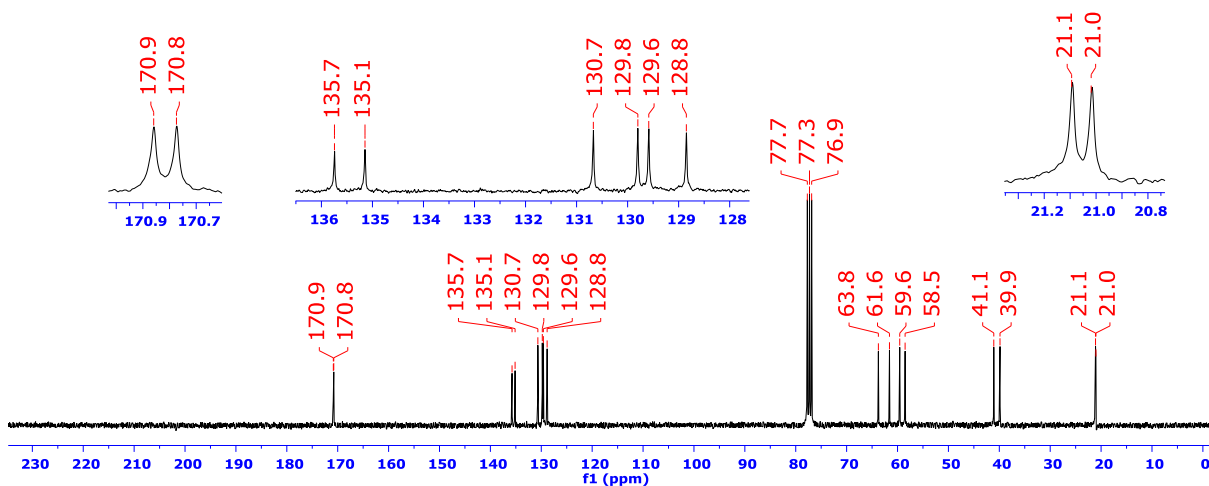
EK-D-12

¹H-NMR in CDCl₃

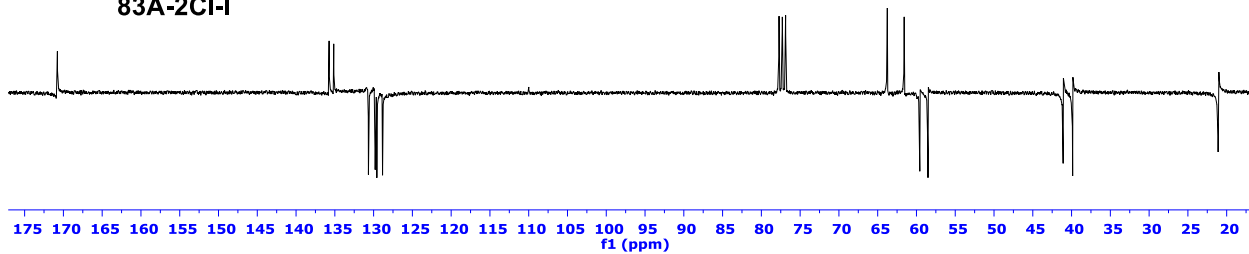
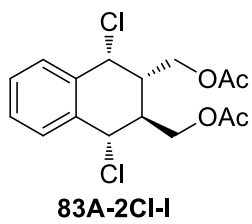
83A-2Cl-I

¹³C-NMR in CDCl₃

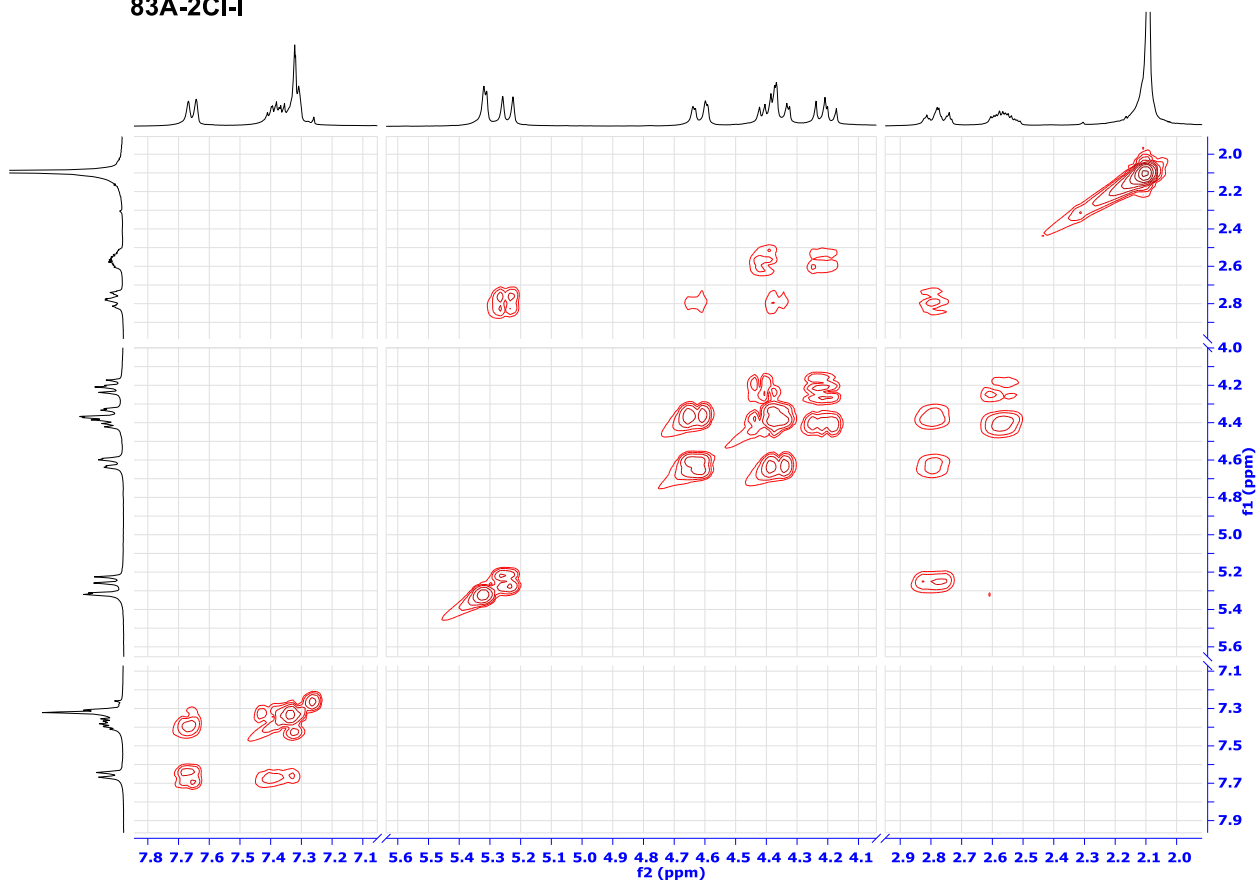
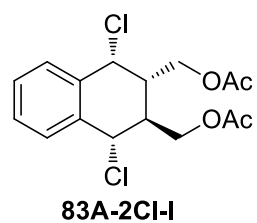
83A-2Cl-I



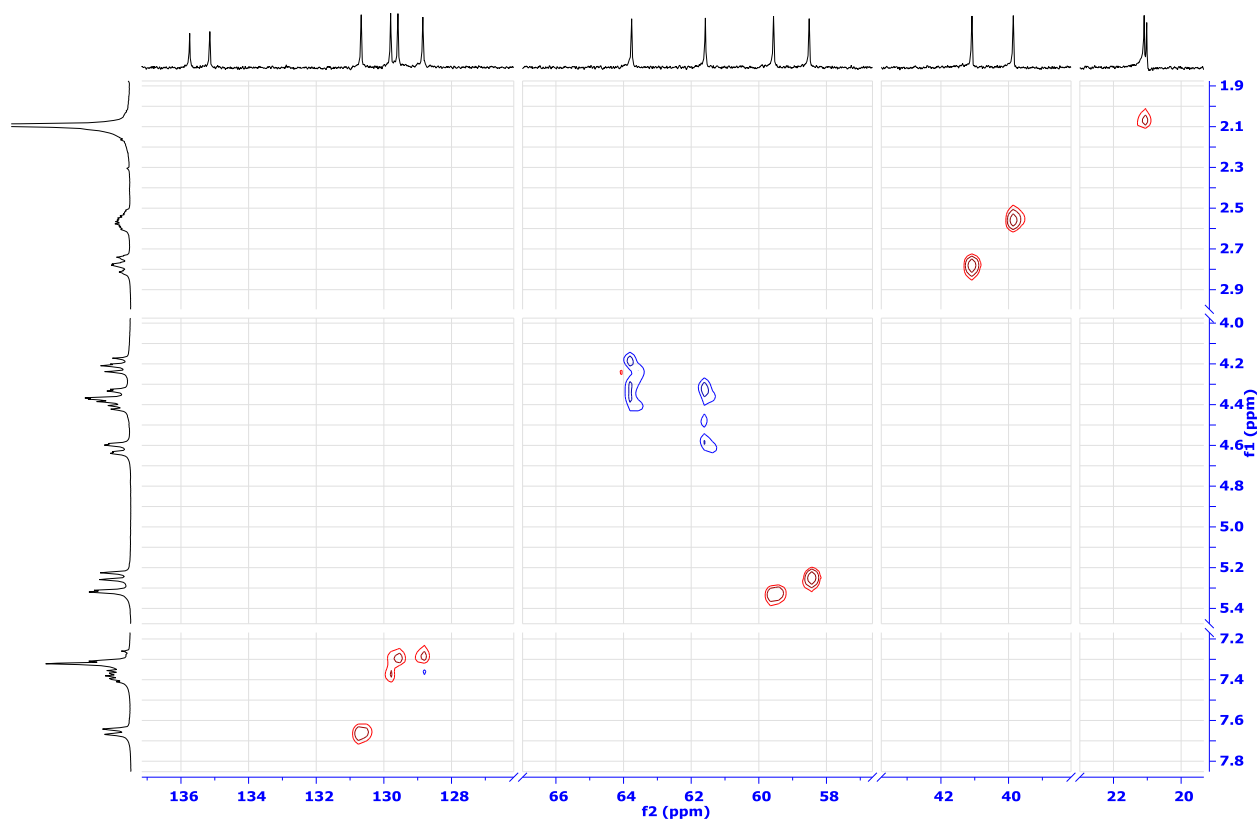
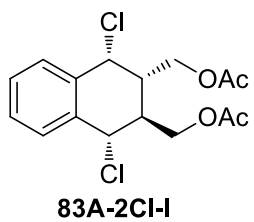
APT



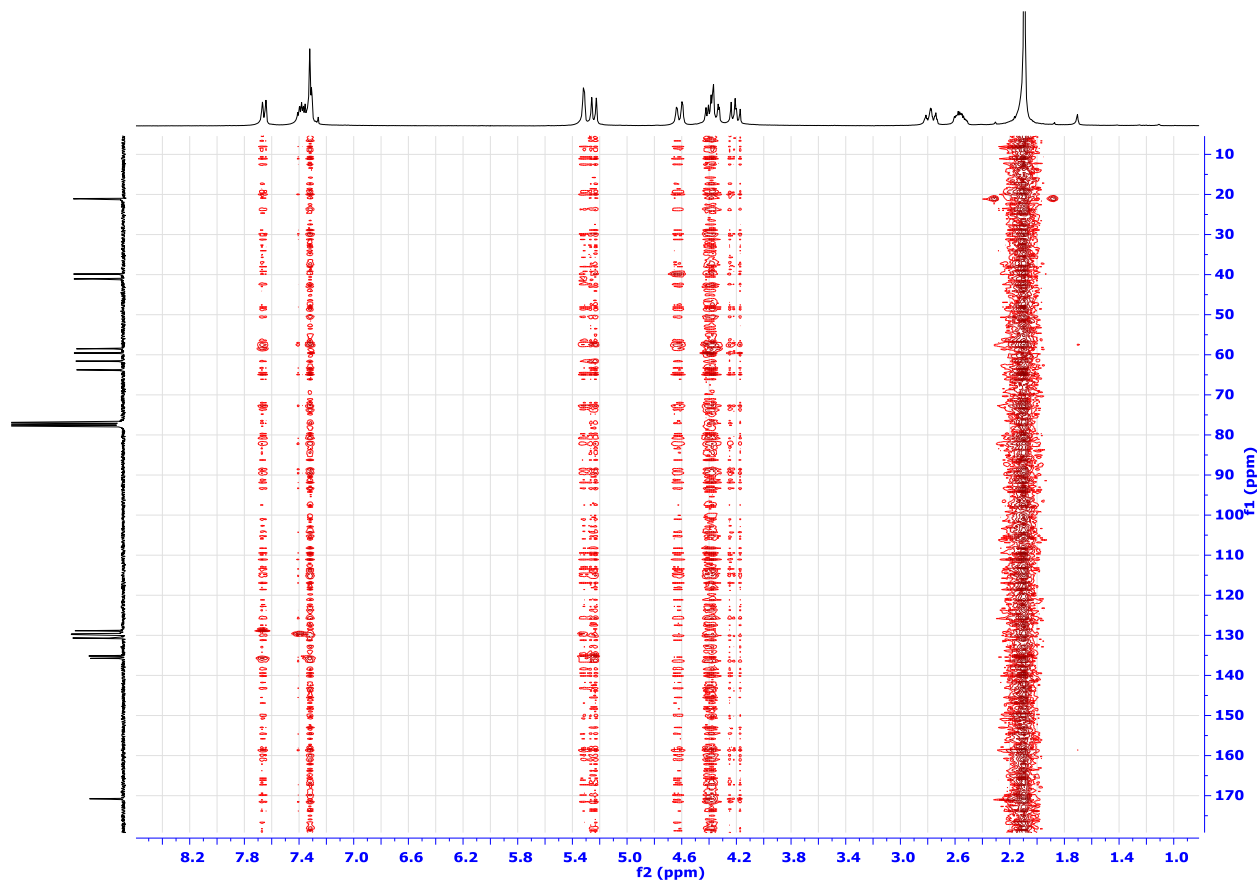
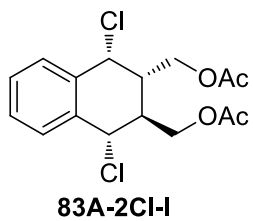
COSY



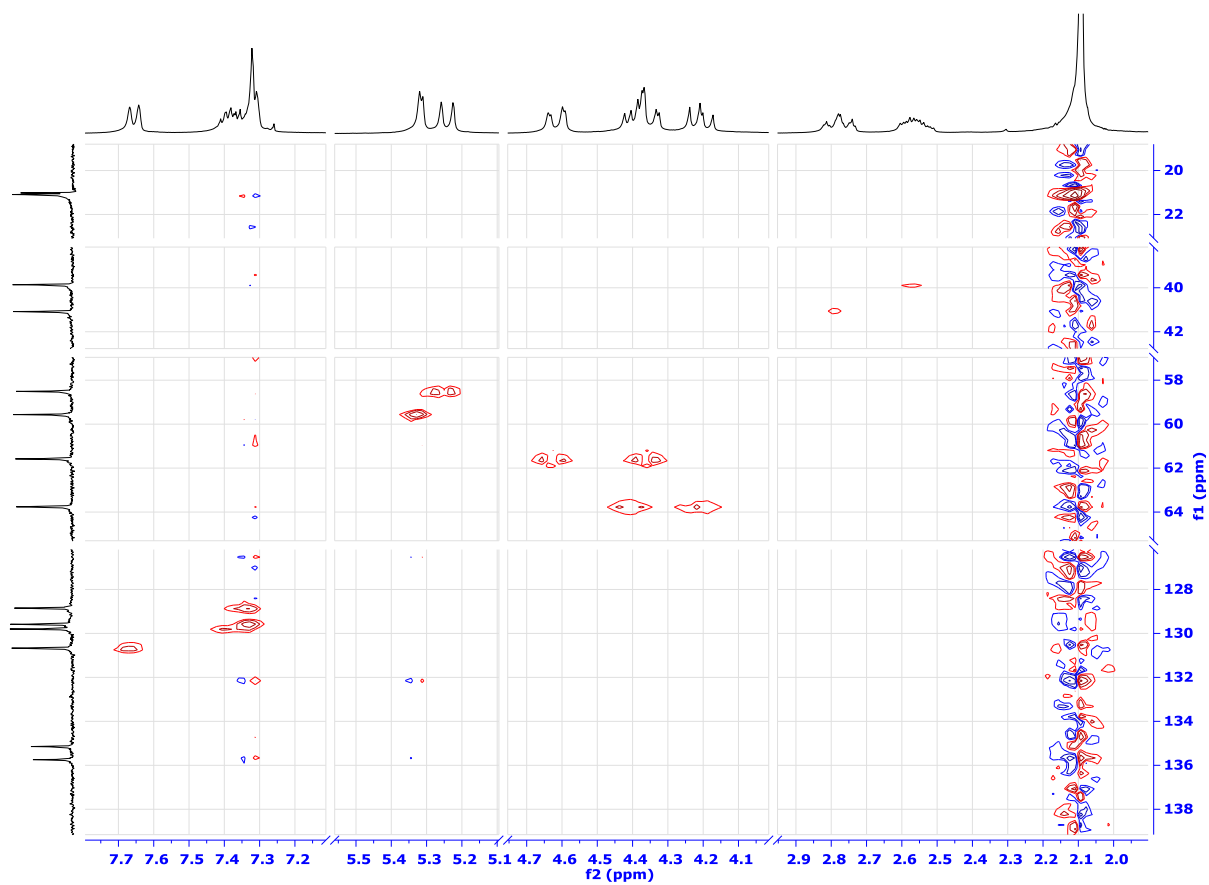
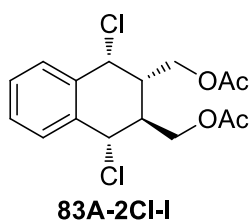
HETCOR



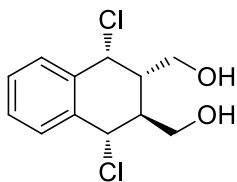
HMBC



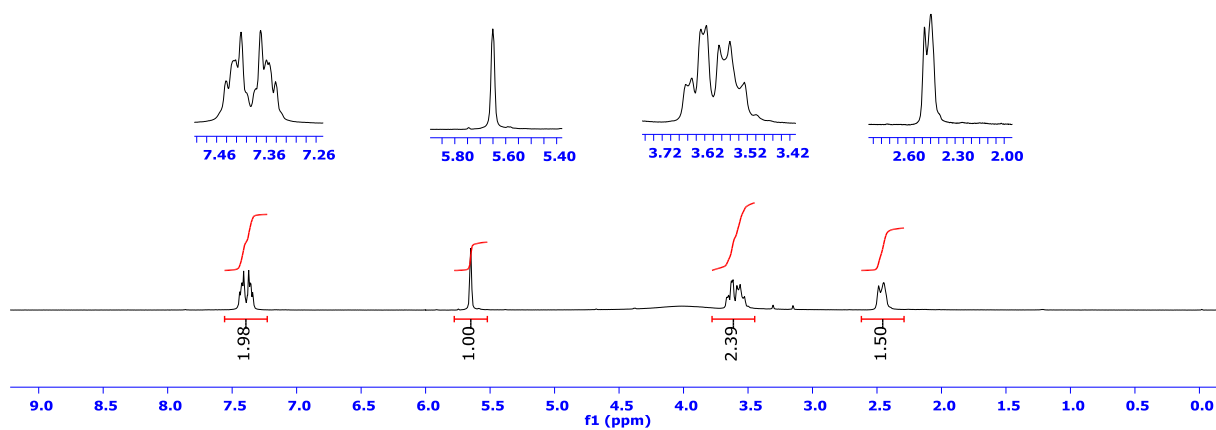
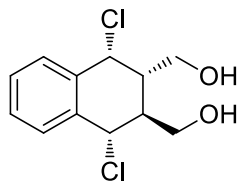
HMQC



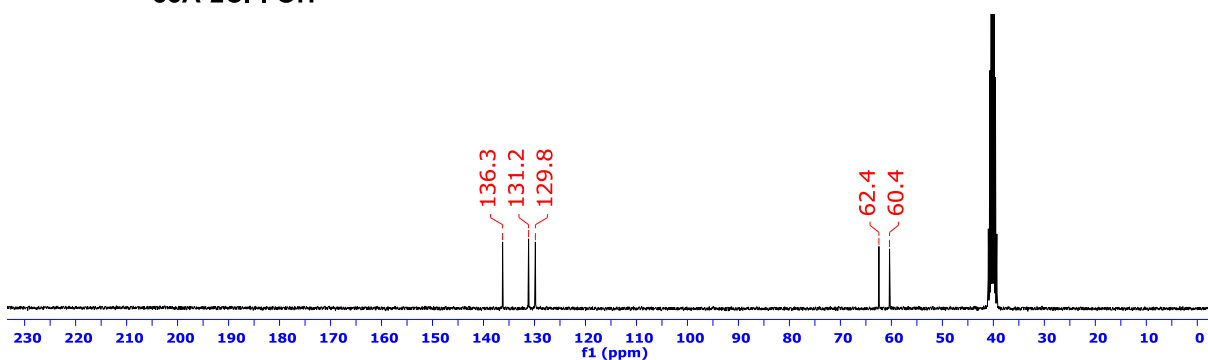
EK-D-13

¹H-NMR in DMSO-d₆

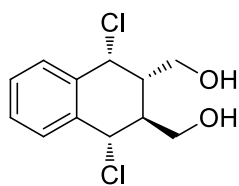
83A-2Cl-I-OH

¹³C-NMR in DMSO-d₆

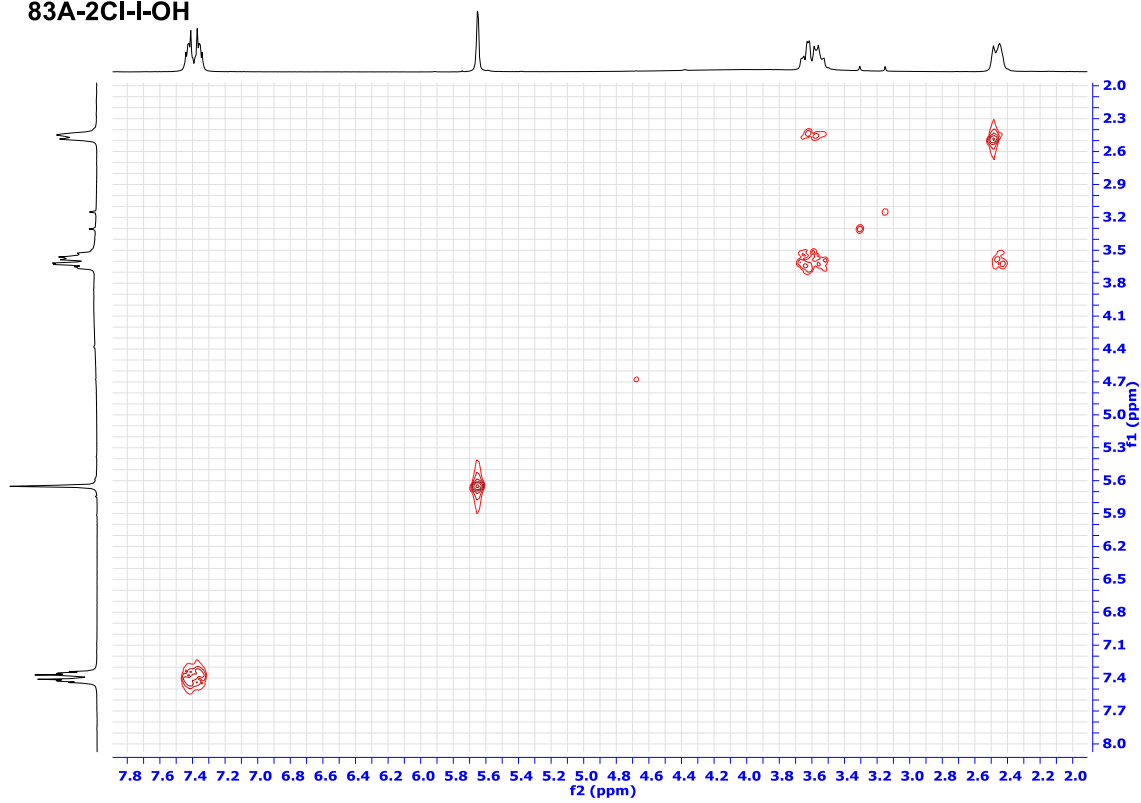
83A-2Cl-I-OH



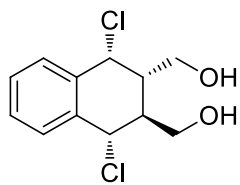
COSY



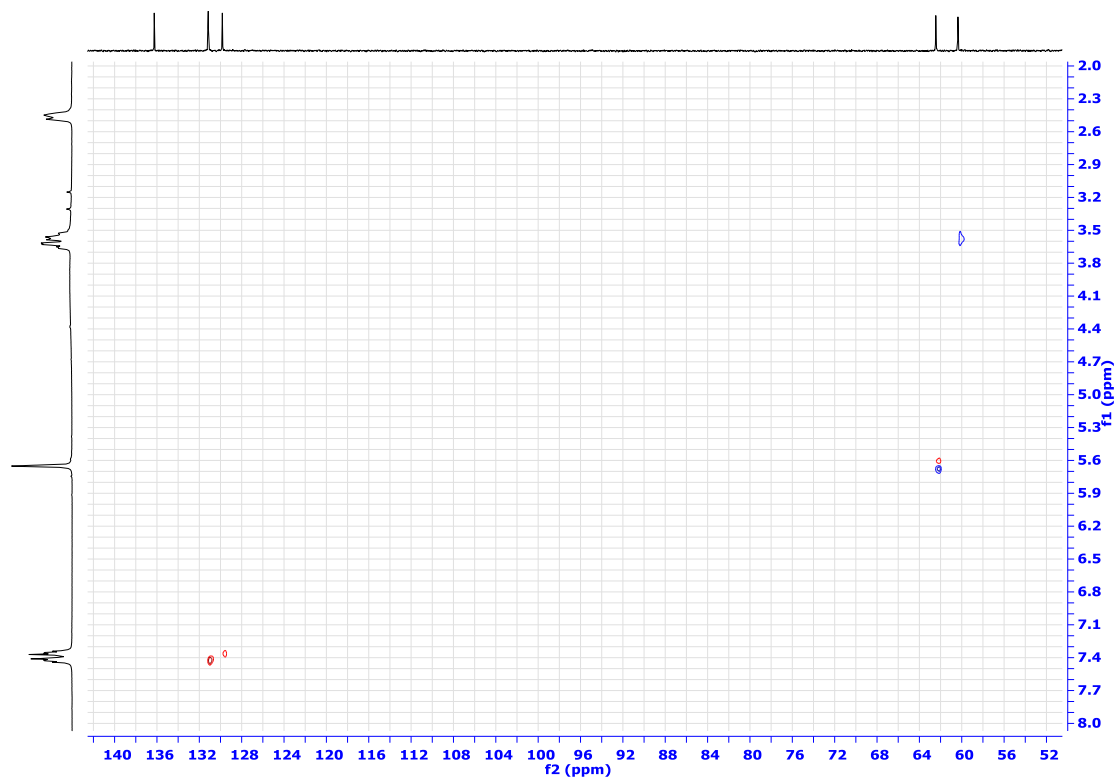
83A-2Cl-I-OH



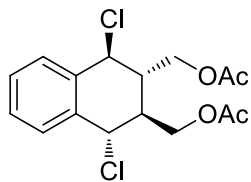
HETCOR



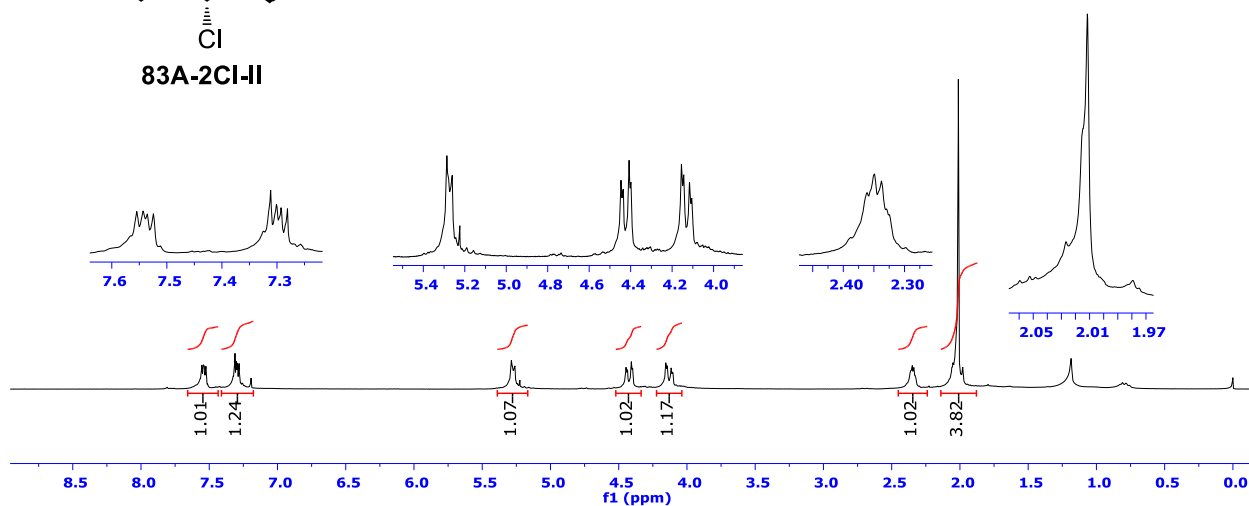
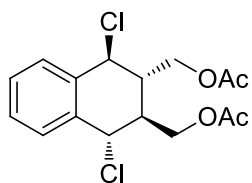
83A-2Cl-I-OH



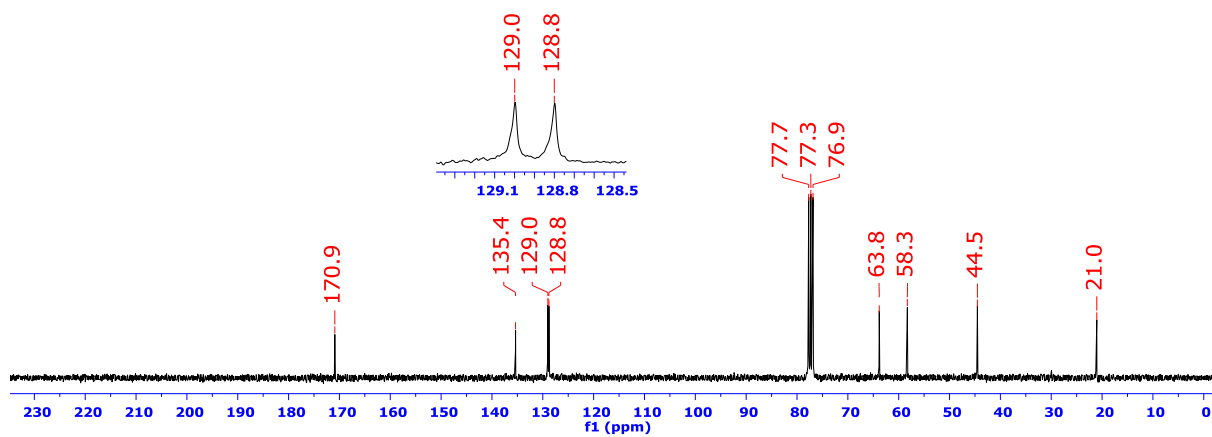
EK-D-14

¹H-NMR in CDCl₃

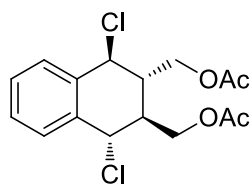
83A-2Cl-II

¹³C-NMR in CDCl₃

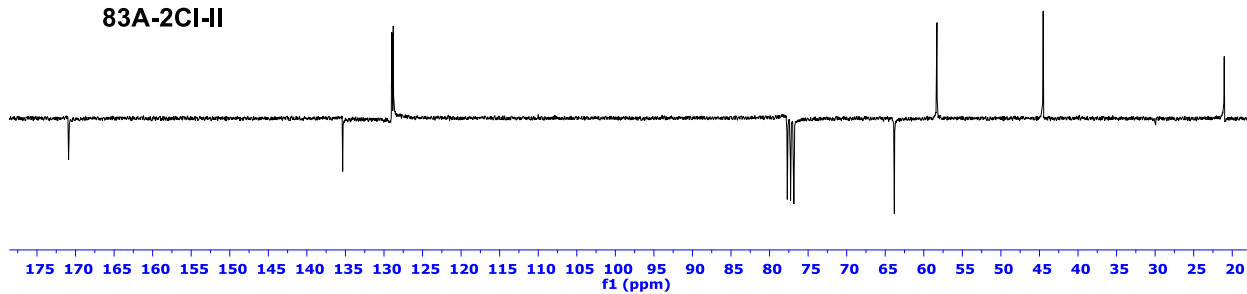
83A-2Cl-II



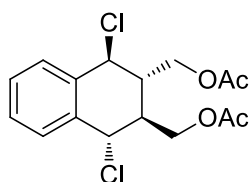
APT



83A-2Cl-II



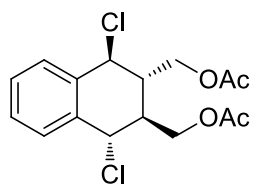
COSY



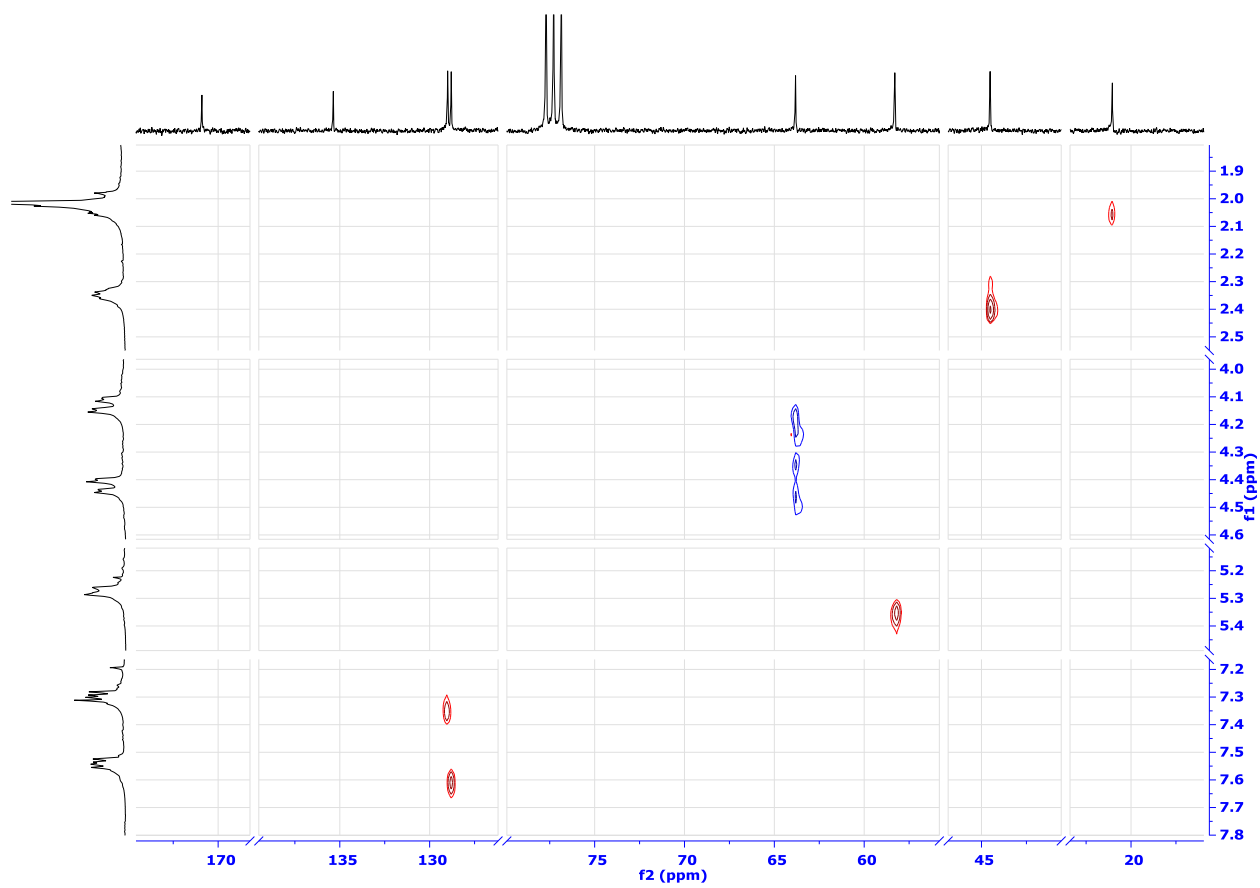
83A-2Cl-II



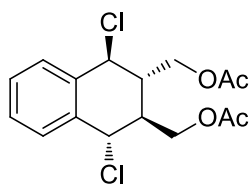
HETCOR



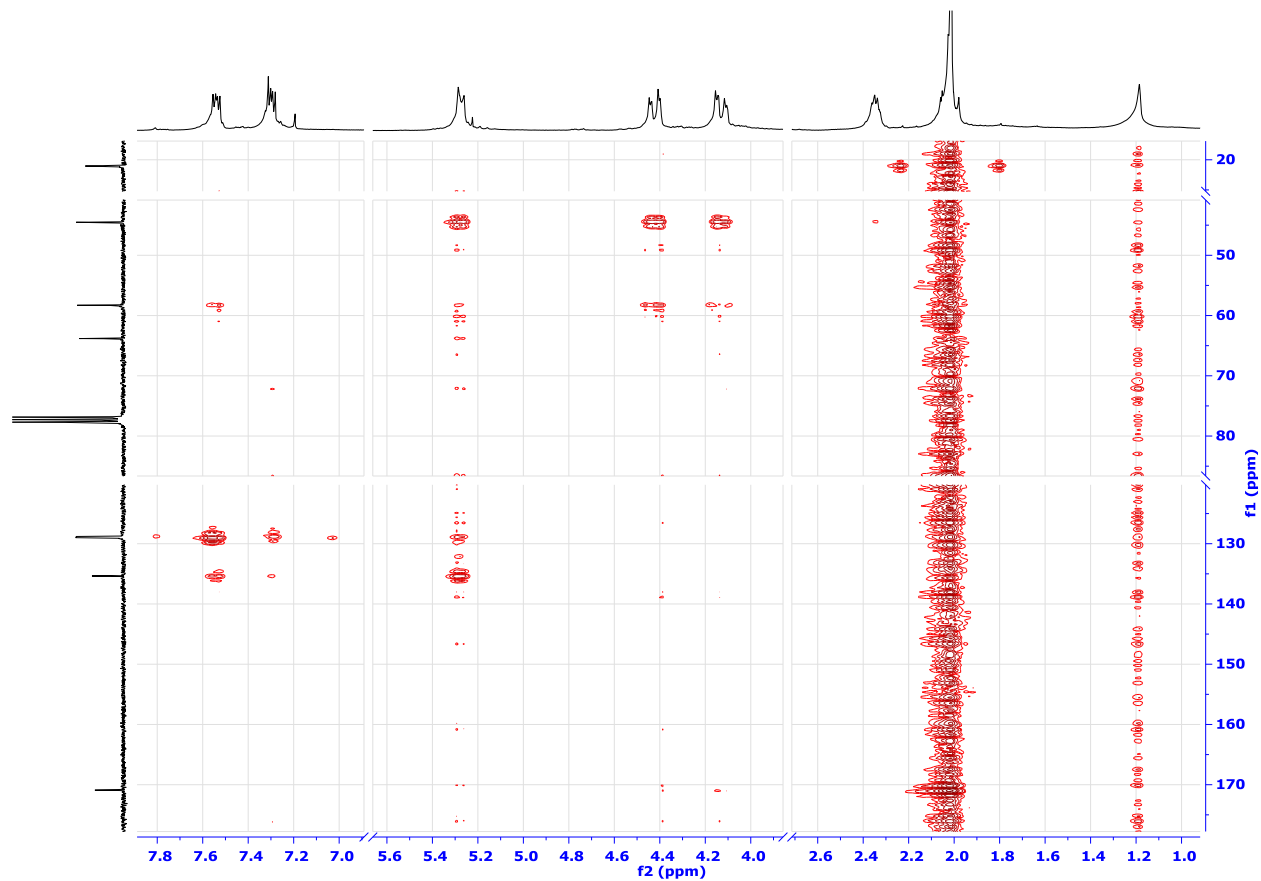
83A-2Cl-II



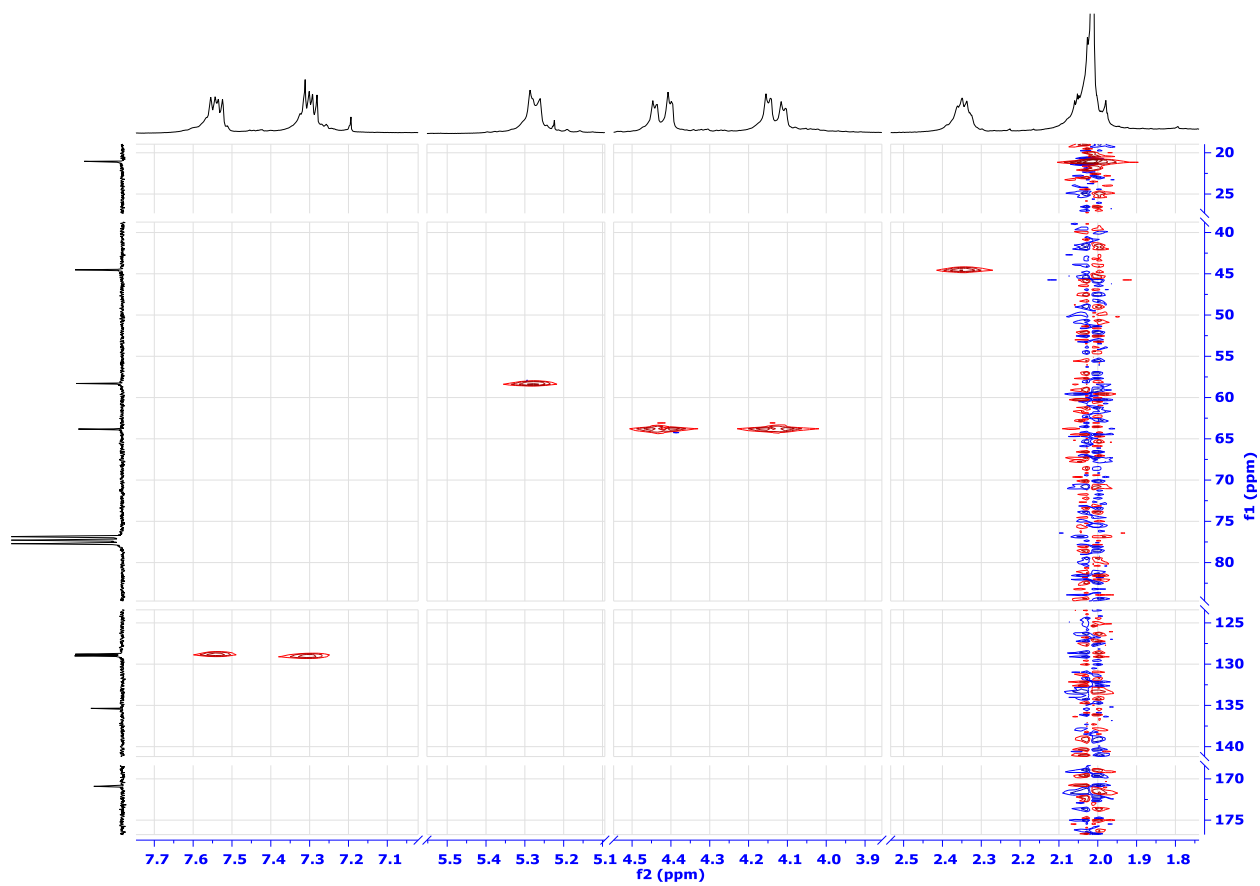
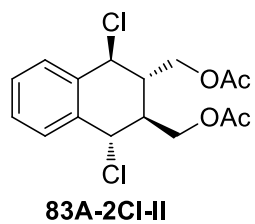
HMBC



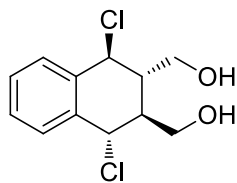
83A-2Cl-II



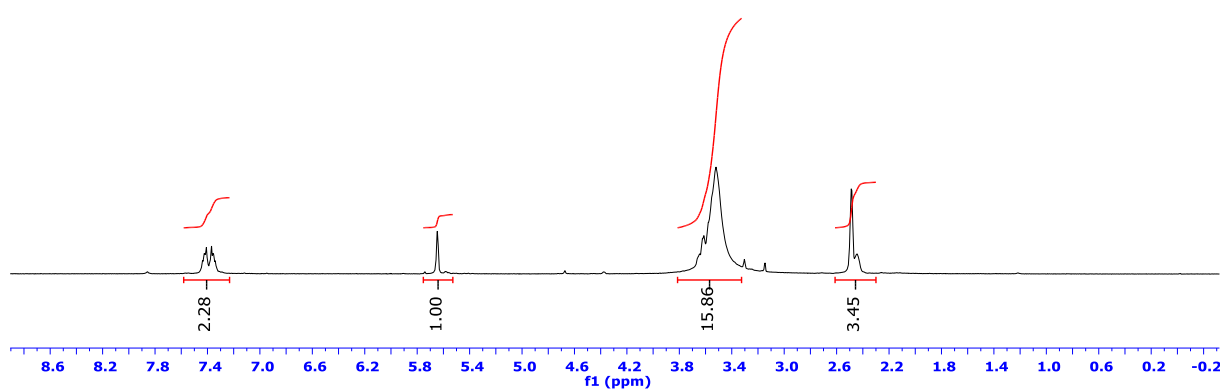
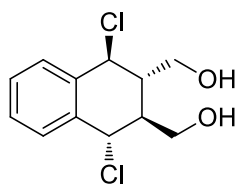
HMQC



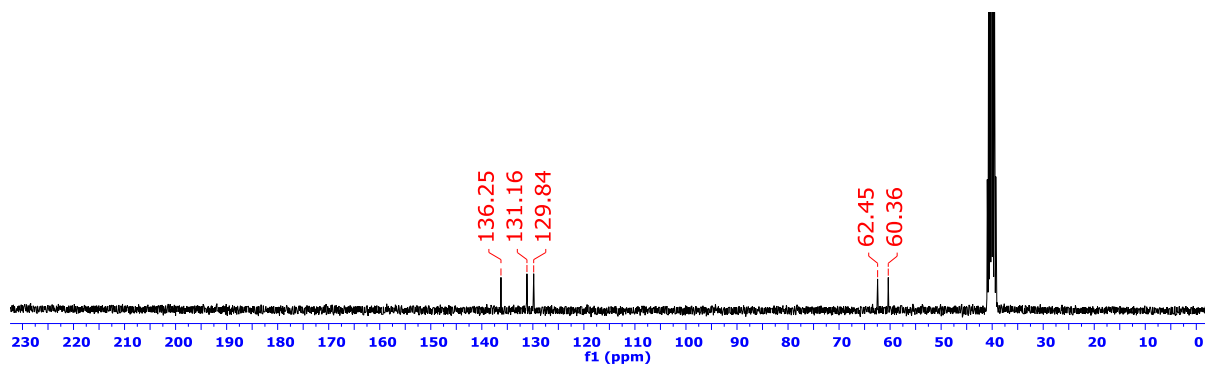
EK-D-15

¹H-NMR in DMSO-d₆

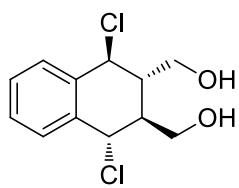
83A-2Cl-II-OH

¹³C-NMR in DMSO-d₆

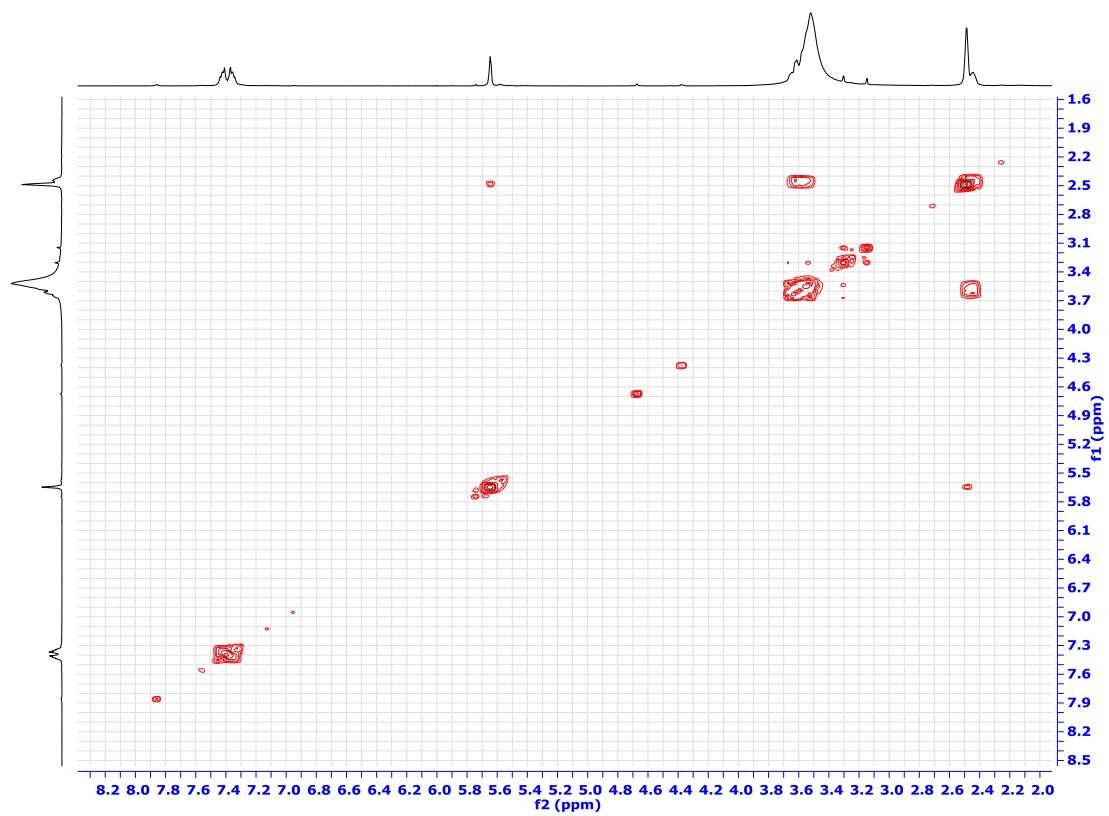
83A-2Cl-II-OH



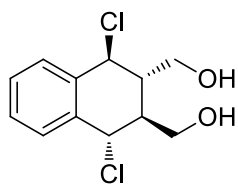
COSY



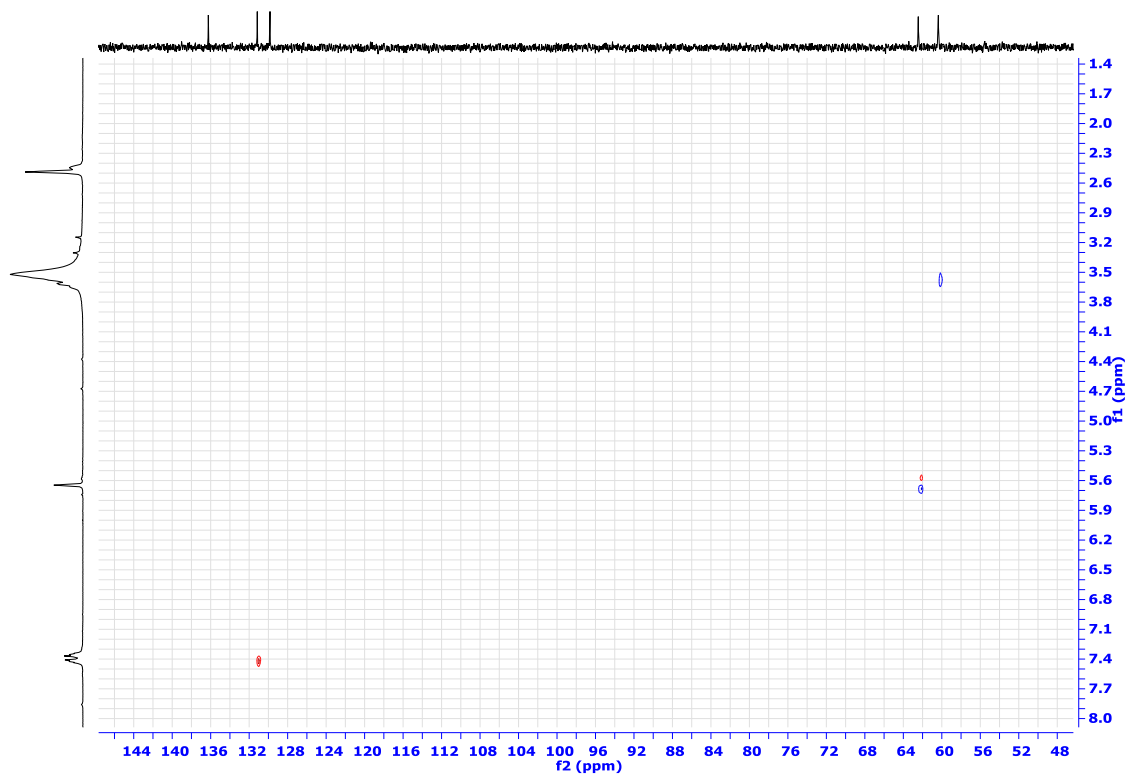
83A-2CI-II-OH



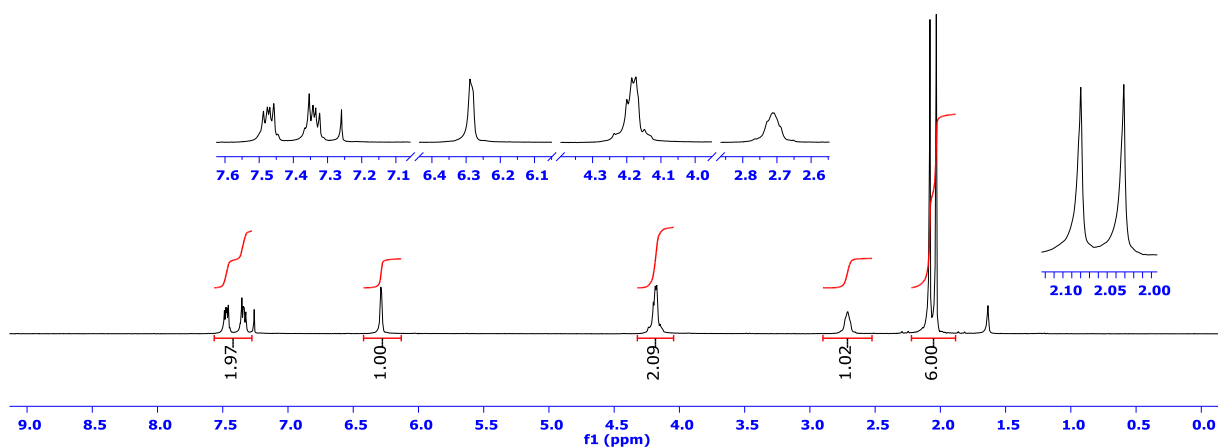
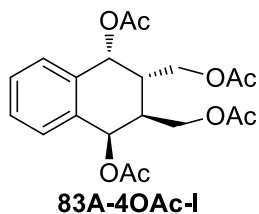
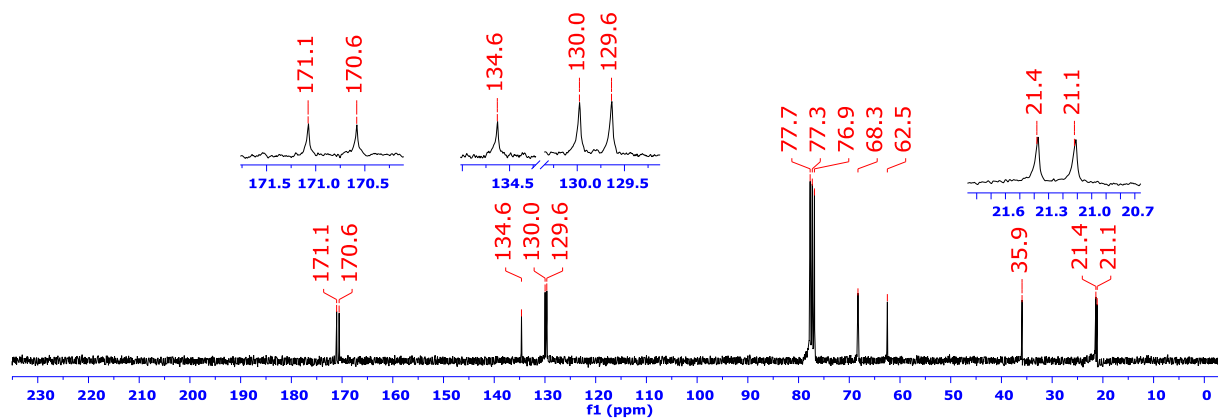
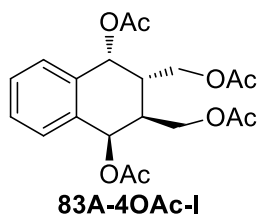
HETCOR



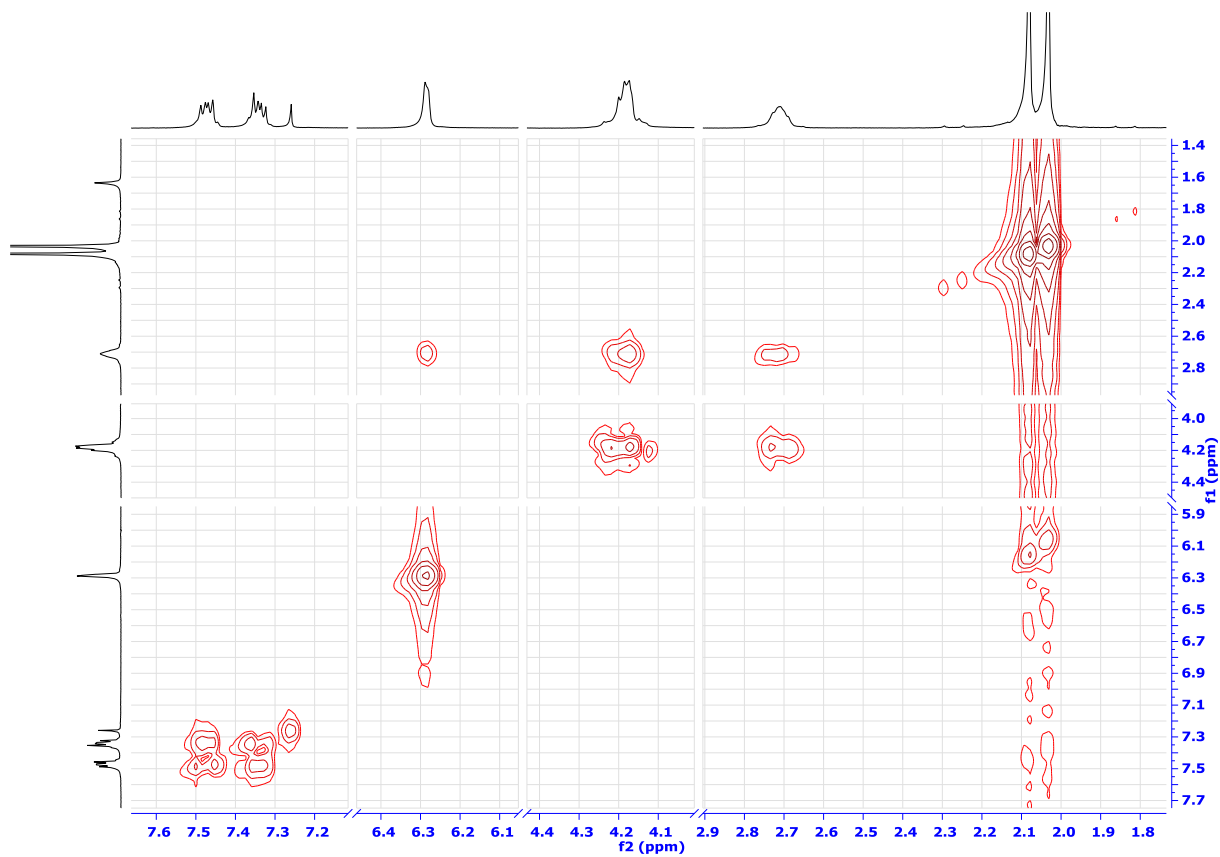
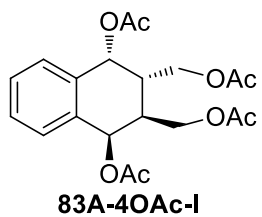
83A-2Cl-II-OH



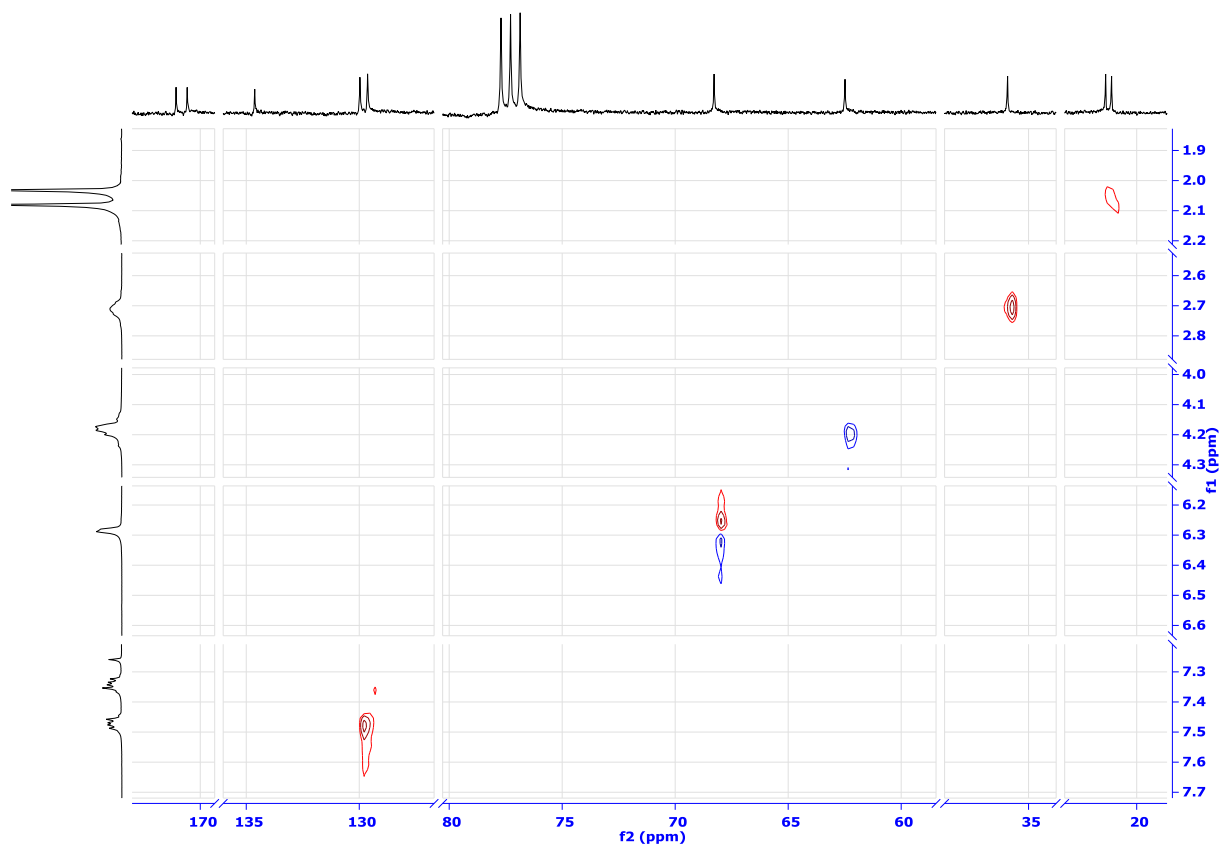
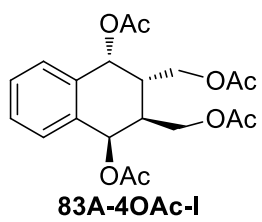
EK-D-16

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

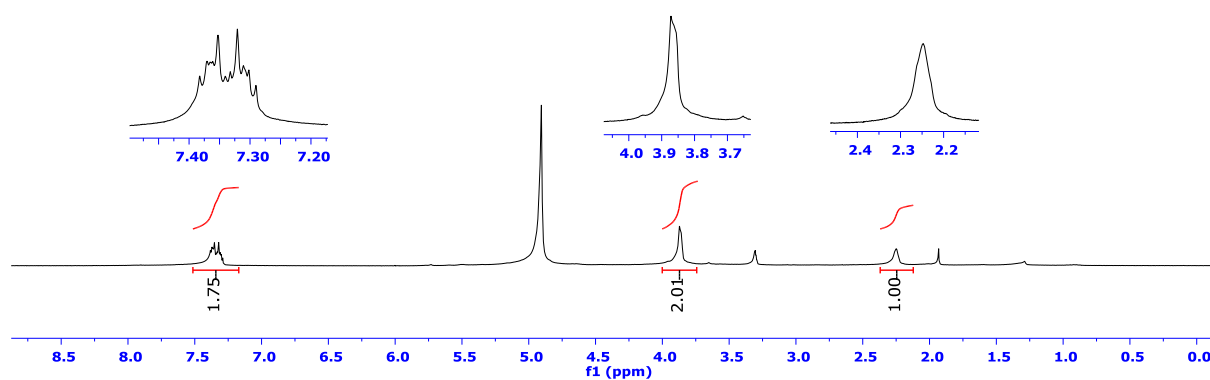
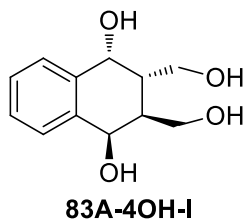
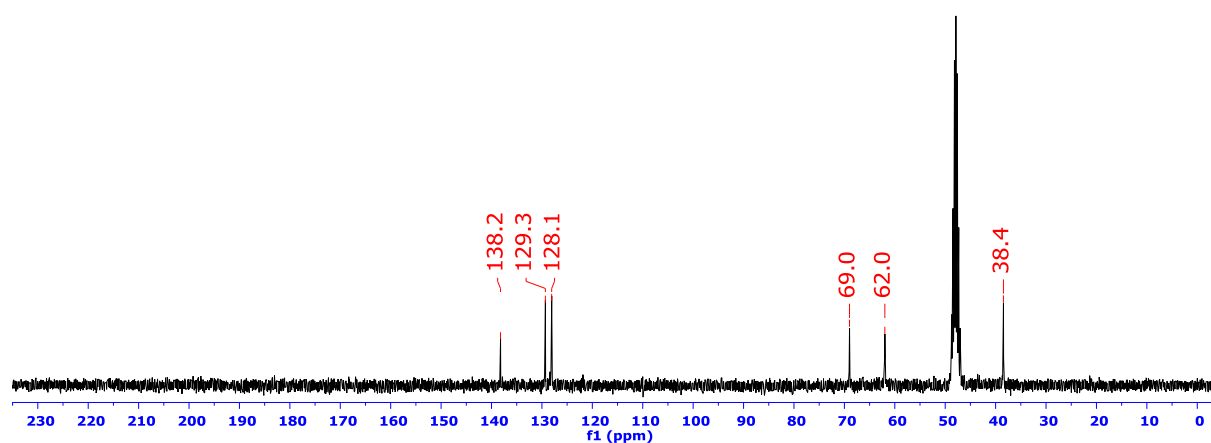
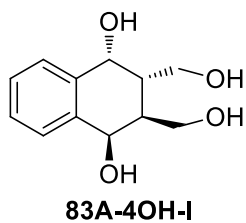
COSY



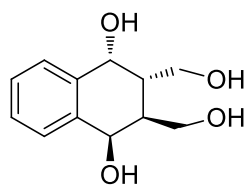
HETCOR



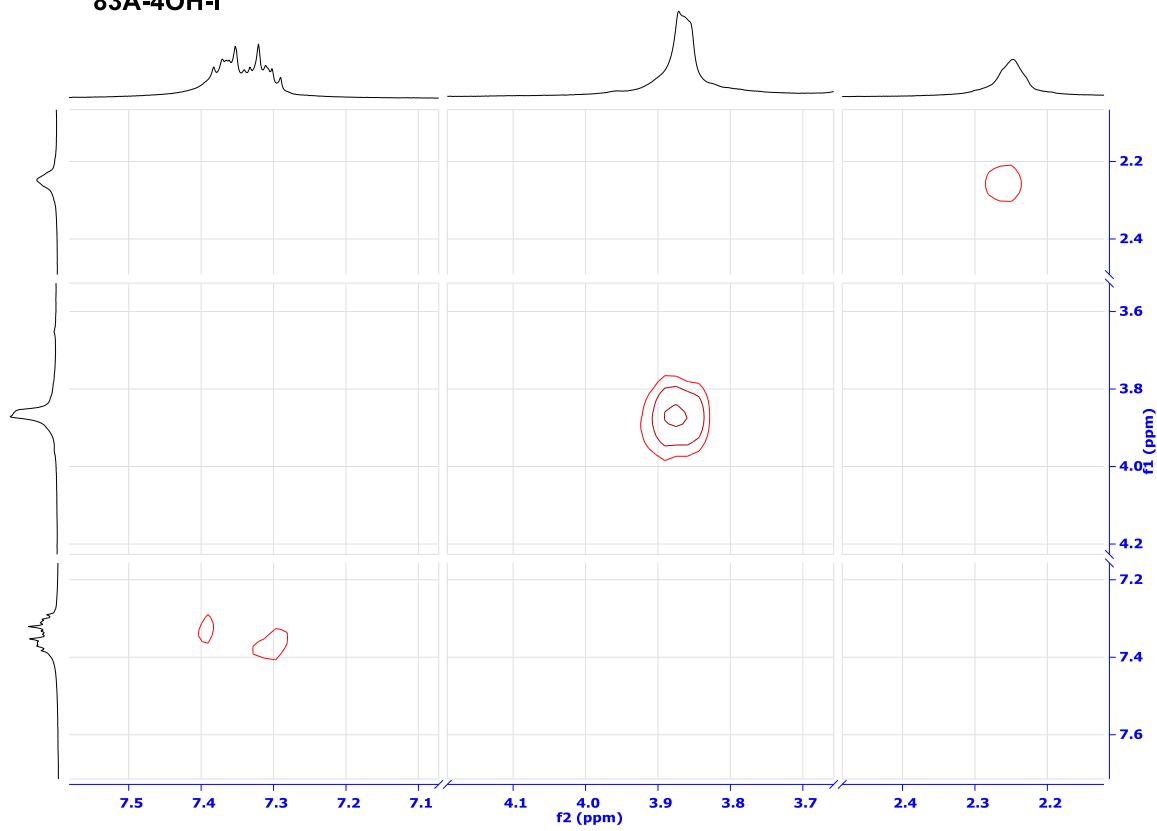
EK-D-17

¹H-NMR in CD₃OD¹³C-NMR in CD₃OD

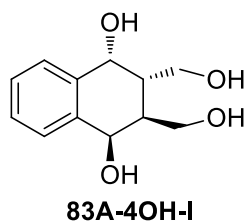
COSY



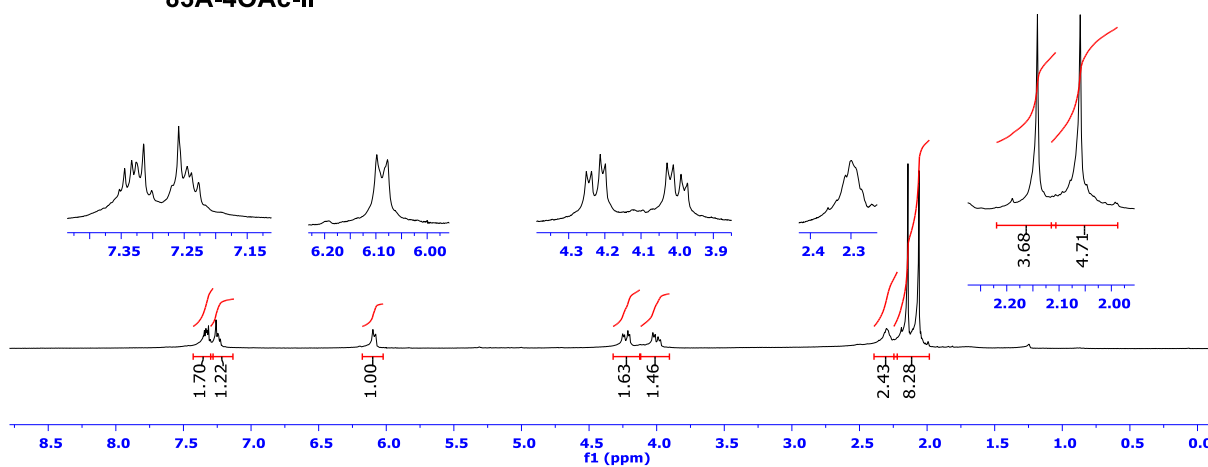
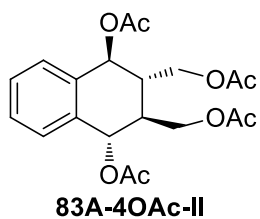
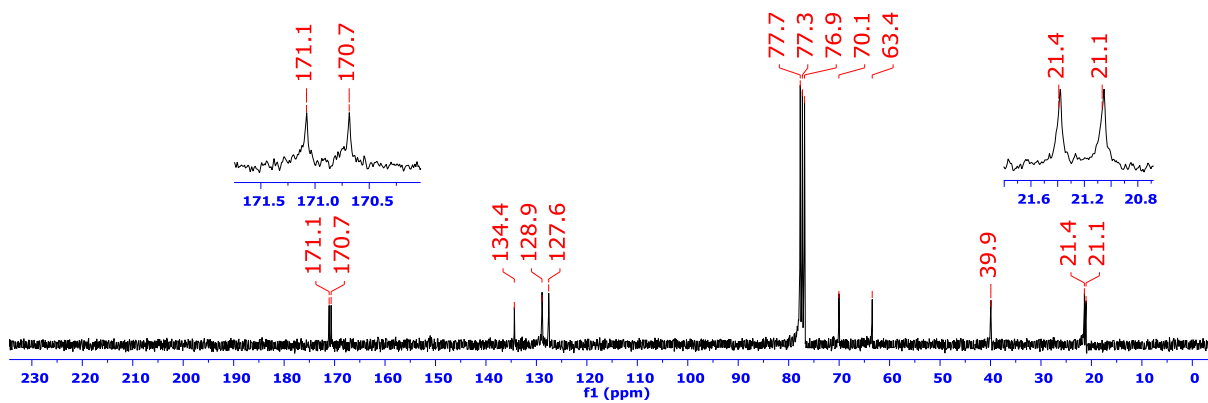
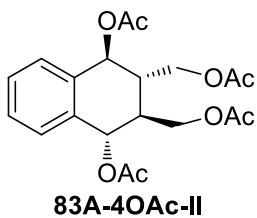
83A-4OH-I



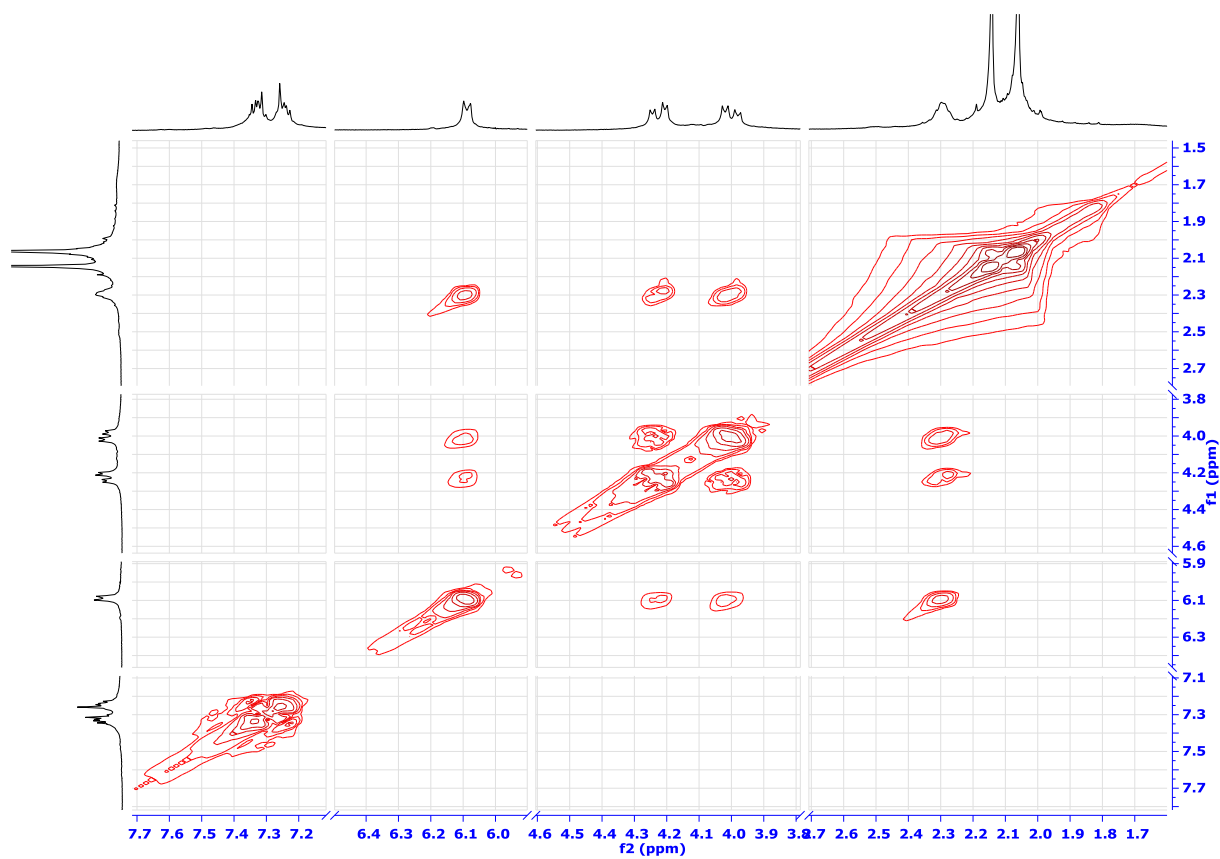
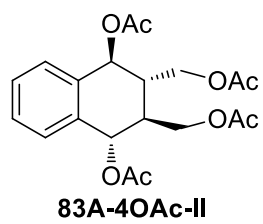
HETCOR



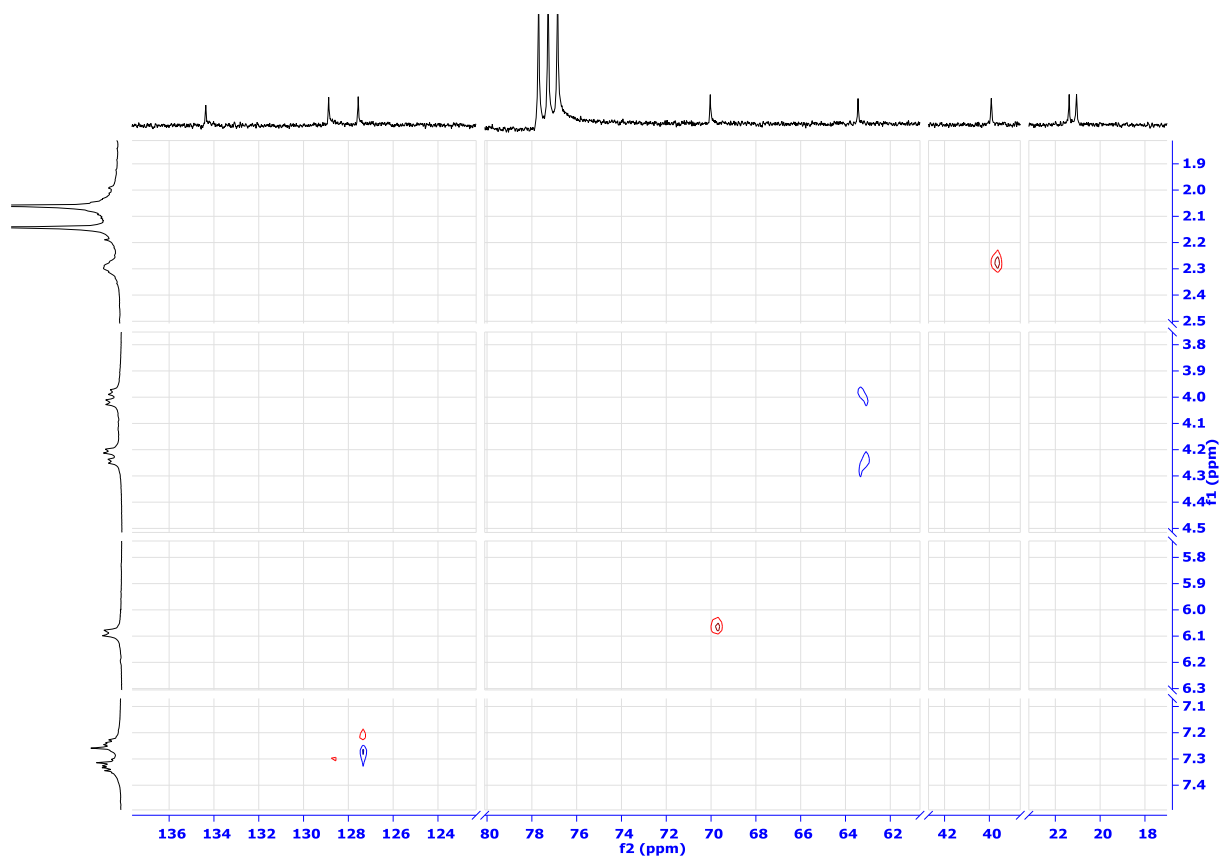
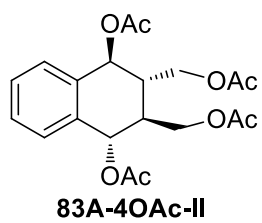
EK-D-18

¹H-NMR in CDCl₃¹³C-NMR in CDCl₃

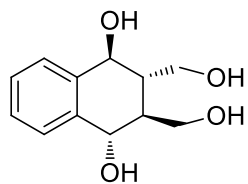
COSY



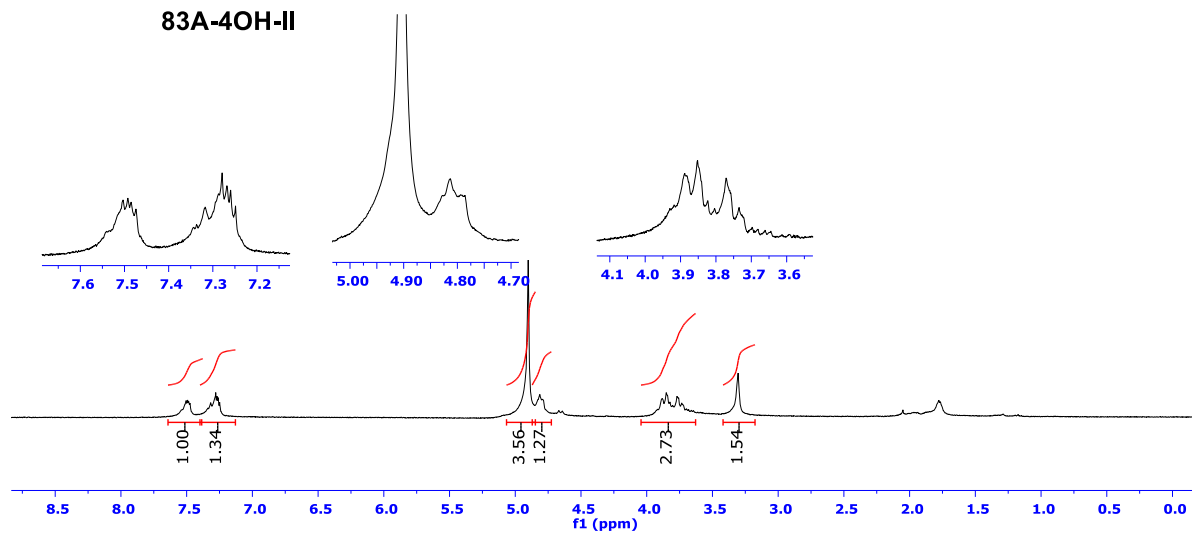
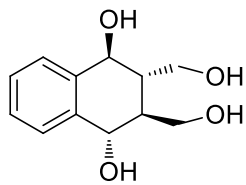
HETCOR



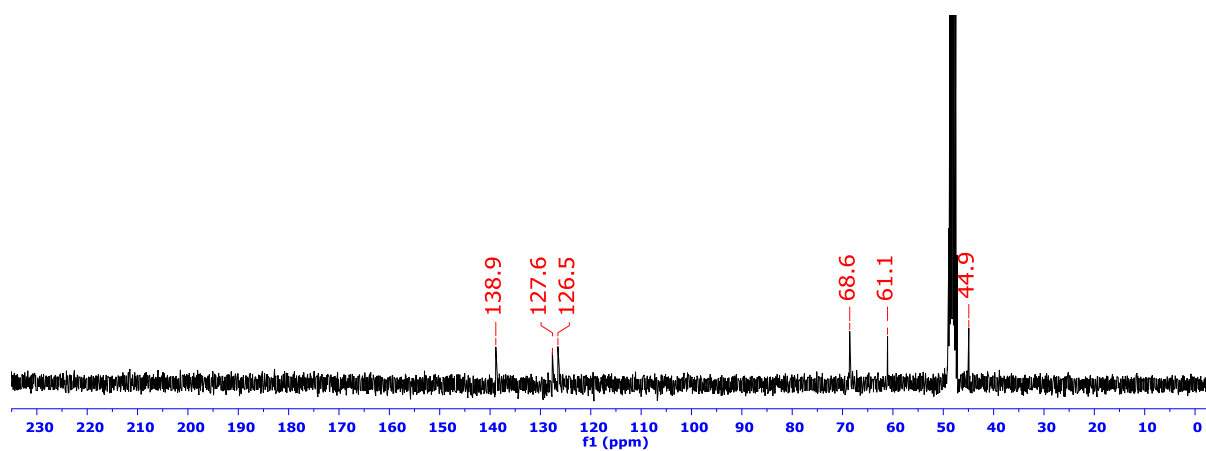
EK-D-19

¹H-NMR in CD₃OD

83A-4OH-II

¹³C-NMR in CD₃OD

83A-4OH-II



TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. ARIF BARAN
Proje No:	113Z699
Proje Başlığı:	Benzohalokonduritollerin Sentezi ve Bunların Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	SAKARYA Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	15/03/2014 - 15/03/2016
Onaylanan Bütçe:	206326.0
Harcanan Bütçe:	189889.98
Öz:	<p>Naftalin iskeletine sahip aromatik poli-hidroksi halojen bileşikler organik kimya, biyokimya, organometalik kimya ve malzeme bilimi alanında geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu çalışmada, yapılarında halojen, metanol ve hidroksil grupları ihtiva eden hidronaftalin türevleri sentezlenmiştir.</p> <p>Literatürde tek halkalı poli-hidroksi 1 ve poli-hidroksi halojen 2 bileşikler mevcut olmasına rağmen, poli-hidroksi halojen şekerler 3 içeren türevler bilinmemektedir. Ayrıca çift halkada (hidronaftalin halkasında) benzo-polihidroksi naftalin 4 bileşikler bilinirken bunların poli-hidroksi halojen bileşikler 5 ve ilgili bileşikler şekerler 6'da bilinmemektedir.</p> <p>Allilik pozisyonda halojen içeren hidronaftalin halkalı halo-oksitol 5, 6 bileşiklerinin seçimli sentezleri ilk defa bu çalışmada gerçekleştirilmiştir. Çalışma, hidroftalik anhidrit 7'den çıkarak bir dizi kimyasal reaksiyonlarla ekzosiklik dien 8 sentezlendi ve bu diene sentetik potansiyeli yüksek olan fotooksjenasyon reaksiyonu uygulanarak endo peroksit 9 sentezlendi. Bu bileşiğin FeSO₄ ile düzenlenmesi sonucu dihidroizobenzofuran 10 elde edildi.</p> <p>Dihidroizobenzo furan 10'a, dienofillerin (vinilen karbonat 19, maleik anhidrit 20, dietil fumarat 82) katılması ile dihidrobenzooksonorbornen türevler 11, 12, 16, 83 sentezlendi. Bu türevlerdeki halka aromatikleştirilerek ve oksijen köprüsü seçimli olarak diole ve halohidrine dönüştürülerek sentezlendi. Aromatik poli-hidroksi bileşikler 4, aromatik poli-hidroksihalojen 5 ve bunların pseudo şekerler 6 stereoselektif olarak sentezlendi. Bu moleküllerin seçimli, etkin, kısa yoldan sentezleri gerçekleştirildikten sonra bunların glikozidazlara ve amilaza karşı biyolojik aktiviteleri testleri gerçekleştirildi.</p>
Anahtar Kelimeler:	Naftalin, Siklitoller, Benzohalokonduritoller, Benzohaloşekerler, Benzooksonorbornen, Konduritoller
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır