

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROATOM İÇEREN ÇOK HALKALI SIKLIK
SİSTEMLERİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONLARI**

DOKTORA TEZİ

Sümeyye ÇOL

Kimya Anabilim Dalı

Organik Bilim Dalı

OCAK 2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HETEROATOM İÇEREN ÇOK HALKALI SIKLIK
SİSTEMLERİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONLARI

DOKTORA TEZİ

Sümeyye ÇOL

Kimya Anabilim Dalı

Organik Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Arif BARAN

OCAK 2023

Sümeyye ÇOL tarafından hazırlanan “Heteroatom İçeren Çok Halkalı Siklik Sistemlerin Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonları” adlı tez çalışması 23.01.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Bilim Dalı’nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof. Dr. Mehmet NEBİOĞLU**

Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof. Dr. Arif BARAN**

Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof. Dr. Yusuf ATALAY**

Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Ersin ORHAN**

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ**

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “HETEROATOM İÇEREN ÇOK HALKALI SIKLIK SİSTEMLERİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONLARI” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

23/01/2023

Sümeyye ÇOL



TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmamı büyük bir özveri ve disiplin içinde yürüten, bilimsel çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, sonsuz bilgi ve birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Arif BARAN'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tez izleme komitemde bulunan Sayın Prof. Dr. Mehmet NEBİOĞLU ve Sayın Prof. Dr. Yusuf ATALAY'a çok teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarında, NMR spektrumlarından biyolojik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesine kadar yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen grup arkadaşlarım Dr. Emel KARAKILIÇ'a, doktora öğrencisi Mehmet KINALI'ya, yüksek lisans öğrencisi Rümeyza CAN'a ve bu süreçte manevi olarak yanımda olan bütün arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

BİDEB 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında bursiyer olarak doktora tez çalışmamı destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) çok teşekkür ederim. Ayrıca, bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (SAÜ BAP) (LÜTEP-Doktora, Proje No: 2022-7-25-3) tarafından da desteklenmiştir.

Doktora tez çalışmalarım esnasında maddi ve manevi olarak desteğini esirgemeyen, aldığım her kararda yanımda olan ve karşılaştığım her zorlukta benimle birlikte savaştığım hayatımı paylaştığım eşim Mustafa ÇOL'a tüm kalbimle teşekkür ederim. Hayatımın her döneminde olduğu gibi doktora çalışmamda da her daim maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, evlatları için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan annem Necla DURMUŞ ve babam Sabri DURMUŞ'a ayrıca, abime ve kardeşime teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Sümeyye ÇOL



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xv
SİMGELER	xix
TABLO LİSTESİ	xxi
ŞEKİL LİSTESİ	xxiii
ŞEMA LİSTESİ	xxvii
ÖZET	xxix
SUMMARY	xxxiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Siklitoller	5
2.1.1. Kuersitoller ve kuersitollerin sentez çalışmaları	8
2.1.2. İnositoller	12
2.1.2.1. İnositollerin sentez yöntemleri	15
2.1.2.2. İnositollerin biyolojik açıdan önemi	18
2.1.3. Karbaşekerler	19
2.1.3.1. Karbaşeker ve türevlerinin sentez çalışmaları	21
2.1.3.2. Karbaşekerlerin biyolojik açıdan önemi	25
2.2. Konduritoller	27
2.2.1. Konduritoller ile ilgili sentez çalışmaları	29
2.2.2. Konduritollerin biyolojik açıdan önemi	32
2.3. Aminositoller	33
2.4. Karbazoller ve Biyolojik Açıdan Önemi	37
2.5. Ftalosiyeninler ve Özellikleri	39
2.6. Karbazol Temelli Ftalosiyenin Kompleksleri	43
3. MATERYAL VE YÖNTEM	49
3.1. Kullanılan Kimyasallar	49
3.2. Kullanılan Cihazlar ve Programlar	50
3.3. Kimyasal Yöntemler	51
3.3.1. (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-3 <i>a</i> , 4, 7, 7 <i>a</i> -tetrahidro-4,7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion (KRS-1) sentezi	51
3.3.2. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-2) sentezi	52
3.3.3. Genel asetilleme yöntemi: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-6-asetoksisikloheks-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (KRS-3) sentezi	52

3.3.4. Genel epoksidasyon yöntemi: <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-4) ve <i>rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-5) bileşiklerinin sentezi	53
3.3.5. Asetat içeren bileşiklerin NH _{3(g)} /MeOH ile genel hidroliz yöntemi: <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-4-hidroksi-7-okzabisiklolo [4.1.0] heptan-2, 3-diildimetanol (KRS-6) ve <i>rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-hidroksi-7-okzabisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diil dimetanol (KRS-7) bileşiklerinin sentezi	54
3.3.6. Genel epoksit halka açılması yöntemi: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen)diasetat (KRS-8) ve <i>rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen) diasetat (KRS-9) bileşiklerinin sentezi	55
3.3.7. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1, 2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-10) sentezi	56
3.3.8. <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1, 2, 4-triil triasetat (KRS-11), <i>rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triil triasetat (KRS-12) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triil triasetat (KRS-13) bileşiklerinin sentezi.....	56
3.3.9. <i>Rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (KRS-14), <i>rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1, 2, 4-triol (KRS-15) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (KRS-16) bileşiklerin sentezi.....	57
3.3.10. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> , 4 <i>S</i> , 7 <i>aR</i>)-1, 3, 3 <i>a</i> , 4, 5, 7 <i>a</i> -heksahidroizobenzofuran-4-il-4-metil benzensülfonat (KRS-17) sentezi	58
3.3.11. <i>Rel</i> -(3 <i>S</i> , 3 <i>aS</i> , 6 <i>aR</i>) - oktahidrooksiren [2, 3- <i>e</i>] izobenzofuran-3-il-4-metil benzensülfonat (KRS-18) sentezi	59
3.3.12. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>aR</i>)-4-iodo-1, 3, 3 <i>a</i> , 4, 5, 7 <i>a</i> -heksahidroizobenzofuran (KRS-19) sentezi	59
3.3.13. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> , 4 <i>S</i> , 7 <i>aR</i>)-1, 3, 3 <i>a</i> , 4, 5, 7 <i>a</i> -heksahidroizobenzofuran-4-ol (KRS-20) sentezi.....	60
3.3.14. <i>Rel</i> -(5 <i>aS</i> , 6 <i>S</i> , <i>aR</i>)-3, 3-dimetil-1, 5, 5 <i>a</i> , 6, 7, 9 <i>a</i> -heksahidrobenzo[<i>e</i>][1, 3] diokzepin-6-ol (KRS-21), <i>rel</i> -(3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,10 <i>aR</i> ,10 <i>bR</i>)-2,2,8,8-tetrametil oktahidro-[1,3] diokzolo [4',5':3,4]benzo[1,2- <i>e</i>][1,3]diokzepin-5-ol (KRS-22) ve <i>rel</i> -(3 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,10 <i>aR</i> ,10 <i>bR</i>)-2, 2,8,8-tetrametil oktahidro-[1,3] diokzolo[4',5':3,4]benzo[1,2- <i>e</i>]1,3 diokzepin-5-ol (KRS-23) bileşiklerinin sentezi.....	61
3.3.15. <i>Rel</i> -(3 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,10 <i>aR</i> ,10 <i>bR</i>)-2, 2, 8, 8-tetrametiloktahidro-[1, 3] diokzolo [4',5':3,4]benzo[1,2- <i>e</i>][1,3]diokzepin-5-il asetat (KRS-24) sentezi	62
3.3.16. (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7-okzabisiklo [2. 2. 1] hept-5-en-2, 3-diil dimetanol (KRS-25) sentezi	62
3.3.17. ((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-26) sentezi	63
3.3.18. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-asetoksi-5-klorosikloheks-3-en-1,2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-27) ve <i>rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-3-asetoksi-6-kloro sikloheks-4-en-1,2-diil bis (metilen)diasetat (KRS-28) bileşiklerinin sentezi.....	64

3.3.19. (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-3, 6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-29), <i>rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-3, 6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (KRS-30) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-3, 4, 5, 6-tetrabromo sikloheksan-1, 2-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-31) bileşiklerinin sentezi.....	64
3.3.20. Asetatların HCl _(g) /MeOH ile hidrolizi için genel yöntem: <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-5-kloro-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-32), (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diildimetanol (KRS-33) ve <i>rel</i> -(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-3, 6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diildimetanol (KRS-34) bileşiklerinin sentezi	65
3.3.21. <i>Rel</i> -((1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-5, 6-dibrom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-35) ve ((1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-5,6-dibrom-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-36) bileşiklerinin sentezi	66
3.3.22. <i>Rel</i> -((1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-5-brom-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil) bis (metilen) diasetat (KRS-37) ve <i>rel</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-brom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-38) bileşiklerinin sentezi.....	67
3.3.23. (4-brom-1, 2-fenilen) bis (metilen) diasetat (KRS-39) ve <i>rel</i> -(1 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-5, 6-bis (asetoksimetil)-2-bromsikloheks-2-en-1, 4-diil diasetat (KRS-40) bileşiklerinin sentezi.....	68
3.3.24. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2-bromo-5,6-bis(hidroksimetil)sikloheks-2-en-1,4-diol (KRS-41) sentezi.....	68
3.3.25. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-bromo-2-((4-metilfenil)sülfonamido)sikloheksan-1,3-diil diasetat (KRS-43) sentezi	69
3.3.26. <i>Rel</i> -(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-kloro-2-((4-metilfenil)sülfonamido)sikloheksan-1, 3-diil diasetat (KRS-44) sentezi	70
3.3.27. <i>N</i> -((1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-3-bromo-2, 6-dihidroksisikloheksil)-4-metilbenzen sülfonamid (KRS-45) ve <i>N</i> -((1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-3-kloro-2, 6-dihidroksisikloheksil)-4-metilbensülfonamid (KRS-46) bileşiklerinin sentezi.....	70
3.3.28. 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (KRB-1) sentezi	71
3.3.29. 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2) sentezi	72
3.3.30. 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3) sentezi	72
3.3.31. 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) sentezi.....	73
3.3.32. Asetil karbazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin (KRB-5) sentezi	74
3.3.33. (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-6) sentezi	74
3.3.34. 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-7) sentezi ..	75
3.3.35. Sinamoil karbazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin (KRB-8) sentezi	76
3.4. Ftalosiyeninlerin Fotofiziksel/kimyasal İncelemeleri	76
3.4.1. UV-Vis absorpsiyon ve floresans ölçüm çalışmaları.....	76
3.4.2. 1,4-Benzokinon kullanılarak floresans söndürme çalışması.....	77
3.4.3. Singlet oksijen kuantum verim (Φ_{Δ}) çalışması	77
3.4.4. Fotokararlılık çalışması	78
3.4.5. Elektrokimyasal çalışma	79
3.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	79
3.5.1. α -Glukosidaz enzim inhibisyon çalışması	79
3.5.2. α -Amilaz enzim inhibisyon çalışması	80
3.5.3. α -Glukosidaz ve α -amilaz enzimatik kinetik çalışmaları.....	80

3.5.4. Karbonik anhidraz (hCA) I ve II izoenzimleri için inhibisyon çalışması	80
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	83
4.1. Birinci Kısımdaki Sentez Bileşikleri	83
4.1.1. KRS-1 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	84
4.1.2. KRS-2 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	85
4.1.3. KRS-3 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	86
4.1.4. KRS-4 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	87
4.1.5. KRS-5 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	88
4.1.6. KRS-6 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	89
4.1.7. KRS-7 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	90
4.1.8. KRS-8 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	91
4.1.9. KRS-9 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	92
4.1.10. KRS-10 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	92
4.1.11. KRS-11 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	93
4.1.12. KRS-12 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	94
4.1.13. KRS-13 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	95
4.1.14. KRS-14 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	96
4.1.15. KRS-15 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	97
4.1.16. KRS-16 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	97
4.1.17. KRS-17 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	98
4.1.18. KRS-18 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	99
4.1.19. KRS-19 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	100
4.1.20. KRS-20 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	101
4.1.21. KRS-21 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	102
4.1.22. KRS-22 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	103
4.1.23. KRS-23 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	104
4.1.24. KRS-24 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	105
4.1.25. KRS-25 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	106
4.1.26. KRS-26 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	107
4.1.27. KRS-27 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	108
4.1.28. KRS-28 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	109
4.1.29. KRS-29 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	110
4.1.30. KRS-30 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	111
4.1.31. KRS-31 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	112
4.1.32. KRS-32 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	113

4.1.33. KRS-33 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.114
4.1.34. KRS-34 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.114
4.1.35. KRS-35 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu.	.115
4.1.36. KRS-36 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.116
4.1.37. KRS-37 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.117
4.1.38. KRS-38 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.119
4.1.39. KRS-39 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.120
4.1.40. KRS-40 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.121
4.1.41. KRS-41 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.122
4.1.42. KRS-43 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.123
4.1.43. KRS-44 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu.	.124
4.1.44. KRS-45 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu.	.125
4.1.45. KRS-46 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu	.126
4.2. Bileşiklerin Enzim İnhibisyon Sonuçları ve Kinetik Karakterizasyonları ...	127
4.3. İkinci Kısımdaki Sentez Bileşikleri.....	132
4.3.1. KRB-1 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	132
4.3.2. KRB-2 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	133
4.3.3. KRB-3 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	135
4.3.4. KRB-4 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	136
4.3.5. KRB-5 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	137
4.3.6. KRB-6 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	138
4.3.7. KRB-7 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	140
4.3.8. KRB-8 bileşiginden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu ...	141
4.4. Karbazol Türevli Çinko Ftalosiyanın Komplekslerinin UV-Vis Absorpsiyon ve Agregasyon Davranışlarının İncelenmesi	142
4.5. Karbazol Türevli Çinko Ftalosiyanın Komplekslerinin Floresans Spektrumları	144
4.5.1. Floresans kuantum verimleri (Φ_F).....	146
4.5.2. 1,4-Benzokinon floresans söndürme çalışmaları (BQ)	146
4.6. Ftalosiyanın Fotokimyasal İncelemeleri	148
4.6.1. Karbazol temelli çinko (II) ftalosiyanın singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_Δ).....	148
4.6.2. Karbazol temelli çinko (II) ftalosiyanın fotokararlılık çalışmaları.	149
4.7. Karbazol Temelli Çinko Ftalosiyanın Elektrokimyasal Çalışmaları	150
4.8. Karbazol Türevli Bileşiklerin Enzim İnhibisyon İncelemeleri	152
4.8.1. α -Glukosidaz enzim inhibisyon sonuçları ve kinetik karakterizasyonları	152

4.8.2. Karbonik anhidraz I ve II (hCA-I ve hCA-II) izoenzimlerinin inhibisyon sonuçları	155
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	159
KAYNAKLAR.....	163
EKLER.....	191
ÖZGEÇMİŞ.....	281



KISALTMALAR

¹³C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
¹H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
4-pNPG	: <i>para</i> -Nitro-1-pikrihidrazil
Ac₂O	: Asetik anhidrit
AcBr	: Asetil bromür
AcCl	: Asetil klorür
AChE	: Asetil kolinesteraz enzim
AcOH	: Asetik asit
AgOAc	: Gümüş asetat
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AZA	: Asetoazolamid
Aβ	: Amiloid- β
BBr₃	: Bor tribromür
BCl₃	: Bor triklorür
BQ	: 1,4-Benzokinon (Kuençir veya söndürücü)
BuChE	: Butirilkolinesteraz enzim
C₆D₆	: Dötero benzen
CC	: Kolon kromatografisi
CD₃OD	: Dötero metanol
CDCl₃	: Dötero kloroform
CeCl₃	: Seryum (III) klorür
CF₃COOH	: Trifloro asetik asit
CH₂Cl₂	: Diklorometan
CoCl₂	: Kobalt klorür
COSY	: Korrelasyon spektroskopisi
CSA	: Kafursülfonik asit
CV	: Döngüsel voltamogram
D₂O	: Dötero su
DBU	: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	: Diklorometan

DDQ	: 2,3-Dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
DIBAI-H	: Diizobutilalüminyum hidrit
DMF	: N,N-Dimetil formamid
DMP	: 2,2-dimetoksipropan
DMS	: Dimetil sülfat
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DNS	: 3,5-Dinitrosalisilik asit
DPBF	: 1,3-Difenilizobenzofuran
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrihidrazil
DUI45	: Prostatik karsinom
E.N	: Erime noktası
Et₃N	: Trietilamin
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etanol
GLUT4	: Glukoz taşıyıcı tip 4 (insanlarda kodlanan bir protein)
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
H₂SO₄	: Sülfürik asit
hCA I	: Karbonik anhidraz I enzimi
hCA II	: Karbonik anhidraz II enzimi
HCl	: Hidroklorik asit
HETCOR	: Heteronükleer korrelasyon
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HOMO	: En yüksek dolu moleküler orbitalinin enerji seviyesi
HuH-7	: Hepato hücresel karsinom
IR	: Kızılötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
KBr	: Potasyum bromür
KMnO₄	: Potasyum permanganat
KOH	: Potasyum hidroksit
LED	: Işık yayan diyot
LiAlH₄	: Lityum alüminyum hidrür
LTMP	: Lityum tetrametilpiperidin
LUMO	: En düşük boş moleküler orbitalinin enerji seviyesi

MALDI-TOF	: Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi
<i>m</i>-CPBA	: Meta-kloroperbenzoik asit
Me₂C(OMe)₂	: 2,2-dimetoksiopropan
MeOH	: Metanol
MeSO₂NH₂	: Metansülfonamid
MİK	: Üremenin engellendiği en düşük antibiyotik konsantrasyonu
MnCl₂	: Mangan (II) klorür
MPc	: Metalli (metalo) ftalosiyanın
N_{2(g)}	: Azot gazı
Na₂CO₃	: Sodyum karbonat
Na₂SO₄	: Sodyum sülfat
NaBH₄	: Sodyum bor hidrür
NaCl	: Sodyum klorür
NaHCO₃	: Sodyum bikarbonat
NaHSO₃	: Sodyum bisüfit
NaI	: Sodyum iyodür
NaIO₄	: Sodyum periyodat
NaN₃	: Sodyum azid
NaOMe	: Sodyum metoksit
NH₃	: Amonyak
NMMO	: N-Metilmorfolin-N-oksit
NMO	: N-Metilmorfolin-N-oksit
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
N-WASP	: Wiskott-Aldrich sendromu proteini
O₃	: Ozon
OsO₄	: Osmiyum tetraoksit
PA1	: Yumurtalık karsinom
Pcs	: Ftalosiyanınlar
Pd-C	: Palladyum karbon karışımı
PDT	: Fotodinamik terapi
PPHG	: Polipropilen glikol
PSs	: Fotoduyarlılaştırıcılar (Fotosensitizerler)
Pt	: Platin
<i>p</i>-TsOH	: <i>para</i> -Toluen sülfonik asit

SH-SY5Y	: İnsan nöroblastom hücre hattı
Si(CH₃)₄	: Tetrametilsilan
TBAF	: Tetra-n-bütülamonyum florür
TBAPF₆	: Tetrabutülamonyum heksaflorofosfat
TBDPS-Cl	: tert-Bütü(kloro)difenilsilan
^tBuOH	: Tert-bütanol
^tBuO⁻K⁺	: Potasyum-tert bütoksit
TEA	: Trietilamin
TFA	: Trifloro asetik asit
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
TosCl	: Tosil klorür
TPP	: Tetrafenil porfirin
TsCl	: Tosil klorür
UV-vis	: Ultraviyole ve görünür ışık
Zn(OAc)₂	: Çinko asetat
ZnCl₂	: Çinko klorür
ZnPc	: Çinko ftalosiyenin

SİMGELER

%	: Yüzde
°C	: Santigrad derece
μM	: Mikro molar
A_{numune}	: Numuneye ait absorbands değeri
A_{std}	: Standarda ait absorbands değeri
br s	: Broad singlet
C₀	: Işınlama öncesi numunenin konsantrasyonu
C_t	: Işınlama sonrası numunenin konsantrasyonu
D	: Debye
d	: Dublet
dk	: Dakika
ee	: Enantiyomerik fazlalık
eV	: Elektron volt
Fc/Fc⁺	: Ferrosen (Standart olarak kullanılan redoks çifti)
g	: Gram
Hz	: Hertz
I	: Floresans şiddeti
I_{abs}	: Işık absorpsiyon oranı
I_{abs}^{Std}	: Standardın ışık absorpsiyon oranı
IC₅₀	: Maddenin % 50 inhibisyondaki derişimi
J	: Etkileşme sabiti
kg	: Kilogram
Ki	: İnhibisyon sabiti
K_m	: Michaelis sabiti
K_{sv}	: Stern–Volmer kinetik sabiti
M	: Molar
m	: Multiplet
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar

mmol	: Milimol
N_A	: Avagadro sayısı
nM	: Nanomolar
pH	: Hidrojenin gücü veya potansiyel hidrojen (Asitlik bazlık derecesi için kullanılan ölçü birimi)
ppm	: Milyonda bir birim
q	: Quartet
s	: Singlet
S	: Küvetin alanı
t	: Triplet
t	: Işınlama süresi
V	: Hacim
δ (ppm)	: Kimyasal kayma
λ_{ex}	: Uyarma dalga boyu
Φ_Δ^{Std}	: Standardın singlet oksijen kuantum verimi
Φ_d	: Fotobozunma (fotodegradasyon) kuantum verimi
Φ_Δ	: Singlet oksijen kuantum verimi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Siklitollerin tıptaki endikasyonları	7
Tablo 4.1. Test edilen bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri (IC_{50} değerleri)	128
Tablo 4.2. Test edilen bileşiklerin α -glukozidaz enzim kinetik parametreleri	129
Tablo 4.3. Test edilen bileşiklerin α -amilaz enzim kinetik parametreleri	131
Tablo 4.4. KRB-5, KRB-8 ve standart ZnPc'nin absorpsiyon ve floresans verileri	145
Tablo 4.5. DMF içerisinde çözünen KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin fotokimyasal, fotofiziksel ve floresans söndürme parametreleri	147
Tablo 4.6. KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin elektrokimyasal özelliklerin verileri	152
Tablo 4.7. Test edilen bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri (IC_{50} değerleri)..	153
Tablo 4.8. Karbazol bileşiklerin α -glukozidaz enzim kinetik parametreleri	154
Tablo 4.9. Karbazol ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) ve karbazol çinko ftalosiyanınların (KRB-5 ve KRB-8) hCA-I ve hCA-II üzerindeki inhibisyon sonuçları	156



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Siklitol yapısal formülü ve siklitol örnekleri	5
Şekil 2.2. Doğal olarak bulunan kuersitol stereoizomerler	8
Şekil 2.3. Proto-kuersitol sentezi için kullanılan farklı başlangıç materyalleri	8
Şekil 2.4. İzomerik inositol yapıları	13
Şekil 2.5. Siklitollerin (inositoller) Diabetes mellitus üzerindeki etkisi	19
Şekil 2.6. Karbonhidratlar ile karbaşekerler arasındaki yapısal benzerlik ve karbaşeker örnekleri	20
Şekil 2.7. Karbaşeker yapılu ilaç molekülleri	25
Şekil 2.8. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşeker yapıları	27
Şekil 2.9. A'dan F'ye kadar olan altı konduritölün yapısı	27
Şekil 2.10. Benzokonduritöl ve bazı halokonduritöl yapıları	29
Şekil 2.11. Biyolojik özellikleri ele alınan bazı konduritoller	33
Şekil 2.12. Doğal ve sentetik aminosiklitol yapıları	34
Şekil 2.13. Karbazol ve N-sübstitüeli karbazol yapıları	37
Şekil 2.14. Antikanser aktivite gösteren N-sübstitüe karbazol yapıları	38
Şekil 2.15. Antimikrobiyal ve nöroprotektif aktivite gösteren N-sübstitüe karbazol yapıları	39
Şekil 2.16. Ftalosiyanın genel yapısı	39
Şekil 2.17. Örnek metalsiz ve metalli ftalosiyanın yapıları	41
Şekil 2.18. Periferik ve periferik olmayan metalli ftalosiyanın örnek yapıları	43
Şekil 4.1. KRS-1 bileşiğinin yapısı	84
Şekil 4.2. KRS-2 bileşiğinin yapısı	85
Şekil 4.3. KRS-3 bileşiğinin yapısı	86
Şekil 4.4. KRS-4 bileşiğinin yapısı	87
Şekil 4.5. KRS-5 bileşiğinin yapısı	88
Şekil 4.6. KRS-6 bileşiğinin yapısı	89
Şekil 4.7. KRS-7 bileşiğinin yapısı	90
Şekil 4.8. KRS-8 bileşiğinin yapısı	91
Şekil 4.9. KRS-9 bileşiğinin yapısı	92
Şekil 4.10. KRS-10 bileşiğinin yapısı	92
Şekil 4.11. KRS-11 bileşiğinin yapısı	93
Şekil 4.12. KRS-12 bileşiğinin yapısı	94
Şekil 4.13. KRS-13 bileşiğinin yapısı	95
Şekil 4.14. KRS-14 bileşiğinin yapısı	96
Şekil 4.15. KRS-15 bileşiğinin yapısı	97
Şekil 4.16. KRS-16 bileşiğinin yapısı	97
Şekil 4.17. KRS-17 bileşiğinin yapısı	98
Şekil 4.18. KRS-18 bileşiğinin yapısı	99
Şekil 4.19. KRS-19 bileşiğinin yapısı	100

Şekil 4.20. KRS-20 bileşiğinin yapısı	101
Şekil 4.21. KRS-21 bileşiğinin yapısı	102
Şekil 4.22. KRS-22 bileşiğinin yapısı	103
Şekil 4.23. KRS-23 bileşiğinin yapısı	104
Şekil 4.24. KRS-24 bileşiğinin yapısı	105
Şekil 4.25. KRS-25 bileşiğinin yapısı	106
Şekil 4.26. KRS-26 bileşiğinin yapısı	107
Şekil 4.27. KRS-27 bileşiğinin yapısı	108
Şekil 4.28. KRS-28 bileşiğinin yapısı	109
Şekil 4.29. KRS-29 bileşiğinin yapısı	110
Şekil 4.30. KRS-30 bileşiğinin yapısı	111
Şekil 4.31. KRS-31 bileşiğinin yapısı	112
Şekil 4.32. KRS-32 bileşiğinin yapısı	113
Şekil 4.33. KRS-33 bileşiğinin yapısı	114
Şekil 4.34. KRS-34 bileşiğinin yapısı	114
Şekil 4.35. KRS-35 bileşiğinin yapısı	115
Şekil 4.36. KRS-36 bileşiğinin yapısı	116
Şekil 4.37. KRS-37 bileşiğinin yapısı	117
Şekil 4.38. KRS-38 bileşiğinin yapısı	119
Şekil 4.39. KRS-39 bileşiğinin yapısı	120
Şekil 4.40. KRS-40 bileşiğinin yapısı	121
Şekil 4.41. KRS-41 bileşiğinin yapısı	122
Şekil 4.42. KRS-43 bileşiğinin yapısı	123
Şekil 4.43. KRS-44 bileşiğinin yapısı	124
Şekil 4.44. KRS-45 bileşiğinin yapısı	125
Şekil 4.45. KRS-46 bileşiğinin yapısı	126
Şekil 4.46. Çalışmadaki aktivite gösteren yeni sentez bileşiklerin yapıları	127
Şekil 4.47. KRS-33 ve akarboz bileşiklerinin α -glukosidaz için farklı inhibisyon tipte inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf grafikleri	130
Şekil 4.48. KRS-33 ve akarboz bileşiklerinin α -amilaz için farklı inhibisyon tipte inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf grafikleri	131
Şekil 4.49. KRB-1 bileşiğinin yapısı	132
Şekil 4.50. KRB-2 bileşiğinin yapısı	133
Şekil 4.51. KRB-3 bileşiğinin yapısı	135
Şekil 4.52. KRB-4 bileşiğinin yapısı	136
Şekil 4.53. KRB-5 bileşiğinin yapısı	137
Şekil 4.54. KRB-6 bileşiğinin yapısı	138
Şekil 4.55. KRB-7 bileşiğinin yapısı	140
Şekil 4.56. KRB-8 bileşiğinin yapısı	141
Şekil 4.57. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 'in 1.0×10^{-5} M konsantrasyonda çeşitli çözücülerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu	143
Şekil 4.58. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin DMF'de 2×10^{-6} ile 1.2×10^{-5} M arasında değişen konsantrasyonlarda agregasyon davranışı	144
Şekil 4.59. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin DMF içerisindeki 676 nm uyarma dalga boyunda absorpsiyon, emisyon ve uyarma spektrumları	145

- Şekil 4.60.** (a) DMF içerisinde çözünen KRB-5 ve (b) KRB-8 (1.0×10^{-5} M) komplekslerinin farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesinin bir sonucu olarak floresans emisyon spektral değişikliklerini gösteren grafikler ..146
- Şekil 4.61.** BQ ile söndürülmüş KRB-5 ve KRB-8 ftalosiyanın komplekslerinin Stern-Volmer grafikleri ($[BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040$ M) 147
- Şekil 4.62.** 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMF içerisinde (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumları..... 148
- Şekil 4.63.** (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin DMF'de 1×10^{-5} M konsantrasyonda fotodegradasyonu (iç taraftaki grafik zamana karşı Q bandı absorbansının grafiği)..... 149
- Şekil 4.64.** 0.1 M TBAPF₆ içeren DMF'de tarama hızlarında ($50-150$ mVs⁻¹) kaydedilen ZnPc (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 için döngüsel voltamogramları, (c) KRB-5 ve (d) KRB-8 için tepe akıma karşı tarama hızlarının grafiği 151
- Şekil 4.65.** KRB-4, KRB-5, KRB-7 ve KRB-8 bileşikleri için farklı rekabetçi tipte inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver-Burk ve Hanes-Woolf grafikleri 154
- Şekil 4.66.** hCA-I ve hCA-II için KRB-3 – KRB-8 moleküllerinin IC₅₀ değerlerinin karşılaştırma grafiği..... 157
- Şekil 4.67.** hCA-I ve hCA-II için KRB-5 ve KRB-8 moleküllerinin IC₅₀ grafikleri 157



ŞEMA LİSTESİ

Sayfa

Şema 2.1. 1,4-Sikloheksadien bileşiğinden (\pm) proto- ve gala-kuersitol sentezi	9
Şema 2.2. (+) Proto-kuersitolden aminosiklitol (17) ve kuersitol türevi (18) sentezi	10
Şema 2.3. D-Riboz kullanılarak (+)-talo-kuersitol sentezi	11
Şema 2.4. Norbornen başlangıç materyali (23) kullanılarak allo-inositol (31) sentezi	15
Şema 2.5. Enantiomerik (S)-5-hidroksimetil-2-sikloheksenon (32) kullanılarak bis homo-inositollerin sentezi	16
Şema 2.6. D-Riboz kullanılarak allo-inositol (44) sentezi	17
Şema 2.7. Diels-Alder katılma yöntemi kullanılarak karbaşeker sentezi	22
Şema 2.8. Bisiklik yapı 52 kullanılarak karbaşeker sentezi	23
Şema 2.9. myo-İnositol türevi diol kullanılarak karbaşeker 1-epi-(+)-MK7607 sentezi	24
Şema 2.10. (-)-Konduritol E epoksit ve (-)-konduritol C sentezi	30
Şema 2.11. Hidrokinondan başlayarak bromo-konduritol B sentezi	31
Şema 2.12. D-Riboz kullanılarak konduritol E sentezi	31
Şema 2.13. Son zamanlarda sentezlenen aminosiklitol türevi	35
Şema 2.14. Son zamanlarda sentezlenen aminosikloheksitol türevleri	36
Şema 2.15. 3,8-Diamino-2-klorosiklooktanol (\pm)-116 sentezi	36
Şema 2.16. Karbazol temelli periferik olmayan çinko ftalosiyanın sentezi	44
Şema 2.17. Tetra süstitüe yeni karbazol çinko (II) ftalosiyanın sentezi	45
Şema 2.18. Okta süstitüe yeni karbazol çinko (II) ftalosiyanın sentezi	46
Şema 2.19. Karbazol temelli periferik ve periferik olmayan ftalosiyanınların sentezi	48
Şema 3.1. KRS-1 bileşiğinin sentezi	51
Şema 3.2. KRS-2 bileşiğinin sentezi	52
Şema 3.3. KRS-3 bileşiğinin sentezi	52
Şema 3.4. KRS-4 ve KRS-5 bileşiklerinin sentezi	53
Şema 3.5. KRS-6 ve KRS-7 bileşiklerinin sentezi	54
Şema 3.6. KRS-8 ve KRS-9 bileşiklerinin sentezi	55
Şema 3.7. KRS-10 bileşiğinin sentezi	56
Şema 3.8. KRS-11, KRS-12 ve KRS-13 bileşiklerinin sentezi	56
Şema 3.9. KRS-14, KRS-15 ve KRS-16 bileşiklerinin sentezi	57
Şema 3.10. KRS-17 bileşiğinin sentezi	58
Şema 3.11. KRS-18 bileşiğinin sentezi	59
Şema 3.12. KRS-19 bileşiğinin sentezi	60
Şema 3.13. KRS-20 bileşiğinin sentezi	60
Şema 3.14. KRS-21, KRS-22 ve KRS-23 bileşiklerinin sentezi	61
Şema 3.15. KRS-24 bileşiğinin sentezi	62
Şema 3.16. KRS-25 bileşiğinin sentezi	62
Şema 3.17. KRS-26 bileşiğinin sentezi	63

Şema 3.18. KRS-27 ve KRS-28 bileşiklerinin sentezi	64
Şema 3.19. KRS-29, KRS-30 ve KRS-31 bileşiklerinin sentezi	64
Şema 3.20. KRS-32, KRS-33 ve KRS-34 bileşiklerinin sentezi	65
Şema 3.21. KRS-35 ve KRS-36 bileşiklerinin sentezi	66
Şema 3.22. KRS-37 ve KRS-38 bileşiklerinin sentezi	67
Şema 3.23. KRS-39 ve KRS-40 bileşiklerinin sentezi	68
Şema 3.24. KRS-41 bileşiğinin sentezi	68
Şema 3.25. KRS-43 bileşiğinin sentezi	69
Şema 3.26. KRS-44 bileşiğinin sentezi	70
Şema 3.27. KRS-45 ve KRS-46 bileşiklerinin sentezi	71
Şema 3.28. KRB-1 bileşiğinin sentezi	71
Şema 3.29. KRB-2 bileşiğinin sentezi	72
Şema 3.30. KRB-3 bileşiğinin sentezi	72
Şema 3.31. KRB-4 bileşiğinin sentezi	73
Şema 3.32. Asetil karbazol temelli (KRB-5) çinko ftalosiyanın sentezi	74
Şema 3.33. KRB-6 bileşiğinin sentezi	74
Şema 3.34. KRB-6 bileşiğinin sentezi	75
Şema 3.35. Sinamoil karbazol temelli (KRB-8) çinko ftalosiyanın sentezi	76
Şema 4.1. Yeni inositol yapılı karbaşeker ve diğer hedef bileşiklerin sentez aşamaları	83
Şema 4.2. Yeni halokonduritil ve aminosiklitol bileşiklerin sentez aşamaları	84
Şema 4.3. Yeni karbazol türevli çinko ftalosiyanın komplekslerinin sentez aşamaları	132

HETEROATOM İÇEREN ÇOK HALKALI SIKLIK SİSTEMLERİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONLARI

ÖZET

Polihidroksillenmiş sikloalkanlar olarak tanımlanan siklitol, çoğu doğal ürünün ve biyoaktif moleküllerin yapısında bulunur. Birçok siklitol türevi, hem tıbbi kimyada hemde ilaç aktif moleküllerin sentezinde son derece önemli rol oynar. Önemli siklitol türevlerinden biri karbaşeker bileşikleridir. Karbaşekerler, monosakkaritlerdeki endosiklik oksijen atomunun karbon ile yer değiştirmesi sonucunda üretilen, hidrolitik kararlı yapılarından dolayı doğal şekerlerden daha güçlü ilaç adayları olma potansiyeline sahip şeker benzeri moleküllerdir. Bu moleküller, karbonhidrat biyomimikrileri sayesinde diyabet, kanser ve viral enfeksiyon gibi hastalıkların tedavisinde umut vaat eden ilaç adaylarıdır.

Diğer taraftan konduritoller, potansiyel biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle bilim dünyasında araştırılmaya devam eden bir polihidroksillenmiş sikloheksanoid sınıfına ait moleküllerdir. Konduritollerle bağlantılı olarak, -Br, -Cl ve -F gibi halo-süstitüe olan halokonduritoller, önemli siklitol türevlerinin sentezi için anahtar bileşiklerdir. Bu bileşiklerin özellikle mono- ve dihalokonduritol yapıları son yıllarda artan bir önem kazanmıştır. Halokonduritollerin biyolojik aktiviteleri açısından, en kapsamlı bir şekilde araştırılan konu glikosidaz inhibisyonu olmuştur. Halokonduritoller arasından özellikle bromokonduritoller, glikoprotein işlemede önemli roller oynayan bir glukozidaz inhibitörüdür. Ayrıca, HIV'e karşı güçlü terapötik ajanlar olarak ve AIDS gibi hastalıkların tedavisinde ilgi çekici olmuştur.

Genel olarak bahsedilen bu önemli bileşikler (siklitol ve halokonduritol türevleri) ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmasına rağmen daha az yan etkisi olan ve etkinliği artırılmış yeni inhibitörlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple, tez çalışmasının birinci kısmında bu bileşiklerin sentezine ve biyolojik incelemelerine yer verilmiştir.

İki kısımdan oluşturulan tezin birinci kısmında, literatürde yer almayan yeni siklitol ve halokonduritol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez aşamasında ilk olarak, furan ve maleik anhidrit bileşiklerinden yola çıkılarak Diels-Alder katılma reaksiyonu ile *rel*-(3*aR*, 4*R*,7*S*,7*aS*)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahidro-4,7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion (KRS-1) kantitatif verimle (% 97) elde edilmiştir. Ardından, LiAlH₄ reaktifi ile oda sıcaklığında THF varlığında indirgenmesi ile *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-2), elde edilen bu bileşiğin AcO₂ ve piridin varlığında asetilleme reaksiyonuna tabi tutulması ile *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisikloheks-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (KRS-3) bileşiği % 86 verimle sentezlenmiştir. KRS-3 bileşiğinin, *m*-kloroperbenzoik asit reaktifi ile diklorometan (DCM) varlığında epoksitleme reaksiyonuna tabi tutulması sonucunda *rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-asetoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-4) ve *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-5) izomer karışımı elde edilmiş ve kolon kromatografi yöntemiyle izomerler başarılı bir şekilde saflaştırılmıştır.

KRS-4 ve KRS-5 bileşiklerinin epoksit halka açılmaları H₂O/H₂SO₄ varlığında 0 °C'de gerçekleştirilerek *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (KRS-8) ve *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen) diasetat (KRS-9) bileşikleri sentezlenmiştir. Triasetat KRS-3 bileşiğinin, osmiyum (OsO₄) katalizli cis-dihidroksilasyon reaksiyonuna tabi tutulması sonucunda *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1,2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-10) bileşiği % 87 verimle elde edilmiştir. KRS-8, KRS-9 ve KRS-10 bileşiklerinin asetatlanmasından sonra, elde edilen bileşiklere NH_{3(g)}/MeOH varlığında bazik hidroliz işlemi uygulanarak yeni siklitol (karbaşeker) türevleri (sırasıyla, KRS-14, KRS-15 ve KRS-16) ilk kez sentezlenmiştir.

Bir dizi reaksiyon sonucunda elde edilen KRS-26 bileşiğinin asetil klorür (AcCl) reaktifi ile okso köprü açılması reaksiyonuna tabi tutulması ile *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1, 2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-27) ve *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-28) izomerleri elde edilmiş ve kolon kromatografi yöntemiyle saflaştırılmıştır. KRS-26 bileşiğine aynı zamanda, asetil bromür (AcBr) reaktifi ile okso köprü açılması uygulanarak KRS-29, KRS-30 ve KRS-31 bileşikleri başarılı şekilde elde edilmiştir. Ardından, bu okso köprü açılma bileşiklerine (KRS-27, KRS-29 ve KRS-30) HCl_(g)/MeOH varlığında asidik hidroliz işlemleri uygulanarak ilk kez dibromo- ve monoklorokonduritol türevleri (sırasıyla, KRS-32, KRS-33 ve KRS-34) sentezlenmiştir. KRS-42 bileşiğinin, BBr₃, BCl₃ reaktifleri ile okso köprüsü açılması ile sırasıyla KRS-43, KRS-44 bileşikleri elde edilmiş ve ardından, bu bileşiklere asidik hidroliz işlemleri uygulanarak amino siklitol analoglarının (KRS-45 ve KRS-46) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Birinci kısımda, sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları NMR, FT-IR, elemental analiz gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen yeni inositol yapıları karbaşeker analogları ve yeni halokonduritol türevi bileşiklerin α -glukosidaz ve α -amilaz enzimlerini inhibe edici potansiyelleri incelenmiştir. İncelenen bileşikler arasında KRS-2 bileşiğinin hem α -glukosidaz (IC₅₀ = 56.88 ± 0.13 μ M) hemde α -amilaz (IC₅₀ = 68.20 ± 0.93 μ M) enzimlerine karşı akarbozla (IC₅₀ = 98.33 ± 1.75 μ M) kıyaslandığında iyi aktive sergilediği görülmüştür. Karbaşeker analogları arasında sadece KRS-15 bileşiği α -glukosidaza karşı (IC₅₀ = 36.72 ± 1.27 μ M) en iyi aktiviteyi sergilemiştir. Karbaşeker türevli bileşiklerin α -amilaza karşı zayıf etki veya etki göstermediği belirlenmiştir. Yeni sentezlenen halokonduritol bileşikleri arasında bromo süstitüe konduritolin (KRS-33 ve KRS-34) her iki enzim karşıda ilaç olarak kullanılan akarbozdan iyi aktiflik gösterdiği tespit edilmiştir. Klor süstitüe konduritol KRS-32 bileşiğinin ise α -glukosidaza (IC₅₀ = 53.27 ± 0.24 μ M) karşı iyi aktivite sergilediği, α -amilaza (IC₅₀ = 241.38 ± 1.71 μ M) karşı zayıf etki sergilediği görülmüştür.

İyi aktiflik gösteren bileşiklerin (KRS-2, KRS-15, KRS-32, KRS-33 ve KRS-34) inhibisyon türleri enzim kinetik çalışmaları ile belirlenmiştir. KRS-2, KRS-33 ve KRS-34 bileşiklerinin karışık inhibitörler, KRS-15 bileşiğinin ise yarışmasız inhibitör olduğu tespit edilmiştir. KRS-32 bileşiğinin akarboz gibi yarışmalı tip inhibisyon sergilemiştir.

Tez çalışmasının ikinci kısmını oluşturan önemli bir bileşik olan karbazol ise, elektroaktif nitrojen atomu içeren aromatik heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur.

Bazı sentetik ve doğal karbazol türevleri, ilaç kimyasında anti-tümör, anti-oksidan, anti-bakteriyel, anti-diyabetik ve anti-inflamatuar gibi farmakolojik açıdan önemli özelliklere sahiptir. Karbazollerin, içerdiği elektroaktif nitrojen atomundan dolayı fotoiletkenlik ve lüminesans özellik gösterdiği ve ayrıca, güçlü α -glukosidaz inhibitörleri olduğu da bilinmektedir. Ftalosiyanimler, tetrapirrol bileşiklerinin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Ftalosiyanimlerin aromatik ve güçlü 18- π elektronik yapılarından kaynaklanan fotokimyasal özellikleri sayesinde çeşitli bilimsel alanlardaki ve uygulamalardaki önemi günümüzde ilgi görmeye devam etmektedir. Ftalosiyanimler, çekirdeğindeki diamanyetik çinko (Zn) metal iyonu sayesinde fotodinamik terapide yüksek singlet oksijen üretimiyle güçlü aktivite göstermesi, enzim inhibisyon özellikleri, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri göstermeleri sebebiyle günümüzde ilgi çeken konular arasındadır. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, karbazol süstitüe ftalosiyanim bileşiklerinin enzim inhibitör etkisini inceleyen az sayıda literatür bulunmaktadır.

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmanın ikinci kısmında, karbazol halkaları içeren iki yeni çinko-ftalosiyanim kompleksi (KRB-5 ve KRB-8) sentezlenmiştir. Karbazol bileşiğinden yola çıkarak sırasıyla etilen karbonat ile karbazolun azot atomunun korunması ile 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (KRB-1), asetatlama işlemi ile 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2), hidroliz işlemi ile 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3) bileşiği ve bu bileşiğin potasyum hidroksit (KOH), benzaldehit reaktifleri ile etanol varlığında muamele edilmesiyle (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-6) bileşiği elde edilmiştir. Eldesi gerçekleştirilen KRB-3 ve KRB-6 bileşiklerinin 4-nitroftalonitril reaktifini kullanılarak reaksiyona tabi tutulmasıyla sırasıyla ftalonitril türevleri olan 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) ve 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-7) ligandları sentezlenmiştir. Son olarak, ilk kez sentezlenen ftalonitril türevlerinden hedef bileşikler olan yeni mono asetat karbazol temelli Zn (II) ftalosiyanim KRB-5 ve mono şalkon karbazol temelli Zn (II) ftalosiyanim KRB-8 eldesi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, elemental analiz, MALDI-TOF MS ve UV-Vis spektroskopisi gibi spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir.

Yeni Zn (II) ftalosiyanim komplekslerinin fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri ve döngüsel voltagram çalışmaları rapor edilmiştir. Karbazol Zn (II)-komplekslerinin (KRB-5 ve KRB-8) ve ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) in vitro α -glukosidaz inhibitör aktiviteleri için standart ilaç olan akarbozla kıyaslanmış ve enzim kinetik çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca, bu yeni ftalosiyanimlerin ve ligandlarının insan eritrositleri karbonik anhidraz I (hCA I) ve II (hCA II) izoenzimleri üzerinde inhibe edici etkileri araştırılmıştır. α -Glukosidaz enzimine karşı ftalonitril bileşikleri (KRB-4 ve KRB-7) en iyi aktiviteyi gösterirken, karbonik anhidraz (I ve II)' ye karşı yeni karbazol temelli Zn (II) ftalosiyanimler (KRB-5 ve KRB-8) nanomolar (nM) seviyede aktivite göstermiştir. α -Glukosidaz enzim kinetik çalışmaları gerçekleştirilen bileşiklerin akarboz gibi yarışmalı inhibitörler oldukları belirlenmiştir.

Tez çalışmasının her iki kısmında da α -glukosidaz enzimine karşı halokonduritil bileşiği olan KRS-33 ($IC_{50} = 27.56 \pm 0.28 \mu M$) ve yapısında şalkon içeren ftalonitril türevi olan KRB-7 ($IC_{50} = 7.54 \pm 0.51 \mu M$) test edilen bileşikler arasında en güçlü aktiviteyi sergileyen bileşikler olmuştur.



SYNTHESIS AND CHARACTERIZATIONS OF DERIVATIVES OF MULTI-RING CYCLE SYSTEMS CONTAINING HETEROATOMS

SUMMARY

Cyclitol, defined as polyhydroxylated cycloalkanes, is found in most natural products and bioactive molecules. Many cyclitol derivatives play an extremely important role both in medicinal chemistry and in the synthesis of drug-active molecules. One of the important cyclitol derivatives is carbasugar compounds. Carbasugars are sugar-like molecules produced by the replacement of the endocyclic oxygen atom in monosaccharides with carbon, which have the potential to be stronger drug candidates than natural sugars due to their hydrolytically stable structure. These molecules are promising drug candidates in the treatment of diseases such as diabetes, cancer and viral infection, thanks to their carbohydrate biomimicry.

On the other hand, conduritols are molecules belonging to a class of polyhydroxylated cyclohexanoids that continue to be investigated in the scientific world due to their potential biological activity. In connection with conduritols, halo-substituted haloconduritols such as –Br, –Cl and –F are key compounds for the synthesis of important cyclitol derivatives. Mono- and dihaloconduritols structures of these compounds have gained increasing importance in recent years. In terms of the biological activities of haloconduritols, the most extensively investigated issue has been glycosidase inhibition. Among the haloconduritols, especially bromoconduritols, is a glucosidase inhibitor that plays an important role in glycoprotein processing. They have also been of interest as potent therapeutic agents against HIV and in the treatment of diseases such as AIDS.

Although there are many studies in the literature on these important compounds (cyclitol and haloconduritols derivatives), which are generally mentioned, there is a need to develop new inhibitors with less side effects and increased efficacy. For this reason, the synthesis and biological investigations of these compounds are included in the first part of the thesis.

In the first part of the thesis, which consists of two parts, the synthesis of new cyclitol and haloconduritols derivatives, which are not included in the literature, was carried out. In the synthesis stage, firstly, *rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-4,7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion (KRS-1) was obtained in quantitative yield (97 %) by Diels-Alder addition reaction based on furan and maleic anhydride compounds. Then, by reducing with LiAlH₄ reagent in the presence of THF at room temperature, subjecting *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisiklohez-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-2), this compound to acetylation reaction in the presence of AcO₂ and pyridine, the compound *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisiklohez-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (KRS-3) was synthesized in 86 % yield. As a result of the epoxidation reaction of KRS-3 compound with *m*-chloroperbenzoic acid reagent in the presence of dichloromethane (DCM), a mixture of *rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-asetoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil

bis (metilen) diasetat (KRS-4) and *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-5) isomers was obtained and the isomers were successfully purified by column chromatography method. The epoxide ring openings of KRS-4 and KRS-5 compounds were performed in the presence of H₂O/H₂SO₄ at 0 °C *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (KRS-8) and *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-9) compounds were synthesized. As a result of subjecting the triacetate KRS-3 to the osmium (OsO₄) catalyzed cis-dihydroxylation reaction, the compound *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1,2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-10) was obtained in 87 % yield. After acetate of the KRS-8, KRS-9 and KRS-10 compounds, the obtained compounds were subjected to basic hydrolysis in the presence of NH_{3(g)}/MeOH to produce new cyclitol (carbasugar) derivatives (KRS-14, KRS-15 and KRS-16, respectively). synthesized for the first time.

Rel-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1, 2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-27) and *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1, 2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-28) isomers were obtained by subjecting the KRS-26 compound obtained as a result of a series of reactions to the oxo bridge opening reaction with acetyl chloride (AcCl) reagent and purified by column chromatography method. KRS-29, KRS-30 and KRS-31 compounds were successfully obtained by applying oxo bridge opening with acetyl bromide (AcBr) reagent at the same time. Then, these oxo bridging compounds (KRS-27, KRS-29 and KRS-30) were treated with acidic hydrolysis in the presence of HCl_(g)/MeOH to produce dibromo- and monochloroconduritol derivatives (KRS-32, KRS-33 and KRS-34, respectively) for the first time was synthesized. KRS-42 compounds were obtained by opening the oxo bridge with BBr₃, BCl₃ reagents, respectively, and KRS-43 and KRS-44 compounds were obtained, and then the synthesis of amino cyclitol analogs (KRS-45 and KRS-46) was successfully performed by applying acidic hydrolysis processes to these compounds. has been carried out. In the first part, the structures of all synthesized compounds were characterized using spectroscopic methods such as NMR, FT-IR, elemental analysis.

The inhibitory potentials of α -glucosidase and α -amylase enzymes of synthesized new inositol carbasugar analogues and new haloconduritol derivative compounds were investigated. Among the compounds examined, it was observed that the compound KRS-2 exhibited good activation against both α -glucosidase (IC₅₀ = 56.88 ± 0.13 μ M) and α -amylase (IC₅₀ = 68.20 ± 0.93 μ M) compared to acarbose (IC₅₀ = 98.33 ± 1.75 μ M). Among the carbasugar analogues, only compound KRS-15 exhibited the best activity against α -glucosidase (IC₅₀ = 36.72 ± 1.27 μ M). It was determined that carbasugar derived compounds did not show weak or no effect against α -amylase. Among the newly synthesized haloconduritol compounds, bromo-substituted conduritols (KRS-33 and KRS-34) were found to have better activity against both enzymes than acarbose, which is used as a drug. Chloro-substituted conduritol KRS-32 compound showed good activity against α -glucosidase (IC₅₀ = 53.27 ± 0.24 μ M) and weak activity against α -amylase (IC₅₀ = 241.38 ± 1.71 μ M).

The inhibition types of well-active compounds (KRS-2, KRS-15, KRS-32, KRS-33 and KRS-34) were determined by enzyme kinetic studies. KRS-2, KRS-33 and KRS-34 compounds were found to be mixed inhibitors, and KRS-15 compound to be noncompetitive inhibitors. KRS-32 showed competitive type inhibition like acarbose.

Carbazole, an important compound that forms the second part of the thesis, constitutes an important class of aromatic heterocyclic compounds containing electroactive nitrogen atoms. Some synthetic and natural carbazole derivatives have pharmacologically important properties such as anti-tumor, anti-oxidant, anti-bacterial, anti-diabetic and anti-inflammatory in pharmaceutical chemistry. It is known that carbazoles show photoconductivity and luminescence properties due to the electroactive nitrogen atom they contain, and are also strong α -glucosidase inhibitors. Phthalocyanines constitute an important class of tetrapyrrole compounds. The importance of phthalocyanines in various scientific fields and applications continues to attract attention today, thanks to their photochemical properties resulting from their aromatic and strong $18-\pi$ electronic structures. Phthalocyanines are among the subjects of interest today due to their strong activity with high singlet oxygen production in photodynamic therapy, enzyme inhibition properties, photophysical and photochemical properties, thanks to the diamagnetic zinc (Zn) metal ion in their core. However, to our knowledge, there is little literature examining the enzyme inhibitory effect of carbazole-substituted phthalocyanine compounds.

Based on this information, in the second part of the study, two new zinc-phthalocyanine complexes (KRB-5 and KRB-8) containing carbazole rings were synthesized. Starting from the carbazole compound, ethylene carbonate and the nitrogen atom of the carbazole are protected 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (KRB-1), by the acetate process 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2), by the hydrolysis process 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3) and the potassium hydroxide (KOH), benzaldehyde reagents of this compound in the presence ethanol by treatment was obtained the compound (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-6). By reacting the obtained KRB-3 and KRB-6 compounds using 4-nitrophthalonitrile reagent, phthalonitrile derivatives 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) and 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-7) ligands were synthesized, respectively. Finally, new mono acetate carbazole-based Zn (II) phthalocyanine KRB-5 and mono chalcone carbazole-based Zn (II) phthalocyanine KRB-8, which are the target compounds, were obtained from phthalonitrile derivatives synthesized for the first time. The structures of the synthesized compounds were characterized by spectroscopic methods such as FT-IR, NMR, elemental analysis, MALDI-TOF MS and UV-Vis spectroscopy.

Photochemical and photophysical properties and cyclic voltagram studies of novel Zn(II) phthalocyanine complexes have been reported. For in vitro α -glucosidase inhibitory activities of carbazole Zn(II)-complexes (KRB-5 and KRB-8) and ligands (KRB-3, KRB-4, KRB-6 and KRB-7) compared with the standard drug acarbose and the enzyme kinetic studies were carried out. In addition, the inhibitory effects of these new phthalocyanines and their ligands on carbonic anhydrase I (hCA I) and II (hCA II) isoenzymes of human erythrocytes were investigated. Phthalonitrile compounds (KRB-4 and KRB-7) showed the best activity against α -glucosidase enzyme, while new carbazole-based Zn (II) phthalocyanines (KRB-5 and KRB-8) nanomolar (nM) at the level showed the best activity against carbonic anhydrase (I and II). α -Glucosidase enzyme kinetic studies were performed and it was determined that the compounds were competitive inhibitors such as acarbose.

In both parts of the thesis study, KRS-33 haloconduritol compound ($IC_{50} = 27.56 \pm 0.28 \mu M$) and the KRB-7 phthalonitrile derivative ($IC_{50} = 7.54 \pm 0.51 \mu M$) containing chalcone were the compounds exhibiting the strongest activity against α -glucosidase enzyme among the tested compounds.



1. GİRİŞ

Siklitoller, çekirdek yapısal iskeletleri olarak siklik bir halkaya sahip küçük organik moleküllerdir ve halka yüksek oranda hidroksi fonksiyonel gruplarla süstitüe edilmiş yapıya sahiptir (Mahapatra ve Nanda, 2011). Polihidroksi sikloheksanlar inositoller, karbaşekerler ve kuersitoller siklitol ailesine ait yapılar olarak bilinir (Balci ve ark., 1990; Kozikowski ve ark., 1990).

Siklitoller ve türevleri, canlı hücreler için çok önemli olmasının yanında hastalıklı hücrelerin veya patojenlerin biyolojik süreçlerine müdahale edebilen bir grup organik bileşikler olarak da önemlidir (Bruzik, 1999; Ogawa ve ark., 2000). Siklitol türevlerinden olan fosfoinositollerin hücrel sinyal iletim yollarındaki katılımı ile canlı hücrelerdeki etkisine bir örnektir (Berridge ve Irvine; 1984; Michell, 1975). Aminositoller ise antibiyotik üretimlerinde yer alması ile hastalıklı hücrelerdeki etkisine bir örnek olarak verilebilir (Bauder, 2008; Delgado, 2008). Bunların dışında, siklitoller ve türevleri, doğal ürünlerin sentezi için başlangıç malzemeleri olma potansiyelleri (Gauthier ve Bender, 1996; Tse ve Kishi, 1993), metal iyonlarını kompleksleştirme yetenekleri (Hegetschweiler, 1999), kristal haldeki olağandışı yapıları ve özellikleri nedeniyle de ilgi çekicidir (Steiner ve ark., 1993). Ayrıca, siklitoller genellikle çok çeşitli önemli biyolojik aktivitelere sahip oldukları için büyük ölçüde sentetik kimyada ilgi görmeye devam etmektedir.

En yaygın olarak bilinen doğal siklitollerden biri, şeker benzeri bir molekül olan inositoldür (Michell, 2008; Reitz, 1991). Olası dokuz izomerden myo, neo-, *D-chiro*, *L-chiro*-, *scyllo*- ve *muco*-inositoller doğal olarak oluşur. İnositoller ve türevleri, biyolojik olarak aktif doğal ürünlerin en önemli sınıfıdır (Billington, 1989; Potter ve Lampe, 1995). İnositollerin biyolojik aktivitelerinden dolayı, fosforile, glikosil ve metillenmiş türevleri, çeşitli yöntemler kullanılarak kapsamlı bir şekilde sentezlenmiştir (Asano, 2003; Hudlicky ve ark., 1996; Kelebekli, 2007; Michell, 2008; Sureshan ve ark., 2009). Böylece, bu bileşikler, inositol kimyasında büyük ilgi görmektedir.

Ek olarak, sentetik inositol kimyasının ana odaklarından biri, farklı metabolik enzimlerin ve reseptörlerin doğal substratlarının farklı yapısal olarak değiştirilmiş analoglarının makul tasarım, sentez ve yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmaları olmuştur (Sureshan ve ark., 2008). Siklitoller ve karbaşekerler gibi polihidroksile sikloalkanlar, geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilgi görmüştür (Baran ve Balci, 2009; Kelebekli ve ark., 2005; Perron-Sierra ve ark., 1994; Suami, 1990).

Karbaşekerler (Böttcher ve Sieber, 2010), karbonhidrat biyomimetriklerinden dolayı antitümörden antibiyotiklere kadar geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Karbaşekerler, monosakkaritlerdeki endosiklik oksijen atomunun karbon ile değiştirilmesiyle üretilen ve hidrolitik olarak kararlı oldukları için doğal şekerlerden daha güçlü ilaç adayları oldukları düşünülen şeker benzeri moleküllerdir (Baran ve Günel, 2008; Kishali ve ark., 2011). Doğal kaynaklardan izole edilen çoğu karbaşekerler, asitlere karşı hidrolitik stabilite ve enzimatik hidroliz gibi kabiliyetleri bulunduğu için kimyagerler ve biyokimyacıların büyük ilgisini çekmiştir (Yoshikawa ve ark., 1995). Böylece, yeni karbaşeker üzerine kapsamlı araştırmalar, yeni biyolojik olarak aktif doğal ürünler keşfetmek için yeni sentezler, yeni hastalıkları tedavi etmek için antibiyotikler gibi birçok çalışma devam etmektedir. Bu sebeple, tez çalışmasının birinci kısmında yeni doğal ve biyoaktif bileşikler, kesin etki mekanizmasını sahip poli-hidroksi sikloheksanlar veya karbaşeker analoglar sentezlemeye ve bu bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı biyolojik aktivitelerini araştırmaya odaklandık.

Konduritoller ve karbaşekerler, çeşitli biyolojik süreçlere dâhil olmaları nedeniyle kimyagerlerin ve biyologların dikkatini çekmeye devam eden bir polihidroksillenmiş sikloheksanoid sınıfıdır (Thomas ve ark., 2016). Siklitollerin ve türevlerinin sentezi için öncü olan konduritoller, ilginç biyolojik aktivitelere sahiptir. Biyolojik aktiviteleri, özellikle glikosidaz inhibisyonu, kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir (Arjona ve ark., 2007). Bromokonduritol (6-bromo-3,4,5-trihidroksisikloheks-1-ene), aktif bölgeye yönelik geri dönüşümsüz bir glukozidaz inhibitörüdür (Legler, 1979; Salvucci, 2000). Özellikle bromokonduritol, glikoprotein işlemede ve endoplazmik retikulumda katlanmada önemli roller oynayan glukozidaz II'nin bir inhibitörü olarak bilinir (Takeda ve ark., 2010).

Konduritollerle bağlantılı olarak, halokonduritoller (–Br, –Cl ve –F gibi halo- süstitüe ediciler ile), özellikle mono- ve dihalokonduritoller de son on yılda artan bir önem kazanmıştır (Guo ve ark., 1994).

Karbazol, trisiklik yapıya sahip aromatik bir heterosiklik organik bileşiktir. Azot içeren beş üyeli halka, her iki tarafta altı üyeli iki benzen halkası ile kaynaşmış bir yapıya sahiptir (Bashir ve ark., 2015). Karbazoller, elektroaktif nitrojen atomu içerdiğinden, fotoiletkenlik ve lüminesans özellikleri ile aromatik heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Ek olarak, fotoaktif ve elektroaktif malzemeler, güneş pilleri, elektrokimya ve polimerler gibi çeşitli endüstrilerde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Doğada yaygın olarak bulunan, çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli roller üstlenen karbazol birçok uygulama alanında kullanılmaktadır (Botta ve ark., 2016; Sriyab ve ark., 2016). Özellikle ilaç kimyasında, antipsikotik, antitümör, antioksidan, antibakteriyel, antidiyabetik, antikonvülzan ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur (Bashir ve ark., 2015; Kaplancikli, 2011; Li ve ark., 2004; Romero Ale ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2010). Ayrıca, bazı sentetik ve doğal karbazol türevlerinin güçlü α -glukosidaz inhibitörleri oldukları da bilinmektedir (Iqbal ve ark., 2017).

Ftalosiyanimler (Pcs), aromatik, güçlü 18- π elektronik yapıları ve fotokimyasal özellikleri nedeniyle çeşitli bilimsel alanlarda ilgi çekmeye devam eden önemli bir tetrapirel bileşikler sınıfına aittir (Gregory, 1991; McKeown, 1998; Piskin ve ark., 2020). Ftalosiyanimlerin çekirdeği dört nitrojen atomundan oluşur ve çekirdeği neredeyse tüm metal iyonlarını koordine edebilir. Bu da makro döngünün çok çeşitli özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (McKeown, 1998). Ek olarak, kimyasal ve termal olarak kararlı olan ftalosiyanimler, çeşitli teknolojik uygulamalarda ajan olarak kullanılmıştır. Bu uygulamalar arasında kanser tedavisinde merkezi rol oynayan fotodinamik terapi (PDT) popülerlik kazanmıştır (Almeida-Marrero ve ark., 2018).

PDT, yüksek singlet oksijen verimi, kırmızı dalga boyunda yüksek absorpsiyon, çözünürlük ve kanserli dokulara karşı yüksek seçicilik gibi parametrelere bağlıdır (Li ve ark., 2017). Ftalosiyanimin çekirdeğindeki diamanyetik metaller arasında Zn (II) metal iyonu PDT'de fotofiziksel, fotokimyasal, enzim inhibisyon özellikleri ve yüksek singlet oksijen üretimi gibi nedenlerden dolayı ilgi çekmektedir (Kilpin ve Dyson,

2013; Makhseed ve ark., 2013; Roguin ve ark., 2019). Zn (II) metal kompleksinin bu özellikleri tez çalışmasında çinko metalini tercih etmemize sebep olmuştur.

Literatürde, karbazol temelli ftalosiyanınların α -glukosidaz enzimine karşı etkileri incelenmiş ve rapor edilmiştir fakat karbonik anhidraz enzimine karşı hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır.

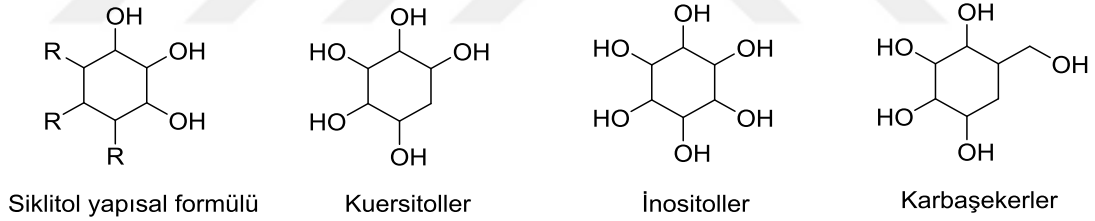
Son zamanlarda, α -glukosidaz ve karbonik anhidraz izoformlarının inhibisyonu üzerine yapılan çalışmalarda, kolayca sentezlenen, şeker yapılı olmayan moleküllerin tercih edildiği dikkat çekmektedir (Benalla ve ark., 2010). Bu nedenle, tez çalışmasının ikinci kısmında, yeni karbazol temelli çinko ftalosiyanınların sentezlenmesine ve onların α -glukosidaz, karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri üzerine etkilerinin araştırılmasına odaklandık.

Tez kapsamında literatürde yer almayan siklitol sınıfına ait olan yeni karbaşeker yapılı bileşikler ve halokonduritol türevleri ile şeker yapısına sahip olmayan heteroatom içeren heterohalkalı bileşik olan yeni karbazol türevleri ve karbazol çinko ftalosiyanın (ZnPc) kompleksleri tasarlanmış, bileşiklerin sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Karbaşeker yapılı bileşikler ve halokonduritol türevlerinin α -glukosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı etkileri incelenmiş, enzim kinetik çalışmaları ile de inhibisyon türleri belirlenmiştir. Karbazol türevli bileşiklerde α -glukosidaz, hCA-I ve hCA-II enzimlerine karşı etkileri incelenmiş, enzim kinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu sentezlenen karbaşeker yapılı bileşikler ile karbaşeker yapılı olmayan bileşik gruplarının biyolojik aktiviteleri karşılaştırılmış ve tartışılmıştır. Son olarak, karbazol ZnPc komplekslerinin fotofiziksel, fotokimyasal, elektrokimyasal çalışmaları ve α -glukosidaz enzim inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siklitoller

Siklitoller, üç veya daha fazla halka atomunun her birinde bir hidroksil grubu içeren sikloalkanlar olduğundan, dioller hariç, polioller veya şeker alkolleri olarak da adlandırılırlar (Şekil 2.1.). "Siklitol" terimi, Micheel tarafından türetilmiştir ve hidroksi gruplarının halka karbon atomlarına bağlı olduğu karbosiklik polialkolleri belirtir. Şu anda bilinen tüm doğal olarak oluşan siklitollerden, en önemlileri heksahidroksisikloheksanlar veya inositoller olan sikloheksan türevleridir (Kindl ve ark., 1966). Kuersitoller, inositoller ve karbaşekerler siklitol sınıfına aittir (Şekil 2.1.). Konduritoller ise, halka atomunda hidroksil grubu içerdikleri halde bunlar sikloalkanlardır siklitoller gibi sikloalkan değildirler. Literatürde siklitol terimi genellikle belirsiz bir şekilde kullanılır ve basitçe bir polihidroksi siklik bileşiğe atıfta bulunmaktadır (Duchek ve ark., 2011).



Şekil 2.1. Siklitol yapısal formülü ve siklitol örnekleri.

Siklitoller, bitkiler dünyasında yaygın olmaları ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olmaları nedeniyle giderek artan bir ilgi görmektedir (Antonowski ve ark., 2019). Siklitollerin anti-inflamatuar, antidiyabetik veya antikanser ajanları olarak rapor edilen biyolojik aktivitesi, farklı araştırma grupları tarafından tanımlanmıştır (Hernandez-Mijares ve ark., 2013; Ligor ve ark., 2018; Rengarajan ve ark., 2015).

Siklitollerin biyolojik aktivitelerine göre;

- İnsülin direnci,
- diyabet,

- polikistik over sendromu,
- doğurganlık,
- hipertansiyon,
- ateroskloz,
- nörolojik hastalıklar,
- kanser önleme,
- alerjik bozuklukların yanı sıra cilt hastalıkları gibi uygulamaları bulunmaktadır (Jeszka-Skowron ve ark., 2021).

Sinyal iletimi, membran biyogenezi, hücre duvarı oluşumu, iyon kanalı fizyolojisi, fosfat depolaması, ozmoregülasyonda yer aldıkları ve anti-oksidasyon aktivitesi gösterdikleri için hücre işleyişinde özellikle önemli bir rol oynamaktadır (Bieleski, 1994; Donahue ve ark., 2010; Loewus ve Murthy, 2000; Merchant ve ark., 2006). Sağlığı geliştirici ve terapötik özellikler göstermektedir. Serum trigliseritlerini ve toplam kolesterolü düşürmede lipid profilini iyileştirme ve ayrıca bir insülin-mimetik etkiye sahiptirler. Siklitollerin yararlı özellikleri, özellikle diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz vb. metabolik bozuklukların gelişme riskinin artmasına yol açan kronik inflamasyonun sonuçlarının nötralizasyonunda terapötik amaçlar için kullanılmaktadır (Jeszka-Skowron ve ark., 2021).

Siklitoller, aktif bileşikler olarak, ilacın metabolizmasında yer alan enzimleri etkiledikleri tespit edilmiştir. Afrika bitkisi *Sutherlandia frutescens* (Wildegansie) kaynaklı D-pinitolün bağırsak epitel mikrozoamlarında atazanavir (HIV/AIDS tedavisinde kullanılan) birikimini azalttığı ve hepatosit mikrozoamlarında metabolizmasını inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Bu işlemlerin sonucu, ilacın biyoyararlanımını ve daha uzun yarılanma süresini arttırdığı bulunmuştur (Müller ve ark., 2018). Toksik olmayan bileşikler olarak, siklitollerin doğada yaygın olarak bulunması ve bahsedilen bileşiklerin mevcudiyeti, tedavide daha geniş kullanımları bulunmaktadır (Tablo 2.1.) (Owczarczyk-Saczonek ve ark., 2018).

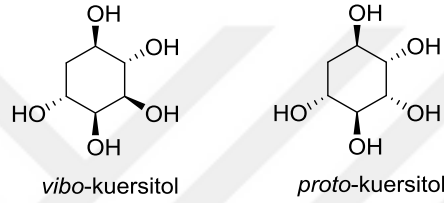
Tablo 2.1. Siklitollerin tıptaki endikasyonları.

Siklitol	Tıptaki Uygulamaları
D-pinitol	Hiperglisemi ve plazma glukoz seviyesinin düşürülmesi. Lipid profilinin iyileştirilmesi. Köpük hücrelerinin ve oxLDL oluşumunun inhibisyonu. Enflamasyonun inhibisyonu ve tümörlerde proliferasyon, invazyon ve anjiyogenezin azalmasına yol açan NF-B'nin kanserojen kaynaklı aktivasyonu. Lenfoma hücrelerinin apoptoz ve otofajisinin uyarılması. NF-B ligand reseptör aktivatörünü (RANKL) inhibe ederek osteoklastogenezin azaltılması. Farelerde, kimyasal olarak indüklenen karaciğer hasarına karşı koruma.
D-chiro- inositol	Tip 2 diyabet ve insülin direncinin tedavisi (insülin sinyalizasyonuna katılır, glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan enzimleri uyarır. Hamile kadınlarda lipid ve karbonhidrat profilinin iyileştirilmesi, gestasyonel diyabetin profilaksisi. İştah düzenlenmesi. Hipotalamik insülin sinyalleşmesi üzerindeki etkisi. PKOS'ta insülin direnci, hiperandrojenizm ve kısırlık tedavisi. Osteoklastların inhibisyonu, osteogenezin iyileştirilmesi.
<i>myo</i> - inositol	Tip 2 diyabet ve insülin direncinin tedavisi (GLUT4'ün hücre zarına translokasyonunu indükleyerek, böylece hücrel glikoz alımını artırır.) Osteogenezin iyileştirilmesi. Nörodejeneratif hastalıklarda transformasyon bozukluğu (beyin konsantrasyonunda artış).
bornesitol	Tansiyonun düşmesi, doza bağlı olarak atar damarların genişlemesi.

Siklitollerin özelliklerinin pek çok faydası, bu poliollerin yeni ilaçların, gıda takviyelerinin keşfi için aday olma ve kozmetik endüstrisinde de kullanılabilme olasılığını arttırmaktadır (Jeszka-Skowron ve ark., 2021).

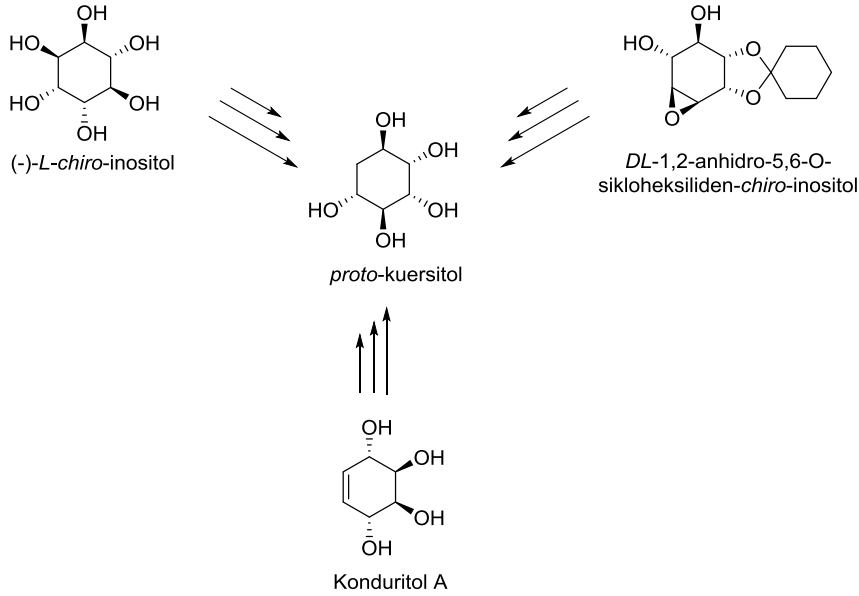
2.1.1. Kuersitoller ve kuersitollerin sentez çalışmaları

Kuersitol, sikloheksanpentoller için genel bir terim olarak kullanılmıştır ve organik kimyada en büyük diastereoizomer ailesinden biri olarak bilinmektedir (McCasland ve ark., 1965; 1968). Bir meşe ağacının meşe palamutlarından (*Quercus* cinsi) kuersitol olarak adlandırılan renksiz, kristalli bir bileşik olan $C_6H_{12}O_5$ izole edilmiştir. Sikloheksanpentoller, dördü simetrik, diğer 12'si altı çift optik ayna görüntüsünde gruplanmış 16 stereoizomerik formda bulunur. Doğada ve sadece bitkilerde, yalnızca üç optik aktif form olarak ((-)-*vibo*-, (+)-*proto*- ve (-)-*proto*- kuersitol) bulunmuştur (Şekil 2.2.). Şimdiye kadar, kuersitollerin 10 olası diastereoizomeri farklı yöntemlerle sentezlenmiştir (Hudlicky ve Cebulak, 1993).



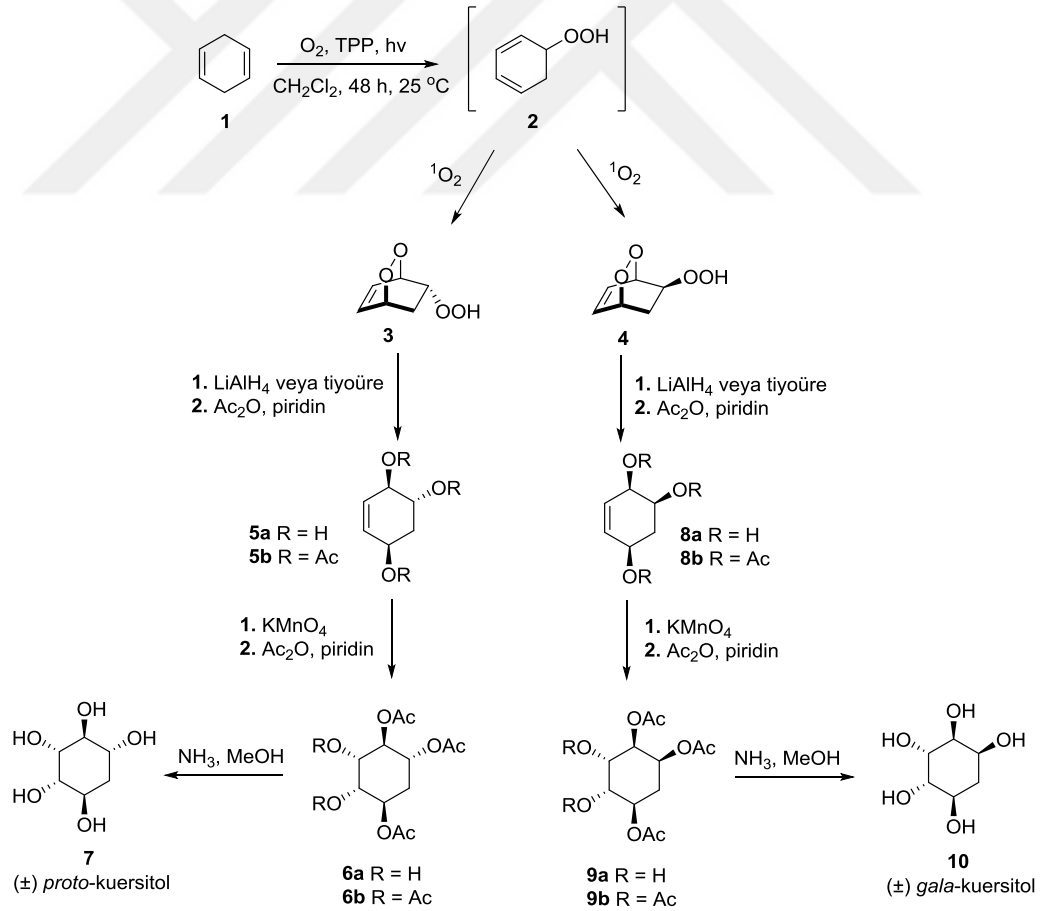
Şekil 2.2. Doğal olarak bulunan kuersitol stereoizomerler.

Proto-kuersitol sentezi McCasland ve ark. (1968) tarafından (-)-*chiro*-inositol kullanılarak, Suami ve ark. (1972) tarafından DL-1,2-anhidro-5,6-O-sikloheksiliden-*chiro*-inositol kullanılarak ve Cambie ve ark. (1990) tarafından konduşitol-A kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. *Proto*-kuersitol sentezi için kullanılan farklı başlangıç materyalleri.

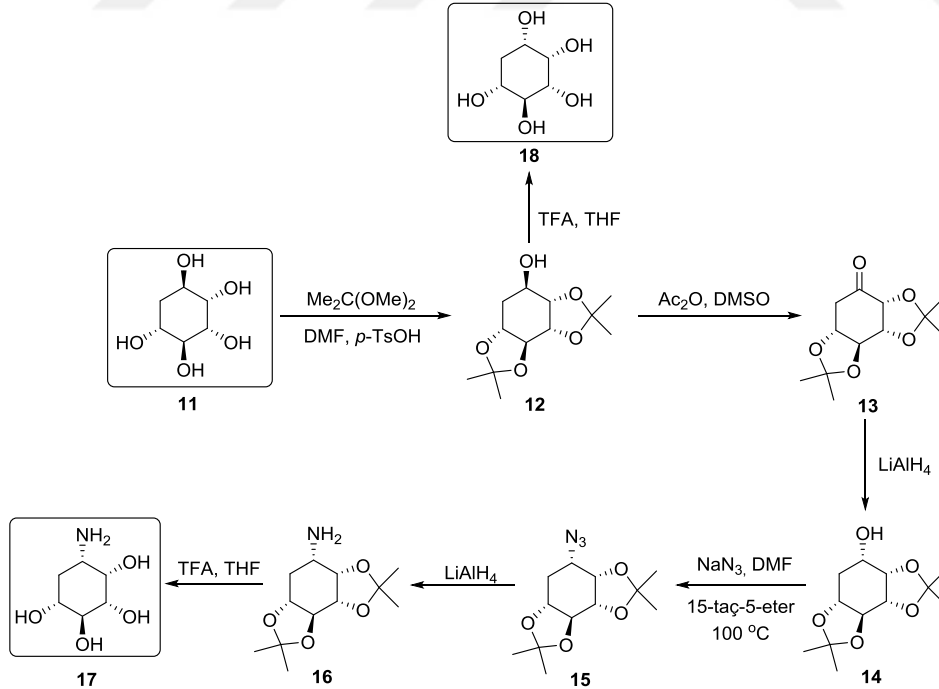
Daha önce bildirilen tüm sentezlerde, başlangıç materyallerinin sentezlenmesi için birçok adım gerektiren doğal ürünler veya bileşikler olmuştur. Salamci ve ark. (1997) tarafından sikloheksadienden başlayarak kısa ve kullanışlı üç aşamalı sentez ile *proto*- ve *gala*-kuersitollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, bir endoperoksit işlevselliğinin varlığında bir hidroksil grubunun dikkate değer bir lipaz çözünürlüğünü kullanan *proto*-kuersitolün her iki enantiyomerinin bir sentezi, 1,4-sikloheksadien bileşiğinin fotooksjenasyonu ile hidroperoksi endoperoksitler olan **3** ve **4** sentezlenmesi başlamıştır. Bileşik **3** LiAlH₄ veya tiyoüre ile indirgenerek, ardından hidroksil grubunun asetilasyonu (**5**), çift bağın KMnO₄ ile oksidasyonu (**6**) ve son olarak bazik hidroliz işlemi ile *proto*-kuersitol (**7**) başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Aynı reaksiyon dizileri bileşik **4**'e uygulanarak, *gala*-kuersitol (**10**) sentezlenmiştir (Şema 2.1.). Kuersitoller, MeOH içerisinde asetat türevlerinin amonoliziyle kolayca elde edilmiştir. Dihidroksilasyon reaksiyonlarının sonucu, konformasyonel analiz ile desteklenmiştir.



Şema 2.1. 1,4-Sikloheksadien bileşiğinden (±) *proto*- ve *gala*-kuersitol sentezi.

Bu metodolojiyi yüksek oranda hidroksillenmiş sikloheksan türevlerinin (Akbulut ve Balci, 1987; Seçen ve ark., 1994) ve sentezlenmiş konduritollerin ve bunların türevlerinin (Balci ve ark., 1990; Carless, 1992) stereospesifik sentezine kısa ve stereospesifik bir şekilde uygulanmıştır. Konduritol türevlerinin verimli tasarımının yürütülmesine paralel olarak, siklopentollere genel bir sentetik yaklaşım bu çalışma ile getirilmiştir. Bu nedenle proto-kuersitol sentezine ilk kez singlet oksijen [2 + 4] katılması ile kombine singlet oksijen -en reaksiyonu başarıyla uygulanmıştır (Seçen ve ark., 1993).

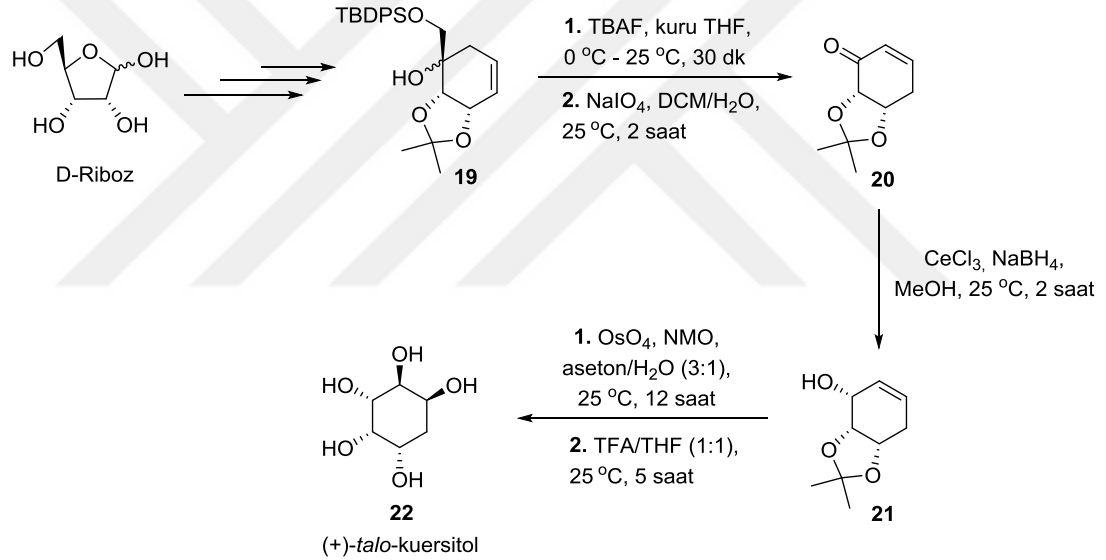
Wacharasindhu ve ark. (2009) tarafından diastereomerik olarak saf 5-amino-1,2,3,4 sikloheksantetrol **17** ve doğal olarak mevcut (+)-*proto*-kuersitol **11**'den kuersitol türevlerinin verimli bir sentezi tarif edilmiştir. Doğal (+)-*proto*-kuersitol **11** bileşiği cis-ketal yoluyla üretilen özel bis-asetonid **12** oluşumu gerçekleştirilmiştir. Bileşik **13**, LiAlH₄ ile indirgenerek **14**, ardından NaN₃ ve DMF varlığında azid **15** bileşiği, tekrar LiAlH₄ ile indirgeme işlemi uygulanarak amin **16** bileşiği iyi verimle sentezlenmiştir. Amin bileşiği **16** trifloroasetik asit (TFA) ve THF varlığında aminosiklitol bileşiğine **17** dönüştürülmüştür. **12** nolu bileşiğe de aynı reaksiyon şartları uygulanarak kuersitol türevi **18** sentezlenmiştir (Şema 2.2.).



Şema 2.2. (+) *Proto*-kuersitolden aminosiklitol (**17**) ve kuersitol türevi (**18**) sentezi.

Ek olarak, (+) *proto*-kuersitolün mutlak stereokimyası, değiştirilmiş Mosher yöntemi kullanılarak ele alınmıştır. Sentezlenen aminosiklitol **17**, standart antidiyabet ilacı akarbozdan ($IC_{50} = 570 \mu M$) 45 kat daha fazla olan $12,5 \mu M$ IC_{50} değerine sahip bir glukozidazı potansiyel olarak inhibe edebildiği belirlenmiştir. Aminosiklitol **17** bileşiminin bu biyolojik aktivite sonucu ile (+)-*proto*-kuersitol, çeşitli aminosiklitollerin ve ilgili analogların sentezi için alternatif bir kiral havuz substratı olarak gelecek çalışmalar için kullanılacağı bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise Sivakrishna ve ark. (2022) tarafından hali hazırda mevcut D-ribozdan *talo*-kuersitol **22** için sentetik bir strateji geliştirilmiştir (Şema 2.3.). Sentetik yol olarak, Barbier allilasyonu (THF-H₂O karışımı içinde alil bromür ve çinko tozu ile), RCM reaksiyonu ve oksidatif diol bölünme (Grubb'un ikinci nesil katalizörü ve DCM) ile iyi verimle ayrılabilir bir diastereomer **19** elde edilmiştir.



Şema 2.3. D-Riboz kullanılarak (+)-*talo*-kuersitol sentezi.

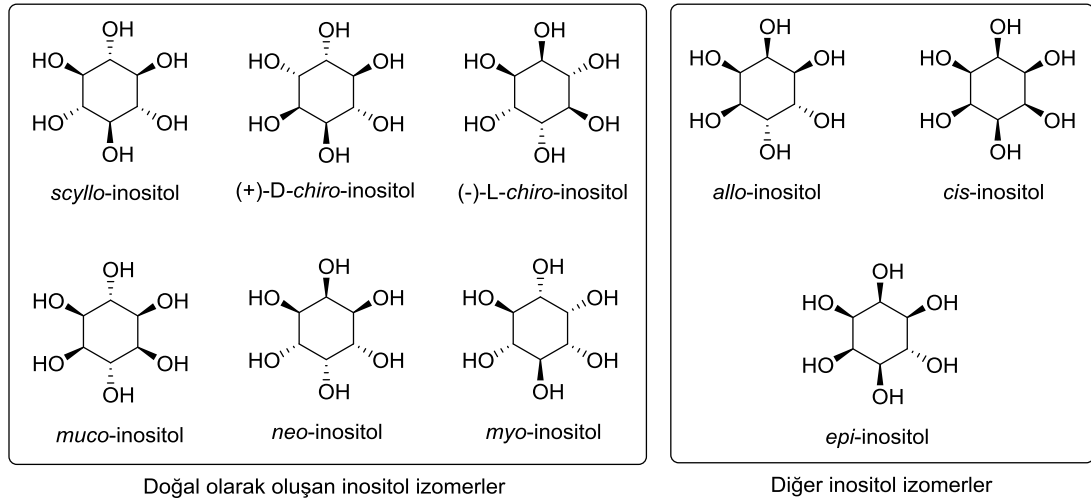
Daha sonra, TBAF ile koruyucu grubun kaldırılması ve NaIO₄ ile oksidatif bölünme üzerine ortak ara ürün olan siklo heksenon **20**, NaBH₄ ile indirgeme sonucunda **21** ve dihidroksilasyon, son olarak asidik hidroliz yöntemi ile (+)-*talo*-kuersitol **22** başarıyla sentezlenmiştir. Bu çalışma ile sentetik yolun içsel esnekliği, biyolojik olarak önemli diğer sikloheksanon kaynaklı siklitol ve karbaşeker ile ilgili doğal ürünler için potansiyel olacağı öngörülmüştür.

2.1.2. İnositoller

İnositol terimi, genel olarak siklitollerin bir alt sınıfı, yani 1,2,3,4,5,6 sikloheksanheksollerin izomerleri için kullanılmaktadır. Şeker benzeri bir molekül olan inositol en yaygın olarak bilinen doğal siklitollerden biridir. (Michell, 2008). Scherer (1850) tarafından, “Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart” (kas dokusundan izole edilen şekerin yeni formu hakkında) başlıklı yayınında, ilk kez et özünden inositolün (Yunanca'da inos = kas) izolasyonunu anlatmıştır. Doğru element analizini bildirmesine rağmen, sınırlı miktarlar nedeniyle yeni bileşiğin yapısı o sırada açıklanmamıştır. Element bileşimini doğrulamak ve bileşiği sikloheksanheksol olarak tanımlamak için ceviz ağacının yapraklarından yeterli miktarda inositol izole edilmiştir. Ayrıca, ilk önce inositolün biyosentezi hakkında spekülasyonunu yapmıştır. Hem asidik hem de bazik koşullar altında inositolün reaktivite eksikliği ve türevlendirme girişimlerinin başarısız olması nedeniyle, doğru konfigürasyonun oluşturulması 50 yıl kadar uzun bir zaman almıştır. Nihai yapısal kanıt Posternak (1942), Dangschat (1942) ve Fischer tarafından bağımsız olarak rapor edilmiştir. Böylece, 90 yıldan uzun bir süre önce ilk kez izole edilen bileşik *myo*-inositol olarak açıklanmıştır.

Hekzahidroksisikloheksanların veya inositollerin 64 farklı olası yapısı, simetri ilkeleriyle sadece dokuz bileşiğe, bir D, L çiftine ve yedi mezo izomerine indirgenmektedir. İnositolün dokuz stereoisomeri *neo*-, *scyllo*-, *muco*-, *D-chiro*-, *epi*-, *myo*-, *L-chiro*-, *allo*- ve *cis*-inositol olarak adlandırılmaktadır. Doğal olarak oluşan izomerler, *myo*-, *neo*-, *scyllo*-, *muco*- ve *chiro*- inositolleri içermektedir (Şekil 2.4.).

Sentez optik olarak saf bir malzeme ile başladığı ve yeni başlayan hidroksil gruplarının tümü, ara boşluktan hiçbir ara madde geçmeyecek şekilde korumalı bir biçimde yerleştirildiği sürece 64 izomerin tümünü hazırlamak mümkündür. Bu tür tasarımın ilkeleri tartışılmış (Hudlicky, 1996) ve ayrıca uygulamaları da gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.4. İzomerik inositol yapıları.

Doğal olarak oluşan en belirgin form *myo*-inositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-sikloheksanheksol), hücresel olaylar ve süreçlerde aktif olarak yer almaktadır (Berridge ve Irvine, 1984). *myo*-İnositol ayrıca ökaryotik hücrelerde inositol fosfatlar, fosfatidilinositol ve fosfatidilinositol fosfat lipidleri dâhil olmak üzere bir dizi ikincil haberci olarak önemli bir rol oynamaktadır. *myo*-İnositol, 1,4,5-trifosfatın Ca^{+2} mobilize edici hücre içi ikincil haberci olarak hareket ettiğinin keşfedilmesinden bu yana, fizyolojik işlevleri ancak son yıllarda anlaşılmaya başlansa da birçok başka inositol fosfat keşfedilmiştir (Berridge, 1993; Irvine ve Schell, 2001). Doğal olarak oluşan *myo*-inositol, siklitol türevlerinin sentezi için uygun bir başlangıç materyalidir çünkü korunmuş türevlerinin hazırlanmasına yönelik yöntemler iyi araştırılmıştır (Sureshan ve ark., 2003). Bununla birlikte, *myo*-inositol (veya türevleri) içindeki ikincil hidroksi grupları arasındaki reaktivitedeki ince farklılıklar nedeniyle, hidroksi gruplarının korunması için kullanılan reaksiyonların çoğu izomerik ürünlerin oluşumuyla sonuçlanmaktadır (Lee ve Kishi, 1985; Morgan ve ark., 2004; Sureshan ve ark., 2009). Ayrıca, enzim aracılı bölge ve enantiyospesifik reaksiyonları da bilinmektedir (Laumen ve Ghisalpa, 1994; Volwerk ve ark., 1990).

Diğer inositol izomerlerinin de birçok sentez çalışmaları ve incelemeleri yapılmıştır. *muco*-İnositolün ilk sentezi, Dangschat ve Fischer (1939) tarafından başlangıç materyali olarak konduritol A kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

cis-İnositolün altı hidroksil grubunun tümü birbirine *cis* olarak düzenlenmiş ve iki eşdeğer sandalye konformerinin her ikisi de üç eş eksenli hidroksil grubuna sahiptir.

Üç eksenli hidroksil grubunun borat iyonu (Angyal ve ark., 1957, 1974) ve diğer birkaç katyon ile çok güçlü kompleksler oluşturduğu keşfedildiğinden beri büyük ilgi görmüştür (Angyal, 1989; Hancock ve Hegetschweiler, 1993). *cis*-İnositol ilk olarak Anderson ve Wallis tarafından birçok üründen biri olarak hazırlanmıştır. Ni-katalizör üzerinde tetrahidroksi-*p*-kinonun yüksek basınçlı hidrojenasyonu ile elde edilmiştir, ancak konfigürasyonu o zaman belirlenmemiştir (Grosheintz ve Fischer, 1948).

epi-İnositol monofosforilfosfatidat üzerindeki lityum etkilerini tersine çevirmede biyokimyasal olarak aktif olduğu bulunmuştur (Richards ve Belmaker, 1996), ve potansiyel bir antidepresan olarak kullanımı önerilmiştir (Einat ve ark., 2000). Posternak (1941, 1946) tarafından sentezlenen *epi*-inositol beş yıl sonra, *myo*-inositol hidrojenolizden sonra *epi*-inositol veren iki inozoz karışımını oksitleyerek stereokimyasını da kanıtlamıştır.

scyllo-İnositol, plajiyostomlu balıkların organlarında keşfedilmiştir; bileşiğe “scyllitol” adı verilmiştir. Muller (1907, 1912) *scyllo*-inositole benzer bir bileşiğin *Cocos nucifera*P4'ün yapraklarından izole edildiğini bildirmiştir. *scyllo*-İnositol stereokimyası, Posternak (1941, 1942) tarafından *myo*-inositol konfigürasyonu üzerine yaptığı çalışma sırasında kanıtlanmıştır.

neo-İnositolün ilk sentezi Angyal ve Matheson (1955) tarafından rapor edilmiştir. Di-O-izopropiliden-*L-chiro*-inositol, baz ile muamele edildikten sonra epoksit veren bileşik ditosillenmiş ve bu epoksit, *neo*-inositol elde etmek için hidrolize edilmiştir. Buluşundan bu yana, bileşik ayrıca *Croton cetidifolius*U4'ten ve hayvan dokularından da izole edilmiştir (Sherman ve ark., 1971).

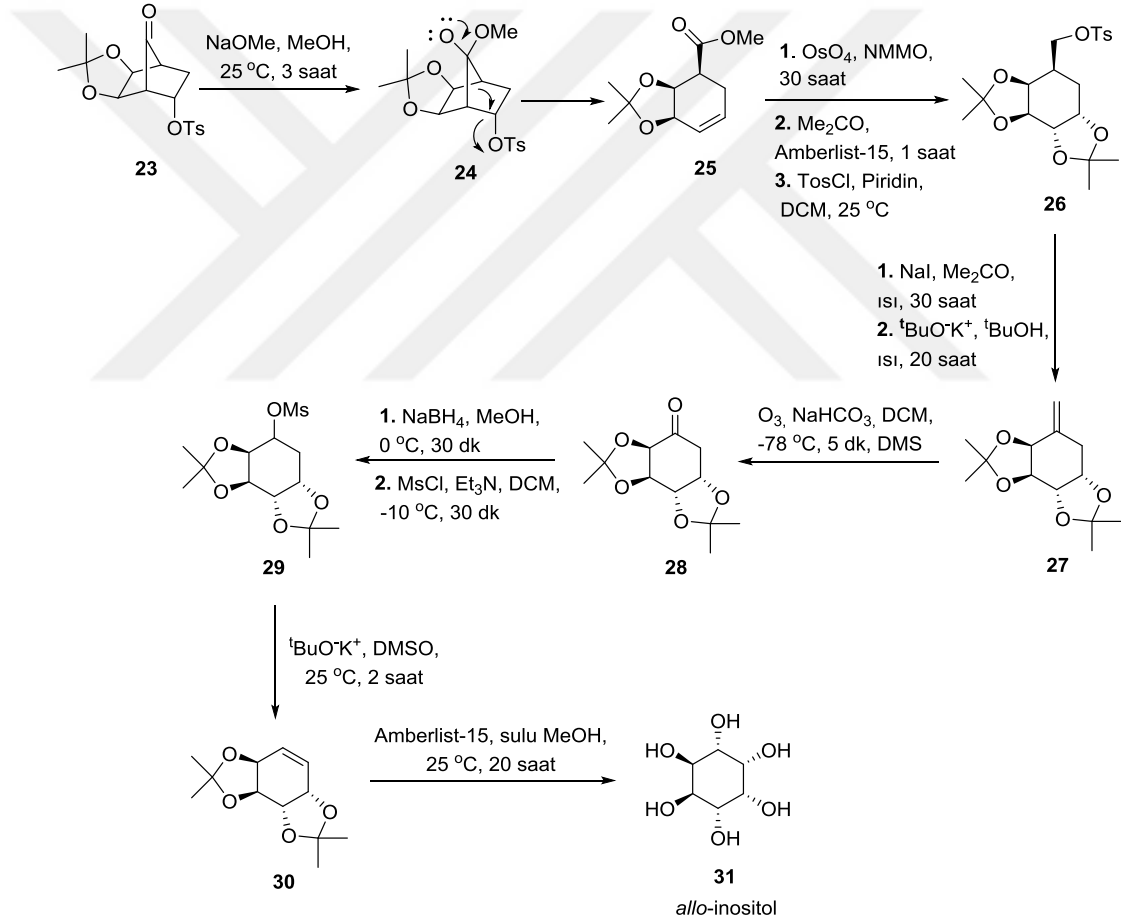
allo-İnositolün ilk sentezi Dangschat ve Fischer (1939, 1987) tarafından rapor edilmiştir. Konduritol-A, mono-asetonid dönüştürülmüş, kalan iki hidroksil grubunun asetilasyonu ve ardından oksidasyon işlemi uygulanmıştır. Son olarak koruyucu grupların kaldırılması ile *allo*-inositol eldesi gerçekleştirilmiştir.

D-chiro-İnositol, varsayılan bir insülin aracı olduğu tespit edildiğinde, büyük ilgi toplamıştır. Streptozotosin diyabetik farelerde plazma glukozunu, hipoglisemiye neden olmadan insüline eşdeğer bir dozda normalleştirdiği tespit edilmiştir (Fonteles ve ark., 1996). *L*- ve *D-chiro*-inositolün nispi ve mutlak stereokimyası ilk olarak Posternak (1936) tarafından aydınlatılmıştır.

2.1.2.1. İnositollerin sentez yöntemleri

Literatürde inositollerin sentezleri ile ilgili olarak birçok araştırma yer almaktadır. Bu sentez yöntemleri şu şekilde gruplandırılmaktadır (Kılbas ve Balci, 2011). Benzokinondan konduritoller yoluyla, doğada bol bulunan siklitoller ve türevleri yoluyla, quebrachitol ve pinitol yoluyla, aromatik bileşikler yoluyla, karbonhidratlar yoluyla ve norbornen başlangıç materyali yoluyla inositollerin ve türevlerinin birçok sentez çalışması bulunmaktadır.

Bazı inositol sentezlerini incelediğimizde Mehta ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada ise; norbornen başlangıç materyali yoluyla *allo*-inositol sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 2.4.).

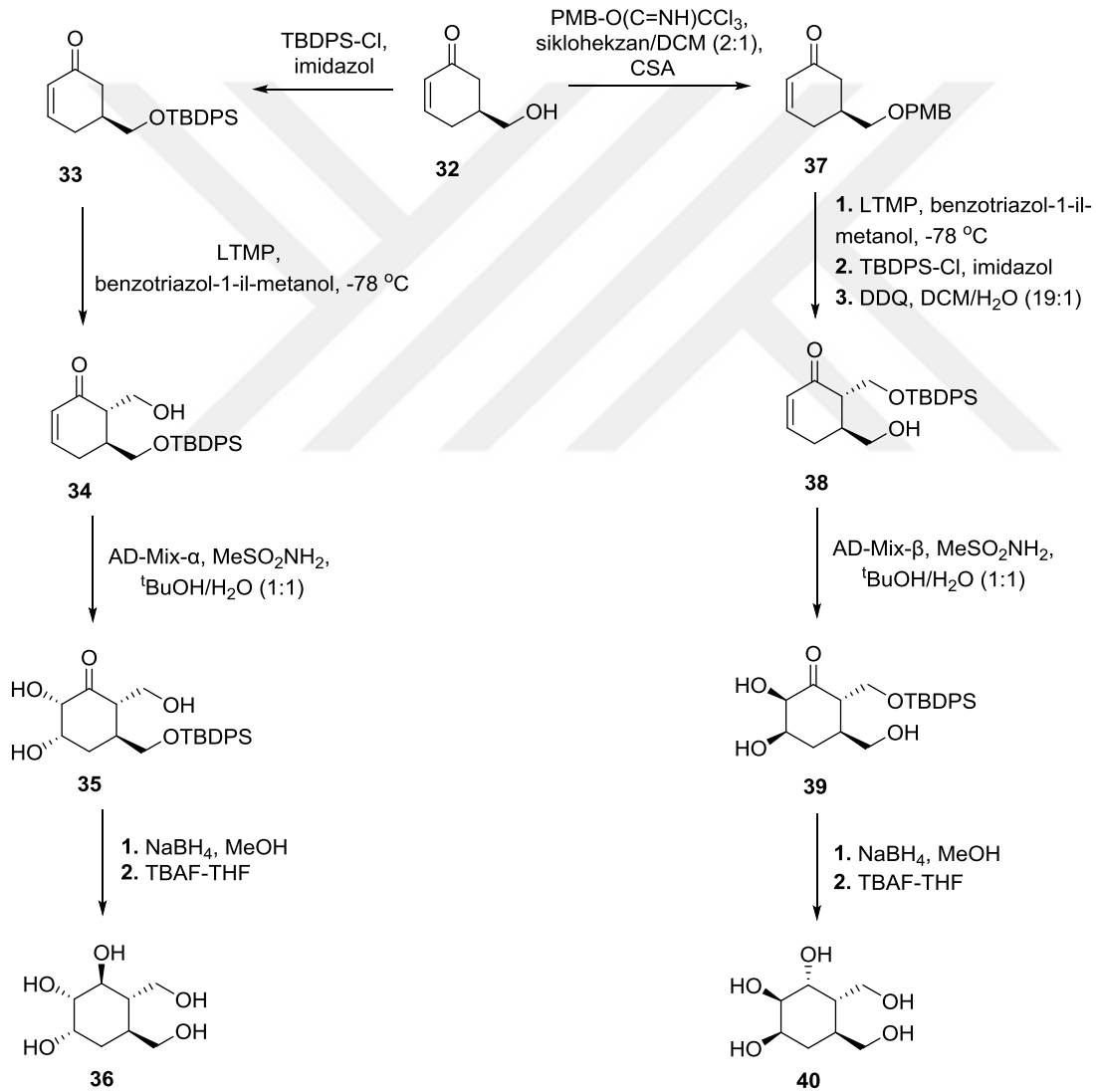


Şema 2.4. Norbornen başlangıç materyali (23) kullanılarak *allo*-inositol (31) sentezi.

Birkaç adımda 1,2,3,4-siklopentadien ve vinil asetattan sentezlenen bilinen başlangıç malzemesi 23, tek bir ürün olarak ara ürün 24 aracılığıyla parçalanma ürünü 25 verecek şekilde NaOMe ile reaksiyona tabi tutulmuştur.

Ester **25**, **27** ile **28** verecek şekilde iyodür destekli bir eliminasyon reaksiyonunun ardından bir ozonoliz reaksiyonuna tabi tutulan tosilat **26** bileşiğine dönüştürülmüştür. Ketonun indirgenmesi ve ardından mesilasyon ile **29** elde edilmiş, ardından baz aracılı eliminasyon korumalı konduritol E türevi olan **30** elde edilmiştir. Bis-asetonoid **30** *cis*-dihidroksilasyonu ve korumanın kaldırılması ile yüksek verimde *allo*-inositol **31** sentezi bildirilmiştir (Şema 2.4.).

Son yıllarda, Mahapatra ve Nanda (2010) tarafından yapılan bir çalışmada ise; hidroksi-atlamalı bishomo-inositollerin asimetrik sentezini incelenmiş (Şema 2.5.) ve α - ve β -glukosidazlar üzerindeki inhibitör etkileri rapor edilmiştir.

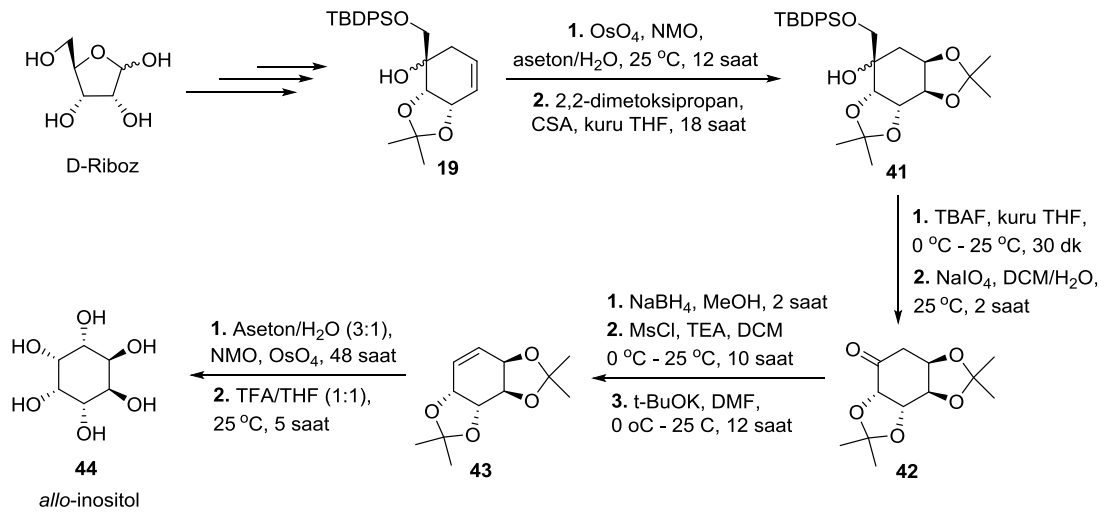


Şema 2.5. Enantiomerik (*S*)-5-hidroksimetil-2-sikloheksenon (**32**) kullanılarak bishomo-inositollerin sentezi.

5-hidroksimetil-2-sikloheksenon enantiyomerlerinden başlayarak dört izomerik (iki takım enantiyomer) hidroksi atlamalı bishomo-inositol analogu sentezlenmiştir. Enantiyomerik (*S*)-5-hidroksimetil-2-sikloheksenondan (**32**) iki siklitolün sentezi gerçekleştirilmiştir. Enantiyomerik (*R*)-5-hidroksimetil-2-sikloheksenon, kalan iki siklitolün sentezi için kullanılan strateji, bileşikler **36** ve **40** için Şema 2.5'de ana hatlarıyla belirtilenle aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. Önemli anahtar reaksiyonlar, substrata yönelik hidroksimetilasyon reaksiyonu ve ana sikloalkenonda 5- ve 6- pozisyonlarında hacimli koruyucu grubun mevcudiyeti ile yönlendirilen stereoselektif dihidroksilasyon reaksiyonları olmuştur.

Yeni sentezlenen siklitoller α - ve β -glukosidazlar üzerindeki inhibitör etkileri açısından incelenmiş ve siklitol **36**, α -glukosidaza karşı $IC_{50} = 11 \pm 3.8 \mu M$, β -glukosidaza karşı $IC_{50} = 22 \pm 1.5 \mu M$ değerleri göstermiş, siklitol **40** ise, α -glukosidaza karşı $IC_{50} = 17 \pm 2 \mu M$, β -glukosidaza karşı $IC_{50} = 9.5 \pm 2.5 \mu M$ değerleri göstermiştir. Elde edilen sonuçlara göre iyi ile orta inhibisyon oranları elde edilmiştir.

Yakın zamanda, Sivakrishna ve ark. (2022) tarafından hali hazırda mevcut D-ribozdan *allo*-kuersitol (**44**) için sentetik bir strateji geliştirilmiştir (Şema 2.6.). Sentetik yol olarak, Barbier allilasyonu (THF-H₂O karışımı içinde alil bromür ve çinko tozu ile), RCM reaksiyonu ve oksidatif diol bölünme (Grubb'un ikinci nesil katalizörü ve DCM) sonucunda iyi verimle ayrılabilir bir diastereomer (**19**) elde edilmiştir.



Şema 2.6. D-Riboz kullanılarak *allo*-inositol (**44**) sentezi.

Alken **19** bileşiği syn dihidroksilasyona, istenen triol bileşiğini elde etmek için NMO varlığında OsO₄ ile reaksiyona ve ardından diasetonid **41** bileşiğini elde etmek için THF'de katalitik miktarda CSA varlığında 2,2-dimetoksiopropan ile korunmuştur. Diasetonid **41** bileşiğindeki koruyucu grup TBAF ile kaldırılarak, elde edilen diolün oksidatif bölünmesi ile keton ara ürünü **42** elde edilmiştir. Ayrıca, keton **42**, NaBH₄ indirgemesine, ardından Et₃N ve diklorometan varlığında metansülfonil klorür ile mesilat oluşumuna tabi tutulmuştur. Elde edilen izomerik mesilat karışımı, potasyumtert-butoksit ile muamele edilerek mesilasyon grubu ortadan kaldırılmış ve alken **43** sentezlenmiştir. Son olarak, alken **43** TFA ile asit hidrolizinin ardından syn dihidroksilasyon yoluyla kolayca *allo*-inositole **44** dönüştürülmüştür (şema 2.6.).

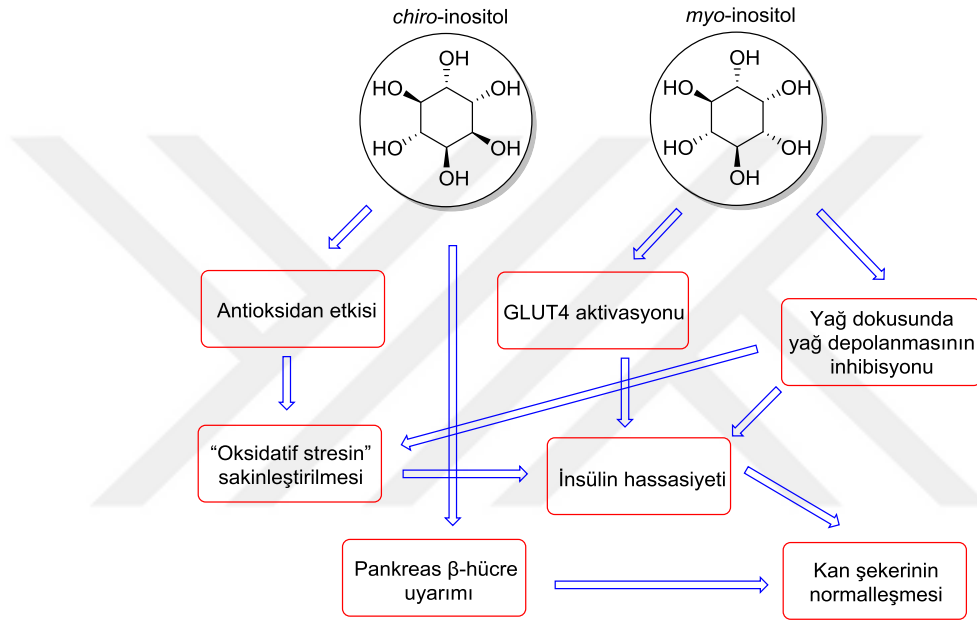
2.1.2.2. İnositollerin biyolojik açıdan önemi

Siklitollerin anti-inflamatuar özellikleri, metabolik olarak indüklenen inflamasyonun azaltılmasında iyi bir terapötik seçenek olmuştur. Metainflamasyon, bu da metabolik bozuklukların (diyabet, hipertansiyon) ve aterosklerozun daha sık gelişmesine yol açmaktadır. *myo*-İnositol ve diğer siklitoller, sağlığı geliştirici ve terapötik özelliklere sahiptir: serum trigliseritlerini ve toplam kolesterolü düşürme, lipid profilini iyileştirme ve ayrıca bir insülin-mimetik etkiye sahip olma gibi. Ayrıca, antioksidan, antiinflamatuvar ve anti-kanser özellikleri de göstermektedir (Owczarczyk-Saczonek ve ark., 2018).

İnositol ve türevleri, sinir sistemi de dâhil olmak üzere birçok hücre sel süreçte sinyal ve düzenleyici işlevlere sahiptir. İnositol dengesizliği, Alzheimer hastalığı da dâhil olmak üzere bir dizi nörodejeneratif hastalıkla da ilişkilidir. Hastanın beyinde, nörotoksin-toksik amiloid A birikimi ile bağlantılı, hastalığın farklı patogenezine rağmen, sağlıklı bireylere kıyasla artmış *myo*-inositol seviyesi vardır (Frej ve ark., 2017; Silverstone ve ark., 2005). Liu ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada tedavi edilmeyen farelere kıyasla daha düşük amiloid A içeriği, daha yüksek mikroglia aktivitesi ve fagositoz kapasitesi gözlemleyerek 6 aylık *scyllo*-inositol takviyesinden sonra farelerin beyinleri değerlendirmiştir. *scyllo*-İnositol, mikroglia tarafından fagosite edilen A amiloidinin küçük çözünür konformasyonlarını bağladığı ve stabilize ettiği tespit edilmiştir.

Kawa ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada kimyasal olarak sentezlenen D-*chiro*-inositol karabuğday konsantresi (10 ve D-*chiro*-inositol 20 mg/kg vücut ağırlığı) ile beslenen streptozotosin kaynaklı diyabetli farelere bu konsantrenin uygulanmasından 90 ve 120 dakika sonra serumda glukoz miktarında % 12-19 azalma görüldüğü tespit edilmiştir.

Özetle, siklitoller (inositoller) glukoz taşıyıcı aktivitesini normalleştirerek ve hücrelere glikoz taşınmasını geliştirerek, pankreas hücrelerini korur ve onların insülin üretmeleri için uyararak karbonhidrat metabolizmasını iyileştirmektedir (Şekil 2.5.).

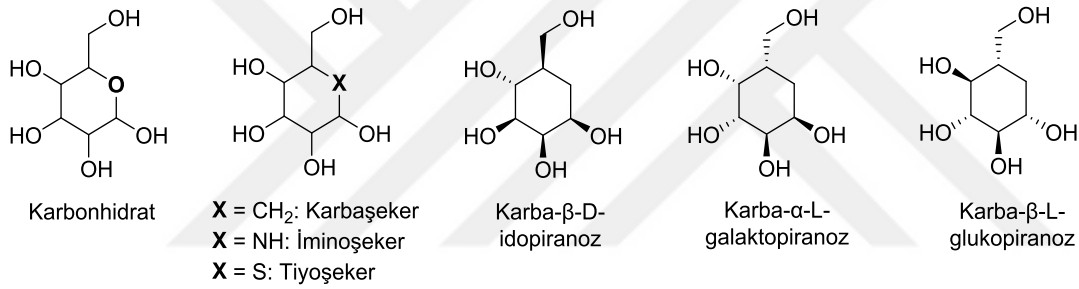


Şekil 2.5. Siklitollerin (inositoller) Diabetes mellitus üzerindeki etkisi.

2.1.3. Karbaşekerler

Karbonhidrat kimyası, organik kimya, farmasötik, tıp ve elektrokimya gibi çok çeşitli alanlarla ilişkilidir (Demchenko, 2005; Nokami ve ark., 2012). Enerjinin depolanması, karbonhidratların glikoproteinlerin ve glikolipidlerin bileşenleri olması karbonhidrat biyomoleküllerinin geniş fonksiyon yelpazeye sahip olduğunu göstermektedir (Fraser-Reid ve ark., 2008; Varki ve ark., 2017). Bu tür bileşiklerin bileşenleri olan karbonhidratlar, sinyalizasyon, hücre-hücre iletişimi, moleküler ve hücrel hedefleme gibi geniş bir süreçte yer almaktadır (Gabijs ve ark., 2004). Kan pıhtılaşması ve döllenme gibi diğer biyolojik süreçler karbonhidrat gerekmektedir ve bu bileşiklerin biyolojik etkileri kanser, diyabet ve inflamatuvar süreçler gibi hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir (Osborn ve ark., 2004).

Bu faktörlere dayalı olarak, doğal ana yapılarla karşılaştırıldığında benzer ve hatta geliştirilmiş biyolojik özelliklere sahip yeni türevlerin araştırılmasına ihtiyaç duyulmuştur. "Karbonhidrat mimetiği" terimi, herhangi bir karbonhidrat türevine veya birden fazla hidroksi grubuna sahip olan ve dolayısıyla bir sakkaride benzeyen başka bir bileşiğe temsil etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. McCasland ve ark. (1966), bir monosakkaritin halka oksijeninin bir metilen grubu ile değiştirildiği bir dizi türev geliştirmiş ve bu bileşik ailesi için "pseudo şekerler" terimini neologize etmişler, ancak bu tür bileşikler şu anda "karbaşekerler" olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.6.) (Block ve ark., 2000). Araştırmacılar, karbaşekerlerin orijinal şekerlere yapısal benzerliğinin, ilgili gerçek şekerler yerine enzimler veya diğer biyolojik sistemler tarafından tanımlama sağlayacağını varsaymışlardır. Gerçek doğal şekerler ile yüksek bir benzerliği garanti ederken, küçük değişiklik, endojen parçalayıcı enzimlere karşı daha fazla stabiliteye sahip bileşikler sağlamıştır.



Şekil 2.6. Karbonhidratlar ile karbaşekerler arasındaki yapısal benzerlik ve karbaşeker örnekleri.

McCasland ve ark. (1966, 1968) tarafından 5a-karba-R-DL-talopiranoz (ilk rapor edilen karbaşeker), 5a-karba-R-DL-galaktopiranoz ve 5a-karba-α-DL-glukopiranoz sentezleri rapor edilmiştir. 7 yıl sonra, 5a-karba-R-D-galaktopiranoz, *Streptomyces* sp.'nin bir fermantasyon suyundan gerçek doğal bir ürün olarak izole edilmiştir (Miller ve ark., 1973).

Takip eden kırk yılda, karbaşekerlerin kimyasal, biyolojik ve konformasyonel yönleri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (Arjona ve ark., 2007), bu da enzim inhibisyonu, lektin bağlanması, HIV ve kanser tedavisi üzerine çalışmalarla sonuçlanmıştır (Lahiri ve ark., 2013).

Karbaşekerlerin sentezi ve izolasyonu için, çoğunlukla glukozamin gibi basit monosakkaritlerden başlayarak ve karşılık gelen karbaşekerlerle sonuçlanan çeşitli stratejiler kullanılmıştır (Lünse ve ark., 2011). Diğer yaklaşımlar, basit heksopiranozlardan karbaarabinofuranozitler (Callam ve Lowary, 2001) gibi daha karmaşık karbafuranozlara ve hatta florlu karbaşekerlere (Jiang ve ark., 2000) kadar sonuçlanan sentezler gerçekleştirilmiştir. Geçtiğimiz yıllarda bilim adamları, kolay erişilebilir alternatif yaklaşımlar için olasılıklar geliştirmişlerdir. Daha temel kimyasal yapılardan başlayarak, karbonhidrat olmayan kaynaklardan karbonhidrat sentezleme hedefine ulaşmak için çok çeşitli farklı stratejiler kullanılmıştır. Bu bileşiklerin genel olarak iki gruba ayrılan farklı yaklaşımları vardır: başlangıç materyali olarak karbonhidrat olmayan bileşikleri kullanan sentetik yöntemler ve karbonhidratları öncü olarak kullanan prosedürlerdir (Arjona ve ark., 2007).

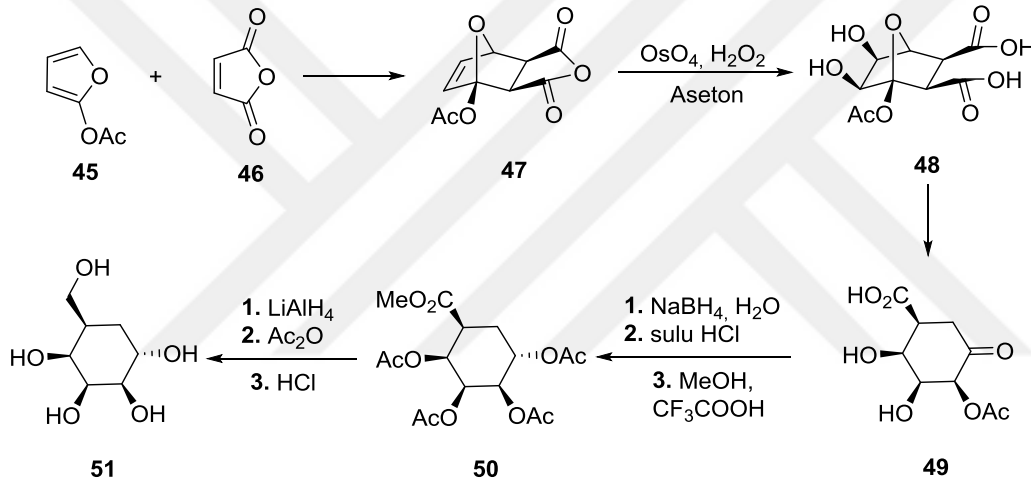
2.1.3.1. Karbaşeker ve türevlerinin sentez çalışmaları

Karbaşekerlerin sentezi için iki ana yöntem vardır: karbonhidratın yeniden düzenlenmesiyle karbaşekere dönüştürülmesi ve karbonhidrat olmayan malzemelerden de novo sentez ile elde edilmesidir. Birinci yöntem, hâlihazırda kodlanmış gerekli stereokimyasal bilgiye sahip olan ve karbonların çoğunun doğru oksidasyon durumuna sahip olan malzeme ile başlamanın belirgin avantajına sahiptir. Ancak, dönüşümü tamamlamak için çok sayıda karmaşık koruma grubu ve işlevsellik manipülasyonları yürütme ihtiyacı nedeniyle yöntemler genellikle uzun olmaktadır. İkinci yöntem ise, işlevselliğin dikkatli bir şekilde tanıtılmasına izin verir, ancak malzemeye erişmek için aynı zamanda bir enantioselektif sentez ve bir dizi diastereoselektif hidroksilasyon gerektirmektedir (Sadraei ve ark., 2017).

Karbonhidratlar kullanılarak yapılan yöntemler; kemoenzimatik proseslerdir ve bunlar halka kapanma metodu, Ferrier Tip II ile yeniden düzenleme metodu ve radikal döngüselleşme metodlarını içermektedir.

Karbonhidrat olmayan bileşikler kullanılarak yapılan yöntemler; sikloheksadiendiol bazlı sentez, Norbornen bazlı sentez, Diels-Alder reaksiyonuna dayalı sentez, iyodobenzen bazlı sentez, metil benzoat bazlı sentez ve benzokinon bazlı sentez yöntemleri olarak gruplandırılmış yakın zamanda bildirilmiştir (Zorin ve ark., 2022).

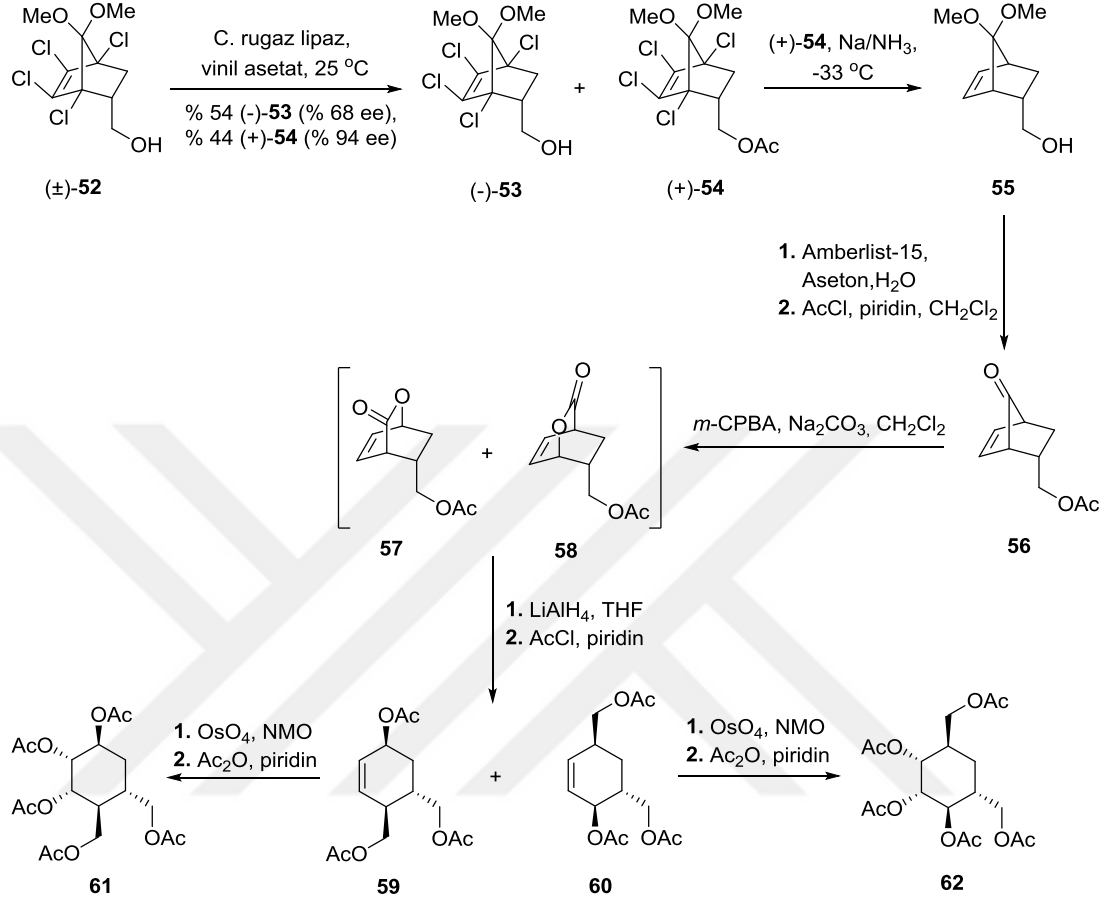
Toplam sentez yoluyla bir karbaşekerin ilk sentezi, McCasland ve ark. (1966) tarafından rapor edilmiştir. İlk olarak, 2-asetoksifuran **45**, bir Diels-Alder reaksiyonunda maleik anhidrit **46** ile siklize edilmiştir (Şema 2.7.). Ekzo-ürün **47** izole edilmiş, olefin daha sonra syn-dehidroksile edilmiş ve anhidrit hidrolize edilerek diasit **48** sentezlenmiştir. Bisiklik eter daha sonra asetat göçü, maskesiz hemiasetalin halka açılması ve dekarboksilasyon yoluyla dizi üzerinden çok iyi bir verimle γ -keto asite **49** dönüştürülmüştür. Keton, perasetilasyon ve metil ester oluşumunun sıralı stereoselektif indirgenmesi, üç aşamada tamamen korunmuş oksitlenmiş karbaşeker **50** elde edilmiştir. Bu daha sonra, eşzamanlı asetat korumasının kaldırılmasıyla esterin indirgenmesi yoluyla α -taloz türevine **51** dönüştürülerek karbaşeker sentezi başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.



Şema 2.7. Diels-Alder katılma yöntemi kullanılarak karbaşeker sentezi.

Başka bir çalışmada, Gümüş ve Tanyeli (2010) tarafından bisiklik yapı **52**, **61** ve **62** siklitol türevlerinin sentezinde uygun bir başlangıç materyali olarak kullanılmıştır. Rasemik (\pm)-**52**, 1,2,3,4-tetrakloro-5,5-dimetoksisiklopentadien ve alil alkol arasındaki Diels-Alder reaksiyonu ile kolaylıkla temin edilebilmektedir. ((\pm)-**52**'nin vinil asetat varlığında *Candida rugosa* lipaz ile muamele edilerek, (+)-**54** bileşiği % 44 (% 94 ee) ve reaksiyona girmemiş (-)-**53** bileşiği % 54 (% 68 ee) verimle gerçekleştirilmiştir. Sıvı amonyak içinde sodyum ile (+)-**54** bileşiğinin indirgenmesi ve deasetilasyon ile **55** elde edilmiştir. **55** bileşiğinin asidik koşullar altında işlenmesi, ayrılmamış olan bir lakton **57** ve **58** karışımı sağlayan Baeyer Villiger oksidasyonuna tabi tutularak norbornen-7-one **56** sentezlenmiştir.

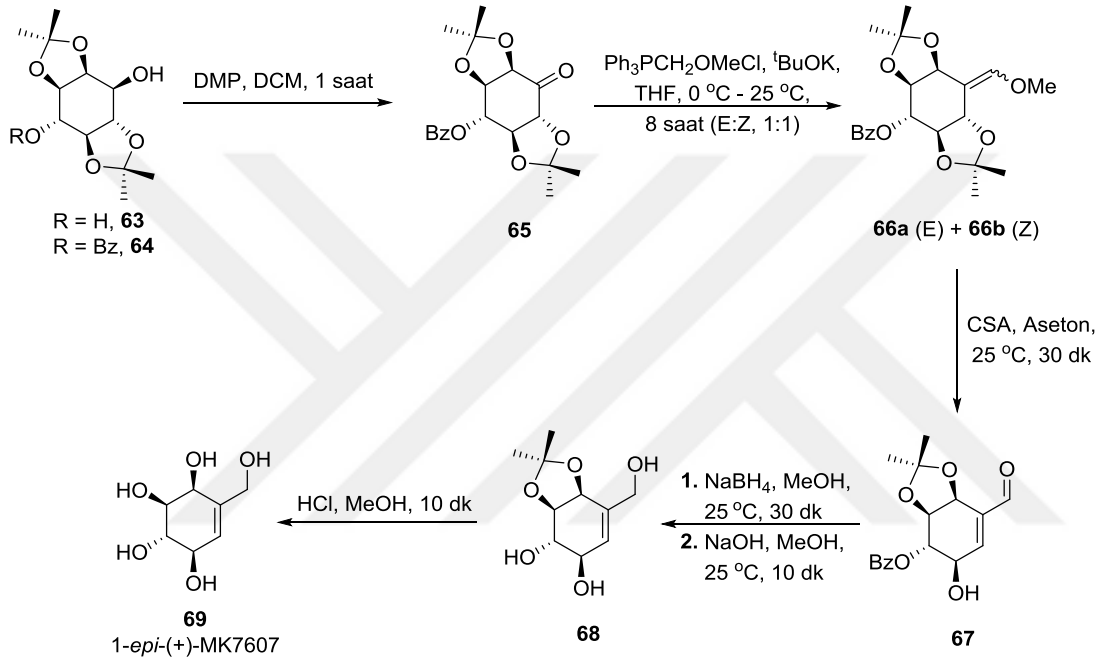
Lakton karışımı LiAlH₄ ile indirgenmiş ve asetillenmiştir. Sırasıyla **59** ve **60** ayırma, dihidroksilasyon ve asetilasyondan sonra, bu bileşikler sırasıyla **61** ve **62** bileşikleri elde edilmiştir (Şema 2.8.).



Şema 2.8. Bisiklik yapı **52** kullanılarak karbaşeker sentezi.

Mondal ve Sureshan (2016) tarafından α , β -doymamış aldehit grubunu hafif asidik koşullar altında vinillog ketal bölünme ile korunan farklı siklitollere yerleştirmek için yeni bir metodoloji geliştirilmiştir. Bu metodolojinin faydasını, yapısal olarak farklı yedi karbaşekerin ((+)-MK7607, (-)-MK7607, (-)-Gabosin A, (-)-epoksidin B, (-)-epoksidin C, 1-*epi*-(+) MK7607 ve 1-*epi*-(+) Gabosin E) toplam sentezi basit koruma grupları manipülasyonları ile gösterilmiştir. Şema 2.9'de 1-*epi*-(+) MK7607 (**69**) sentez aşamalarına yer verilmiştir. 1-*epi*-(+)-MK7607 (**69**) galaktoz bağlayıcı lektin için yüksek afiniteye sahip sentetik bir karbaşekerdir ve bu nedenle bu lektin için rekabetçi bir inhibitör olma potansiyeline sahiptir (Lim ve ark., 2009). Bu karbaşekerleri, *myo*-inositol türevi diol (+)-**63** bileşiği kullanarak sentezlemeyi planlamışlardır (Sureshan ve ark., 2003).

Diol **63**, keton **65** bileşiğine dönüştürülmüştür. Wittig reaksiyonu, enol-eter **66** bileşiğinin E ve Z izomerlerini sağlamış, aseton içinde CSA [(S)-(+)-2,2,2-trifloro-1-(9'-antril)etanol): kiral çözücü] ile işleme tabi tutulduğunda, yalnızca enol **67** bileşiğini vermiştir. Enol-eter **66** bileşiği, transketal ayrıca vinillog ketalin bir parçasıdır. Bu durumda trans-ketalin vinillogoz olarak ayrılmayı tercih ettiğini belirtmek ilginçtir. Enol **67** bileşiğinin indirgenmesi, alkolizde triol **68** elde edilmiştir. Ketal motifinin hidrolitik olarak uzaklaştırılması ile nicel verimde 1-*epi*-(+)-MK7607 (**69**) bileşiği sentezlenmiştir.

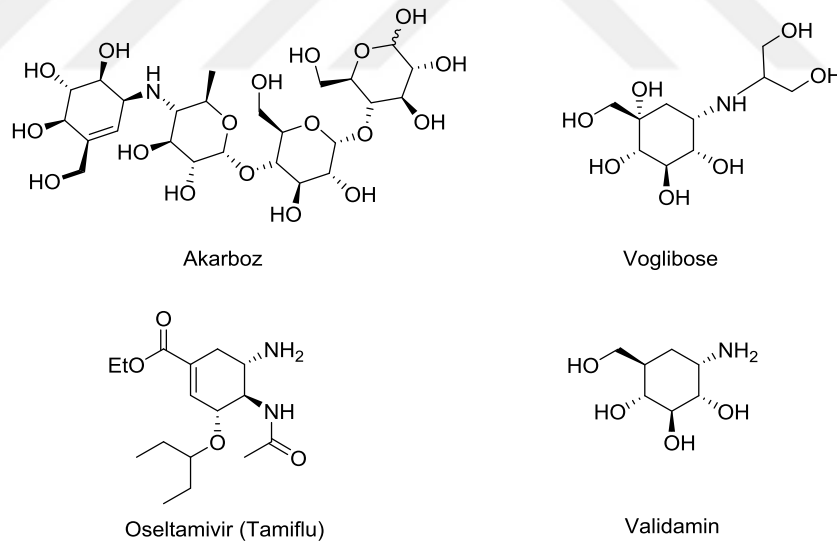


Şema 2.9. *myo*-İnositol türevi diol kullanılarak karbaşeker 1-*epi*-(+)-MK7607 sentezi.

Bu çalışma ile enol-eter grubunu siklitollerin farklı pozisyonlarına yerleştirerek farklı stereokimyaya sahip karbaşekerler elde etmenin de mümkün olabileceği ve ayrıca α , β -doymamış aldehitin katılması için bu vinillog ketal bölünmenin, diğer poliollere de uygulanabileceği bildirilmiştir. Bu metodolojinin, şekerler ve siklitoller gibi önceden kurulmuş stereojenik merkezlere sahip ucuz ve bol doğal poliollerin çeşitli toplam sentezler için gelişmiş katma değerli hammaddelere dönüştürülmesine izin vereceği düşünülmüştür.

2.1.3.2. Karbaşekerlerin biyolojik açıdan önemi

Karbaşekerler, antiviral, antifungal, antitümör ve karbonhidrat işleme enzimlerinin inhibitörleri/aktivatörleri gibi çeşitli biyolojik aktiviteler sergilemektedir (Witte ve ark., 2010). Hâlihazırda bilinen bu yapılardaki büyük çeşitlilik nedeniyle, HIV ve tümör tedavisi de dâhil olmak üzere kimyasal ve klinik tıpta başarılı araştırmaların yolu artık açılmıştır (Awolade ve ark., 2020; Sadraei ve ark., 2017). Artan nüfus ve yaygın hastalıkların yaygınlığı nedeniyle, karbaşeker sentezinin önemi her zamankinden daha fazladır. Karbaşekerler, glikopiranosid öncülerinden metabolik olarak daha kararlı olmaları nedeniyle biyolojik sistemlerde daha iyi taklitler sağlamaktadır (Leclerc ve ark., 2013). Endojen parçalayıcı enzimlere karşı kararlılıkları ve başlıca antibiyotikler ve glukosidaz inhibitörleri olarak ilginç biyolojik özellikleri sebebiyle ilaç keşfinde dikkat çekici kısımları oluşturur (Dwek ve ark., 2002; Lünse ve ark., 2011). Karbaşeker yapısına sahip ilaç olarak kullanılan moleküllerin bazıları Şekil 2.7’de verilmiştir. Günümüzde antiviral için oseltamivir (tamiflu), antidiyabet için validamin, diabetes mellitus için akarboz ve voglibose gibi karbaşeker yapılı bileşikler ilaç olarak kullanılmaktadır.

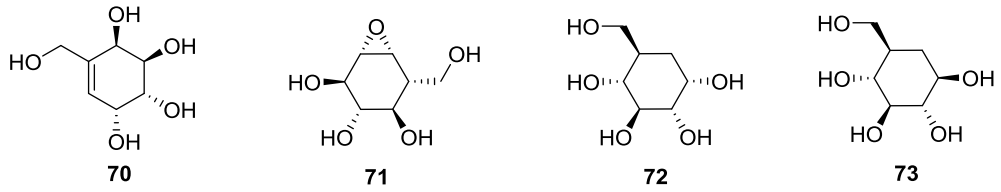


Şekil 2.7. Karbaşeker yapılı ilaç molekülleri.

Diyabet (diabetes mellitus), yetersiz insülin üretimi veya vücut hücrelerinin insüline düzgün yanıt vermemesi veya her ikisinin birden olması nedeniyle yüksek kan şekeri ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Tip I diyabette vücut, insüline bağımlı diyabet, juvenil diyabet veya erken başlangıçlı diyabet olarak adlandırılır ve insülin üretmez.

Tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 10'u tip I'dir. Tip II diyabette, kalp hastalığı ve felç, böbrek yetmezliği, optik nöropati ve sinir hasarı, ayak sorunları ve deriye yol açabilecek hedef hücrelerin insüline yanıt vermemesi gibi komplikasyonları içermektedir. Diyabeti tedavi etmek için bir terapötik yaklaşım, α -glukosidazlar gibi sindirim organlarındaki enzimlerin inhibisyonu yoluyla glukoz emilimini geciktirmektir (Wadood ve ark., 2018). Bu enzim, hipergliseminin (PPHG) karbohidraz enzimlerini inhibe ederek tokluk hiperglisemiyi (PPHG) azaltır (Taha ve ark., 2017). α -Glukosidaz enziminin, şu anda milyonlarca insanı etkileyen dünya çapında, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en yaygın sağlık sorunlarından biri olan diyabet için umut verici bir terapötik hedef olduğu kanıtlanmıştır. Bu diyabetik hastalıkların tedavisinde şeker halkası bazlı α -glukosidaz inhibitörleri olarak bilinen voglibose, miglitol ve akarboz kullanılmaktadır (Gallienne ve ark., 2006; Pascale ve ark., 2010). Başlangıçta şeker taklidi moleküller sentezlenerek α -glukosidaz enzim inhibisyon çalışmaları yapılmış ve sonuçlar bir enzim kinetik çalışması yapılarak düzeltilmiştir. Bu hastalıktan dolayı birçok karbaşeker bazlı ilaç terapötik uygulamalar için geliştirilmiştir ve bunlar belirli bir glukozidaz enzimini inhibe ederek çalışmaktadırlar (Collins ve ark., 2008). α -Glukosidaz inhibitörleri kanser ve viral enfeksiyonlarda da önemlidir ve artık dikkat çekici bir ilaç hedefi olarak kabul edilmektedir (Hashmi ve ark., 2021).

Doğal kaynaklardan izole edilen çoğu karbaşeker, asitlere karşı hidrolitik stabiliteleri ve bileşik **70** (MK7607) gibi enzimatik hidrolizleri nedeniyle kimyagerler ve biyokimyacılar tarafından çok dikkat çekmiştir (Şekil 2.8.) (Yoshikawa ve ark., 1995). Daha sonra, oksa-norbornen türevlerinden karbaşeker sentezi ve biyolojik uygulamaları da gerçekleştirilmiştir (Cantekin ve ark., 2007; Drian ve ark., 1990; Hudlicky ve ark., 1996; Mehta, 1999, 2001, 2002; Ogawa ve ark., 1997; Suami, 1987, 1990). (+)-MK7067 (**70**) ve (+)-siklofellitol (**71**) gibi karbaşekerlerle ilgili bileşikler biyolojik aktivitelere sahiptir. Doymamış karbapiranoz **70** etkili bir herbisidal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. (+)-Siklofellitol (**71**), insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) potansiyel inhibisyonu ve olası antimetastatik terapötik aktivite ile β -glukosidazların güçlü bir inhibitör olarak bilinmektedir (Atsumi ve ark., 1990). Doğal olmayan diastereomeri (1*R*, 6*S*) siklofellitol (**71**), *R*-glukosidazları inhibe etmektedir (Tatsuta ve ark., 1991).

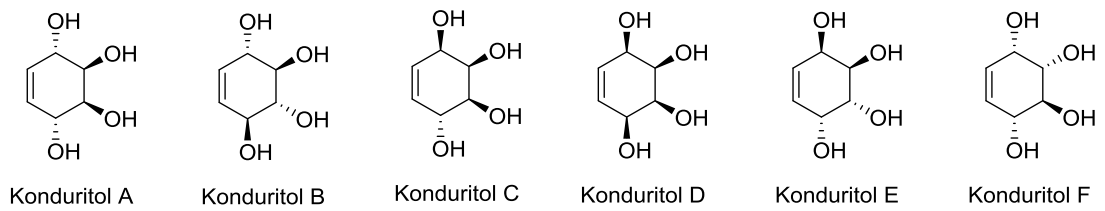


Şekil 2.8. Biyolojik aktivite gösteren bazı karbaşeker yapıları.

D-glukoz ile uyarılan insülin salınımının inhibisyonu, bir glukokinaz inhibitörü olarak sentetik 5a-karba-*R*-DL-glukopiranoz (\pm)-**72** kullanılarak incelenmiştir. Bileşik (\pm)-**72** bir analog olarak kullanılmaktadır. Pankreas adacıkları tarafından D-glukoz uyarımlı insülin salınımı mekanizmasının araştırılması karbaşeker (\pm)-**72**'in hem glukoz ile uyarılan insülin salınımını hem de adacık glukokinaz aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir. β -anomer (\pm)-**73** ise, *Cellvibrio gilvuse* sellobiyosit fosforilazının bir substratıdır.

2.2. Konduritoller

Konduritoller, sikloheksen halkası üzerinde dört bitişik hidroksil grubuna sahip olan poliol türevleridir. 10 tane olası stereoizomer, yani iki mezo-form (konduritol A ve D) ve dört enantiyomer çifti (D, L çifti) (konduritol B, C, E ve F), enantiyomerik olarak saf formlarda elde edilmiştir (Şekil 2.9.). Doğada sadece A ve F olmak üzere iki konduritol bulunmaktadır (Panda ve ark., 2016; Worawalai ve ark., 2012). Poliollerin bir sınıfı olan konduritoller A-F (sikloheks-5-en-1,2,3,4-tetroller), biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezi için değerli başlangıç malzemeleri olarak kabul edilmektedir (Raghavan ve ark., 2016).



Şekil 2.9. A'dan F'ye kadar olan altı konduritolün yapısı.

Konduritollerin ilk temsilcisi Kubler tarafından (1908) *Marsdenia condurango* asmasının kabuğundan izole edilmiş ve ardından, Dangschat ve Fisher (1939) tarafından yapılan araştırmalar da konduritol A yapısının olduğunu göstermiştir.

Konduritol B, kiral konduritoller arasında en az erişilebilir olanıdır, çünkü cis-vicinal diol çiftine sahip olmayan ve cisdihidroksilasyon reaksiyonları ile eklenebilen tek konduritoldür. Ancak, Taylor ve ark. (1994), *p*-benzokinon başlayarak üç adımda rasemik (\pm)-konduritol B tetraasetatın sentezine giden basit bir yol geliştirmiştir. (+)-Konduritol B'nin (Drian ve ark., 1990; Paulsen ve ark., 1981) ilk kiral sentezi Akiyama ve ark. (1993) tarafından *myo*-inositolden kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Konduritol C'nin ilk sentezi McCasland (1955), Nakajima ve ark. (1957) tarafından *epi*-inositol veya benzendiol kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (-)-Konduritol C'nin ilk enantioselektif sentezi Vogel ve ark. (1989) tarafından asimetrik bir Diels-Alder ürününden başlayarak dokuz adımda gerçekleştirilmiştir.

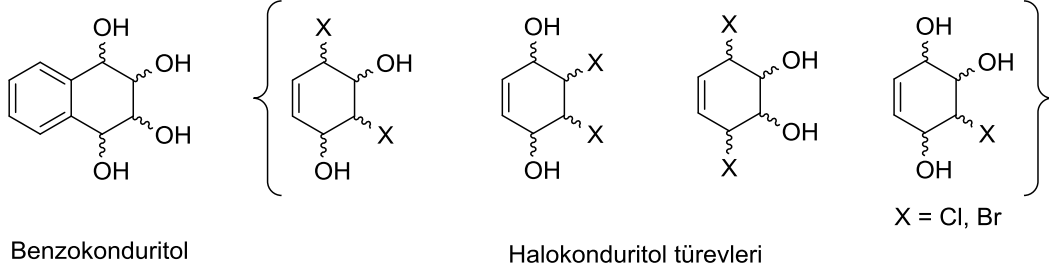
Konduritol D, konduritol izomerlerinden en az erişilebilir ve tüm cis stereokimyasına sahip bir moleküldür. Konduritol D'nin ilk sentezi, uygun şekilde süstitüe edilmiş inositollerden elde edilmiştir. Daha sonra, Criegee ve Becher (1957) tarafından yüksek basınç ve yüksek sıcaklıkta Diels-Alder reaksiyonu kullanarak farklı bir sentez bildirmişlerdir.

Konduritol E için ilk tarif edilen sentez stereospesifik ve kullanışlı bulunmamıştır (Nakajima ve ark., 1957). Daha sonra, Nakajima ark. (1959) tarafından konduritol E için stereospesifik bir sentez tanımlanmıştır.

Doğada sadece iki konduritolün, yani konduritol A ve konduritol F'nin varlığı tespit edilmiştir. *Crysanthemum Leucanthemeitol*'den konduritol A ile bir izomer olan optik olarak aktif yeni bir konduritol türevi keşfetmiş ve bu yeni konduritolün adını L-Leucanthemeitol (Konduritol F) olarak adlandırmıştır. Konduritol F, yeşile yakın bitkilerde eser miktarda tespit edilebilmektedir. Balcı ve ark. (1990) tarafından rasemik konduritol F için iki yeni ve stereospesifik sentez geliştirmiştir.

Benzokonduritoller, C=C bağının normal olarak bir aromatik halka ile değiştirildiği konduritollerin yapısal analoglarıdır (Şekil 2.10.). Ayrıca 1,2,3,4-tetrahidronaftalin yapı iskelelerini de içerirler ve 1, 2, 3, 4-tetrahidroksi-1, 2, 3, 4-tetrahidronaftalinler olarak adlandırılırlar (Tsang ve ark., 1982). Benzokonduritollerin isimlendirilmesi, konduritollerin isimlendirilmesi dikkate alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle benzokonduritol, A ile F olarak adlandırılan altı diastereomer içerir.

Dört stereojenik C-atomunun varlığı, bunların ikisi mezo bileşikler (benzokonduritoller A ve D) ve geri kalan dördü enantiyomerik olan çiftler (benzokonduritoller B, C, E ve F) altı farklı konfigürasyonda hâkim olmalarına izin vermektedir.



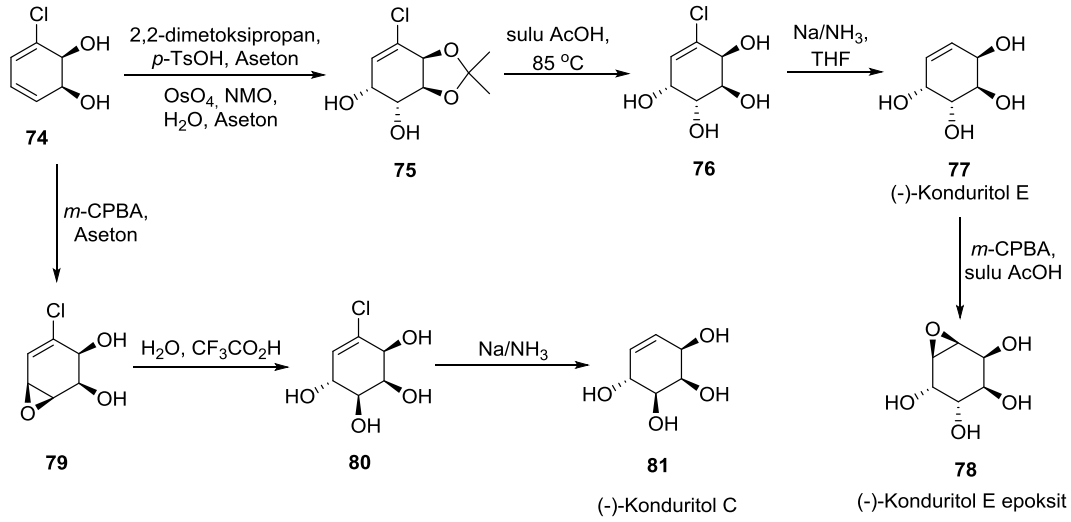
Şekil 2.10. Benzokonduritol ve bazı halokonduritol yapıları.

Halokonduritoller, önemli siklitol türevlerinin sentezi için anahtar bileşiklerdir (Şekil 2.10.). Son zamanlarda, bazı halo- süstitüe inositol türevleri, halokonduritol türevleri yoluyla sentezlenmiştir (Oppong ve ark., 1999). Çift bağda süstitüe edilmiş halokonduritoller (vinilhalojenürler) genellikle trialkiltinhidritler kullanılarak karşılık gelen konduritol türevlerine indirgenebilir. Bu indirgeme için alternatif bir yöntem olarak Hudlicky ve ark. (1999) tarafından elektrokimyasal yöntemler uygulanmış ve bir dizi halokonduritol türevini indirgemeyi başarmışlardır.

2.2.1. Konduritoller ile ilgili sentez çalışmaları

Konduritoller, sentetik uygulamaları ve biyolojik aktiviteleri açısından çok önemli bir bileşik sınıfıdır. Literatürde tüm olası konduritol izomerlerinin çeşitli sentezleri bildirilmiştir (Balci, 1990, 1997; Carless, 1992).

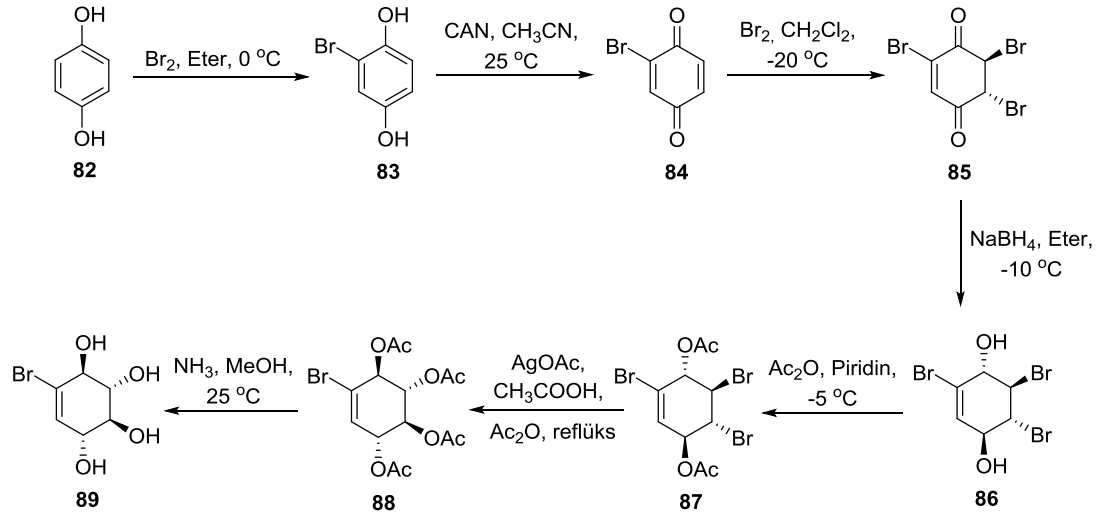
Konduritollerin bazı sentez çalışmalarını incelediğimizde konduritol E epoksit **78** sentezi Carless (1992a, 1992b) tarafından, bileşik **74** ile türetilen asetonidin dihidroksilasyonu **75**, halojenin çıkarılması **76** ve hidroliz yoluyla klorobenzenden konduritol E **77** ulaşmak için benzer bir kimyasal dönüşüm dizisi uygulanmıştır (Şema 2.10.).



Şema 2.10. (-)-Konduritol E epoksit ve (-)-konduritol C sentezi.

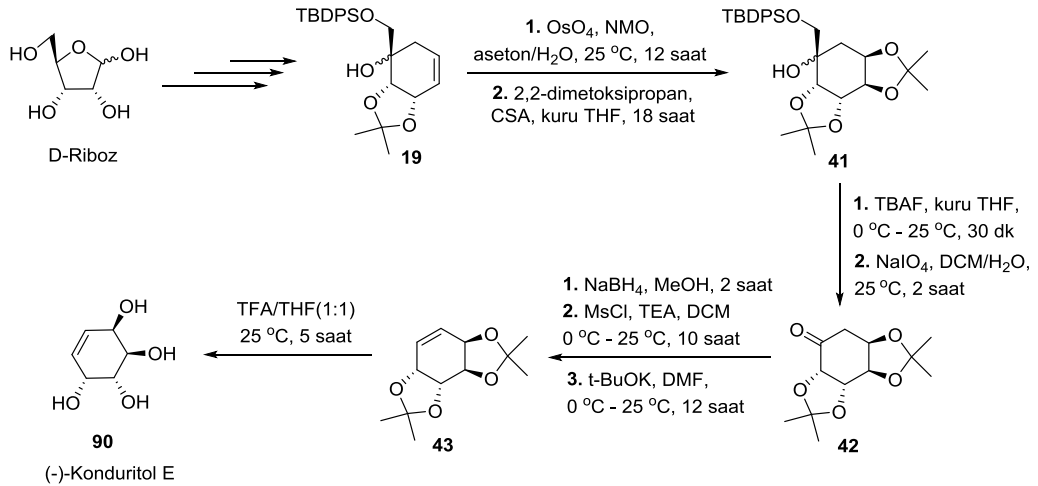
Ayrıca, (-)-konduritol C'nin **81** klorobenzenden dört aşamalı bir enantioselektif sentezi de rapor edilmiştir. İkinci sentez, hidroksil-yönelimli *syn* epoksidasyonu **79**, β -epoksidin su ile açılmasını **80** ve ardından koruyucu gruplar kullanılmadan (-)-konduritol C **81** elde etmek için **80** bileşiğinin halojenleştirilmesini içermiştir. Böylece, çalışmada hem konduritol E epoksit **78** hemde konduritol C **81** sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Cantekin ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada, bromo-konduritol B **89** iskeletinin sentezi için bromo-1,4 benzokinon **84**, brominasyona tabi tutulmuş **85**, ardından karbonil gruplarının NaBH₄ ile indirgenmesi **86** sağlanmıştır. sp³ hibritleştirilmiş karbon atomlarına bağlanan bromitlerin AgOAc ile süstitüe edilmesi sonucunda bromo-konduritol B tetraasetat **88** yüksek verimle elde edilmiştir (Şema 2.11.). Ayrıca, bromo-konduritol B **89**, α -glukosidaza karşı etkisi incelenmiş ve güçlü inhibisyon sergilediği rapor edilmiştir.



Şema 2.11. Hidrokinondan başlayarak bromo-konduritol B sentezi.

Sivakrishna ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada ise, hali hazırda mevcut D-ribozdan (-)-konduritol E (**90**) için sentetik bir strateji geliştirilmiştir (Şema 2.12.). Bileşik **19**'dan **43**'ye kadar olan sentez aşamalarının ayrıntılı açıklaması tezin inositol bölümünde yer verilmiştir. **42** bileşiğin sentezinden sonra izomerik mesilat karışımı potasyum tert-bütoksit ile muamele edilmiş ve bu da korumalı konduritol E (**90**) elde etmek için mesilasyon grubunun ortadan kaldırılmasına yol açmıştır. **43** bileşiğinin asidik hidrolizi ile hedeflenen doğal ürün (-)-konduritol E **90** elde edilmiştir.

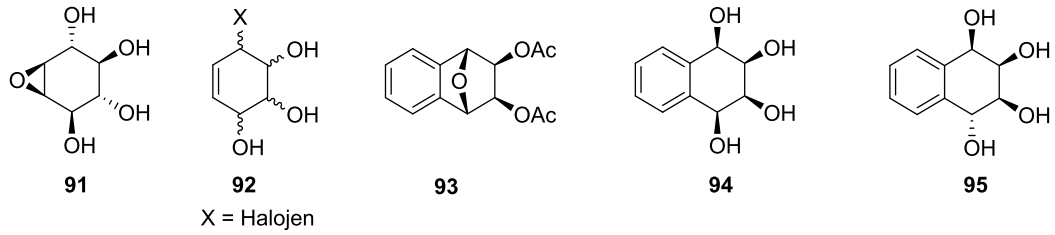


Şema 2.12. D-Riboz kullanılarak konduritol E sentezi.

2.2.2. Konduritollerin biyolojik açıdan önemi

Konduritol türevinin beslenmeyi önleyici, antibiyotik, antilösemik ve büyüme düzenleyici aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Worawalai ve ark., 2012). Bu nedenle, ilginç yapısal özellikleri bilim camiasından büyük ilgi görmektedir (Panda ve ark., 2016; Raghavan ve ark., 2016; Tibhe ve ark., 2018). Hayati bir motif olarak güçlü antikanser narsiklasin (Kornienko ve Evidente, 1982) ve antidiyabetik konduritol A gibi büyük miktarlarda optik olarak saf konduritoller üretmek için verimli sentetik yaklaşımlar geliştirilmiştir (Borges de Melo ve ark., 2006). Konduritol A, bağırsak glikoz emilimini inhibe etme kabiliyeti, obezite ve diyabet tedavisinde bir ajan olarak kullanılmaktadır. Miyatake ve ark. (1993, 1994) tarafından konduritol A'nın hipoglisemik etkisinin yani aldozu şeker alkollerine dönüştüren enzim olan lens aldoz redüktazın inhibisyonunun bir sonucu olarak diyabetli farelerde katarakt gelişmesini önlediği bildirilmiştir.

Konduritol B'nin de hipoglisemik aktivite gösterdiği ve izole pankreas adacıklarından insülin salınımını modüle edebildiği bilinmektedir (Billington ve ark., 1994). Konduritol B epoksit **91** (1L- ve 1D-1,2-anhidroinositoller) (Şekil 2.11.) güçlü bir glukozidaz inhibitörüdür. Oksiranının düşük reaktivitesi, hidroksil grubunun elektron çekme etkisinden dolayı, hidrasyona karşı daha dirençli hale getirmekte, enzim aktif bölgesinde iki ayrı karboksil grubu tarafından protonasyon ve nükleofilik saldırı gerektiren etkili bir etkileşime izin vermektedir. Aktif bölgeye yönelik inaktivasyon çalışmalarına dayanarak, konduritol epoksidin birçok farklı β -glukosidaz kaynağına karşı güçlü bir inhibitör olduğu rapor edilmiştir (Falshaw ve ark., 2000; Legler, 1977). Konduritollerin bir üyesi olan halokonduritoller **92**, kovalent, geri dönüşümsüz, aktif bölgeye yönelik glukozidaz inhibitörleri olarak bilinir ve literatürde HIV'e karşı terapötik ajanların güçlü kullanımlarına sahiptir (Baran ve ark., 2003; Cantekin ve ark., 2009). Bromokonduritoller, α -glukosidazların aktif bölgeye yönelik, kovalent bir inhibitörüdür ve bu nedenle AIDS araştırmalarında ilgi çekicidir (Legler ve Bieberich, 1988; Schulz ve Gani, 1997).



Şekil 2.11. Biyolojik özellikleri ele alınan bazı konduritoller.

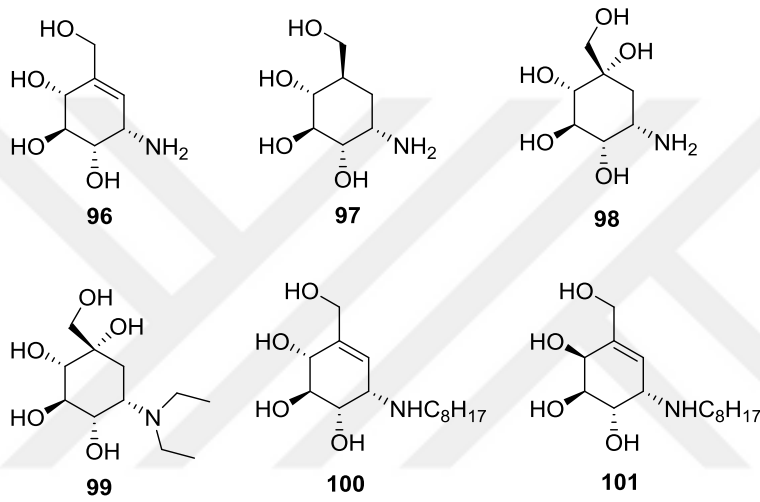
Kelebekli ve ark. (2022) tarafından yeni benzokonduritoller potansiyel antioksidan, antiinflamatuvar ve enzim inhibisyon aktiviteleri açısından ilk kez değerlendirilmiştir. Komplekslerin çoğu orta düzeyde aktivite sergilemiştir. Özellikle **93** ($IC_{50}=0.374$ mM) ve **94** ($IC_{50}=0.450$ mM), ibuprofen ($IC_{50}=0.437$ mM) ile karşılaştırıldığında daha iyi anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, benzokonduritol C **95**, akarbozdan ($IC_{50}=0.445$ mM) 0.437 mM IC_{50} değeri ile daha iyi α -glukozidaz önleme potansiyeline sahip bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre, bu moleküllerin çoğunun, anti-inflamatuar ve anti-glukozidaz aktiviteleri nedeniyle, inflamasyon ve diyabetin klinik kontrolü için bir alternatif sağlama potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.

2.3. Aminositotoller

Aminosiklitoller, hidroksil gruplarından birinin bir amino grubu ile yer değiştirilmesi yoluyla polihidroksillenmiş sikloalkanlar olan siklitollerden resmi olarak türetilen amino polihidroksi sikloalkanlardır (Aydın ve ark., 2013; Diaz ve Delgado, 2010). Aminosiklitoller (azakarbaşekerler olarak da bilinirler), dikkat çekici biyolojik aktivitelere sahip çok yönlü yapı iskeletleri olarak ilaç geliştirme alanında büyük dikkat çeken bir gruptur ve amino süstitüe polihidroksillenmiş karbosiklik yapıyı oluştururlar (Diaz ve Delgado, 2010; Duchek ve ark., 2011). Glukosidazların seçici inhibitörleri olarak geliştirilebilen karbonhidrat taklitçileri olarak da bilinmektedir (Jiang ve ark., 2019).

Bu aile üyelerinin, protonlanmış amino işlevselliği, glukosidaz transformasyonunun geçiş durumunda oksonyum iyon yapısının taklitleri olarak hizmet ettiğinden, spesifik glukosidaz inhibe edici aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir (Asano ve ark., 2000; Diaz ve Delgado, 2010). Valienamin (**96**) (Kanieda ve ark., 1980), validamin (**97**) (Horii ve ark., 1971) ve valiolamin (**98**) (Kameda ve ark., 1984) gibi doğal olarak

oluşan bileşikler, spesifik ve seçici α -D-glukozidaz inhibitörlerinin tipik örnekleridir. Voglibose (**99**) (Chen ve ark., 2006) olarak bilinen sentetik valiolamin analogunun, tip II diyabetin tedavisinde klinik olarak önemli bir ajan olarak yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Benzer şekilde, N-oktilvalienamin (**100**) (Jo ve ark., 2010) N- süstitüe bir türevi, Gaucher hastalığının tedavisi için en önemli şaperon bileşiklerinden biridir. Onun, 4-epimeri (**101**), GM1-gangliosidoz tedavisi için güçlü bir ilaç adayı olarak bulunmuştur (Şekil 2.12.) (Arjona ve ark., 2007; Kuno ve ark., 2013). Aminosiklitol iskeleti, çeşitli aminoglikozit antibiyotiklerde yapısal motif olarak da tanımlanmıştır (Iwasa ve ark., 1970).

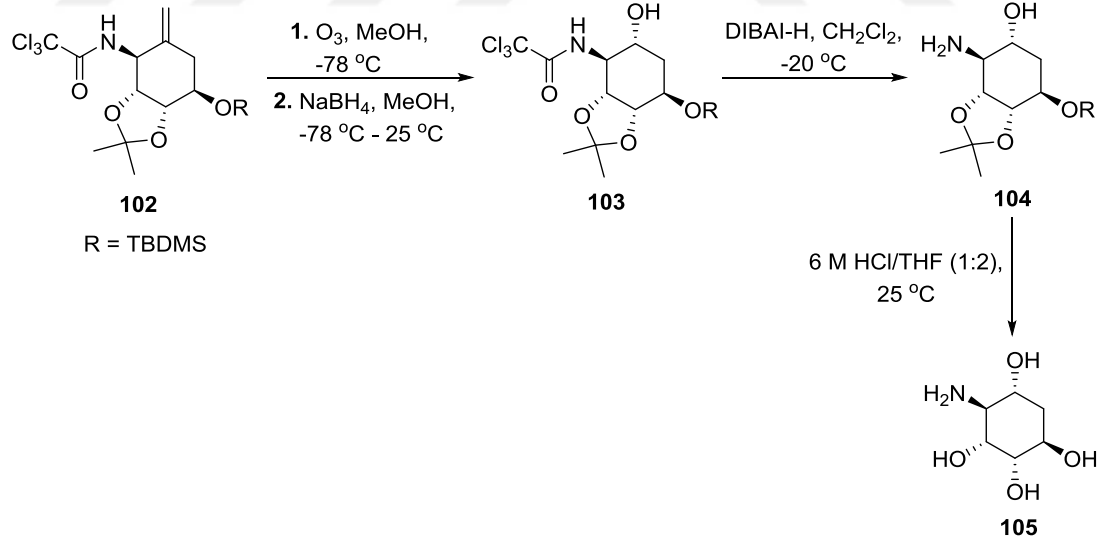


Şekil 2.12. Doğal ve sentetik aminosiklitol yapıları.

Ayrıca, birkaç azakarbaşekerlerin antifungal özellikleri de bildirilmiştir (Vertsey ve ark., 1994). Yakın zamanda, *Psychotria kirkii* bitkisinin yaprak nodüllerinden ve *Nocardia abscessus* IFM 10029 kültür et suyundan izole edilen yeni C7N aminosiklitol çekirdek yapıları içerdiği bulunmuştur (Hara ve ark., 2017; Sieber ve ark., 2015). Son olarak, Amaryllidaceae familyasının bitkilerinde keşfedilen biyolojik olarak aktif alkaloidlerin aminosiklitol iskeleti içerdiği ve antitümör ve antiviral aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Bingham ve ark., 2019; Ghavre ve ark., 2016).

Hem doğal hem de sentetik aminosiklitollerin ilginç biyolojik aktiviteleri göz önüne alındığında, onları sentezlemek için son on yılda birkaç yaklaşım rapor edilmiştir (Donaldson, 2018). Yapılarıyla ilgili daha önceki çalışmalar, birkaç inceleme makalesi tarafından çok iyi bildirilmiştir (Duchek ve ark., 2011; Ogawa ve ark., 2007). Ayrıntılı stratejiler, basit karbonhidratlar (Kumar ve ark., 2016; Sieber ve ark., 2015), çeşitli inositol türevleri (Kuno ve ark., 2013; Worawalai ve ark., 2016), kinik asit (Shih ve Yang, 2012), Garner aldehitinin her iki antipodu (Bandyopadhyay ve ark., 2013), kiral doymamış dioller (Carrau ve ark., 2019), L- ve D-tartarik asit (Ma ve ark., 2018), şikimik asit (Ding ve ark., 2015) ve ayrıca diğer kiral ve aşiral sintonlar (Achary ve ark., 2019) gibi farklı başlangıç materyalleri kullanılarak aminosiklitollerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

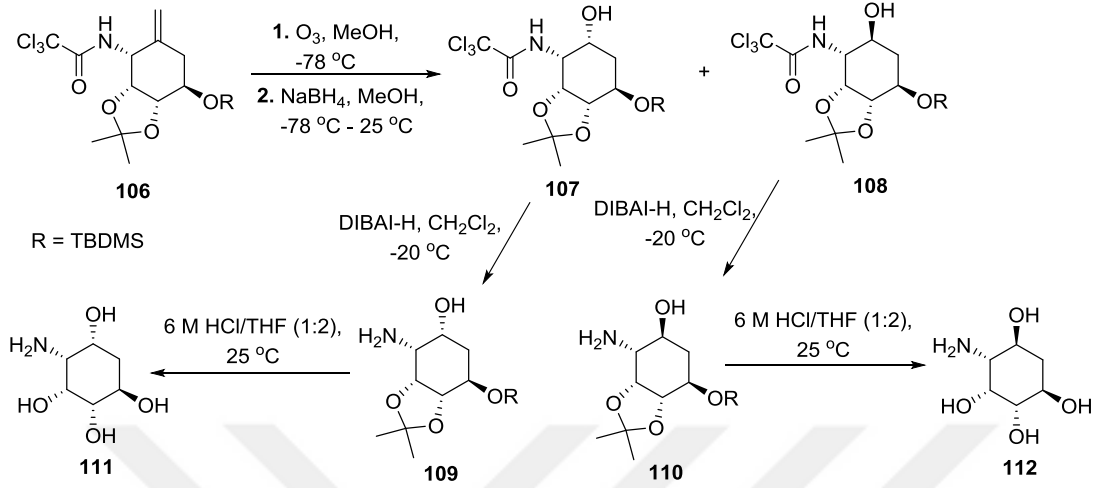
Siroky ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, kuersitol ile ilgili aminosikloheksitol (**105**), **102** bileşiğinin ozonolizi yoluyla elde edilmiştir. Bileşik **102** ozonoliz kullanılarak ekzosiklik çift bağın oksidatif bölünmesi, NaBH₄ ile indirgenmesinden sonra, alkol **103** tek bir diastereoizomer olarak elde edilmiştir. **103** bileşiğinin DIBAL-H ile indirgenmesinin, ardından amin **104** THF içinde 6 M HCl ile reaksiyona tabi tutularak hedeflenen aminosiklitol **105** sentezlenmiştir (Şema 2.13.).



Şema 2.13. Son zamanlarda sentezlenen aminosiklitol türevi.

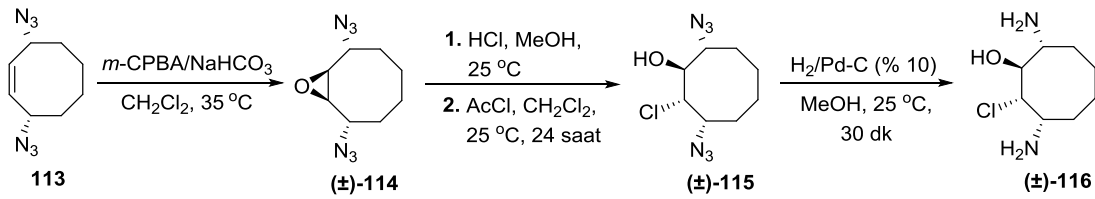
Öte yandan, başlangıç bileşiği **106** ozonoliz ve indirgeme içeren aynı iki aşamalı işlem uygulandığında, sırasıyla bir diastereomerik oranda ürünler **107** ve **108** elde edilmiştir. Her iki stereoizomer **107** ve **108** daha sonra koruyucu gruplarını kaldırmak için ayrı

ayrı iki aşamalı bir işleme tabi tutulmuştur. İlk olarak, karşılık gelen amino alkoller **109** ve **110** elde edilmiş, bunların hidrolizi aminosikloheksitoller, **111** ve **112** gibi başka bir iki kuersitol sentezlenmiştir (Şema 2.14.).



Şema 2.14. Son zamanlarda sentezlenen aminosikloheksitol türevleri.

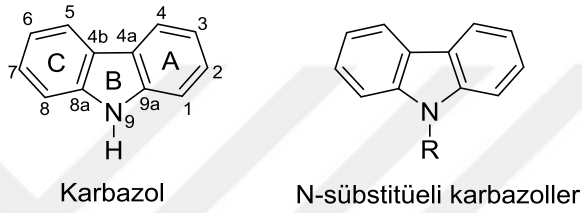
Literatürde, halojen içeren aminosiklitoller ile ilgili birkaç çalışma yer almaktadır. Bu sebeple tez çalışmasında halojen içeren aminosiklitoller sentezlenmiştir. Ayrıca, literatürde bu konu ile ilgili Zozik ve ark. (2017) tarafından, diazid **113** bileşiğinden halodiaminosiklooktanol (\pm)-**116** sentezi rapor edilmiştir. Diazid **113** bileşiğinin *m*-CPBA ile reaksiyonu, sonucunda epoksit (\pm)-**114** tek bir ürün olarak elde edilmiştir. Epoksit (\pm)-**114** MeOH içinde HCl(g) ile halka açılması ile klorodiazid (\pm)-**115** oluşumuyla sonuçlanmıştır. Klorodiazid (\pm)-**115** bileşiğinin hidrojenasyonu ile 3,8-diamino-2-klorosiklooktanol (\pm)-**116** sentezlenmiştir (Şema 2.15.).



Şema 2.15. 3,8-Diamino-2-klorosiklooktanol (\pm)-**116** sentezi.

2.4. Karbazoller ve Biyolojik Açından Önemi

Karbazoller, beş üyeli azot içeren bir halkanın her iki yanında altı üyeli iki halka bulunan önemli aromatik heterosiklik bileşiklerdir (Şekil 2.13.) (Adhikari ve Neckers, 2010). Karbazol halkası, çeşitli doğal olarak oluşan tıbbi olarak aktif maddelerde (Knölker ve Reddy, 2002), örneğin karbazomisinler (Knölker ve ark., 2003) ve murrayafolin A (Cuong ve ark., 2008) mevcuttur. Karbazollerin çok geniş terapötik potansiyelleri göz önünde bulundurulduğunda, literatürde çeşitli karbazol sınıfları bulunmaktadır ve bunlar arasında biyolojik aktiviteleri açısından N-süstitüel (süstitüeli) karbazoller önemli yer tutmaktadır (Şekil 2.13.).



Şekil 2.13. Karbazol ve N-süstitüeli karbazol yapıları.

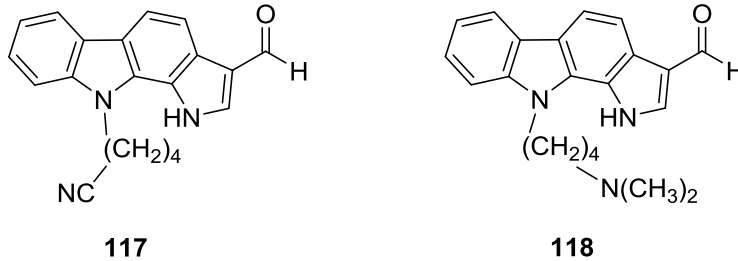
Karbazoller, antitümör, antihistaminik, psikotropik, antibiyotik, antiinflamatuvar ve antioksidatif aktiviteler gibi farklı farmakolojik aktivitelere sahip birçok doğal ve sentetik üründe mevcuttur. Ayrıca bazı türevleri mükemmel optik ve elektriksel özelliklere sahiptir. Karbazol bazlı bileşikler, fotoelektrik malzemeler ve boyaların yanı sıra supramoleküler tanıma ve tıbbi kimya için çekicidir (Zhang ve ark., 2010). Karbazol yapısının elektron verici bir etkisi olduğundan, bu boyaların mükemmel foto iletkenliğe ve nispeten yoğun lüminesansa sahip olduğu bilinmektedir (Li ve ark., 2004). Ayrıca karbazoller, kolayca türevlendirildikleri ve diğer moleküllere kovalent olarak bağlanabildikleri için sentetik kimya alanında oldukça önemli moleküllerdir (Pawluc ve ark., 2011). Bu bileşikler aynı zamanda DNA foto klevajı için ışığa duyarlılaştırıcılar olarak da kullanılmıştır (Zheng ve ark., 2015).

Karbazoller, bazı türevlerinin biyolojik aktivitesi nedeniyle uzun zamandır araştırmacıları cezbetmiştir. Eliptisin, olivasin ve Murraya alkaloidleri bunların kendine özgü fotofiziksel ve fotokimyasal davranışlarının incelenmesi karbazollerin biyolojik olarak araştırılmasına birer örnektir (Ito ve ark., 1991).

Karbazol, yüksek elektronik yoğunluk sağlayan ve bu nedenle molekülün taban durumundaki dipol momenti çok yüksektir ($\mu = 1,9$ D; D = Debye), karbazolün fotofiziksel özellikleri üzerinde önemli sonuçları olan bu özellik, bağlanmayan bir elektron çiftine sahip heterosiklik bir nitrojene sahiptir (Zain ve ark., 1997). Bu nedenle, diğer nitrojen heterosikliklerinin aksine, karbazol nitrojeninin asitliği, uyarılmış durumda temel duruma göre daha yüksektir. Buna göre karbazol türevlerinin sentezi hala ilginç bir konudur (Soderberg, 2000; Sundberg 1996).

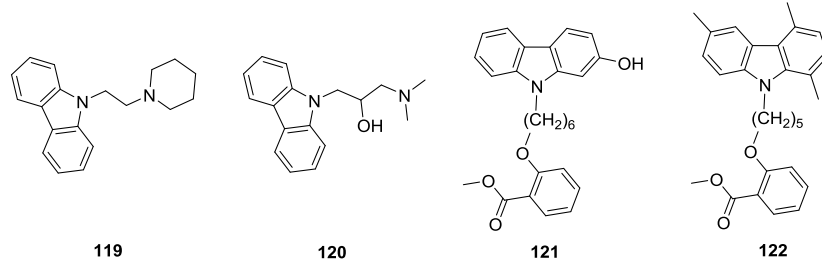
Karbazol, çeşitli biyolojik aktivitelerle ilişkili benzersiz bir şablondur. Karbazol türevlerinin, özellikle N-süstitüe karbazollerin çeşitli ve çok yönlü biyolojik özelliklerinden dolayı, araştırma topluluğu için büyük ilgi görmektedir. Özellikle antimikrobiyal, antikanser ve antinosiseptif aktiviteleri, bu bileşikler sadece mikrop kaynaklı hastalıklar için değil, aynı zamanda Alzheimer hastalığı ve epilepsi gibi diğer birçok durum için de çekici adaylar haline getirmektedir.

Akue-Gedu ve ark. (2012) tarafından sentezlenen bir dizi N-süstitüe karbazol antiproliferatif aktiviteleri için çalışılmıştır. Bu, N-süstitüe pirolokarbazoller **117** ve **118** bileşiklerinin nanomolar aralıkta (46-75 nM) IC₅₀ ile pim-kinaz aktivitesi için en güçlü inhibitörler olduğu bulunmuş ve üç insan kanser hücre hattına, PA1'e (yumurtalık karsinomu), PC3 ve DU145 (prostatik karsinom) karşı 8 20 μ M aralığında MİK değerleri olan antiproliferatif aktivite göstermişlerdir (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. Antikanser aktivite gösteren N-süstitüe karbazol yapıları.

Segall ve ark. (2003), N alkillenmiş karbazollerin, yani 6,11-dihidro-2-metoksi-11-[2-(1 piperidinil)]etil-5H-benzo[a]karbazol (**119**) ve wiskostatinin (**120**) sırasıyla MIC < 11 μ M ve 100 μ M olan *C. albicans*'a karşı güçlü bir antifungal aktivitesini bildirdiler(Şekil 2.15.). WASP ile ilişkili olarak in vitro nöronal Wiskott-Aldrich sendromu proteini (N-WASP) aracılı aktin polimerizasyonunun bir inhibitörü olan Wiskostatin, antifungal ajan olarak tanımlanmıştır (Thevissen ve ark., 2009).

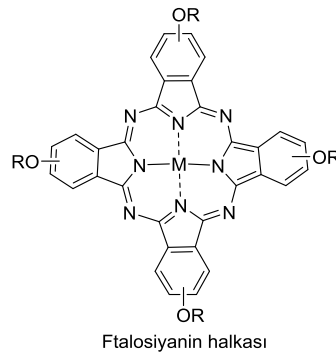


Şekil 2.15. Antimikrobiyal ve nöroprotektif aktivite gösteren N-süstitüe karbazol yapıları.

Saturnino ve ark. (2014) tarafından sentezlenen bir dizi N-alkil-karbazol türevi çözümlü amiloid- β (A β) peptitlerinin artışını teşvik etme yetenekleri açısından araştırılmıştır. Test edilen bileşikler arasında **121** bileşiğinin çözümlü A β peptitlerinin konsantrasyonunda % 30-35'lik bir artıştan sorumlu olduğu bulunurken, bileşik **122** 10 μ M'da çözümlü A β peptitlerinin konsantrasyonunda % 65-70'lik bir artış gösterdiği bulunmuştur (Şekil 2.15.). Her iki bileşikte de zincir üzerindeki oksijen ile karbazol iskeletinin N-atomu arasındaki mesafe, A β peptitleri ile etkileşimde belirleyici bir rol oynadığı belirlenmiştir.

2.5. Ftalosiyanimler ve Özellikleri

Ftalosiyanimler (Pcs), tetrabenzotetraazaporfirinler veya tetrabenzoporfirazinler olarak adlandırılır. Ftalosiyanimlerin benzersiz optik, spektroskopik, elektronik ve elektrokimyasal özelliklerinin çoğu, delokalize edilmiş 18π elektronik yapılardan gelmektedir (Furuyama ve ark., 2015). Ftalosiyanimler, makrosiklik aromatik yapıya sahip, aza köprüsünün 1,3 konumuna bağlı dört izoindol biriminden oluşmaktadır (Şekil 2.16.). Ftalosiyanim yapısı, Linstead'in incelemelerinin ve Robertson'ın X-ışını çalışmalarının sonuçlarıyla karakterize edilmiştir.

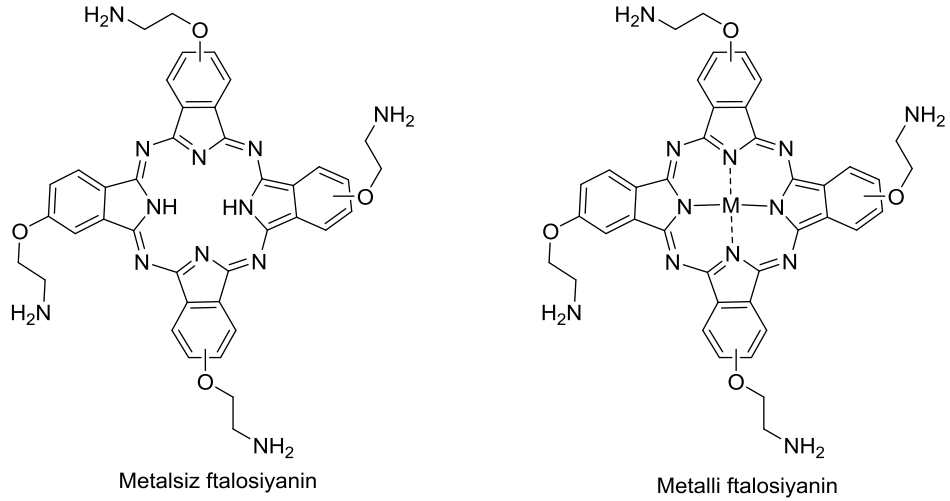


Şekil 2.16. Ftalosiyanimlerin genel yapısı.

Koyu mavi veya yeşil renkli ftalosiyanimler, elektrokromik ekranlar (Leznoff ve ark., 2000), optoelektronik (Ray ve Bhattacharya, 2015), güneş pillerindeki fotovoltaik malzemeler (Claessens ve ark., 2018), kimyasal ve termal kararlılıkları (Ray ve Bhattacharya, 2016) nedeniyle ışık yayan diyotlar (LED) (Jung ve ark., 2001), optik sınırlayıcılar (Dini ve ark., 2001), kaydedilebilir dijital çok yönlü disklerdeki DVD'ler (Moquin ve Michael, 2011), sıvı kristal cihazlar (Sleven ve ark., 2001), organik iletkenler (Hanack ve Lang, 1994), çeşitli katalitik sistemler (Mashazi ve ark., 2011) ve kayıt katmanlarındaki boyalar ve fotodinamik terapi (PDT) gibi çeşitli uygulamalar için bir ajan olarak hizmet etmektedir.

21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri kanserdir. Bu ölümcül hastalık dünyada çok yaygın olduğundan kemoterapi, cerrahi ve radyasyon tedavisi gibi birçok tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Fotodinamik terapi (PDT), kanser tedavisi için en son yöntemdir. PDT için ışığa duyarlılaştırıcılar (fotosensitizerler (PSs)) arasında, ftalosiyanimler, vücudun terapötik penceresine uyan yoğun kırmızıya kayan absorpsiyonları ve yüksek triplet ve singlet oksijen kuantum verimleri nedeniyle en olası PSs'den biridir (Durmuş ve Ahsen, 2010; Jiang ve ark., 2014; Zügge ve Nyokong, 2013). Bu tekniğin avantajlarından biri de kemoterapinin sık görülen yan etkilerinin ortaya çıkmamasıdır. Bir diğer avantajı da bağışıklık sistemini güçlendirmesidir. PDT, yaşa bağlı olarak dejenerasyonu, kronik enfeksiyonlu yaralar ve ülser gibi hastalıkların özellikle kanser tedavisinde alternatif bir yöntemdir. Bu nedenle, günümüzde ışığa duyarlılaştırıcı artan bir öneme sahiptir.

Metal içermeyen ve metalli ftalosiyanimler (MPc) ana tetrapireol türevleridir (Şekil 2.17.). Metaloftalosiyanimlerin (MPc) moleküler simetrisi D_{4h} nokta grubudur. Ancak metal içermeyen ftalosiyanim moleküler simetrisi, LUMO'nun artık dejenerasyonu olmaması nedeniyle daha düşük D_{2h} nokta grubu simetri konfigürasyonlarına dönüşür (Baeten ve ark., 20015; Orti ve ark., 1990).



Şekil 2.17. Örnek metalsiz ve metalli ftalosiyenin yapıları.

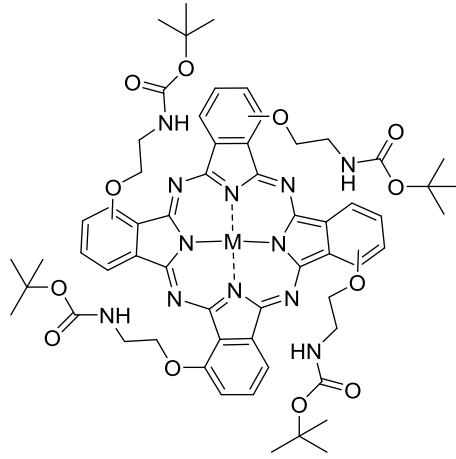
Ftalosiyeninler, makrosiklik halka boşluğuna birçok metal iyonu bağlayabilir, bu nedenle çok çeşitli metalofталosiyenin bileşikleri sentezlenmiştir. Pc boşluğunda bulunan metal iyonları, ortaya çıkan MPC'nin özellikleri, reaksiyonları ve uygulamaları açısından önemli bir rol oynar. Metalofталosiyeninler fotoaktif komplekslerdir. Bu nedenle metal iyonları geçişsiz ve diamanyetik olduğunda ışığa duyarlılaştırmada kullanılabilirler (Ben-Hur ve ark., 1987; MacDonald ve Dougherty, 2001). MPC bileşikleri, görünür ışığın kırmızı bölgesindeki yoğun absorpsiyonları göz önüne alındığında, PDT için ışığa duyarlılaştırıcılar olarak oldukça umut verici olduklarını doğrulamıştır. Etkili bir duyarlılaştırma için yüksek üçlü durum kuantum verimleri ve uzun üçlü yaşam süreleri gereklidir. Metal iyonlarının varlığı ve doğası, fotofiziksel özelliklerini önemli ölçüde etkiler.

Metalofталosiyenin kompleksleri, örneğin elektrokataliz (Baker ve ark., 2009), doğrusal olmayan optik (Britton ve ark., 2011; Diaz-Garci, 2009), kimyasal sensörler (Muzikante ve ark., 2007; Öztürk ve ark., 2009) ve fotovoltajik hücreler (Walter ve ark., 2010) gibi uygulamalar için kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Bu makro döngülerin fiziksel, kimyasal, elektrokimyasal ve diğer özellikleri, yukarıdaki uygulamalar için uygunluklarının anahtarıdır ve MPC halka üzerindeki süstitüe edicilerin merkezi metalinin, tipinin ve konumunun (periferik ve periferik olmayan) dikkatli seçilmesiyle elde edilebilir (Nyokong, 2007). MPC kompleksleri ayrıca kanserin fotodinamik terapisinde (PDT) etkili ışığa duyarlılaştırıcılar olarak da bilinir (Lukyanets, 1999). Singlet oksijen, PDT'de yer alan sitotoksik türdür.

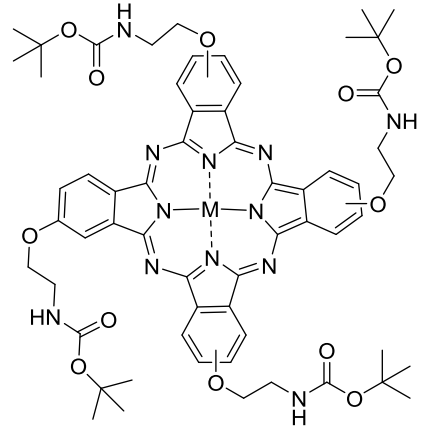
Ftalosiyenin çekirdeği, birçok farklı metal ile süstitüe edilebilmektedir. Bu ftalosiyanınların ışığa duyarlılaştırıcı özellikleri, bir diyamanyetik kompleks veren koordine edici merkezi metalin veya pseudo metalin (Josefsen ve Boyle, 2008) doğasıyla ilgilidir. Zn(II), Al(III), Ga(III), Si(IV) ftalosiyanınlar en yaygın kullanılanlar arasındadır. Ayrıca, geçiş metallerini içeren MPc türevleri kısa üçlü ömürler verirken (Phillips, 1995), Zn veya Mg gibi diyamanyetik merkezi metaller ftalosiyanınların fototoksitesini artırır (Rosental, 1991). Zn⁺² iyonunun d¹⁰ konfigürasyonu nedeniyle ZnPc kompleksleri bu amaç için yaygın olarak araştırılmıştır. Pc uzun dalga boyu absorpsiyonuna ve yüksek singlet oksijen ve triplet verimlerine sahip olduğundan, PDT için önemli fotosensitizörlerdir (Acar ve ark., 2012; Jori ve Fabris, 1998).

Fotoduyarlılaştırıcıların tipine bağlı olarak fotodinamik terapide farklı moleküler mekanizmalar mevcuttur. Ftalosiyanınlar Tip II ışığa duyarlılaştırıcılardır: ışınlama üzerine oksijenin temel durumundan uyarılmış durumuna, yani tekli oksijene dönüşümünü indüklerler. Ftalosiyanınların, uyumlu uzun dalga boylarında absorpsiyon, biyouyumluluk ve fotostabilite gibi birçok avantaj sunan ikinci nesil ışığa duyarlılaştırıcılar olduğu söylenir (Hudson ve Boyle, 2004; Josefsen ve Boyle, 2008; Taquet ve ark., 2007). Singlet oksijen üretmedeki etkinlikleri, merkezi metalleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Üçlü uyarılmış durum ile temel durum moleküler oksijen arasındaki difüzyon karşılaşmalarının sayısı uyarılmış durumun ömrü ile arttığından, bu tür uzun ömürler büyük bir avantaj teşkil etmektedir.

Ek olarak, ftalosiyanınlar yapı fizibilitelerinin birçok farklı ligandla birçok farklı süstitüe yapmasına izin vermektedir. Bu sebeple, konum olarak ftalosiyanınlar, ya periferik (2,3 konumunda) ya da periferik olmayan (1,4 konumunda) olarak süstitüe edilmektedirler (Şekil 2.18.).



Periferik ftalosiyenin



Periferik olmayan ftalosiyenin

Şekil 2.18. Periferik ve periferik olmayan metalli ftalosiyenin örnek yapıları.

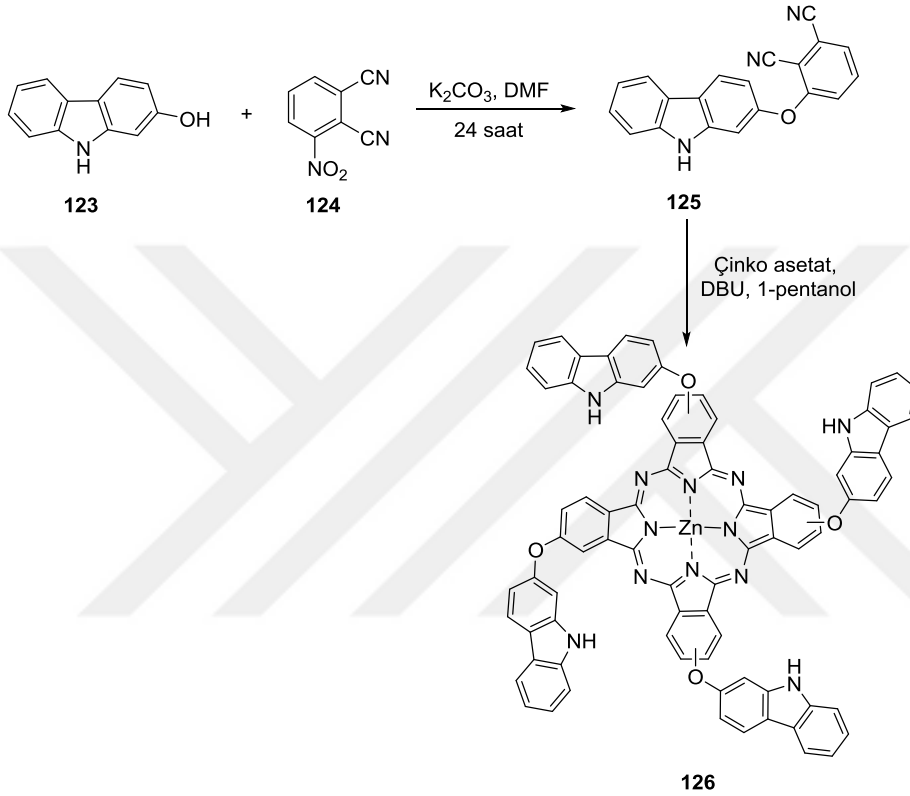
Ayrıca, süstitüe edicilerin sayısı da dikkate alınması bu hususta önemlidir. Absorpsiyon spektrumunda periferik olmayan süstitüe ftalosiyenin Q-bandında, periferik süstitüe ftalosiyenin ile karşılaştırıldığında kırmızıya kayma gözlenmektedir (Nyokong, 2011). MPC komplekslerinin periferik konumlarına grupların eklenmesinin, MPC'nin özelliklerini büyük ölçüde etkilediği bilinmektedir (Meeier ve ark., 1986; Wohrle ve Schmidt, 1988). Örneğin, periferik süstitüe ediciler, π -elektronları taşıyan düzlemsel makrosiklik halkaları arasındaki mesafeyi arttırarak çözünmeyi kolaylaştırır. Çözücüler ftalosiyenin komplekslerinde agregasyonu etkilemektedir. Organik çözücülerin agregasyonu azalttığı bilinirken, sulu ortam yüksek oranda agrege olmuş komplekslere neden olur. Bununla birlikte, birçok ftalosiyenin kompleksi, susuz çözeltilerde bile kümelenmiş halde kalır (Law ve ark., 1997; Maree ve Nyokong, 2001). Benzen veya toluen gibi aromatik çözücülerin ftalosiyeninler için dar Q bantları verdiği bilinirken, aromatik olmayan çözücülerde genişleme gözlemlenir (Ferencz ve ark., 1995).

2.6. Karbazol Temelli Ftalosiyenin Kompleksleri

Tetra- süstitüe karbazol içeren ftalosiyeninlerin sentezi, yeni teknolojik malzemelerin geliştirilmesine yol açar. Karbazol halkaları içeren oldukça kararlı bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, optik ve elektriksel özellikleri açısından araştırılmıştır.

Ancak, karbazol süstitüe ftalosiyeninler sayı bilindiği kadarıyla literatürde nadirdir (Bikram ve ark., 2012; Khoza ve ark., 2013). Bu yüzden, karbazol süstitüe ftalosiyeninler ilgi çekici araştırma konuları arasında yer almaktadır.

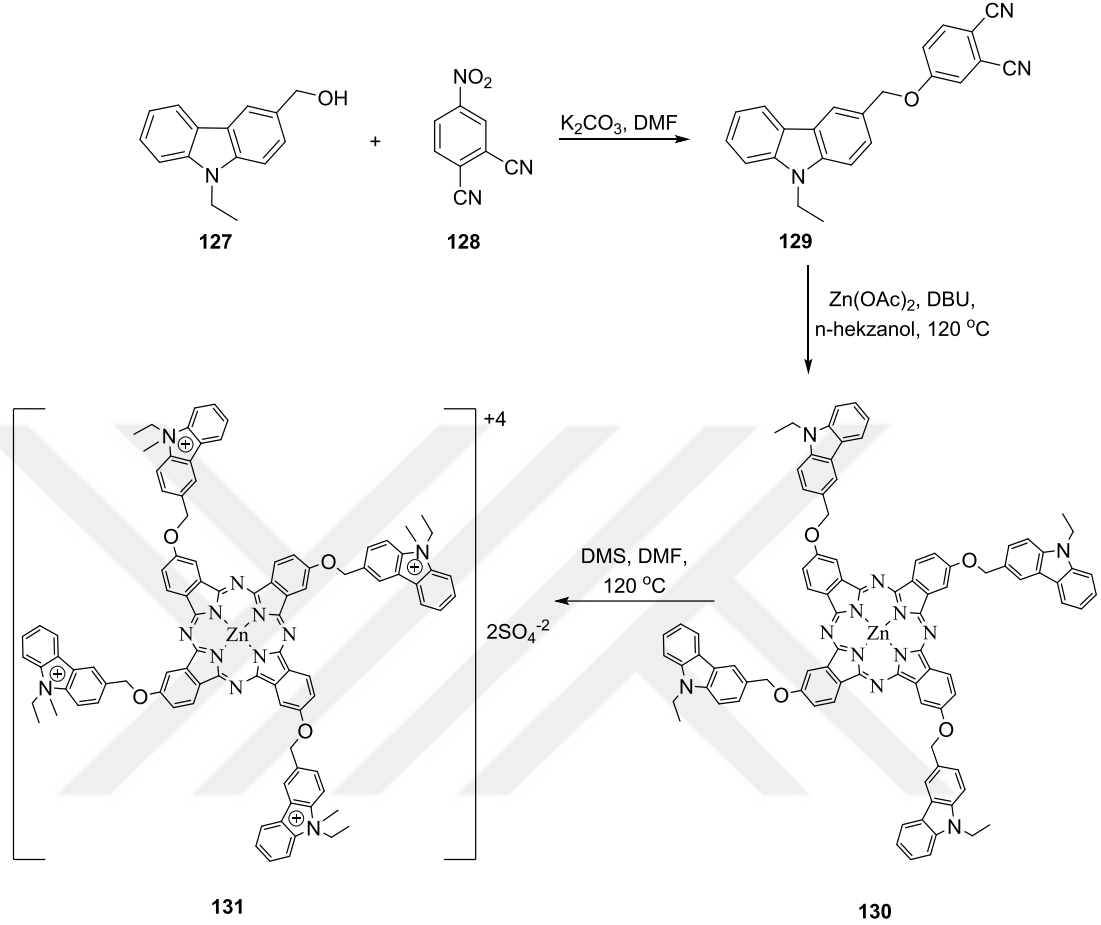
Khoza ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada periferik olmayan konumda 3-(karbazol-2-iloksi) (**126**) süstitüenti içeren yeni çinko ftalosiyenin kompleksinin sentezi rapor edilmiştir (Şema 2.16.).



Şema 2.16. Karbazol temelli periferik olmayan çinko ftalosiyenin sentezi.

Ftalosiyenin halka süstitüenti karbazol ışğa duyarlılaştırıcı olarak bilindiği için seçilmiştir. İkame edilmiş ftalonitril, köklü metodoloji kullanılarak ve metanol:su (1:1) karışımı içinde yeniden kristalleştirme yoluyla saflaştırılarak karbazol ftalonitril **125** sentezlenmiştir. Ardından, çinko ftalosiyenin **126**, karbazol ftalonitril **125** bileşiğinin siklotetramerizasyonu ile hazırlanmıştır. Karbazol süstitüe ZnPc'nin fotofiziksel ve fotokimyasal parametreleri üzerindeki etkileri rapor edilmiştir. Bu elde edilen yeni karbazol süstitüe çinko ftalosiyenin yaygın organik çözücülerde gelişmiş çözünürlük göstermiş ve çözeltide monomerik davranış sergilediği bulunmuştur. Kompleksin ışğa duyarlılaştırıcı olarak kullanılma potansiyelinin bir göstergesi olan singlet oksijen kuantum verimi, kompleks **126** için 0.69 olarak belirlenmiştir.

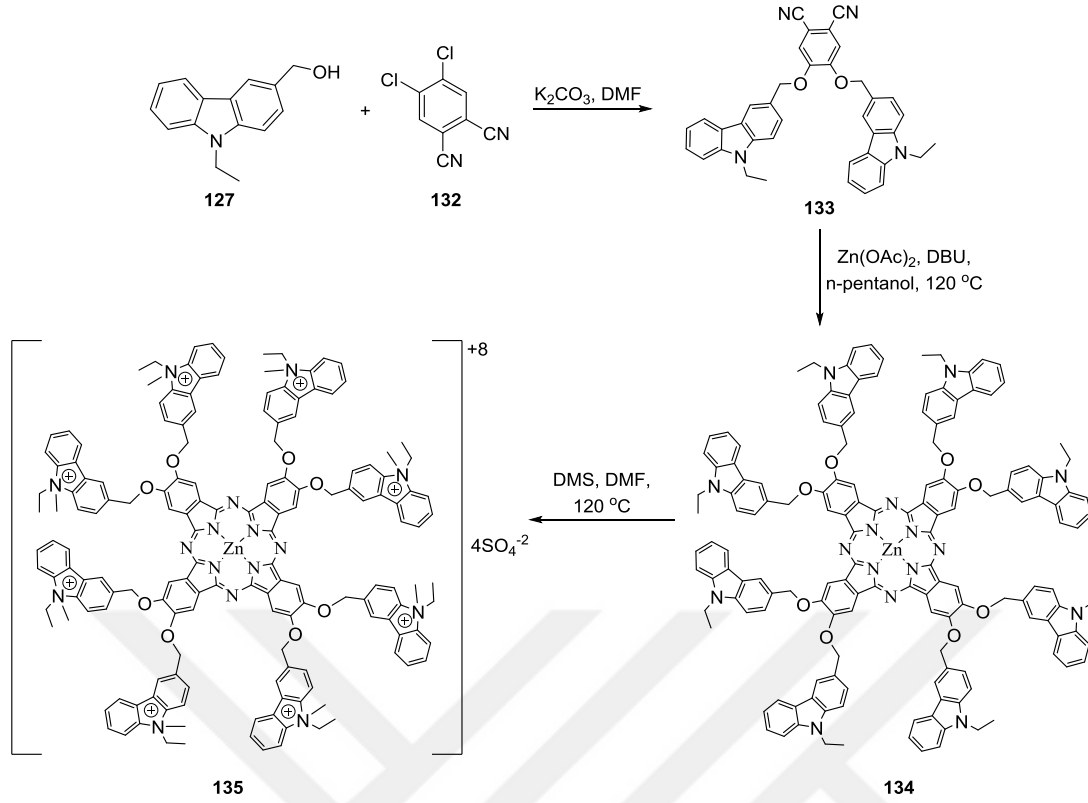
Göksel ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada karbazol grupları taşıyan tetra süstitüe yeni çinko (II) ftalosiyanın (**130**), ilgili ftalonitril türevi (**129**) siklotetramerizasyon ile sentezlenmiştir (Şema 2.17.).



Şema 2.17. Tetra süstitüe yeni karbazol çinko (II) ftalosiyanın sentezi.

Ftalonitril türevi **129**, 9-etil-9H-karbazol-3-il metanolün (**127**), 4-nitroftalonitril (**128**) ile aromatik nükleofilik süstitüe reaksiyonuyla elde edilmiştir. Bu süstitüe ftalonitril **129** bileşiğinin periferik olarak tetra- süstitüe çinko (II) ftalosiyanın türevi (**130**), 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) varlığında susuz $Zn(CH_3COO)_2$ n-hekzanol içinde siklotetramerizasyon ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen çinko (II) ftalosiyanın (**130**), karşılık gelen kuaternize çinko (II) ftalosiyanın türevi (**131**) vermek üzere $120\text{ }^\circ\text{C}$ 'de DMF içinde bir kuaternizasyon ajanı olarak dimetil sülfat (DMS) ile reaksiyona tabi tutulmuştur.

Ayrıca, karbazol grupları taşıyan okta süstitüe yeni çinko (II) ftalosiyanın (**134**), ilgili ftalonitril türevi (**133**) siklotetramerizasyonu ile sentezlenmiştir (Şema 2.18.).



Şema 2.18. Okta süstitüe yeni karbazol çinko (II) ftalosiyanın sentezi.

Ftalonitril türevi **133**, 9-etil-9H-karbazol-3-il metanolün (**127**), 4,5-dikloroftalonitril (**132**) ile aromatik nükleofilik süstitüe reaksiyonuyla elde edilmiştir. Bu süstitüe ftalonitril **133** bileşğinin periferik olarak okta- süstitüe çinko (II) ftalosiyanın türevi (**134**), 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) varlığında susuz $Zn(CH_3COO)_2$ n-pentanol içinde siklotetramerizasyon ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen çinko (II) ftalosiyanın (**134**), karşılık gelen kuaternize çinko (II) ftalosiyanın türevi (**135**) vermek üzere 120 °C'de DMF içinde bir kuaternizasyon ajanı olarak dimetil sülfat (DMS) ile reaksiyona tabi tutulmuştur.

Yeni ftalosiyanınların fotofiziksel (floresans kuantum verimleri ve ömürleri) ve fotokimyasal (singlet oksijen üretimi) özellikleri dimetilsülfoksit (DMSO) içinde belirlenmiştir.

Ek olarak, hedeflenen bileşiklerin in vitro fotositotoksisitesi, ışığa duyarlı hale getirme yeteneklerinin belirlenmesi için hepato hücresel karsinom (HuH-7) kanser hücre hattına karşı incelenmiştir.

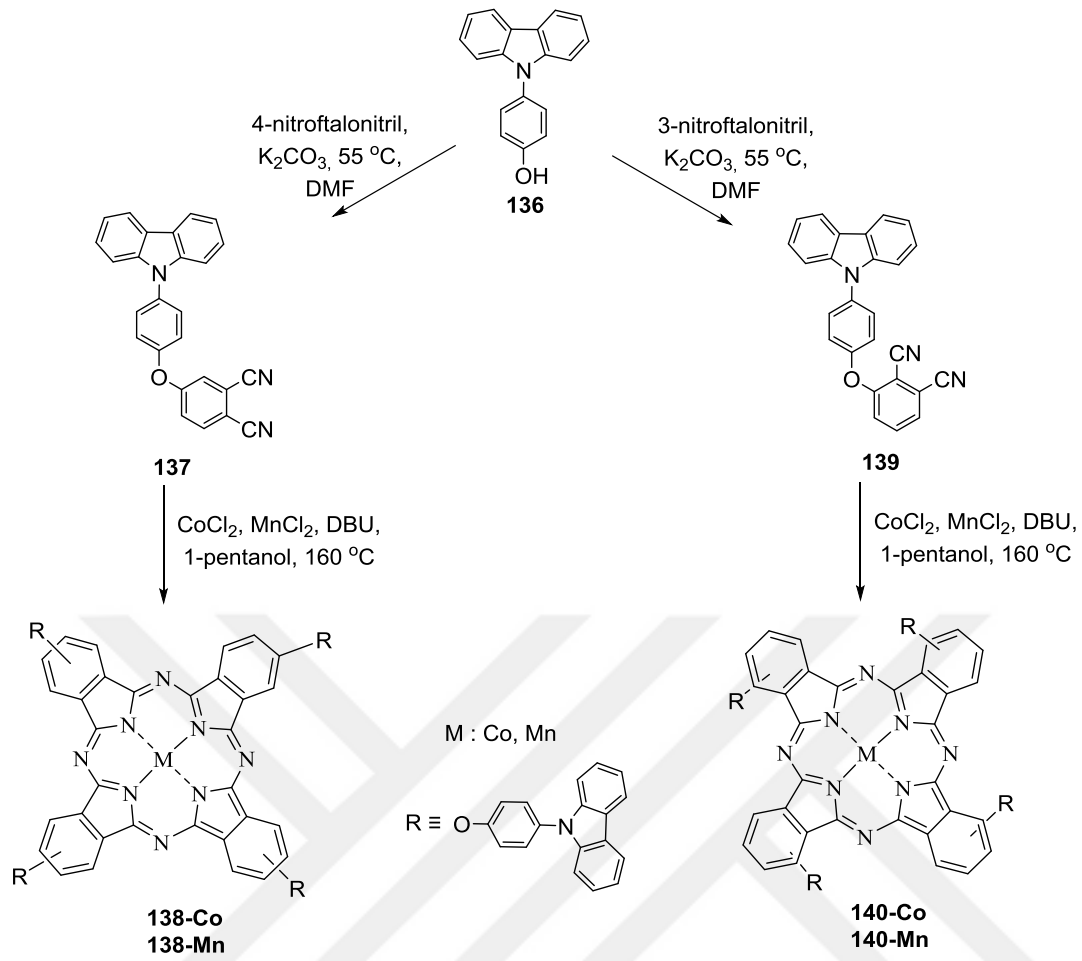
İyonik olmayan tetra-karbazol sübtitüe çinko (II) ftalosiyanın (**130**) ve kuaternize okta-karbazol sübtitüe çinko (II) ftalosiyanın türevi (**135**), HuH-7 hücrelerine karşı çok daha yüksek hücre öldürme yeteneği sergilemiştir.

Barut ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada ise, ilk defa periferik veya periferik olmayan tetra-[4-(9H-karbazol-9 il)fenoksi] sübtitüe kobalt (II), manganez (III) ftalosiyanınler sentezlenmiştir (Şema 2.19.). 4-[4-(9H-Karbazol-9-il)fenoksi] ftalonitril **137**, 3-[4-(9H-karbazol-9-il)fenoksi] ftalonitril **139**, 4-(9H-karbazol-9-il)fenol **136** ve sırasıyla 4-nitroftalonitril, 3-nitroftalonitril arasındaki reaksiyonla hazırlanmıştır. Daha sonra periferik veya periferik olmayan tetra-[4-(9H-karbazol-9-il)fenoksi] sübtitüe kobalt (II), manganez (III) ftalosiyanınler (**138-Co**, **138-Mn**, **140-Co** ve **140-Mn**), bir 4-[4-(9H-karbazol-9 il)fenoksi]ftalonitril **137**, 3-[4-(9H-karbazol-9 il)fenoksi]ftalonitrilin **139** siklotetramerizasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

Yeni sentezlenen karbazol ftalosiyanın komplekslerinin enzim asetilkolinesteraz (AChE), butirilkolinesteraz serumu (BuChE) ve α -glukozidaz inhibitör etkileri spektrofotometrik yöntem kullanılarak incelenmiştir. Bileşikler, pozitif kontrol olarak kullanılan galantamine kıyasla AChE için 7.39 ± 0.25 – 35.29 ± 2.49 μ M ve BuChE için 14.38 ± 0.66 – 58.02 ± 4.94 μ M aralığında IC₅₀ değerlerine sahip enzimleri inhibe etmiştir. α -Glukosidaz için, tüm bileşikler, IC₅₀ değerlerine göre akarbozdan daha güçlü inhibisyon etkisine sahip olmuştur. **140-Co** ve **140-Mn**'nin IC₅₀ değerleri sırasıyla 3.05 ± 0.10 ve 15.82 ± 1.85 μ M olarak bulunmuştur.

Son olarak, bileşiklerin in vitro sitotoksiteleri, MTT hücre canlılıkları deneyi kullanılarak insan nöroblastom (SH-SY5Y) hücre hattı üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışma ile, karbazol sübtitüe periferik olmayan bileşikler, Alzheimer hastalıklarının ve diyabetes mellitusun tedavisi için potansiyel bir ajan olarak düşünüldüğü bildirilmiştir.



Şema 2.19. Karbazol temelli periferik ve periferik olmayan ftalosiyanınların sentezi.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich, Merck ve Fluka firmalarından temin edildi. İlgili kimyasallar; furan, maleik anhidrit, lityum aliminyum hidrür (LiAlH_4), sodium sülfat (Na_2SO_4), asetik anhidrit (Ac_2O), piridin, sodyumbikarbonat (NaHCO_3), *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA), sülfürik asit (H_2SO_4), hidroklorik asit (HCl), *n*-metil morfolin-*n*-oksit (NMO), osmiyum tetraoksit (OsO_4), tosil klorür (TsCl), 2,2-dimetoksiopropan (DMP), *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH), sodyum iyodür (NaI), asetil klorür (AcCl), asetil bromür (AcBr), bor tribromür (BBr_3), bor triklorür (BCl_3), karbazol, etilen karbonat, potasyum hidroksit (KOH), çinko klorür (ZnCl_2), benzaldehit, 4-nitroftalonitril, potasyum karbonat (K_2CO_3), 1,8-diazabisiklo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) ve çinko asetat dihidrat ($\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) bileşiklerin sentezinde, 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) ve tetrabutilamonyum heksaflorofosfat (TBAPF_6) spektroskopik ölçüm çalışmalarında kullanıldı. Kolon kromatografisi (CC) için Merck Kiesel jel 60 (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh) tip silika jel ve ince tabaka kromatografisi (İTK) için Merck Kiesel jel 60 (F254 kaplı analitik 0.25 mm alüminyum plakalar) tip silika jel kullanılarak ayırma ve saflaştırma işlemleri gerçekleştirildi. α -Glukosidaz (*Saccharomyces cerevisiae*; E.C3.2.1.20), α -glukosidazın substratı *p*-nitro fenol- α -D-glukopiranozit (4-pNPG), α -amilaz, α -amilazın substratı patates nişastası, DPPH (2,2-difenil-1-pikrihidrazil), sodyum karbonat (Na_2CO_3), akarboz (pozitif kontrol), *p*-nitrofenil asetat, *p*-nitrofenol, asetik asit ve asetoazolamid (AZA) (karbonik anhidraz için pozitif kontrol) hedef bileşiklerin enzimatik çalışmalarında kullanıldı.

Dietil eter, metanol (MeOH), aseton ve etanol (EtOH) firmalardan temin edildiği gibi kullanılırken tetrahidrofuran (THF), etilasetat (EtOAc), diklorometan (DCM), *n*-hekzan, ve *N,N*-dimetilformamid (DMF) gibi çözücüler taze destillenmiş olarak kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar ve Programlar

Deneysel çalışmalarda, karıştırıcı ve ısıtıcı olarak Heidoph MR Hei- Standart marka ısıtmalı karıştırıcılar kullanıldı. Tartım işlemleri Kern Als ve Shimadzu marka teraziler kullanılarak yapıldı. Sentezi tamamlanmış bileşiklerin çözücülerinin ortamdaki uzaklaştırılması için Heidoph Laborota 4001 rotary markalı döner buharlaştırıcı kullanıldı. Bileşiklerin yapı aydınlatılması için VARIAN Marka Infinity Plus Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) cihazı (^1H NMR 300 MHz ve ^{13}C NMR 75 MHz) kullanıldı. NMR verilerindeki kimyasal kaymalar (δ), iç standart olarak çözücü rezonansı ile tetrametilsilana (TMS) ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) göre milyonda kısım (ppm) olarak, etkileşme sabitleri (J) Hertz (Hz) olarak rapor edilir. Bu cihazdaki sinyal modelleri broad singlet (br s), singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q) ve multiplet (m) şeklinde gösterilir. Perkin Elmer FT-IR spektrofotometre cihazı ile sentez bileşiklerinin kızılötesi spektrumları (IR) cm^{-1} birimi cinsinden kaydedildi. Barnstead/electrothermal 9200 markalı erime noktası tayin cihazı (< 300 °C) kullanılarak katı bileşiklerin erime noktaları belirlendi. Ftalosiyanın (Pc) bileşiklerinin floresans ölçümleri için Agilent Technologies Cary Eclipse markalı floresans spektrofotometre cihazı kullanıldı. Hem hedef bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri ve kinetik çalışmaları hemde ftalosiyanın bileşiklerinin UV-vis spektrumları Shimadzu UV 2600 model spektrofotometre cihazı kullanılarak kaydedildi. Ftalosiyanın yapılarının aydınlatılması için kütle spektrumları (MALDI-TOF MS) Bruker Daltonics flex Analysis markalı cihaz kullanılarak elde edildi. Ftalosiyanın fotokimyasal parametrelerinin belirlenmesi için fotoışınlamada 300 W'luk General Electric kuvars lambası kullanıldı. Son olarak, ftalosiyanın döngüsel voltaj çalışmaları Gamry Interphase 1000 potentiostat cihazı üzerinden üç elektrot sistemi kullanılarak kaydedildi. Bu elektron sistemleri; çalışma elektrot olarak camsı karbon, referans elektrot olarak Pt disk ve karşı elektrot olarak Pt telden oluşmaktadır. İlgili sonuçların kalibre edilmesi için harici standart olarak Fc/Fc^+ redoks çifti kullanıldı.

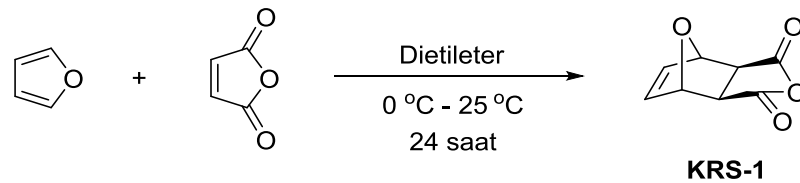
Çalışmadaki bileşiklerin yapıları ChemDraw 20.1.1 (ChemOffice 2020) programı kullanılarak çizildi. Sentez bileşiklerinin NMR spektrumları MestReNova programı ile görüntülenerek rapor edildi.

UV-vis ve floresans ölçümlerinden elde edilen sonuçların grafik çizimleri Excel MicrosoftOffice 2013 ve OriginPro 9.0 (OriginLab) programları kullanılarak elde edildi. Enzim kinetik grafikleri SigmaPlot 14.5 (SigmaPlot enzyme kinetic software version 14.0) kullanılarak çizildi.

3.3. Kimyasal Yöntemler

İki kısımdan oluşan tez çalışmasının birinci kısmında, tek halkalı poli-hidroksi karbaşeker türevleri ve halokonduritol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Furan ve maleik anhidrit bileşiklerinden yola çıkarak Diels-Alder katılması, indirgeme, asetilleme, epoksitleme, epoksit halka açılması, osmiyum (OsO₄) katalizli cis-dihidroksilasyon ve bazik hidroliz işlemleri ile siklopentoller (tek halkalı poli-hidroksi) elde edildi. Furan eldesi, tosilleme, ketalizasyon gibi kimyasal yöntemleri ile çıkış bileşiği türevlendirildi. Asetil bromür ve asetil klorür reaktifleri ile okso köprüsü açılması ve asidik hidroliz işlemleri ile halojen içeren siklodiol ve siklotrioller (halokonduritoller) elde edildi. İkinci kısmında ise; karbazol (heterohalkalı) çinko ftalosiyanın kompleksleri sentezlendi. Karbazol bileşiğinin bazik ortamda etilen karbonat ile reaksiyonu, asetilleme, bazik hidrolizi, şalkon ve ftalonitril eldesi gibi bir dizi reaksiyondan sonra karbazol türevli simetrik çinko ftalosiyanın kompleksleri elde edildi. Bu ftalosiyanın kompleks bileşiklerinin fotofiziksel, fotokimyasal özellikleri ve döngüsel voltagram çalışmaları yapıldı. Kısaca, birinci kısımda yalancı şeker yapılı moleküllerin sentezi gerçekleştirilirken ikinci kısımda ise şeker yapılı olmayan moleküllerin sentezi gerçekleştirildi. Bu moleküllerin biyolojik aktivite (α -glukosidaz, α -amilaz ve karbonik anhidraz I (hCA-I), II (hCA-II) izoenzim) ve enzim kinetik çalışmaları incelendi.

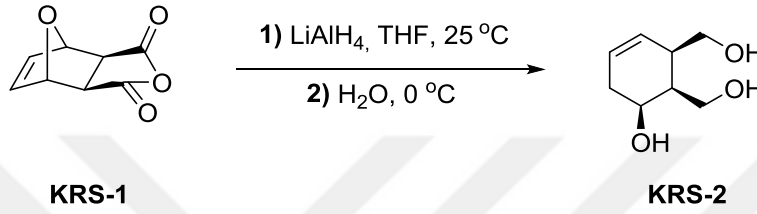
3.3.1. (3aR, 4R, 7S, 7aS)-3a, 4, 7, 7a-tetrahidro-4, 7-epoksiizobenzofuran-1, 3-dion (KRS-1) sentezi



Şema 3.1. KRS-1 bileşiğinin sentezi.

Furan (20 mL, 275.35 mmol) ve maleik anhidrit (5 g, 50.99 mmol) dietil eter içinde 0 °C'de 1 saat boyunca karıştırıldı ve daha sonra oda sıcaklığında 24 saat boyunca reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan beyaz katılar süzülde, dietil eter ile yıkandı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. *Rel*-(3a*R*, 4*R*,7*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion **KRS-1** hiçbir purifikasyon olmaksızın beyaz katı ürün olarak (8.22 g, % 97) elde edildi (Şema 3.1.) (Dobbins ve ark., 2020; Goh ve ark., 2008; Sevmezler ve ark., 2022).

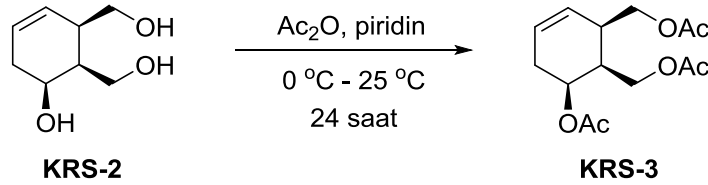
3.3.2. *Rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (**KRS-2**) sentezi



Şema 3.2. KRS-2 bileşiminin sentezi.

Taze destillenmiş THF (150 mL) içerisine LiAlH₄ (1.37 g, 36.12 mmol) ilave edilerek azot gazı ortamında karıştırıldı ve oluşan bu karışıma (3a*R*, 4*R*,7*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion **KRS-1** (5 g, 30.10 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün reaksiyona tabi tutulduktan sonra, reaksiyon sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü ve su ile söndürülüp Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzülde ve çözücü buharlaştırıldı. Kalıntı, etil asetat içerisinde su ve tuzlu su ile yıkandı. Ardından, organik faz toplanarak Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (**KRS-2**) hiçbir saflaştırma olmaksızın açık sarı renkli viskoz ürün olarak (2.97 g, % 62) elde edildi (Şema 3.2.).

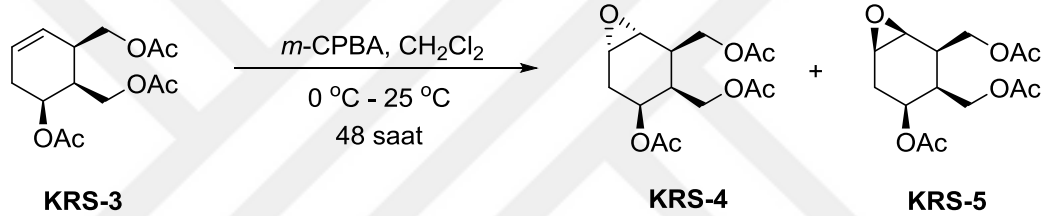
3.3.3. Genel asetilleme yöntemi: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisikloheks-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (**KRS-3**) sentezi



Şema 3.3. KRS-3 bileşiminin sentezi.

Rel-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (**KRS-2**) (3.5 g, 22.12 mmol) piridinde (2.68 mL, 33.19 mmol) çözülerek buz banyosunda (0 °C'de) üzerine Ac₂O (4.60 mL, 48.67 mmol) ilave edilip 1 gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 100 mL su üzerine dökülüp NaHCO₃ ilave edilerek nötrleştirildi ve 3 kez 100 mL diklorometan ile ekstrakte edildi. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen viskoz kalıntı, DCM kullanılarak silika jel kolon kromatografisinde saflaştırılarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisikloheks-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (**KRS-3**) (5.40 g, % 86) kahverengi viskoz madde olarak elde edildi. (Şema 3.3.) (Aydın ve ark., 2014).

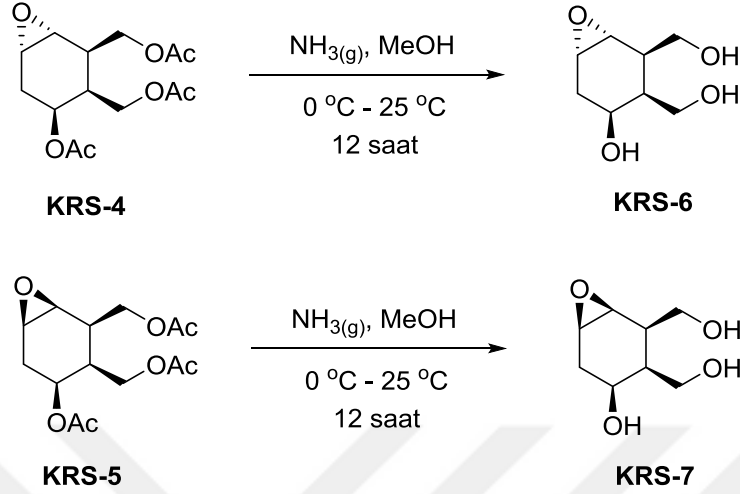
3.3.4. Genel epoksidasyon yöntemi: *Rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-asetoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-4**) ve *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-5**) bileşiklerinin sentezi**



Şema 3.4. KRS-4 ve KRS-5 bileşiklerinin sentezi.

Rel-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisikloheks-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (**KRS-3**) (5.6 g, 19.70 mmol) 75 mL DCM içerisinde çözüldü. Oluşan karışıma 0 °C'de *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) (4.08 g, 23.64 mmol, %70) ilave edilip sonrasında oda sıcaklığında 2 gün boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. DCM (150 mL) ve doymuş sulu NaHSO₃ (200 mL) çözelti reaksiyon karışımına ilave edilerek 30 dakika boyunca şiddetli olarak manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Organik faz ayrıldı ve önce doymuş NaHCO₃ (2 × 100 mL) ardından su (3 × 400 mL) ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak elde edilen kalıntı silika jel (5 g) kolon kromatografisi kullanılarak hekzan/etil asetat:3/1 çözücü sistemi ile saflaştırıldı. I. İzomer olan *rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-asetoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-4**) (3.95 g, % 67) ve II. izomer *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-5**) (0.7 g, % 12) açık sarı renkli viskoz ürünler olarak elde edildi (Şema 3.4.) (Banwell ve ark., 1997).

3.3.5. Asetat içeren bileşiklerin NH_{3(g)}/MeOH ile genel hidroliz yöntemi: *Rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-hidroksi-7-okzabisiklolo [4.1.0] heptan-2, 3-diildimetanol (KRS-6) ve *rel*-(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-hidroksi-7-okzabisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diildimetanol (KRS-7) bileşiklerinin sentezi

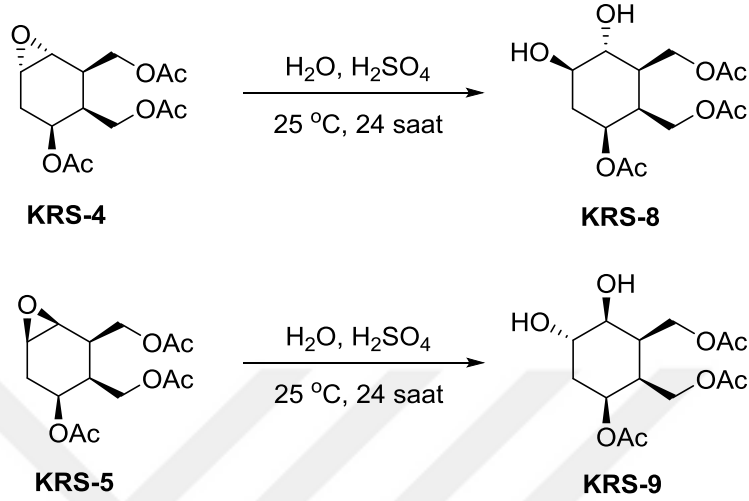


Şema 3.5. KRS-6 ve KRS-7 bileşiklerinin sentezi.

Rel-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-asetoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-4**) (0.1 g, 0.33 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde çözüldü. Oluşan reaksiyon karışımından 0 °C’de 20 dakika boyunca kuru NH_{3(g)} geçirildi. Bu süre sonunda NH_{3(g)} durdurularak reaksiyon balonunun ağzı kapatıldı. Karışım oda sıcaklığında 12 saat boyunca karıştırıldı. Ardından çözücü ve oluşan asetamid evaporatörde uzaklaştırılarak *rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-hidroksi-7-okzabisiklolo [4.1.0] heptan-2, 3-diildimetanol (**KRS-6**) (0.49 g, % 84) kahverengi viskoz ürün olarak elde edildi (Baran ve ark., 2012; Tümer ve ark., 2001).

- **KRS-7** sentezi için: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-5**) (0.1 g, 0.33 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamından 0 °C’de 30 dakika boyunca kuru NH_{3(g)} geçirildi. Ardından, **KRS-6** bileşiği için uygulanan reaksiyon sürecinin aynısı takip edilerek (0.53 g, % 91) kahverengi viskoz ürün olarak sentezlendi (Şema 3.5.).

3.3.6. Genel epoksit halka açılması yöntemi: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen)diasetat (KRS-8**) ve *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen)diasetat (**KRS-9**) bileşiklerinin sentezi**

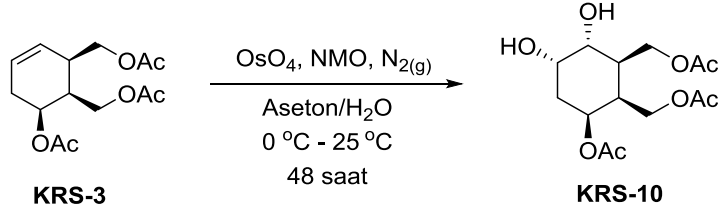


Şema 3.6. KRS-8 ve KRS-9 bileşiklerinin sentezi.

Rel-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-asetoksi-7-okza bisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil bis (metilen)diasetat (**KRS-4**) (0.6 g, 2.00 mmol) 25 mL'lik bir balon içerisinde üzerine 8 mL su ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılırken bu sıcaklıkta 12 damla (0.38 g, 3.90 mmol) H₂SO₄ damla damla ilave edildi. Bir gece boyunca karıştırıldıktan sonra çözeltiliye yavaş yavaş nötralleşene kadar NaHCO₃ ilave edildi, reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan kalıntı, mutlak metanol kullanılarak 3 g silika jel üzerinde süzüldü. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-8**) (0.57 g, % 89) açık sarı viskoz ürün olarak elde edildi (Baran ve Balci, 2009).

- **KRS-9** sentezi için: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-5**) (0.5 g, 1.66 mmol) üzerine 7 mL su ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırılırken H₂SO₄ (0.32 g, 3.25 mmol) damla damla ilave edildi. Ardından, **KRS-8** bileşiği için uygulanan reaksiyon sürecinin aynısı takip edilerek (0.41 g, % 77) açık sarı viskoz ürün olarak sentezlendi (Şema 3.6.).

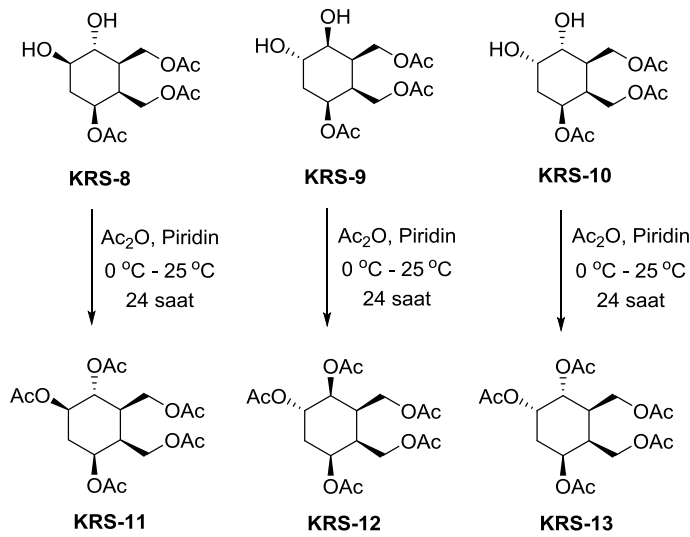
3.3.7. *Rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1, 2-diilbis (metilen) diasetat (**KRS-10**) sentezi



Şema 3.7. KRS-10 bileşiğinin sentezi.

Rel-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisikloheks-3-en-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-3**) (3.7 g, 13.01 mmol) 20 mL aseton içerisinde çözülüp 10 mL suda çözünen n-metil morfolin-n-oksit (NMO) (1.97 g, 19.52 mmol) ilave edildi. Asetonda hazırlanmış 10 mL % 60 OsO₄ reaksiyon ortamına N₂ atmosferinde 0 °C'de enjekte edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 gün manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Herhangi bir ayırma işlemi yapmaksızın reaksiyon çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı, silika jel kolon kromatografisi ile etil asetat kullanılarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1,2-diilbis (metilen) diasetat (**KRS-10**) (3.6 g, % 87) açık sarı viskoz ürün olarak saflaştırıldı. (Şema 3.7.) (Aydın ve ark., 2013).

3.3.8. *Rel*-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,4-triil triasetat (**KRS-11**), *rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,4-triil triasetat (**KRS-12**) ve *rel*-(1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triil triasetat (**KRS-13**) bileşiklerinin sentezi

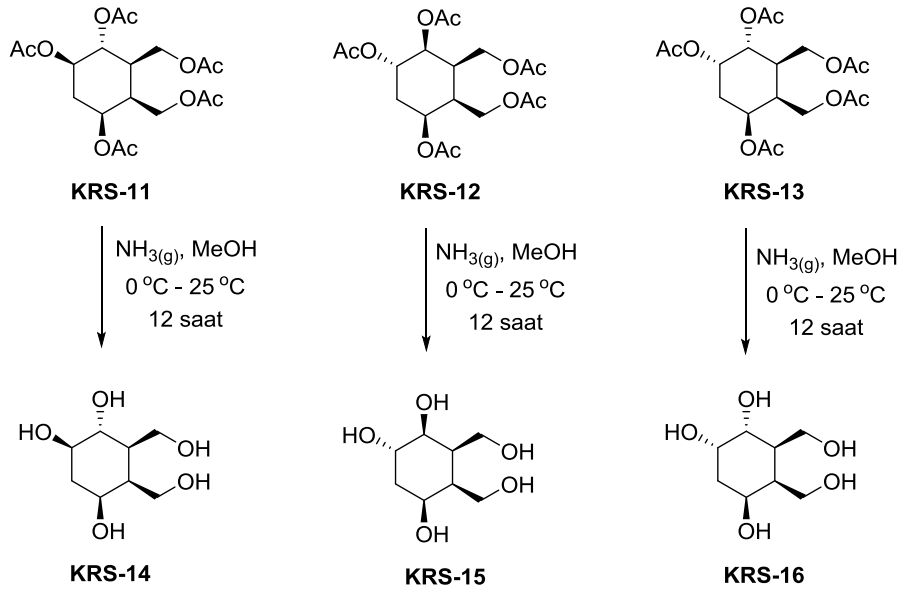


Şema 3.8. KRS-11, KRS-12 ve KRS-13 bileşiklerinin sentezi.

Rel-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (**KRS-8**) (100 mg, 0.31 mmol), piridin (0.38 mL, 0.47 mmol) ve Ac₂O (0.65 mL, 0.69 mmol) yukarıdaki genel asetilleme yönteminde (**KRS-3** sentezi) tarif edildiği gibi reaksiyona tabi tutularak açık sarı viskoz halinde *rel*-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2,4-triil triasetat (**KRS-11**) (92 mg, % 73) sentezlendi.

- **KRS-12** sentezi için: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen) diasetat (**KRS-9**) (200 mg, 0.63 mmol), piridin (0.08 mL, 0.94 mmol) ve Ac₂O (0.13 mL, 1.38 mmol) aynı yöntem ile reaksiyona tabi tutularak açık sarı viskoz halinde ürün olarak (192 mg, % 76) elde edildi.
- **KRS-13** sentezi için: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1,2-diilbis (metilen) diasetat (**KRS-10**) (250 mg, 0.78 mmol), piridin (0.09 mL, 1.18 mmol) ve Ac₂O (0.16 mL, 1.73 mmol) aynı yöntem ile reaksiyona tabi tutularak beyaz katı halinde (235 mg, % 74) sentezlendi (Şema 3.8.).

3.3.9. *Rel*-(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (**KRS-14**), *rel*-(1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1, 2, 4-triol (**KRS-15**) ve *rel*-(1*R*,2*S*,4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (**KRS-16**) bileşiklerin sentezi

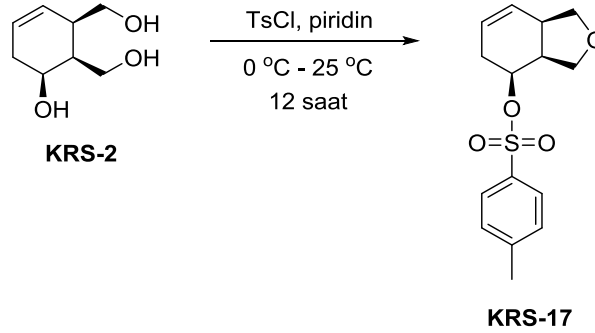


Şema 3.9. KRS-14, KRS-15 ve KRS-16 bileşiklerinin sentezi.

Rel-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1,2,4-triil triasetat (**KRS-11**) (90 mg, 0.23 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde çözöldü ve reaksiyon ortamından 0 °C'de 30 dakika boyunca NH_{3(g)} geçirildi. Ardından, asetat içeren bileşiklerin NH_{3(g)}/MeOH ile genel hidroliz yöntemindeki (**KRS-6** bileşiğı için) reaksiyon aşamaları uygulanarak *rel*-(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (**KRS-14**) (64 mg, % 90) beyaz katı ürün olarak elde edildi.

- **KRS-15** sentezi için: *Rel*-(1*S*,2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,4-triil triasetat (**KRS-12**) (100 mg, 0.25 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde 0 °C'de 30 dakika boyunca kuru NH_{3(g)} geçirildikten sonra, aynı reaksiyon aşamaları ve saflaştırma işlemleri uygulandı. Açık sarı viskoz ürün (45 mg, % 94) olarak sentezlendi.
- **KRS-16** sentezi için: *Rel*-(1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triil triasetat (**KRS-13**) (100 mg, 0.25 mmol) mutlak metanol (5 mL) içerisinde 0 °C'de 30 dakika boyunca kuru NH_{3(g)} geçirildikten sonra, aynı reaksiyon aşamaları ve saflaştırma işlemleri uygulandı. Açık sarı viskoz ürün (46 mg, % 96) olarak elde edildi (Şema 3.9.).

3.3.10. *Rel*-(3*aS*, 4*S*, 7*aR*)-1, 3, 3*a*, 4, 5, 7*a*-hekzahidroizobenzofuran-4-il-4-metil benzensülfonat (**KRS-17**) sentezi

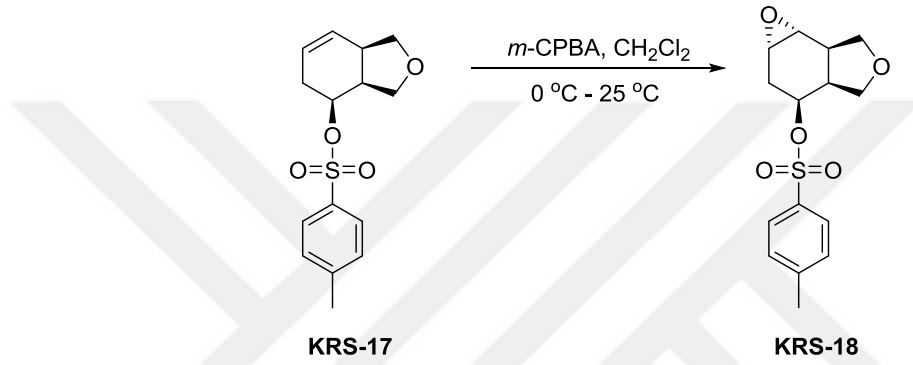


Şema 3.10. KRS-17 bileşiğinin sentezi.

Rel-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (**KRS-2**) (1 g, 6.32 mmol) 10 mL piridin içerisinde çözöldü. Damlatma hunisine 10 mL piridinde çözönmüş TsCl (1.45 g, 5.79 mmol) alınarak, reaksiyon ortamına 0 °C'de damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı, 0 °C'de 12 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışım, parçalanmış buz ve 15 mL derişik H₂SO₄ bulunan karışım içerisinde ilave edildi.

Buzlu karışım, diklorometan (2×100 mL) ile ekstrakte edildi. Sonra organik fazlar toplanıp sırasıyla derişik NaHCO_3 çözeltisi (2×100 mL) ve tuzlu su (2×100 mL) ile yıkandı ve toplanan tüm organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutulularak süzöldü. Çözöcü evaporatörde uzaklaştırılarak kalıntı, heksan/etil asetat:3/1 çözöcüsü ile silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. *Rel*-(3*aS*, 4*S*, 7*aR*)-1, 3, 3*a*, 4, 5, 7*a*-heksahidroizobenzofuran-4-il-4-metil benzensülfonat (**KRS-17**) (1 g, % 54) açık sarı viskoz ürün olarak elde edildi (Şema 3.10.).

3.3.11. *Rel*-(3*S*, 3*aS*, 6*aR*) - oktahidrooksiren [2, 3-*e*] izobenzofuran –3– il -4-metil benzensülfonat (**KRS-18**) sentezi



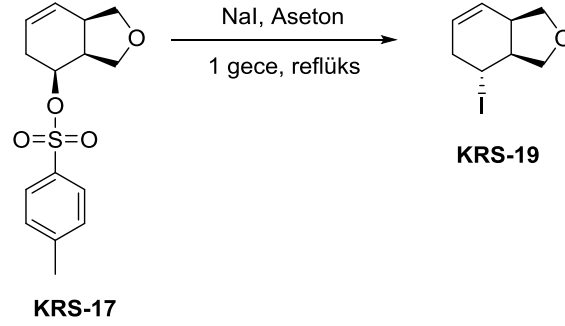
Şema 3.11. KRS-18 bileşğinin sentezi.

DCM içerisinde çözönen *rel*-(3*aS*,4*S*,7*aR*)-1,3,3*a*,4,5, 7*a*-heksahidroizobenzofuran-4-il-4-metil benzensülfonat (**KRS-17**) (0.5 g, 1.70 mmol) çözeltisine 0 °C’de *m*-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) (0.5 g, 2.04 mmol, %70) ilave edilip oda sıcaklığında 1 ay boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından, genel epoksidasyon yöntemindeki (**KRS-4** bileşğinin eldesindeki gibi) reaksiyon aşamaları uygulanarak *rel*-(3*S*,3*aS*,6*aR*)-oktahidrooksiren [2,3-*e*] izobenzofuran–3–il-4-metil benzensülfonat (**KRS-18**) (0.36 g, % 68) sarı viskoz ürün olarak elde edildi (Şema 3.11.)

3.3.12. *Rel*-(3*aS*,4*R*,7*aR*)-4-iodo-1,3,3*a*,4,5,7*a*-heksahidroizobenzofuran (**KRS-19**) sentezi

Rel-(3*aS*,4*S*,7*aR*)-1,3,3*a*,4,5, 7*a*-heksahidroizobenzofuran-4-il-4-metil benzensülfonat (**KRS-17**) (0.5 g, 1.70 mmol) 12 mL asetonunda çözöldü ve oluşan çözeltiye NaI (2.55 g, 16.99 mmol) ilave edilerek 1 gece reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözöcü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı, silika jel üzerinde EtOAc ile süzölerek saflaştırıldı ve ardından EtOAc çözöcüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı.

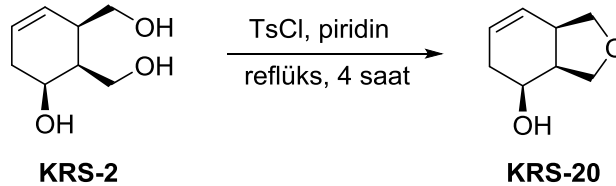
Saf ürün, *rel*-(3*aS*,4*R*,7*aR*)-4-iodo-1,3,3*a*,4,5,7*a*-hekzahidroizobenzofuran (**KRS-19**) (0.09 g, %21) açık kahverengi viskoz olarak sentezlendi (Şema 3.12.).



Şema 3.12. KRS-19 bileşiğinin sentezi.

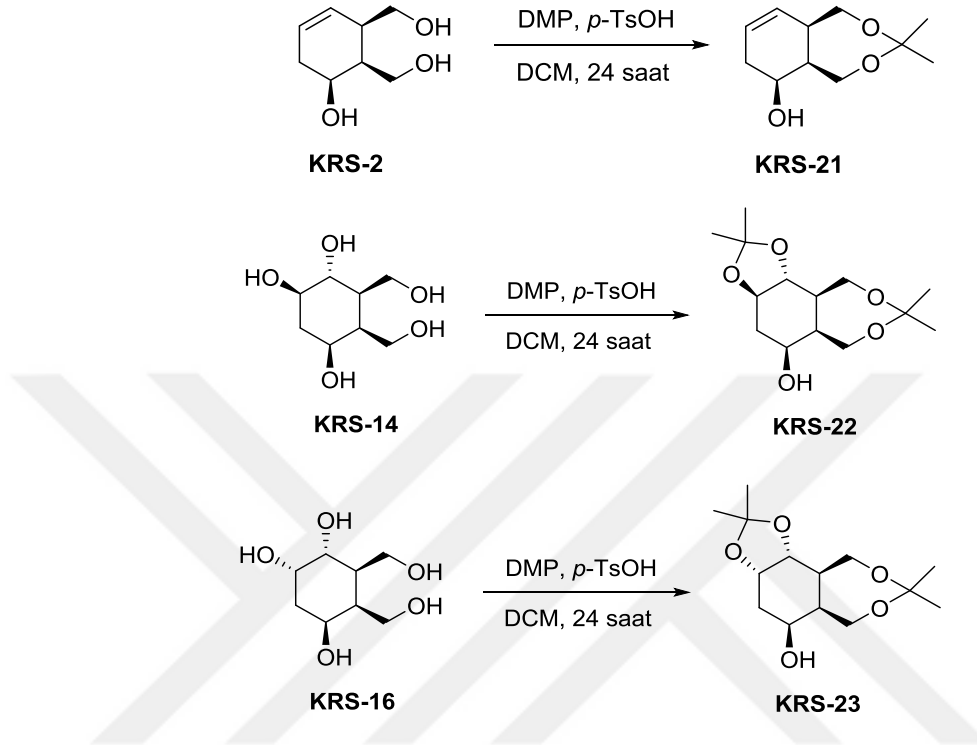
3.3.13. *Rel*-(3*aS*, 4*S*, 7*aR*)-1, 3, 3*a*, 4, 5, 7*a*-hekzahidroizobenzofuran-4-ol (**KRS-20**) sentezi

Rel-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisiklohez-3-en-1,2-diildimetanol (**KRS-2**) (0.5 g, 3.16 mmol) piridin (6 mL) ile 25 mL'lik çift boyunlu balon içinde çözüldü. 6 mL piridin içerisinde çözülmüş TsCl (0.72 g, 3.79 mmol) damlatma hunisine alınarak çift boyunlu balonun bir boynuna damlatma hunisi diğer boynuna geri soğutucu yerleştirildi. Karışım hızlı şekilde reflüks olmaya başlayınca kadar ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon karışımı reflüks olurken piridin içinde çözülmüş TsCl, damla damla eklendi. TsCl bittiğinde 4 saat daha reflükse devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı soğutuldu, parçalanmış buz ve derişik H₂SO₄ bulunan karışımın içerisine ilave edildi. Buzlu karışım, EtOAc (2 × 75 mL), derişik NaHCO₃ çözeltisi (2 × 75 mL) ve tuzlu su (2 × 75 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutularak, süzüldü. Süzüntünün, çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalıntı, EtOAc ile silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ham ürün, *rel*-(3*aS*, 4*S*, 7*aR*)-1, 3, 3*a*, 4, 5, 7*a*-hekzahidroizo benzofuran-4-ol (**KRS-20**) % 63 verim (0.28 g) ile kahverengi viskoz olarak elde edildi (Şema 3.13.) (Baran ve Balci, 2009).



Şema 3.13. KRS-20 bileşiğinin sentezi.

3.3.14. *Rel*-(5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-3, 3-dimetil-1, 5, 5a, 6, 7, 9a-hekzahidrobenzo [e][1, 3] diokzepin-6-ol (KRS-21), *rel*-(3a*R*, 5*S*, 5a*S*, 10a*R*, 10b*R*)-2, 2, 8, 8-tetrametiloktahidro-[1,3] diokzolo [4',5':3, 4]benzo[1, 2-*e*][1, 3]diokzepin-5-ol (KRS-22) ve *rel*-(3a*S*, 5*S*, 5a*S*, 10a*R*, 10b*R*)-2, 2, 8, 8-tetrametil oktahidro-[1, 3]diokzolo[4', 5':3, 4]benzo[1, 2-*e*][1, 3]diokzepin-5-ol (KRS-23) bileşiklerinin sentezi



Şema 3.14. KRS-21, KRS-22 ve KRS-23 bileşiklerinin sentezi.

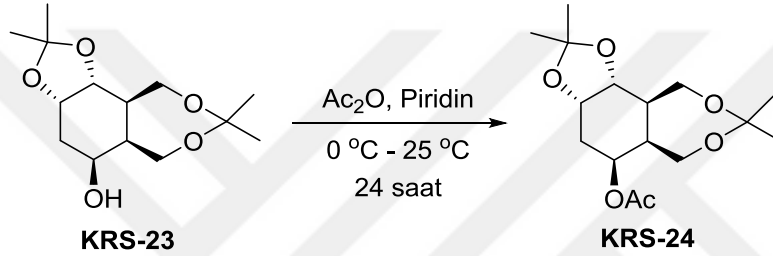
Rel-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (**KRS-2**) (0.4 g, 2.53 mmol) diklorometan içerisinde çözülüp üzerine 2,2-dimetoksipropan (DMP) (0.34 g, 3.38 mmol) ve *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) (0.043 g, 0.25 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra, reaksiyon karışımı diklorometan ile bazik (Al₂O₃) silika üzerinden süzülüp çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasıyla *rel*-(5a*S*, 6*S*, 9a*R*)-3, 3-dimetil-1, 5, 5a, 6, 7, 9a-hekzahidrobenzo [e][1, 3] diokzepin-6-ol (**KRS-21**) (0.12 g, % 24) açık sarı viskoz ürün olarak sentezlendi (Aydın ve ark., 2013).

- **KRS-22** sentezi için: *Rel*-(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan -1, 2, 4-triol (**KRS-14**) (0.5 g, 2.60 mmol) diklorometan içerisinde çözülerek üzerine 2,2-dimetoksipropan (DMP) (0.35 g, 3.38 mmol) ve *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) (0.044 g, 0.26 mmol) ilave edildi.

KRS-21 bileşiğindeki aynı reaksiyon aşamaları ve saflaştırma işlemleri uygulanarak açık sarı viskoz ürün (0.10 g, % 14) olarak elde edildi.

- **KRS-23** sentezi için: *Rel*-(1*R*,2*S*,4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (**KRS-16**) (0.5 g, 2.60 mmol) diklorometan içerisinde çözülerek çözeltiliye 2,2-dimetoksipropan (DMP) (0.35 g, 3.38 mmol) ve *p*-toluensülfonik asit (*p*-TsOH) (0.044 g, 0.26 mmol) ilave edildi. **KRS-21** bileşiğindeki aynı reaksiyon aşamaları ve saflaştırma işlemleri uygulanarak açık sarı viskoz ürün (0,15 g, % 21) olarak sentezlendi (Şema 3.14.).

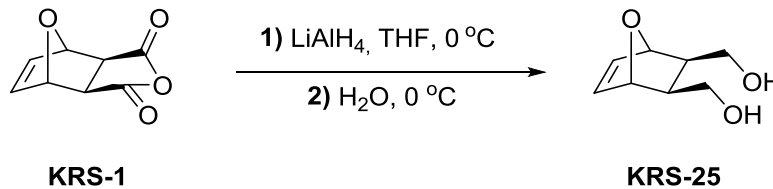
3.3.15. *Rel*-(3*aS*, 5*S*, 5*aS*, 10*aR*, 10*bR*)-2, 2, 8, 8-tetrametiloktahidro-[1, 3]diokzolo [4',5':3,4]benzo[1,2-*e*][1,3]diokzepin-5-il asetat (**KRS-24**) sentezi



Şema 3.15. KRS-24 bileşiğinin sentezi.

Rel-(3*aS*, 5*S*, 5*aS*, 10*aR*, 10*bR*)-2, 2, 8, 8-tetrametil oktahidro-[1, 3]diokzolo[4', 5':3, 4]benzo[1, 2-*e*][1, 3]diokzepin-5-ol (**KRS-23**) (100 mg, 0.37 mmol), piridin (0.44 mL, 0.55 mmol) ve Ac₂O (0.76 mL, 0.81 mmol) yukarıdaki genel asetilleme yönteminde (**KRS-3** sentezi) tarif edildiği gibi reaksiyona tabi tutularak açık sarı viskoz halinde ürün *rel*-(3*aS*, 5*S*, 5*aS*, 10*aR*, 10*bR*)-2, 2, 8, 8-tetrametiloktahidro-[1, 3]diokzolo [4',5':3,4] benzo[1,2-*e*][1,3]diokzepin-5-il asetat (**KRS-24**) (94 mg, % 81) sentezlendi (Şema 3.15.).

3.3.16. (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diöldimetanol (**KRS-25**) sentezi



Şema 3.16. KRS-25 bileşiğinin sentezi.

Reaksiyon balonuna taze destillenmiş THF (75 mL) ve LiAlH₄ (1.37 g, 36.12 mmol) ilave edilerek çözüldü, oluşan bu çözeltiye 0 °C de azot gazı atmosferinde, THF (150 mL) içerisinde çözülmüş olan (3*aR*, 4*R*, 7*S*, 7*aS*)-3*a*, 4, 7, 7*a*-tetrahidro-4, 7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion (**KRS-1**) (5 g, 30.10 mmol) karışımı damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün reaksiyona tabi tutulduktan sonra, reaksiyon sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü, su ile söndürülüp Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı, EtOAc (300 mL) ile ekstrakte edilip organik fazlar toplandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diildimetanol (**KRS-25**) hiçbir saflaştırma işlemi uygulanmaksızın açık sarı renkli viskoz ürün olarak (3.20 g, % 68) elde edildi (Şema 3.16.) (Von Langen ve Tolman, 1997).

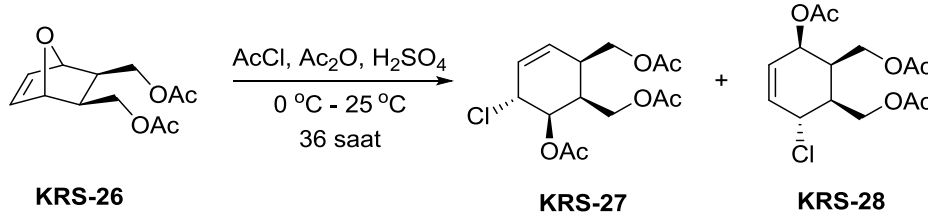
3.3.17. ((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-26**) sentezi



Şema 3.17. KRS-26 bileşiğinin sentezi.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diildimetanol (**KRS-25**) (0.25 g, 1.60 mmol), piridin (0.19 mL, 2.40 mmol) ve Ac₂O (0.33 mL, 3.52 mmol) yukarıdaki genel asetilleme yönteminde (**KRS-3** sentezi) tarif edildiği gibi reaksiyona tabi tutularak açık kahverengi viskoz halinde ürün ((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-26**) (0.32 g, % 83) sentezlendi (Şema 3.17.).

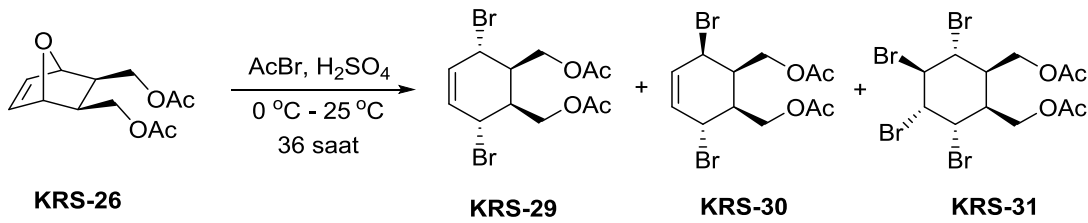
3.3.18. *Rel*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-6-asetoksi-5-klorosikloheks-3-en-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (KRS-27) ve *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 6*R*)-3-asetoksi-6-kloro sikloheks-4-en-1,2-diil bis (metilen)diasetat (KRS-28) bileşiklerinin sentezi



Şema 3.18. KRS-27 ve KRS-28 bileşiklerinin sentezi.

((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-26**) (0.5 g, 2.08 mmol), asetik anhidrit (0.22 mL, 2.29 mmol) ve asetil klorür (0.22 mL, 3.12 mmol) 0 °C’de ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Ardından, 0 °C’de 3 damla H₂SO₄ damlatılarak reaksiyon 36 saat oda sıcaklığında devam ettirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma su ve DCM ilave edilerek ayırma hunisine alındı, NaHCO₃ ile söndürme işlemi yapıldı, ardından DCM (3 × 100 mL) ve su (2 × 100 mL) ile yıkandı. Organik faz toplandı, Na₂SO₄ ile kurutulup süzme ve çözücünün uzaklaştırılması işlemleri uygulandı. Elde edilen kalıntı, hekzan/etilasetat: 5/1 çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografi yöntemiyle ilk fraksiyon olarak 1. izomer *rel*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-6-asetoksi-5-klorosikloheks-3-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-27**) (0.37 g, % 56) ardından, ikinci fraksiyon olarak 2. izomer *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 6*R*)-3-asetoksi-6-kloro sikloheks-4-en-1,2-diilbis (metilen)diasetat (**KRS-28**) (0.09 g, % 14) açık sarı viskoz ürünler olarak elde edildi (Şema 3.18.) (Baran ve ark., 2003).

3.3.19. (1*R*,2*S*,3*R*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-29), *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3, 6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (KRS-30) ve *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5,6-tetrabromo sikloheksan-1,2-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-31) bileşiklerinin sentezi

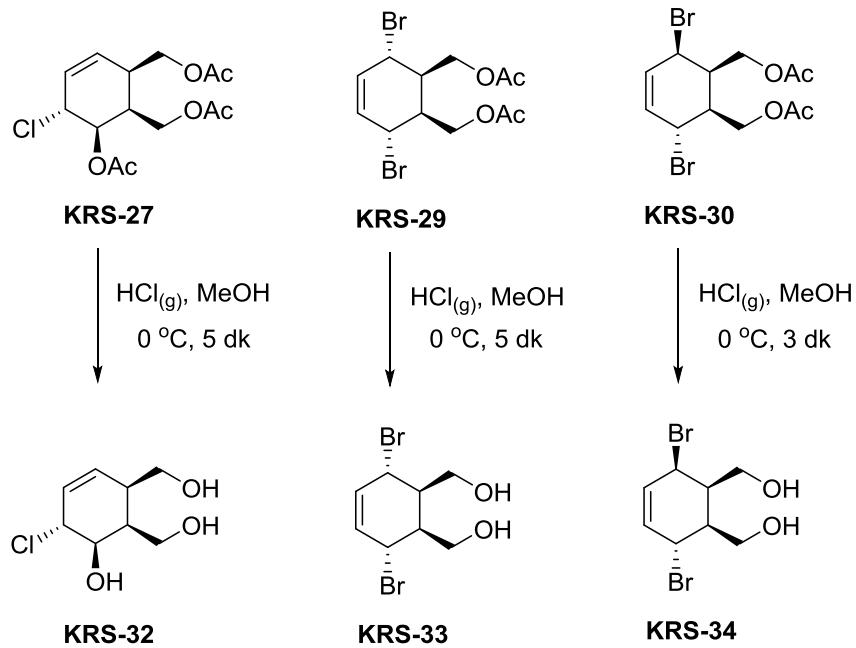


Şema 3.19. KRS-29, KRS-30 ve KRS-31 bileşiklerinin sentezi.

((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-26**) (1 g, 4.16 mmol) ve asetil bromür (0.45 mL, 6.24 mmol) 0 °C’de ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. 0 °C’de 8 damla H₂SO₄ damlatılarak reaksiyon 36 saat devam ettirildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışıma su ve DCM ilave edilerek ayırma hunisine alındı ve NaHCO₃ ile söndürme işlemi yapıldı. Sonra, DCM (3 × 150 mL) ve su (2 × 150 mL) ile yıkandı, organik faz toplandı, Na₂SO₄ ile kurutulup süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı, hekzan/etilasetat: 10/1 çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işleminde ilk fraksiyon olarak (1*R*,2*S*,3*R*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-29**) (0.63 g, % 39), ikinci fraksiyon olarak *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-30**) (0.52 g, % 32) elde edildi.

Üçüncü fraksiyon olan *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5,6-tetrabromo sikloheksan-1,2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-31**) (0.27 g, % 12) ile birlikte açık kahverengi viskoz ürünler sentezlendi (Şema 3.19.).

3.3.20. Asetatların HCl_(g)/MeOH ile hidrolizi için genel yöntem: *Rel*-(1*S*, 2*R*, 5*R*, 6*R*)-5-kloro-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-32**), (1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diildimetanol (**KRS-33**) ve *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3, 6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diildimetanol (**KRS-34**) bileşiklerinin sentezi**

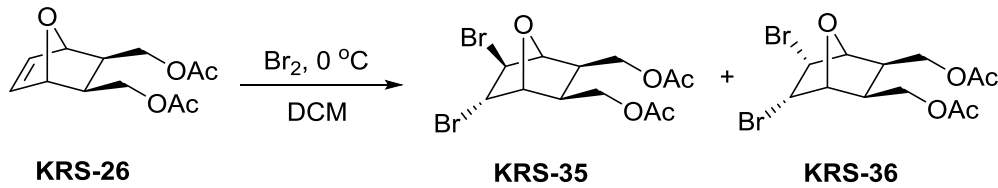


Şema 3.20. KRS-32, KRS-33 ve KRS-34 bileşiklerinin sentezi.

0 °C’de manyetik karıştırıcıda karışan derişik H₂SO₄ çözeltisine derişik HCl_(s) çözeltisi damlatılmasıyla üretilen HCl gazı, 15 mL MeOH içerisinde çözülmüş ve buz banyosunda karışır haldeki *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1, 2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-27**) (0.25 g, 0.78 mmol) bileşikten 5 dk boyunca geçirildi. Reaksiyon ortamındaki çözücü (MeOH) düşük basınç altında altında 25 °C’de uzaklaştırıldı ve ardından silika jel kolon kromatografisi kullanılarak MeOH ile süzme işlemi yapılarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 5*R*, 6*R*)-5-kloro-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diil dimetanol (**KRS-32**) (0.11 g, % 73) açık sarı viskoz ürün olarak elde edildi (Baran ve ark., 2003).

- **KRS-33** sentezi için: 0 °C’de MeOH (12 mL) içerisinde çözülmüş (1*R*,2*S*,3*R*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-29**) (0.20 g, 0.52 mmol) bileşiginden 5 dk boyunca HCl gazı geçirildi. Ardından, **KRS-32** sentezindeki reaksiyon aşamalarının aynısı uygulanarak açık kahverengi viskoz halinde ürün (0.096 g, % 61) sentezlendi.
- **KRS-34** sentezi için: 0 °C’de MeOH (15 mL) içerisinde çözülmüş *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (**KRS-30**) (0.25 g, 0.65 mmol) bileşiginden 3 dk boyunca HCl gazı geçirildi. Ardından, **KRS-32** sentezindeki reaksiyon aşamalarının aynısı uygulanarak açık kahverengi viskoz halinde ürün (0.13 g, % 67) elde edildi (Şema 3.20.).

3.3.21. *Rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-5, 6-dibrom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-35**) ve ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-5,6-dibrom-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-36**) bileşiklerinin sentezi

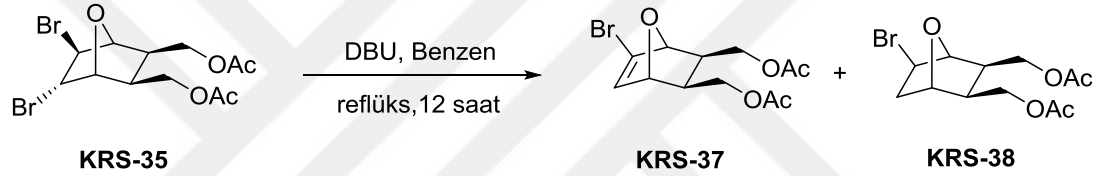


Şema 3.21. KRS-35 ve KRS-36 bileşiklerinin sentezi.

Diklorometan (100 mL) içinde çözülmüş brom (3.66 g, 22.89 mmol), 100 mL diklorometan içindeki ((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-26**) (5 g, 20.81 mmol) çözeltisine 0 °C’de 1 saat boyunca damla damla ilave edildi.

Daha sonra karışım, oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra çözücü, indirgenmiş basınç altında uzaklaştırıldı ve kalıntı, silika jel kolon kromatografisi kullanılarak hekzan/EtOAc: 4/1 çözücü sistemi ile fraksiyonlarına ayrıldı. Kolondan ilk fraksiyon olarak *rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-5, 6-dibrom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-35**) beyaz kristaller (4.52 g, % 54) halinde, ikinci fraksiyon olarak ((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-5,6-dibrom-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-36**) renksiz sıvı (3.11 g, % 37) halinde sentezlendi (Şema 3.21.) (Baran ve Balcı, 2009; Sevmezler ve ark., 2022).

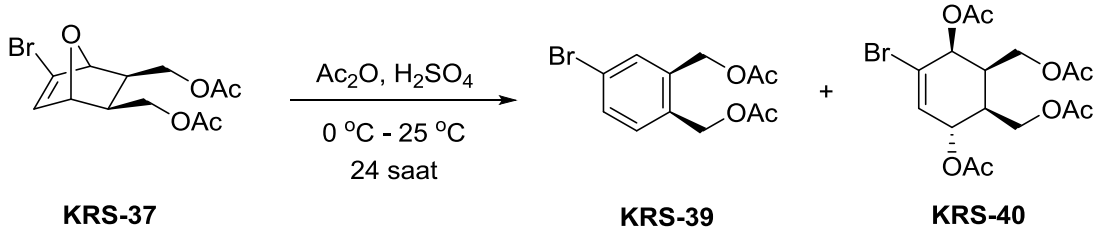
3.3.22. *Rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*)-5-brom-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil) bis (metilen) diasetat (KRS-37**) ve *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-brom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-38**) bileşiklerinin sentezi**



Şema 3.22. KRS-37 ve KRS-38 bileşiklerinin sentezi.

100 mL taze damıtılmış benzen içinde çözülmüş *rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-5, 6-dibrom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-35**) (5 g, 12.50 mmol) çözeltisine 50 mL benzen içinde çözülmüş 1,8 diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) (2.85 g, 18.75 mmol) solüsyonu oda sıcaklığında ilave edildi. Nihai karışım, 12 saat boyunca reflüks edildi ve reaksiyon, İTK ile kontrol edildikten sonra oda sıcaklığına gelene kadar soğutuldu. 150 mL su eklendi ve organik faz (benzen) doymuş sulu NaHCO₃ (3 × 100 mL) ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde buharlaştırıldı. Oluşan karışım, silika jel kolon kromatografisi kullanılarak hekzan/EtOAc: 5/1 çözücüsü ile saflaştırılarak fraksiyonlarına ayrıldı. İlk fraksiyon olarak *rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*)-5-brom-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil) bis (metilen) diasetat (**KRS-37**) renksiz kristaller (2.87 g, % 72) halinde, ikinci fraksiyon olarak *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-brom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (**KRS-38**) renksiz sıvı (0.36 g, % 9) halinde elde edildi (Şema 3.22.) (Sevmezler ve ark., 2022; Tümer ve ark., 2001).

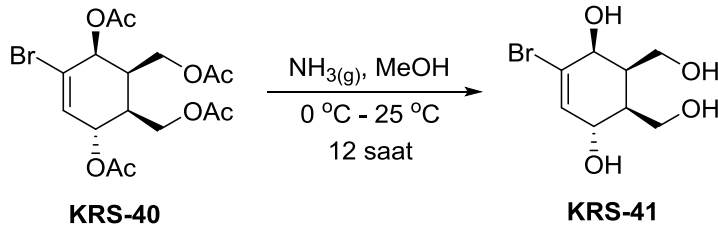
3.3.23. (4-brom-1, 2-fenilen) bis (metilen) diasetat (KRS-39) ve *rel*-(1*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil) – 2 – bromsiklohekz – 2 – en - 1, 4 - diil diasetat (KRS-40) bileşiklerinin sentezi



Şema 3.23. KRS-39 ve KRS-40 bileşiklerinin sentezi.

Asetik anhidrit (5 mL) içindeki *rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*)-5-brom-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil) bis (metilen) diasetat (**KRS-37**) (1 g, 3.13 mmol) çözeltisi 0 °C'de 15 dakika karıştırıldı. Karışıma 2-3 damla H₂SO₄ ilave edildi ve 0 °C 30 dakika daha karıştırıldı ve sonra oda sıcaklığında 6 saat reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, reaksiyon doymuş sodyum hidrojen karbonat (NaHCO₃) çözeltisi ile söndürüldü ve diklorometan (2 × 100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan kalıntı, kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc/hekzan: 1/5 ile fraksiyonlarına ayrıldı. İlk fraksiyonda (4-brom-1, 2-fenilen) bis (metilen) diasetat (**KRS-39**) (0.15 g, % 16) ikinci fraksiyonda ise *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil)–2–bromsiklohekz–2–en-1,4-diil diasetat (**KRS-40**) (0.65 g, % 49) açık kahverengi viskoz ürünler olarak elde edildi (Şema 3.23.) (Baran ve ark., 2003).

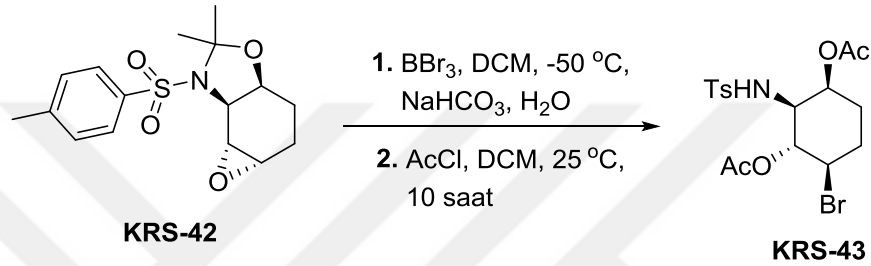
3.3.24. *Rel*-(1*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-2-bromo-5,6-bis(hidroksimetil)siklohekz-2-en-1,4-diol (KRS-41) sentezi



Şema 3.24. KRS-41 bileşiğinin sentezi.

Rel-(1*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil)-2-bromsiklohekz-2-en-1, 4-diil diasetat (**KRS-40**) (0.2 g, 0.47 mmol) mutlak metanol (15 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamından 0 °C'de 30 dakika boyunca NH_{3(g)} geçirildi. Ardından, asetat içeren bileşiklerin NH_{3(g)}/MeOH ile genel hidroliz yöntemindeki (**KRS-6** bileşiği sentezindeki) reaksiyon aşamaları uygulanarak *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-bromo-5,6-bis (hidroksimetil) siklohekz-2-en-1,4-diol (**KRS-41**) (92 mg, % 77) açık sarı viskoz ürün olarak elde edildi (Şema 3.24.).

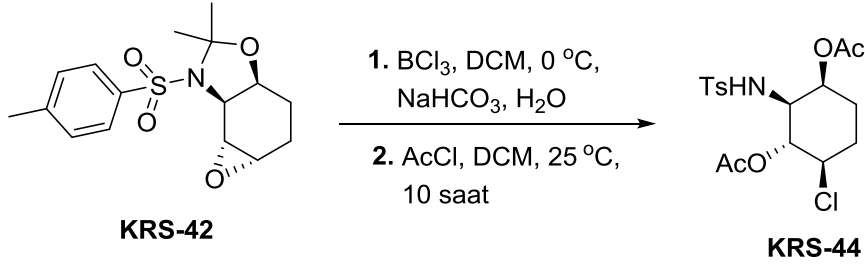
3.3.25. *Rel*-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-bromo-2-((4-metilfenil)sülfonamido)sikloheksan-1,3-diil diasetat (**KRS-43**) sentezi



Şema 3.25. KRS-43 bileşiğinin sentezi.

1,3-sikloheksadienin fotooksjenasyon reaksiyonu ile **KRS-42** sentezlendi (Kurbanoglu ve ark., 2010). Azot atmosferi altında, 15 mL CH₂Cl₂ içinde karıştırılan bir mono epoksit **KRS-42** çözeltisine (0.2 g, 0.62 mmol) damla damla 20 mL CH₂Cl₂ içinde bir BBr₃ (0.1 mL, 1.24 mmol) çözeltisi -50°C'de 10 dk boyunca üzerinde ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra karışım -50 °C'de 45 dakika ve ardından oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına NaHCO₃ ve H₂O (0.5 mL) solüsyonu (5 mL, doymuş) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Sulu faz ayrıca CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücünün buharlaştırılması, ham ürün karışımını (renksiz yağ) verdi. Ürün karışımının 20 mL CH₂Cl₂ içindeki bir çözeltisine asetil klorür (0.32 g, 4.1 mmol) ilave edildi. Nihai karışım, 10 saat karıştırıldı. Çözücünün ve fazla asetil klorürün indirgenmiş basınç (30 °C, 25 mm Hg) altında uzaklaştırılması, diasetat ham ürününü (**KRS-43**, renksiz yağ, kantitatif) verdi. Ardından, CH₂Cl₂/hekzan: 3/7 çözücü sistemi ile kristalize edilerek kahverengi katı olarak **KRS-43** (0.18 g, % 94) elde edildi (Şema 3.25.).

3.3.26. *Rel*-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-kloro-2-((4-metilfenil)sülfonamido)siklohezan-1, 3-diil diasetat (KRS-44) sentezi



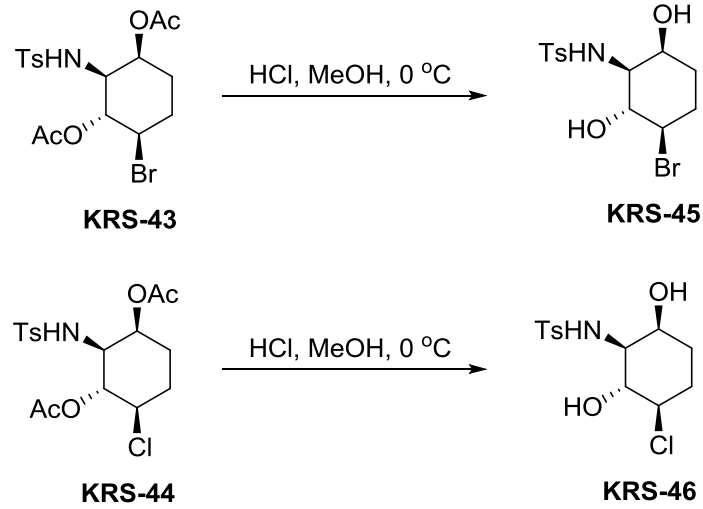
Şema 3.26. KRS-44 bileşiğinin sentezi.

Azot atmosferi altında, 15 mL CH₂Cl₂ içinde karıştırılan bir mono epoksit **KRS-42** çözeltisine (0.2 g, 0.62 mmol) 0 °C'de damla damla 0.1 mL (1.24 mmol) BCl₃ ilave edildi. Ekleme tamamlandıktan sonra karışım 0 °C'de 70 dakika karıştırıldı ve daha sonra reaksiyon karışımına NaHCO₃ ve H₂O (0.5 mL) solüsyonu (5 mL, doymuş) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Sulu faz ayrıca CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) ile özümlendi. Birleştirilen organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu. Çözücünün buharlaştırılması, ham ürün karışımını (renksiz yağ) verdi. Ürün karışımının 20 mL CH₂Cl₂ içindeki bir çözeltisine asetil klorür (0.32 g, 4.1 mmol) ilave edildi. Nihai karışım, 12 saat karıştırıldı. Çözücünün ve fazla asetil klorürün indirgenmiş basınç (30 °C, 25 mm Hg) altında uzaklaştırılması, diasetat ham ürününü (**KRS-44**, renksiz yağ, kantitatif) verdi. Ardından, CH₂Cl₂/hekzan: 4/6 çözücü sistemi ile kristalize edilerek beyaz katı olarak **KRS-44** (0.15 g, % 90) elde edildi (Şema 3.26.).

3.3.27. *N*-((1*S*, 2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-bromo-2, 6-dihidroksisikloheksil)-4-metilbenzen sülfonamid (KRS-45) ve *N*-((1*S*, 2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-kloro-2, 6-dihidroksisikloheksil)-4-metilbensülfonamid (KRS-46) bileşiklerinin sentezi

Asetatların HCl(g)/MeOH ile genel hidroliz yöntemindeki (**KRS-32** bileşiği için) reaksiyon aşamaları kullanıldı. Kısaca, 20 mL metanol içinde karıştırılan **KRS-43** (0.18 g, 0.40 mmol) solüsyonu 0 °C'ye soğutuldu. Verilen sıcaklıkta çözeltiden 15 dakika boyunca HCl gazı geçirildi. Reaksiyon balonu bir tıpa ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı.

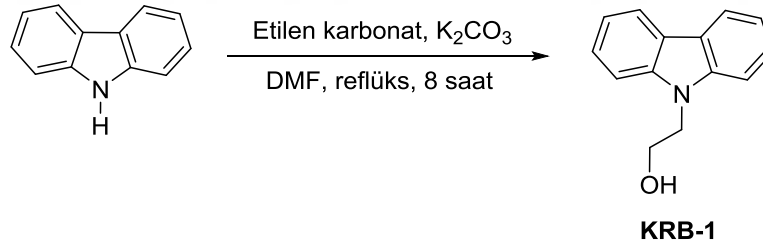
Çözücünün, metil asetatın ve HCl'in indirgenmiş basınç altında (30 °C, 25 mm Hg) çıkarılması ham ürün verecek şekilde MeOH/hekzan: 4/1 çözücü sistemi ile yeniden kristalize edilerek, beyaz katı halinde *N*-tosil bromo-dihidroonduramin **KRS-45** (0.14 g, % 96) elde edildi (Şema 3.27.).



Şema 3.27. KRS-45 ve KRS-46 bileşiklerinin sentezi.

- **KRS-46** sentezi için: 0 °C'de MeOH (20 mL) içerisinde çözülmüş **KRS-44** (0.15 g, 0.37 mmol) bileşiğinden 15 dk boyunca HCl gazı geçirildi. Ardından, **KRS-45** sentezindeki reaksiyon aşamalarının aynısı uygulanarak MeOH/hekzan: 8/2 çözücü sistemi ile yeniden kristalize edilerek, beyaz katı halinde *N*-tosil klorodihidrokonunduramin **KRS-46** (0.11 g, % 93) elde edildi.

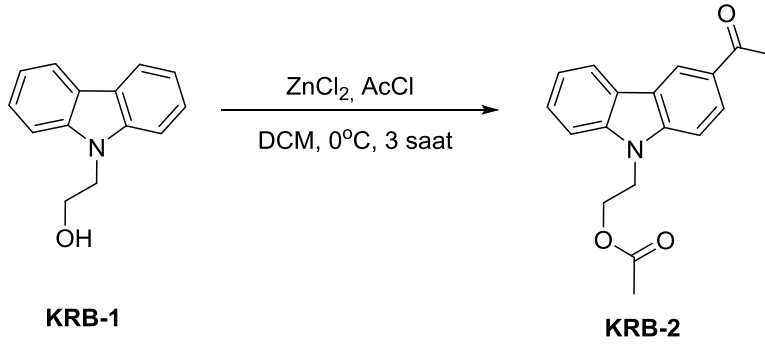
3.3.28. 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (**KRB-1**) sentezi



Şema 3.28. KRB-1 bileşiğinin sentezi.

Taze destillenmiş DMF (10 mL) içerisinde çözülmüş karbazole (1 g, 5.98 mmol) etilen karbonat (1.05 g, 11.96 mmol) ve K₂CO₃ (1.65 g, 11.96 mmol) eklendi ve karışım azot gazı (inert ortam) altında 8 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya (150 mL) damla damla ilave edilerek çöktürüldü, oluşan katı süzüldü ve bol su ile yıkandı. Katı ürün vakum altında kurutuldu ve ardından etanol ile kristallendirilerek beyaz katı ürün 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (**KRB-1**) % 81 (1.02 g) verim ile elde edildi (Şema 3.28.) (Farah ve Pietro, 2005).

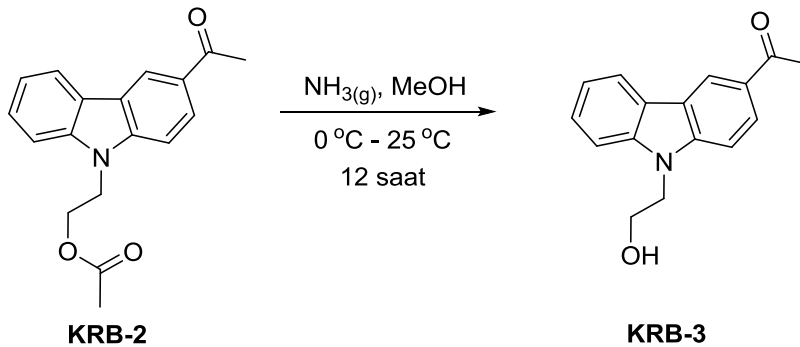
3.3.29. 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2) sentezi



Şema 3.29. KRB-2 bileşiğinin sentezi.

2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (**KRB-1**) (1 g, 4.73 mmol) DCM (50 mL) içerisinde çözülerek üzerine susuz ZnCl₂ (1.03 g, 7.57 mmol) ilave edildi ve karışım N₂ gazı atmosferinde 0 °C'de 30 dk karıştırıldı. Ardından, asetil klorür (AcCl) (0.84 mL, 11.83 mmol) enjektör yardımıyla enjekte edildi ve reaksiyon karışımı azot gazı altında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra % 37 HCl (6 mL) ve H₂O (4 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dk daha karıştırıldı. Karışım DCM (3 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup süzülükten sonra ortamdaki çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Elde edilen viskoz kalıntı DCM çözücüsü kullanılarak silika jel kolon kromatografisinde saflaştırıldı ve toplanan fraksiyonlar metanolde kristallendirilerek beyaz katı ürün 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (**KRB-2**) % 43 (0.6 g) verim ile sentezlendi (Şema 3.29.).

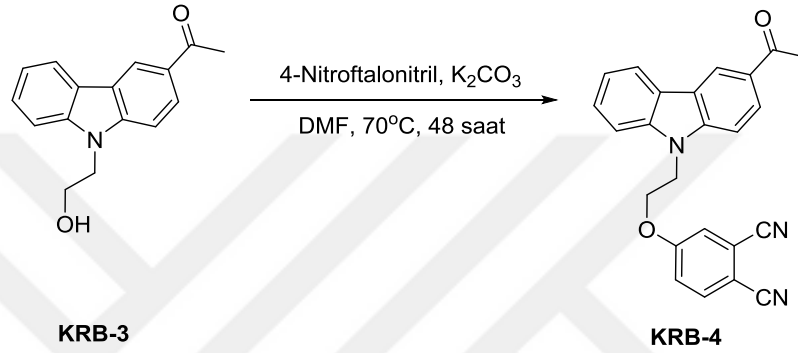
3.3.30. 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3) sentezi



Şema 3.30. KRB-3 bileşiğinin sentezi.

1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (**KRB-3**) bileşiğinin eldesi asetat içeren bileşiklerin $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ile genel hidroliz yöntemindeki (**KRS-6** bileşiği için) deneysel prosedür kullanılarak gerçekleştirildi. Kısaca, 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (**KRB-2**) (0.5 g, 1.69 mmol) mutlak MeOH (20 mL) içerisinde $\text{NH}_3(\text{g})$ ile hidroliz edildi. Ürün 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (**KRB-3**) etanolde kristallendirilerek renksiz kristal olarak % 91 (0.39 g) verim ile elde edildi (Şema 3.30.).

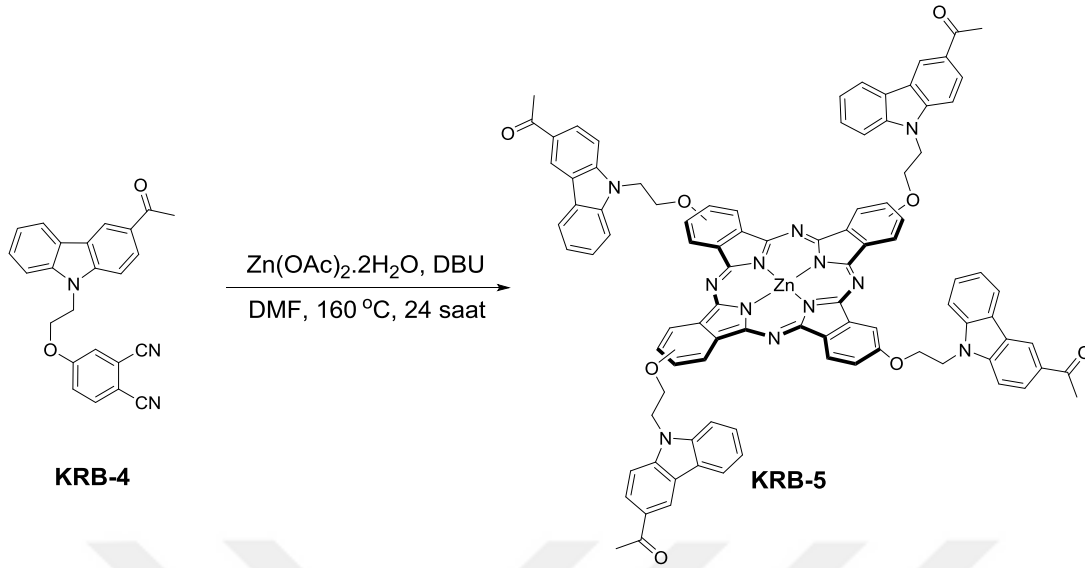
3.3.31. 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (**KRB-4**) sentezi



Şema 3.31. KRB-4 bileşiğinin sentezi.

Taze destillenmiş DMF içerisinde karışan 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (**KRB-3**) (0.5 g, 1.97 mmol) bileşiğin üzerine 4-nitroftalonitril (0.41 g, 2.37 mmol) ve K_2CO_3 (0.41 g, 2.96 mmol) N_2 gazı atmosferi altında ilave edildi. Reaksiyon 70°C 'de 48 saat boyunca ısıtıcıda ısıtıldı ve ardından reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edildi. Tamamlanan reaksiyon karışımı 200 mL'lik buzlu suya damla damla eklenerek çöktürme işlemi yapıldı. Çöken katı süzüldü, ortamdaki DMF çözücüsünü uzaklaştırmak için bol su ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu. Kahverengi katı madde DCM çözücüsü ile silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (**KRB-4**) açık sarı katı ürün olarak % 43 (0.32 g) verim ile sentezlendi (Şema 3.31.).

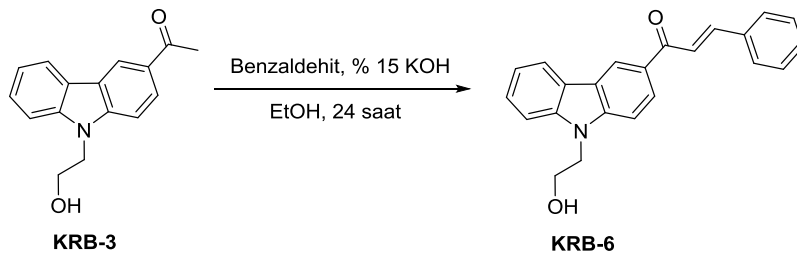
3.3.32. Asetil karbazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin (KRB-5) sentezi



Şema 3.32. Asetil karbazol temelli (KRB-5) çinko ftalosiyenin sentezi.

Taze destillenmiş DMF içerisinde karışan 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-yl)etoksi)ftalonitril (**KRB-4**) (0.1 g, 0.26 mmol) bileşiğinin üzerine azot gazı altında Zn(OAc)₂.2H₂O (0.07 g, 0.32 mmol) ve 1-2 damla 1,8-diazabisiklo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) eklendi. Karışım azot gazı altında 160 °C’de 24 saat reflüks edildikten sonra sıcaklık oda sıcaklığına getirildi. 50 mL’lik buzlu su içerisine damla damla ilave edilerek çöktürme işlemi gerçekleştirildi. Çöken katı süzgeç kağıdında süzüldü, ardından katı bol su, sıcak etanol ve metanol ile yıkanarak reaksiyona girmeyen organik metaryaller kaldırıldı. Vakum altında kurutulan katı kalıntı, silika jel kolon kromatografisi ile tetrahidrofuran (THF) kullanılarak saflaştırıldı ve asetil karbazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin (**KRB-5**) yeşil katı ürün olarak % 12 (0.05 g) verim ile sentezlendi (Şema 3.32.).

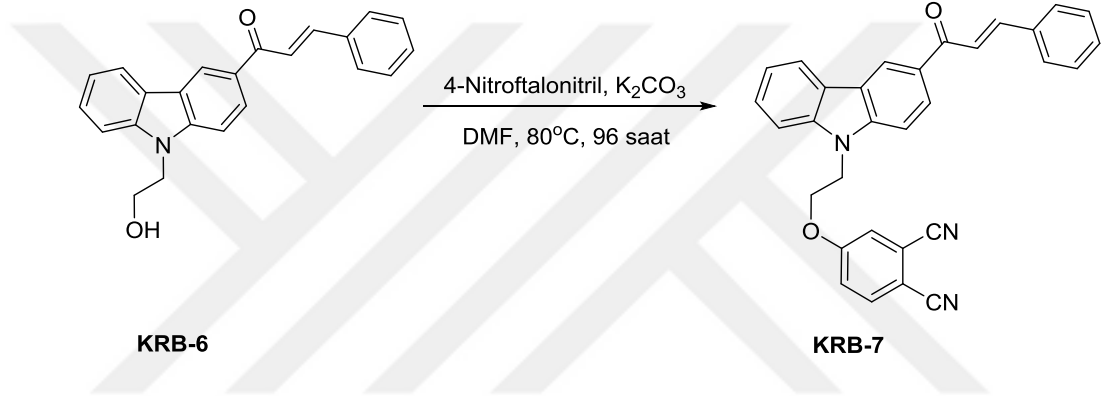
3.3.33. (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-6) sentezi



Şema 3.33. KRB-6 bileşiğinin sentezi.

1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (**KRB-3**) (1 g, 3.95 mmol) bileşiği etanolde çözüldü ve üzerine % 15 KOH (13 mL) damla damla eklendi. Karışım 30 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra etanolde çözülmüş benzaldehit (0.49 g, 4.06 mmol) damla damla ilave edildi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buzlu suya damla damla ilave edildi, çöken katı süzgeç kağıdı ile süzüldü ve vakum altında kurutuldu. Ardından, elde edilen katı diklorometan (DCM) kullanılarak silika jel kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Ürün (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (**KRB-6**) sarı katı olarak % 91 (1.05 g) verim ile sentezi gerçekleştirildi (Şema 3.33.).

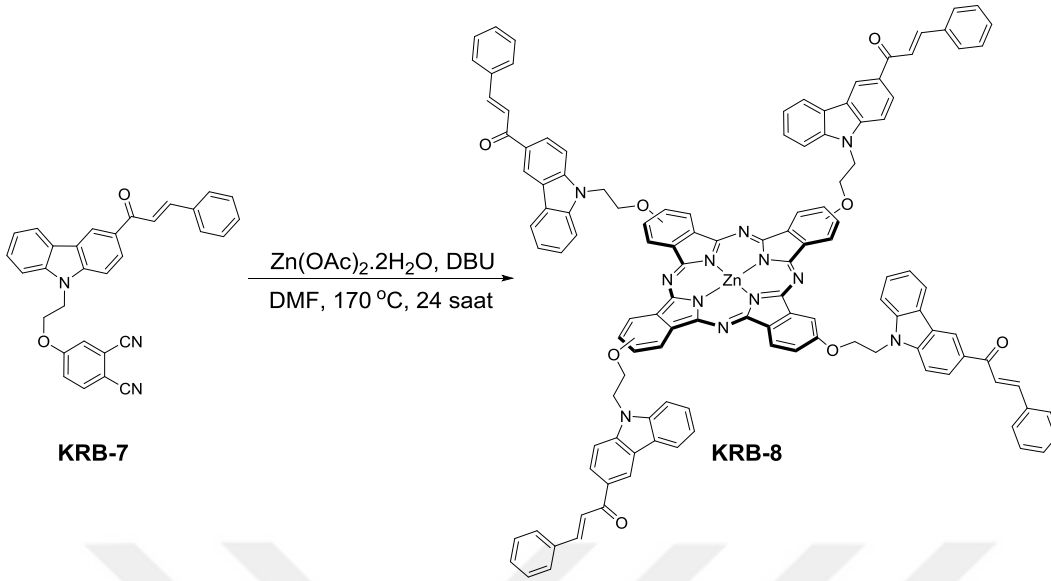
3.3.34. 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (**KRB-7**) sentezi



Şema 3.34. KRB-7 bileşiğinin sentezi.

(E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (**KRB-6**) (0.5 g, 1.46 mmol) ve 4-nitroftalonitril (0.5 g, 2.93 mmol) taze destillenmiş DMF (12 mL) içerisinde çözüldü. Karışıma susuz K₂CO₃ (0.3 g, 2.20 mmol) eklendi ve azot gazı altında 80 °C'de 96 saat ısıtıcıda ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile reaksiyon kontrol edildikten sonra tamamlanan reaksiyon yukarıdaki **KRB-4** için tanımlanan prosedüre göre saflaştırıldı. 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (**KRB-7**) açık kahverengi katı olarak % 55 (0.38 g) verim ile elde edildi (Şema 3.34.).

3.3.35. Sinamoil karbazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin (KRB-8) sentezi



Şema 3.35. Sinamoil karbazol temelli (KRB-8) çinko ftalosiyenin sentezi.

4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (**KRB-7**) (0.1 g, 0.21 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.06 g, 0.26 mmol) taze destillenmiş DMF içerisinde azot gazı altında karıştırılırken bir iki damla DBU ilave edildi. Reaksiyon azot gazı altında 170 °C’de 24 saat reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım yukarıda **KRB-5** için tanımlanan prosedüre göre saflaştırıldı ve kompleks sinamoil karbazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin (**KRB-8**) yeşil katı olarak % 14 (0.06 g) verim ile sentezlendi (Şema 3.35.).

3.4. Ftalosiyaninlerin Fotofiziksel/kimyasal İncelemeleri

3.4.1. UV-Vis absorpsiyon ve floresans ölçüm çalışmaları

UV-Vis absorpsiyon çalışması için KRB-5 ve KRB-8 kompleksleri 1.0×10^{-5} M konsantrasyona sahip olacak şekilde çeşitli çözücüler (DMF, DMSO, THF ve DCM) içinde stok çözeltileri hazırlandı. 1 mL’lik küvete hazırlanan stok çözeltiler sırasıyla eklenerek absorpsiyon ölçümleri alındı ve absorbans değerine göre en uygun çözücü (DMF) belirlendi. Ardından, agregasyon davranışlarının incelenmesi için her iki ftalosiyaninin DMF içinde 2×10^{-6} ile 1.2×10^{-5} M konsantrasyonlar arasında değişen çözeltileri hazırlandı. UV-Vis spektroskopi cihazı ile absorbans değerleri kaydedilerek ilgili grafikler çizildi.

Floresans çalışmasında da yine her iki ftalosiyanınin DMF (1.0×10^{-5} M) içinde stok çözeltileri hazırlandı. 3 mL'lik küvete hazırlanan çözeltiler ilave edilerek floresans cihazında uyarma dalga boyu (λ_{ex}) 676 nm ve yarık genişliği 10 nm/10 nm olarak ayarlandı, ardından ölçümler alındı. Ölçüm sonucunda floresans uyarma, emisyon ve absorbans değerlerine göre ilgili grafikler çizilerek ftalosiyanınlerin Stokes kayma değerleri belirlendi.

3.4.2. 1,4-Benzokinon kullanılarak floresans söndürme çalışması

Floresans söndürme çalışması için, DMF içinde 1.0×10^{-5} M konsantrasyona sahip KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin stok çözeltileri hazırlandı. 3 mL'lik küvete hazırlanan stok çözeltiden eklenerek üzerine artan konsantrasyonlarda 1,4-benzokinon (BQ) (kuençır veya söndürücü) çözeltisi ilave edildi. Floresans spektrometre ile uygun uyarma dalga boyu ve yarık genişliği ayarlandıktan sonra ftalosiyanınlerin (KRB-5 ve KRB-8) emisyon değişimleri ölçüldü ve kaydedildi. Floresans spektrumlarından elde edilen verilerden, I_0 ve I değerleri bulunarak 1,4-benzokinon konsantrasyonuna karşı Stern-Volmer kinetik grafikleri çizildi. Çizilen grafikler düz çizgiler halindeydi ve difüzyon kontrollü söndürme mekanizmalarını gösteren Stern-Volmer kinetiğine uygun olduğu belirlendi. Aşağıda verilen Stern-Volmer denklemi 3.1 ile K_{sv} değerleri hesaplandı.

$$I_0/I = 1 + K_{sv}[BQ] \quad (3.1)$$

Denklemdede;

- I_0 : Benzokinon kullanılmadığı andaki floresans şiddeti,
- I : Benzokinon kullanıldığı andaki floresans şiddeti,
- $[BQ]$: Söndürücü olarak kullanılan benzokinonun konsantrasyon değeri,
- K_{sv} : Stern–Volmer kinetik sabiti olarak ifade edilmektedir.

3.4.3. Singlet oksijen kuantum verim (Φ_{Δ}) çalışması

Singlet oksijen kuantum verim çalışması için, DMF içinde 1.0×10^{-5} M konsantrasyona sahip KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin stok çözeltileri hazırlandı. 1.0×10^{-3} M konsantrasyona sahip 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) (singlet oksijen sönmüleyicisi) çözeltisi ışığa duyarlılığı nedeniyle karanlık ortamda hazırlandı.

Karanlık ortamda muhafaza edildi. 8.15×10^{15} foton $s^{-1} cm^{-2}$ ışık şiddetindeki ışık kaynağı kullanılarak ftalosiyanınların 417 nm'deki absorpsiyon değerlerinin her 5 saniyede bir zamana bağlı olarak azalması UV-Vis spektrometre ile ölçüldü. Ölçüm sonucunda elde edilen veriler kullanılarak ftalosiyanınların singlet oksijen kuantum verimleri denklem 3.2'ye göre hesaplandı.

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{Std} \frac{R \cdot I_{abs}^{Std}}{R^{Std} \cdot I_{abs}} \quad (3.2)$$

Denklemden;

- Φ_{Δ} : Numuneye ait singlet oksijen kuantum verimi,
- Φ_{Δ}^{Std} : Standart çinko ftalosiyanine ait singlet oksijen kuantum verimi (Standartın DMF'deki değeri 0.56),
- R: Singlet oksijen sönmüleyicisinin (DPBF) ftalosiyanın kompleksleri içindeki değişen absorpsiyon değeri,
- R^{Std} : Singlet oksijen sönmüleyicisinin (DPBF) standart ftalosiyanın içindeki değişen absorpsiyon değeri,
- I_{abs} : Ftalosiyanın komplekslerinin ışık absorpsiyon oranı,
- I_{abs}^{Std} : Standart ftalosiyanın ışık absorpsiyon oranı olarak ifade edilmektedir.

3.4.4. Fotokararlılık çalışması

Fotodegradasyon kuantum verim (Φ_d) çalışması için, DMF içinde 1.0×10^{-5} M konsantrasyona sahip KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin stok çözeltileri hazırlandı. 3.26×10^{16} foton $s^{-1} cm^{-2}$ ışık şiddetine sahip ışık kaynağı kullanılarak ftalosiyanınların her 5 dakikada bir zamana bağlı olarak absorpsiyon spektrumundaki Q ve B bantlarında meydana gelen değişiklikler UV-Vis spektrometre ile ölçüldü ve kaydedildi. Ftalosiyanınların fotobozunma kuantum verimleri, ölçüm sonucunda elde edilen veriler kullanılarak denklem 3.3'e göre hesaplandı.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t} \quad (3.3)$$

Denklemdede;

- Φ_d : Numuneye ait fotodegradasyon kuantum verimi,
- C_0 : Işınlama öncesi numunenin konsantrasyonu,
- C_t : Işınlama sonrası numunenin konsantrasyonu,
- V : Reaksiyon esnasında kullanılan hacim,
- N_A : Avagadro sayısı,
- t : Işınlama süresi,
- S : Reaksiyon esnasında kullanılan küvetin alanı,
- I_{abs} : Işık gücünün ve numunelerin absorpsiyonlarının örtüşme integrali olarak ifade edilmektedir.

3.4.5. Elektrokimyasal çalışma

Çinko ftalosiyanınların (KRB-5 ve KRB-8) döngüsel voltamogram (CV) çalışmaları, aşağıdaki elektrot sistemi kullanılarak Gamry Interphase 1000 potansiyostatta kaydedildi. Çalışma elektrotu olarak camsı karbon, referans elektrot olarak Pt disk ve karşı elektrot olarak Pt tel kullanıldı. Çalışmadaki ölçümler için destekleyici elektrot olarak tetrabutylamonyum heksaflorofosfat (TBAPF₆) kullanıldı. Sonuçları kalibre etmek için harici bir standart olarak Fc/Fc⁺ (Ferrosen) redoks çifti kullanıldı. 1 mM'lık ftalosiyanın çözeltileri hazırlandı ve 50 ile 150 mV/s tarama hızlarında döngüsel voltamogramları ölçüldü.

3.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.5.1. α -Glukosidaz enzim inhibisyon çalışması

Sentez bileşiklerin inhibitör aktiviteleri Shimadzu UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirildi. İnhibitör analogları (sentez bileşikleri), 50 mM (pH: 6.8) potasyum fosfat tamponu ve α -glukosidaz (*Saccharomyces cerevisiae*; E.C3.2.1.20) (0.1 U/mL, 20 μ L) çözeltisi, 37 °C'de 3 dakika süreyle 200 rpm'de inkübe edildi. Daha sonra reaksiyona 1 mM 4-*p*NPG (*p*-nitrofenil α -D-glukopiranozit) substrat eklendi ve 37 °C'de 1 dakika daha inkübe edildi. Son olarak, reaksiyon 0.2 M Na₂CO₃ (80 μ L) ile durduruldu. Absorbans değerleri UV-Vis spektrofotometrede 405 nm'de ölçülerek kaydedildi. Sentez bileşikleri ve akarboz (standart olarak) için her ölçüm üç kez tekrarlanarak incelendi. α -Glukosidaz inhibisyon yüzdesi aşağıdaki denklem 3.4'e göre hesaplandı ve IC₅₀ değerleri ilgili grafikler çizilerek bulundu.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(A_{\text{std}} - A_{\text{numune}})}{A_{\text{std}}} \times 100 \quad (3.4)$$

Denklemdede;

- A_{std} : Standart olarak kullanılan akarbozun absorbands değeri,
- A_{numune} : İnhibitörlerin (sentez bileşiklerinin) absorbands değeri olarak ifade edilmektedir.

3.5.2. α -Amilaz enzim inhibisyon çalışması

α -Amilaz solüsyonu (1 U/mL; 200 μ L), sodyum fosfat tamponu (20 mM, pH: 6.9), NaCl (0.006 M) ve inhibitör (0.2–1.6 mg/mL) 10 dakika 25 °C'de inkübe edildi. Ardından, nişasta solüsyonu (% 0.25 sodyum fosfat tamponunda (20 mM, pH: 6.9); 400 μ L) ilave edildi ve reaksiyon karışımı tekrar 25 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Reaksiyon karışımına NaOH (0.4 M) içinde DNS (3,5-dinitrosalisilik asit; % 1) renk reaktifi ilave edilerek kaynar su banyosunda 5 dakika kaynatıldı. Karışımın sıcaklığı oda sıcaklığına gelen kadar bekletildi, distile su (900 μ L) ile seyreltildi ve 540 nm'de UV-Vis spektrofotometrede ölçüldü. (IC_{50})'nin % 50'sini temizlemek için gereken bileşik konsantrasyonu, α -glukosidaz için kullanılan denklem 3.4'e göre hesaplandı.

3.5.3. α -Glukosidaz ve α -amilaz enzimatik kinetik çalışmaları

Enzim kinetik çalışması, hem α -glukosidaz hem de α -amilaz için yukarıda ayrıntılı olarak açıklanan inhibisyon deneylerine dayalı olarak araştırıldı. İnhibisyon kinetiği incelenen her bir bileşik için, üç farklı konsantrasyon belirlendi ve değişen substrat konsantrasyonlarına (α -glukosidaz için pNPG ve α -amilaz için nişasta) karşı UV-Vis spektrofotometrede absorbands değerleri kaydedildi. Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf grafikleri, Sigma–Plot enzim kinetik yazılımı (sürüm 14.0) kullanılarak çizildi. α -Glukosidaz ve α -amilaz inhibitörlerinin K_i ve R^2 değerleri grafik uydurma analizi ile belirlendi (Saleem ve ark., 2021).

3.5.4. Karbonik anhidraz (hCA) I ve II izoenzimleri için inhibisyon çalışması

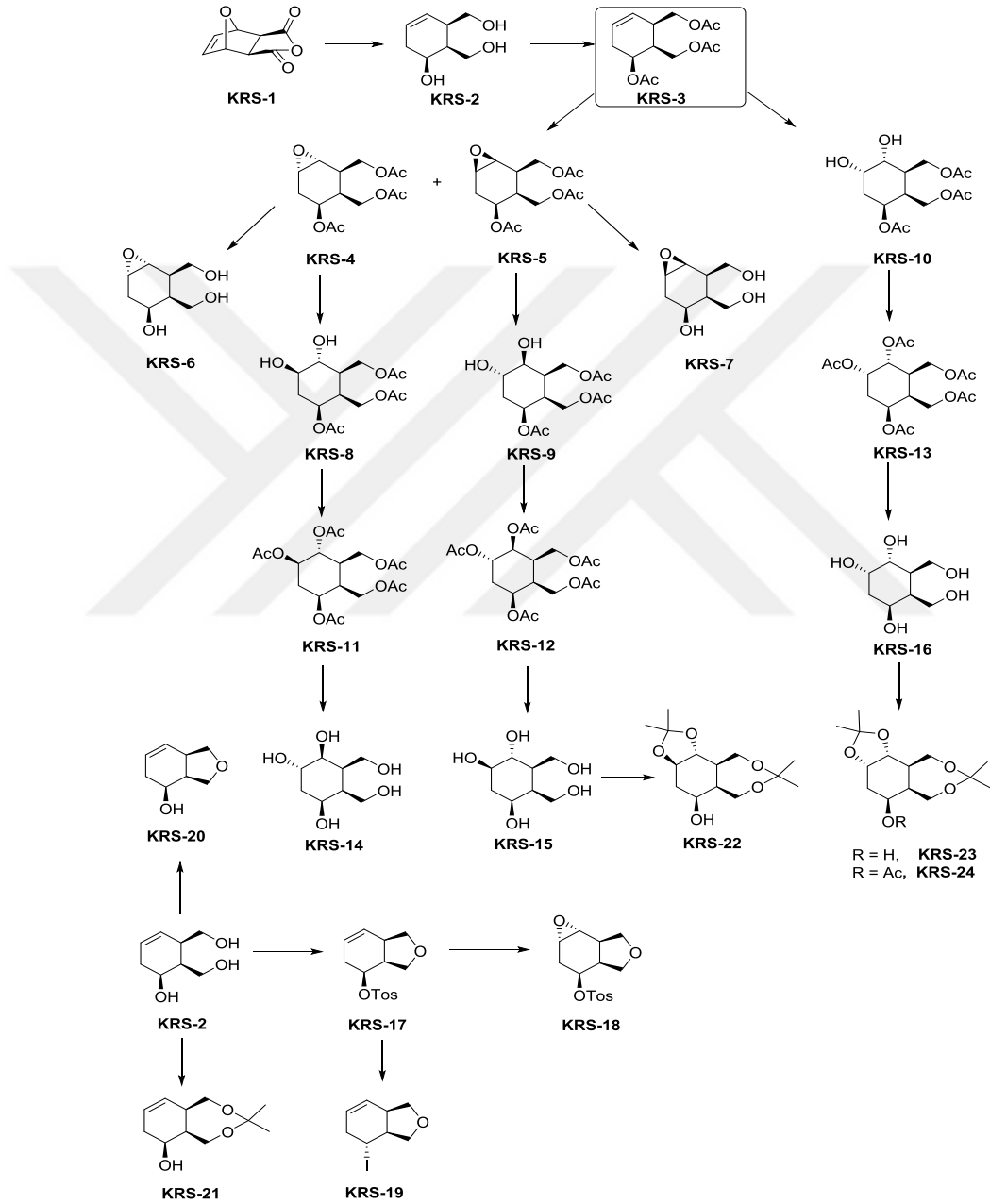
Yeni sentezlenen N- süstitüe karbazol çinko ftalosiyeninlerin (KRB-5 ve KRB-8) ve ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) hCA-I ve II izoenzimleri üzerindeki inhibitör etkileri, standart inhibitöre asetazolamid (AZA) karşı belirlendi. hCA-I ve II izoenzimleri izole edildi ve insan eritrositlerinden sefaroze-4B-L-tirozin sülfanilamid

afinite kolonu kullanılarak 280 nm'de saflaştırıldı, ardından SDS-PAGE kullanılarak kontrol edildi (Laemmli, 1970). Saflaştırılmış protein miktarı standart sığır serum albüminine göre ölçüldü (Bradford, 1976). Esteraz aktivite ölçümleri Verpoorte ve ark. (1967) tarafından yapılan çalışmadaki yöntemle yapıldı. Bu yöntem, hCA izoformlarının *p*-nitrofenil asetat, *p*-nitrofenol ve asetik aside hidrolizine dayanmaktadır ve substrat olarak *p*-nitrofenil asetat kullanıldı. Esteraz aktivite ölçüm yönteminde *p*-nitrofenil asetatın *p*-nitrofenol oluşumu spektrofotometrik olarak, 348 nm'de 25 °C'de 3 dakika absorbans artışı ile izlendi. İzoenzimlerin saflaştırılmasından sonra gece boyunca 0.05 M Tris-SO₄ (pH: 7.4) tamponuna karşı diyalize tabi tutuldu ve inhibisyon çalışmalarında kullanılmak üzere -80 °C'de 1 mL'lik preparatlar halinde saklandı. Yeni sentezlenen N-süstitüe karbazol çinko ftalosiyanimlerin (KRB-5 ve KRB-8) ve ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) inhibisyon etkileri, küçük modifikasyonlarla IC₅₀ değeri ile belirlendi (Karakılıç ve ark., 2022). Her kompleksin ve ligandlarının IC₅₀ değerini belirlemek için, en az beş farklı konsantrasyon kullanılarak hCA-I ve II aktivite ölçümleri yapıldı. hCA-I ve II'nin kontrol aktivitesinin % 100 olduğu varsayıldı. Ölçümlerin sonuçları ile her molekül için inhibitör konsantrasyonuna karşı aktivite yüzdesinin grafikleri çizildi. Bu grafiklerden enzim aktivitesini yarı yarıya azaltan her molekülün IC₅₀ değerleri belirlendi.

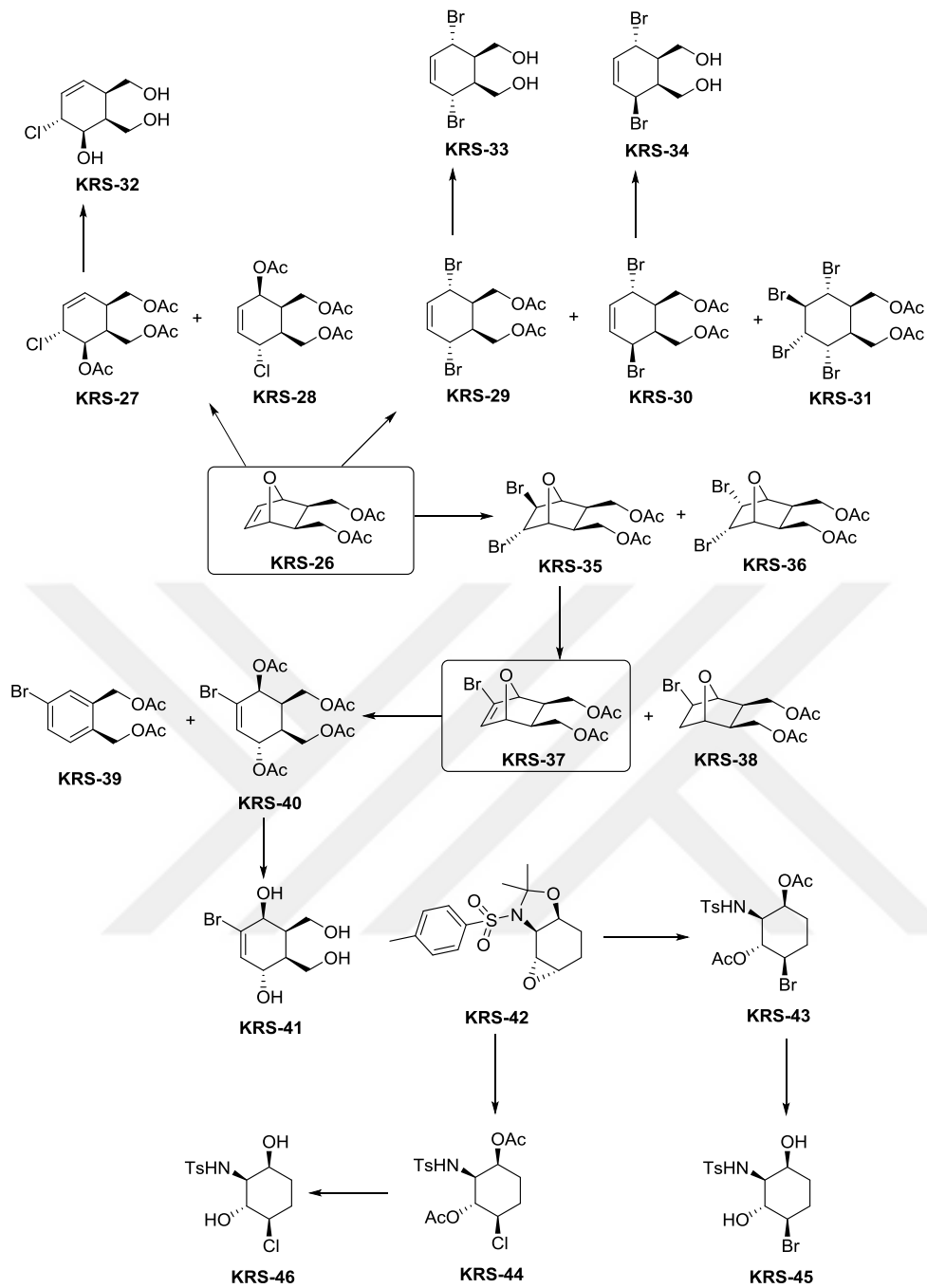


4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Birinci Kısımdaki Sentez Bileşikleri

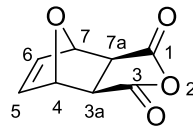


Şema 4.1. Yeni inositol yapıları karbaşeker ve diğer hedef bileşiklerin sentez aşamaları.



Şema 4.2. Yeni halokonduritol ve aminosiklitol bileşiklerin sentez aşamaları.

4.1.1. KRS-1 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-1

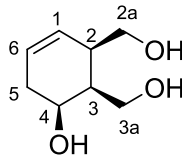
Şekil 4.1. KRS-1 bileşiğinin yapısı.

Tez çalışmasında ilk olarak, başlangıç materyali olan *rel*-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoksiizobenzofuran-1,3-dion (KRS-1) furan ve maleik anhidrit siklo katılma (Diels-Alder katılma) reaksiyonu ile kantitatif olarak % 97 verimle beyaz katı ürün olarak elde edildi (Şekil 4.1.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.1.–Şekil A.3.) kısmında verilmektedir.

E.N: 121–123 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 6.58 (t, 2H, *J* = 0.9), 5.46 (t, 2H, *J* = 0.9), 3.19 (s, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 48.9, 82.4, 137.2, 170.2; **IR (KBr, cm⁻¹):** 1858, 1786, 1312, 1280, 1234, 1212, 1087, 953, 904, 878, 731, 637; **Elemental analiz** C₁₅H₁₃NO₂S Hesaplanan (%): C, 66.40; H, 4.83; N, 5.16. Bulunan (%): C, 66.51; H, 4.87; N, 5.22.

KRS-1 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda H₆ ya ait alken pikinin 6.58 ppm'de, H₇ ye ait pikin 5.46 ppm'de, H_{7a} ait pikin 3.19 ppm'de rezonans olduğu ve yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda bileşikte 8 karbon atomu olmasına rağmen 4 farklı karbon pikinin olması karbon atomlarının yarısının birbirleriyle örtüştüğünü ve dolayısıyla yapının simetrik olduğunu göstermektedir. C₁ karbonuna ait pikin 170.2 ppm'de, C₆ alken karbonuna ait pikin 137.2 ppm'de, C₇ karbonuna ait pikin 82.4 ppm'de, C_{7a} karbonuna ait pikin 48.9 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. IR spektrumu ele alındığında, C=O grubu 1786 cm⁻¹'de karakteristik germe titreşimi dikkat çekmektedir.

4.1.2. KRS-2 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-2

Şekil 4.2. KRS-2 bileşiğinin yapısı.

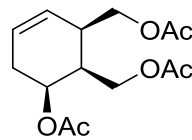
Kuru THF ve LiAlH₄ kullanılarak KRS-1 bileşiğinin oda sıcaklığında hidrolizi sonucunda karbonil gruplarının indirgenmesi ve okzo köprüsünün açılması ile *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-2) bileşiği açık sarı viskoz ürün halinde (% 62) eldesi gerçekleştirildi (Şekil 4.2.).

Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.4.-Şekil A.6.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 5.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.07 (dd, $J = 31.0, 12.6$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O)** δ (ppm): 126.82, 125.80, 65.65, 61.16, 59.60, 42.00, 38.59, 31.95; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3274, 2886, 1660, 1542, 1423, 1340, 1207, 1022, 898, 763, 681; **Elemental analiz** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ Hesaplanan (%): C, 60.74; H, 8.92; Bulunan (%): C, 60.6; H, 8.77.

KRS-2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda H_1 ait alken pikinin 5.55-5.42 ppm'de, H_4 ait proton pikinin 3.88 ppm'de, H_{2a} ve H_{3a} ait metilen proton piklerin 3.53-3.43 ppm'de, H_5 e ait pikin 2.40 ppm'de, H_2 ve H_3 protonlarına ait piklerin ise 2.07-1.87 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen 8 karbon pikinin yapıyla uyumlu olduğu ayrıca, C_1 ve C_6 karbonuna ait alken pikinin 126.82-125.80 ppm'de, C_4 karbonuna ait pikin 65.65 ppm'de ve C_{2a} - C_{3a} metilenik karbonlara ait piklerin 61.16-59.60 ppm'de rezonans olması ile de yapı aydınlatılmaktadır. Bileşiğinin IR spektrumunda bulunan O-H grubunun tepe noktalarının geniş bant olarak 3274 cm^{-1} civarında germe titreşimi ile gözlenmesi bileşiğin oluşumunu doğrular niteliktedir.

4.1.3. KRS-3 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-3

Şekil 4.3. KRS-3 bileşiğinin yapısı.

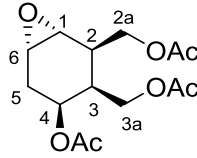
KRS-2 bileşiğinin piridin ve asetik anhidrit (Ac_2O) ile asetilasyonu sonucunda % 86 verim ile kahverengi viskoz ürün olarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 6*S*)-6-asetoksisiklohez-3-en-1, 2-diilbis(metilen)diasetat (KRS-3) bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.3.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.7.-Şekil A.9.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.64 – 5.49 (m, 1H), 5.46 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.98 (ddd, $J = 7.1, 5.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 16.8, 11.1, 6.5$ Hz, 2H), 3.92 (ddd, $J = 10.9, 7.6, 5.9$ Hz, 2H), 2.66 (dtq, $J = 7.6, 5.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 8.3, 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.05 – 1.78 (m, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.88, 170.84, 170.43, 125.88, 125.59, 69.38, 65.18, 61.42, 37.58, 37.11, 29.12, 21.33, 20.99; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2963, 1733, 1433, 1366, 1223, 1031, 904, 848, 698, 605; **Elemental analiz** C₁₄H₂₀O₆ Hesaplanan (%): C, 59.15; H, 7.09; Bulunan (%): C, 59.38; H, 7.3.

KRS-3 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda, KRS-2 bileşiğindeki –OH gruplarının asetatlanması ile oluşan –OAc grubunun spesifik metil (-CH₃) piklerine ait proton sinyallerin 3 singlet olarak 2 ppm civarında görülmesi yapının doğruluğunu ispatlamaktadır. ¹³C NMR spektrumunda ise KRS-2 bileşiğinden farklı olarak yapıda bulunan asetatların karbonil grubuna ait 170 ppm civarında 3 tane sinyal ve metil gruplarına ait karbonların ise 20 ppm civarında 3 sinyal vermesi yapıyı doğrulamaktadır. FT-IR spektrumunda, beklenildiği gibi spesifik C=O piki 1733 cm⁻¹'de keskin pik olarak gözlenmektedir.

4.1.4. KRS-4 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-4

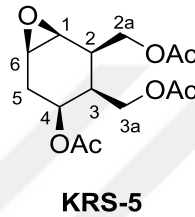
Şekil 4.4. KRS-4 bileşiğinin yapısı.

Meta-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) reaktifi ile 0 °C'de KRS-3 bileşiğinin epoksidasyonu sonucunda % 67 verim ile açık sarı viskoz ürün olan *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,6*S*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo[4.1.0]heptan-2,3-diilbis(metilen)diasetat (KRS-4) birinci izomer olarak silika jel kolon kromatografisi yöntemi ile ayrıldı (Şekil 4.4.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.10.-Şekil A.14.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.80 (dt, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 3.88 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J = 9.1, 5.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 4.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.08 – 1.87 (m, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.86, 170.80, 170.12, 66.74, 63.22, 62.07, 53.55, 50.53, 35.53, 34.61, 28.86, 21.36, 21.02, 20.95; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2967, 1733, 1433, 1366, 1219, 1030, 986, 823, 779, 605, 524; **Elemental analiz** C₁₄H₂₀O₇ Hesaplanan (%): C, 55.99; H, 6.71; Bulunan (%): C, 56.22; H, 6.57.

Bu bileşiğin yapı aydınlatması KRS-5 bileşiği ile birlikte ele alındı.

4.1.5. KRS-5 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.5. KRS-5 bileşiğinin yapısı.

Meta-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) reaktifi ile 0 °C’de KRS-3 bileşiğinin epoksidasyonu sonucunda % 12 verim ile açık sarı viskoz ürün olan *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-asetoksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2,3-diil bis (metilen) diasetat (KRS-5) ikinci izomer olarak silika jel kolon kromatografisi yöntemi ile elde edildi (Şekil 4.5.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.15.-Şekil A.19.) kısmında verilmektedir.

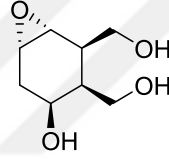
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 4.62 (ddt, $J = 8.7, 6.4, 3.3$ Hz, 1H), 4.39 – 4.12 (m, 2H), 2.75 – 2.58 (m, 1H), 2.51 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.98 (dt, $J = 9.8, 3.1$ Hz, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 9H); **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ (ppm): 169.79, 169.74, 169.54, 68.70, 63.66, 61.48, 52.10, 49.76, 37.19, 35.96, 26.59, 20.52, 20.35, 20.29; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2966, 1732, 1435, 1367, 1222, 1032, 904, 804, 606; **Elemental analiz** C₁₄H₂₀O₇ Hesaplanan (%): C, 55.99; H, 6.71; Bulunan (%): C, 55.82; H, 6.82.

Epoksitleme ile elde edilen iki ürün KRS-4 ve KRS-5 bileşiklerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde KRS-3 bileşiğindeki çift bağa ait piklerin (5.64–5.49 ppm) geldiği görülmektedir.

Benzer şekilde ^{13}C NMR spektrumlarındaki çift bağa ait karbon sinyallerinin (125.88-125.59 ppm) yok olması epoksit bileşiklerinin (KRS-4 ve KRS-5) gerçekleştiğini göstermektedir. Epoksitlerin COSY spektrumlarına bakıldığında KRS-4 bileşiğinin 3.22 – 3.01 ppm’de sinyal veren epoksit halkasına ait protonlarına komşu olan H_1 ve H_6 protonları tespit edildi. KRS-5 bileşiğinin COSY spektrumunda ise epoksit halkasına ait H_1 protonuna komşu H_2 ve H_6 protonlarının etkileşime girdiği gözlenirken epoksit halkasına ait diğer H_6 protonun ise H_1 ve H_5 protonları ile etkileştiği görülmektedir. Böylece, KRS-4 yapısındaki trans ve KRS-5 yapısındaki cis etkileşimler belirlendi. Proton piklerinin sinyalleri ile bağlı oldukları karbonların kimyasal kayma değerleri bileşiklerin HETCOR spektrumları ile belirlendi.

Asetat içeren bu yapıların IR spektrumlarında spesifik pik olan $\text{C}=\text{O}$ piki 1700 cm^{-1} civarında keskin pik olarak, $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ gerilmeleri ise $1000-1230\text{ cm}^{-1}$ civarında germe titreşimi gözlenmektedir.

4.1.6. KRS-6 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-6

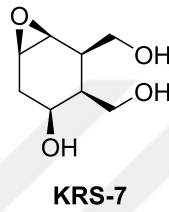
Şekil 4.6. KRS-6 bileşiğinin yapısı.

KRS-4 bileşiğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ile hidroliz edilmesiyle *rel*-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-4-hidroksi-7-okzabisiklolo [4.1.0] heptan-2, 3-diildimetanol (KRS-6) bileşiği kahverengi viskoz halinde % 84 verim ile sentezlendi (Şekil 4.6.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.20.-Şekil A.22.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 4.01 – 3.76 (m, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.58 – 1.39 (m, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O)** δ (ppm): 77.81, 68.18, 68.03, 64.92, 60.44, 43.26, 34.02; **IR (KBr, cm^{-1})**: 3243, 2955, 2939, 2927, 2906, 2885, 1658, 1445, 1315, 1125, 1068, 1017, 996, 891; **Elemental analiz** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ Hesaplanan (%): C, 55.16; H, 8.10; Bulunan (%): C, 55.31; H, 7.99.

KRS-6 bileşiğinin hem ^1H NMR hemde ^{13}C NMR spektrumlarına göre çarpıcı (spesifik) pik, bileşik KRS-4'deki metil pikinin (^1H NMR için 2.16, 2.08 ve 1.87 ppm ve ^{13}C NMR için 21.36, 21.02 ve 20.95 ppm) kaybolmasıdır. En çarpıcı ikinci pik ise, KRS-4 bileşiğinin ^{13}C NMR (170.86, 170.80 ve 170.12 ppm) spektrumundaki karbonil grubunun, KRS-6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda yok olmasıdır. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumundaki 8 karbon rezonans sinyali yapıyı desteklemektedir. Bileşik KRS-6'nın FT-IR spektrumu ele alındığında, 3243 cm^{-1} 'de (geniş pik) O-H gruplarına ait karakteristik germe titreşimleri ile de yapı karakterizasyonu sağlanmaktadır.

4.1.7. KRS-7 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.7. KRS-7 bileşiğinin yapısı.

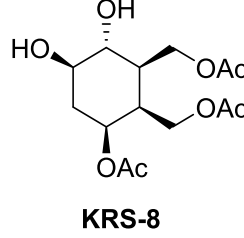
KRS-5 bileşiğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ile hidroliz edilmesiyle *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*R*)-4-hidroksi-7-okzabisiklo [4.1.0] heptan-2, 3-diil dimetanol (KRS-7) bileşiği kahverengi viskoz olarak % 91 verim ile elde edildi (Şekil 4.7.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.23.-Şekil A.25.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 4.02 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.45 (m, 1H), 2.09 (d, $J = 36.6$ Hz, 1H), 1.59 – 1.22 (m, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O)** δ (ppm): 72.99, 65.12, 64.22, 60.56, 56.67, 43.71, 41.92, 41.68; **IR (KBr, cm^{-1})**: 3270, 2929, 2893, 1631, 1556, 1411, 1377, 1212, 1087, 1023, 914; **Elemental analiz** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ Hesaplanan (%): C, 55.16; H, 8.10; Bulunan (%): C, 54.94; H, 8.23.

KRS-7 bileşiğinin yapı aydınlatması, KRS-6 bileşiğindeki yapı aydınlatması ile benzerdir. ^1H NMR spektrumunda asetat grubuna ait metil protonlarının (1.98, 1.70 ve 1.56 ppm) ve ^{13}C NMR spektrumunda da asetat grubuna ait karbonil (169.79, 169.74 ve 169.54 ppm) ve metil karbonlarının (20.52, 20.35 ve 20.29 ppm) yok olması yapının doğruluğunu ispatlamaktadır. Beklenildiği gibi, bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 8 karbon rezonans sinyali görülmektedir.

Bileşik KRS-7'nin IR spektrumu incelendiğinde, 3270 cm⁻¹'de spesifik pik olan O-H gruplarına ait karakteristik germe titreşimi gözlenmektedir.

4.1.8. KRS-8 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



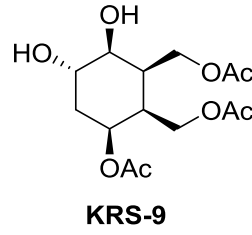
Şekil 4.8. KRS-8 bileşiğinin yapısı.

KRS-4 bileşiğine H₂O ve H₂SO₄ varlığında epoksit halka açma yöntemi uygulanarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 6*S*)-6-asetoksi-3,4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis (metilen) diasetat (KRS-8) bileşiği % 89 verim ile açık sarı viskoz halinde eldesi gerçekleştirildi (Şekil 4.8.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.26.-Şekil A.28.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.83 – 3.56 (m, 1H), 3.40 – 3.18 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 5H), 1.55 (dd, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.36 (q, *J* = 11.8 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, D₂O)** δ (ppm): 181.63, 72.56, 72.21, 68.97, 60.87, 56.87, 43.48, 43.14, 36.12, 23.37; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3272, 2898, 1649, 1536, 1407, 1343, 1257, 1050, 1019, 924, 620; **Elemental analiz** C₁₄H₂₂O₈ Hesaplanan (%): C, 52.83; H, 6.97; Bulunan (%): C, 52.68; H, 6.86.

KRS-8 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde 1.72 ppm'de asetat grubunun metil protonlarına ait uzun singlet pik ve –OH gruplarının bağlı olduğu karbona ait protonların ise 3.40-3.18 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda toplamda 10 karbon sinyali olması, –OAc grubuna ait karbonil karbonunun (181.63 ppm) ve metil karbonunun (23.37 ppm) olması yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. IR spektrumunda ise, karakteristik C=O (1649 cm⁻¹) ve O-H (3272 cm⁻¹) absorpsiyon bantlarının varlığı bu bileşiğin yapısının aydınlatılmasında en belirleyici pikler olmuştur.

4.1.9. KRS-9 bileşğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



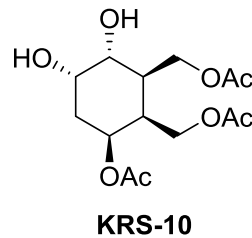
Şekil 4.9. KRS-9 bileşğinin yapısı.

KRS-5 bileşğine H₂O ve H₂SO₄ varlığında epoksit halka açma yöntemi uygulanarak *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksisikloheksan-1, 2-diil bis(metilen) diasetat (KRS-9) bileşği % 77 verim ile açık sarı viskoz halinde eldesi gerçekleştirildi (Şekil 4.9.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.29.-Şekil A.31.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.98 – 3.44 (m, 7H), 2.14 (s, 1H), 2.04 – 1.85 (m, 3H), 1.89 – 1.60 (m, 9H), 1.55 – 1.34 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, D₂O)** δ (ppm): 181.62, 72.59, 72.29, 67.92, 65.95, 56.94, 43.53, 43.21, 41.79, 23.51; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3325, 1642, 1552, 1411, 1349, 1230, 1102, 1017; **Elemental analiz** C₁₄H₂₂O₈ Hesaplanan (%): C, 52.83; H, 6.97; Bulunan (%): C, 52.99; H, 7.15.

KRS-9 bileşğinin yapısı, ¹H NMR spektrumunda spesifik pik olan asetat (-OAc) grubuna ait metil protonlarının (1.89-1.60 ppm) gözlenmesi, ¹³C NMR spektrumunda ise asetat grubuna ait karbonil (181.62 ppm) ve metil (23.51 ppm) karbon piklerinin gözlenmesi ile karakterize edildi. FT-IR spektrumu incelendiğinde, C=O 1642 cm⁻¹ ve O-H 3325 cm⁻¹'de karakteristik germe titreşimleri de bileşğın oluşumu doğrulanmaktadır.

4.1.10. KRS-10 bileşğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



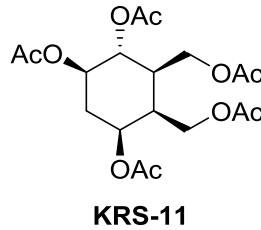
Şekil 4.10. KRS-10 bileşğinin yapısı.

KRS-3 bileşiğinin, n-metil morfolin-n-oksit (NMO) ve OsO₄ reaktifleri ile aseton varlığında N₂ atmosferinde 0 °C'de reaksiyona tabi tutulması ile *rel*-(1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*S*, 6*S*)-6-asetoksi-3, 4-dihidroksi sikloheksan-1,2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-10) bileşiği açık sarı viskoz halinde % 87 verim ile sentezlendi (Şekil 4.10.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.32.-Şekil A.34.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.12 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.23 – 3.77 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.48 – 2.26 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 4H), 1.84 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 171.45, 171.22, 170.53, 69.65, 69.22, 66.26, 63.18, 61.76, 40.33, 35.94, 32.36, 21.41, 21.11, 21.09; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3444, 2923, 1732, 1436, 1367, 1226, 1027, 990, 730, 606; **Elemental analiz** C₁₄H₂₂O₈ Hesaplanan (%): C, 52.83; H, 6.97; Bulunan (%): C, 53.05; H, 7.2.

KRS-10 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda, KRS-3 bileşiğindeki alken pikinin (5.55-5.42 ppm) kaybolması yapının aydınlatılmasında en belirleyici pik olarak dikkat çekmektedir. ¹³C NMR spektrumunda da alken pikine (126.82-125.80 ppm) ait karbon sinyallerinin yok olması ile yapı karakterizasyonu sağlanmaktadır. Ayrıca, asetat gruplarının karbonil (171.45, 171.22 ve 170.53 ppm) ve metile (21.41, 21.11 ve 21.09 ppm) ait karbon pikleri ¹³C NMR spektrumunda açıkça görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumundaki 14 karbon rezonans sinyali yapı ile uyumludur. *cis*-Dihidroksilasyon sonucunda oluşan bileşiğin IR spektrumunda O-H grubunun tepe noktalarının geniş bant olarak 3444 cm⁻¹ civarında germe titreşimi ile gözlenmesi bileşiğin oluşumunu doğrulamaktadır.

4.1.11. KRS-11 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



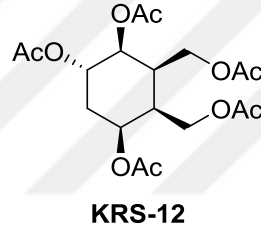
Şekil 4.11. KRS-11 bileşiğinin yapısı.

KRS-8 bileşiğinin piridin ve asetik anhidrit (Ac₂O) ile asetilasyonu sonucunda *rel*-(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triiltriasetat (KRS-11) bileşiği % 73 verim ile açık sarı viskoz halinde elde edildi (Şekil 4.11.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.35.-Şekil A.37.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.32 – 5.11 (m, 1H), 5.01 – 4.80 (m, 2H), 4.36 – 4.01 (m, 2H), 2.51 (p, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 15H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.78, 170.76, 170.25, 170.12, 170.01, 70.95, 69.93, 68.80, 62.14, 60.39, 39.07, 37.88, 31.36, 21.26, 21.21, 21.11, 21.03, 20.99; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2932, 1733, 1430, 1367, 1220, 1094, 1026, 924, 794, 636, 604; **Elemental analiz** C₁₈H₂₆O₁₀ Hesaplanan (%): C, 53.73; H, 6.51; Bulunan (%): C, 53.84; H, 6.64.

Bu bileşiğin yapı karakterizasyonu KRS-12 bileşiği ile birlikte ele alındı.

4.1.12. KRS-12 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



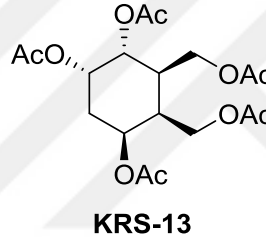
Şekil 4.12. KRS-12 bileşiğinin yapısı.

KRS-9 bileşiğinin piridin ve asetik anhidrit (Ac₂O) ile asetilasyonu sonucunda *rel*-(1*S*, 2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-bis(asetoksimetil)sikloheksan-1,2,4-triiltriasetat (KRS-12) bileşiği % 76 verim ile açık sarı viskoz halinde sentezlendi (Şekil 4.12.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.38.-Şekil A.40.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.19 – 5.06 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 15H), 1.82 (s, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 171.03, 170.94, 170.32, 170.13, 170.03, 68.62, 67.65, 62.18, 61.86, 61.74, 39.05, 37.80, 29.90, 21.36, 21.27, 21.24, 21.15, 21.10; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2926, 1727, 1435, 1367, 1221, 1132, 1032, 930, 874, 679, 605, 591; **Elemental analiz** C₁₈H₂₆O₁₀ Hesaplanan (%): C, 53.73; H, 6.51; Bulunan (%): C, 53.86; H, 6.62.

KRS-11 ve KRS-12 bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında yapıların asetatlanması ile $-\text{OAc}$ grubuna ait metil protonlarının 5 singlet piki olarak 2 ppm civarında, metilenik protonlarının sinyallerini ise aşağı alanda multiplet olarak 4 ppm civarında görülmektedir. Her iki bileşik için ^{13}C NMR spektrumlarında spesifik pik olarak 5 asetat grubuna ait $\text{C}=\text{O}$ karbon (KRS-11 bileşiği için 170.78, 170.76, 170.25, 170.12 ve 170.01 ppm, KRS-12 bileşiği için 171.03, 170.94, 170.32, 170.13 ve 170.03 ppm) ve CH_3 karbon (KRS-11 bileşiği için 21.26, 21.21, 21.11, 21.03 ve 20.99 ppm, KRS-12 bileşiği için 21.36, 21.27, 21.24, 21.15 ve 21.10 ppm) sinyallerinin varlığı yapıların doğruluğunu kanıtlamaktadır. IR spektrumlarında NMR spektrumlarında olduğu belirleyici pik $\text{C}=\text{O}$ piki olmuştur ve bu keskin pik KRS-11 bileşiği için 1733 cm^{-1} 'de KRS-12 bileşiği için 1727 cm^{-1} 'de germe titreşimleri olarak yapıların aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır.

4.1.13. KRS-13 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.13. KRS-13 bileşiğinin yapısı.

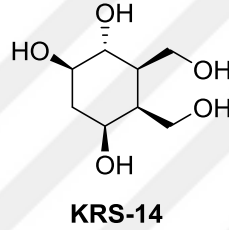
KRS-10 bileşiğinin piridin ve asetik anhidrit (Ac_2O) ile asetilasyonu sonucunda % 74 verim ile beyaz katı halinde *rel*-(1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triil triasetat (KRS-13) bileşiği elde edildi (Şekil 4.13.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.41.-Şekil A.43.) kısmında verilmektedir.

E.N: 132–134 °C; **^1H NMR (300 MHz, C_6D_6)** δ (ppm): 5.64 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 1H), 5.22 (dt, $J = 6.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 2H), 4.24 – 4.09 (m, 3H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 2H), 2.50 – 2.23 (m, 3H), 1.74 – 1.50 (m, 15H); **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6)** δ (ppm): 169.91, 169.80, 169.43, 169.33, 169.30, 68.63, 68.55, 66.22, 61.70, 61.19, 39.35, 36.73, 30.30, 20.35, 20.35, 20.25, 20.23, 20.17.

IR (KBr, cm⁻¹): 2971, 1734, 1541, 1428, 1365, 1236, 1218, 1036, 1027, 1014, 941, 893, 725, 680, 634; **Elemental analiz** C₁₈H₂₆O₁₀ Hesaplanan (%): C, 53.73; H, 6.51; Bulunan (%): C, 53.49; H, 6.3.

KRS-13 bileşiği yapısında KRS-11 ve KRS-12 bileşikleri gibi, 5 asetat grubu bulundurduğu için yapı aydınlatılmasında belirleyici pikler olarak asetat grubuna ait proton (CH₃ protonları 1.5 ppm civarında) ve karbon (C=O karbonları 169.91, 169.80, 169.43, 169.33, 169.30 ppm ve CH₃ karbonları 20.35, 20.35, 20.25, 20.23 ve 20.17 ppm) sinyalleri dikkate alınmıştır. IR spektrumunda da en belirleyici pik olan 1734 cm⁻¹'de gözlemlenen karakteristik C=O absorpsiyon bandı bileşiğin oluşumunu kanıtlamaktadır.

4.1.14. KRS-14 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



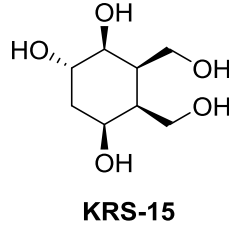
Şekil 4.14. KRS-14 bileşiğinin yapısı.

KRS-11 bileşiğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan NH_{3(g)}/MeOH ile hidroliz edilmesi sonucunda *rel*-(1*R*, 2*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (KRS-14) bileşiği % 90 verim ile beyaz katı halinde sentezlendi (Şekil 4.14.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.44.-Şekil A.48.) kısmında verilmektedir.

E.N: 180–182 °C; **¹H NMR (300 MHz, D₂O)** δ (ppm): 3.85 – 3.49 (m, 4H), 3.39 – 3.11 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.36 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, D₂O)** δ (ppm): 72.56, 72.21, 68.97, 60.86, 56.86, 43.47, 43.13, 36.11; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3208, 2937, 2908, 1665, 1452, 1326, 1253, 1127, 1068, 1030, 1004, 996, 754, 693, 640, 606; **Elemental analiz** C₈H₁₆O₅ Hesaplanan (%): C, 49.99; H, 8.39; Bulunan (%): C, 49.76; H, 8.15.

Bu bileşiğin yapı karakterizasyonu diğer hidroliz ürünleri olan KRS-15 ve KRS-16 bileşikleriyle birlikte ele alındı.

4.1.15. KRS-15 bileşğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



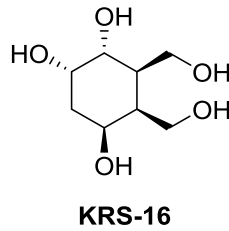
Şekil 4.15. KRS-15 bileşğinin yapısı.

KRS-12 bileşğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ile hidroliz edilmesi sonucunda *rel*-(1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis(hidroksimetil)sikloheksan-1, 2, 4-triol (KRS-15) bileşği % 94 verim ile açık sarı viskoz olarak elde edildi (Şekil 4.15.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.49.-Şekil A.51.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 3.99 – 3.74 (m, 2H), 3.69 – 3.31 (m, 2H), 2.19 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O)** δ (ppm): 67.84, 65.84, 60.75, 59.96, 57.42, 56.77, 43.37, 41.62; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3311, 2941, 2901, 1671, 1433, 1201, 1139, 1045, 912, 840, 802, 723; **Elemental analiz** $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ Hesaplanan (%): C, 49.99; H, 8.39; Bulunan (%): C, 49.74; H, 8.12.

Bu bileşğinin yapı karakterizasyonu KRS-16 bileşği ile birlikte ele alındı.

4.1.16. KRS-16 bileşğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



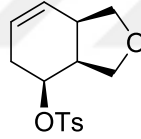
Şekil 4.16. KRS-16 bileşğinin yapısı.

KRS-13 bileşğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ile hidroliz edilmesi sonucunda *rel*-(1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (hidroksimetil) sikloheksan-1, 2, 4-triol (KRS-16) bileşği % 96 verim ile açık sarı viskoz olarak sentezlendi (Şekil 4.16.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.52.-Şekil A.54.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 4.05 – 3.77 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 17.5, 6.0$ Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.74 – 1.54 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, D₂O)** δ (ppm): 69.85, 66.51, 65.62, 60.15, 59.38, 42.67, 39.71, 34.24; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3191, 2965, 2934, 2913, 2891, 2875, 1473, 1348, 1095, 1061, 1022, 951, 865, 710, 657, 619, 605, 571; **Elemental analiz** C₈H₁₆O₅ Hesaplanan (%): C, 49.99; H, 8.39; Bulunan (%): C, 50.03; H, 8.68.

Hidroliz ürünleri olan KRS-14, KRS-15 ve KRS-16 bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarında –OAc grubuna ait CH₃ protonlarının singlet piklerinin kaybolması, ¹³C NMR spektrumlarında –OAc grubuna ait C=O ve CH₃ karbon sinyallerinin kaybolması bu yapılarının oluşumunu göstermektedir. Ayrıca KRS-14, KRS-15 ve KRS-16 bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında beklenildiği gibi toplam 8 karbon rezonans sinyali bulunmaktadır. IR spektrumlarında ise spesifik O-H piki KRS-14 bileşiği için 3208 cm⁻¹'de, KRS-15 bileşiği için 3311 cm⁻¹'de, KRS-16 bileşiği için 3191 cm⁻¹'de geniş bant olarak görülmesi yapıların aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır.

4.1.17. KRS-17 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-17

Şekil 4.17. KRS-17 bileşiğinin yapısı.

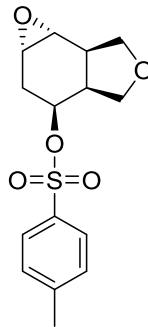
KRS-2 bileşiğinin TsCl ve piridin varlığında 0 °C'de reaksiyona tabi tutulması ile hem bileşiğin halkalaşması hemde –OH grubunun tosillenmesi gerçekleştirilerek *rel*-(3a*S*, 4*S*, 7a*R*)-1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekzahidroizobenzofuran-4-il-4-metilbensülfonat (KRS-17) bileşiği % 54 verim ile açık sarı viskoz ürün olarak elde edildi (Şekil 4.17.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.55.-Şekil A.57.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.77 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.02 (ddt, $J = 9.1, 6.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.63 – 5.42 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.62 – 2.31 (m, 3H), 2.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.22, 132.86, 132.76, 130.18, 128.13, 125.35, 75.65, 75.58, 69.95, 45.38, 36.96, 36.41, 21.92; IR (KBr, cm^{-1}): 3035, 2938, 2874, 1598, 1423, 1355, 1292, 1189, 1173, 1097, 1050, 956, 886, 861, 839, 815, 786, 765, 686, 662, 579, 553, 514; Elemental analiz $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ Hesaplanan (%): C, 61.20; H, 6.16; Bulunan (%): C, 61.08; H, 6.00.

Tosilleme sonucunda elde edilen KRS-17 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda yapıdaki tosil grubuna ait aromatik proton piklerinin dubletin dubleti (dd) olarak 7.77 ($J = 8.4$, 2.0 Hz, 2H) ppm'de ve dublet (d) olarak 7.34 ($J = 7.8$ Hz, 2H) ppm'de tosil grubuna ait CH_3 proton pikinin singlet (s) olarak 2.31 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca, alkene ait protonların pikleri ise 6.02 (ddt, $J = 9.1$, 6.8, 2.1 Hz, 1H) ppm'de ve 5.63–5.42 (m, 1H) ppm'de rezonans olması ile yapının karakterizasyonu sağlanmaktadır. ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, 130 ppm civarında aromatik karbon sinyalleri, 125.35 ppm'de çift bağ karbon sinyalleri, 21.92 ppm'de ise aromatik halkaya bağlı CH_3 karbon sinyali görülmektedir. IR spektrumunda ise, 3035-2938 cm^{-1} 'de aromatik C-H, 2874'de alifatik C-H, 1598'de aromatik C=C ve 1173 cm^{-1} 'de C-O-C germe titreşimleri yapıyı aydınlatmaktadır.

4.1.18. KRS-18 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-18

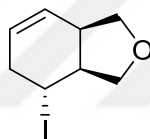
Şekil 4.18. KRS-18 bileşiğinin yapısı.

KRS-17 bileşiğinin meta-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) reaktifi ile 0 °C'de epoksidasyonu sonucunda % 68 verim ile sarı viskoz ürün olarak *rel*-(3*S*,3*aS*,6*aR*)-oktahidrooksiren [2,3-*e*] izobenzofuran-3-ül-4-metilbensensülfonat (KRS-18) bileşiği elde edildi (Şekil 4.18.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.58.- Şekil A.60.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 – 7.67 (m, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 1H), 4.03 – 3.76 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 144.04, 131.52, 128.94, 126.88, 126.85, 76.50, 76.08, 75.66, 73.13, 67.62, 67.04, 54.19, 47.10, 38.57, 35.40, 32.39, 20.66; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2961, 2917, 1598, 1358, 1259, 1174, 1018, 959, 801, 662, 553; **Elemental analiz** C₁₅H₁₈O₅S Hesaplanan (%): C, 58.05; H, 5.85; Bulunan (%): C, 58.21; H, 5.54.

Epoksidasyon sonucunda elde edilen KRS-18 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda alkene ait proton piklerinin (5.63–5.42 ppm) kaybolması ve ¹³C NMR spektrumundaki epoksit halkasına ait karbon piklerinin aşağı alana 126.85 ppm civarına kayması ile bileşiğin oluşumu ispatlanmaktadır. ¹³C NMR spektrumundaki toplam karbon rezonans sinyallerinin yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. IR spektrumunda ise, 2961 cm⁻¹'de aromatik C-H, 2917'de alifatik C-H, 1598'de aromatik C=C ve 1174-1018 cm⁻¹'de C-O-C germe titreşimleri de yapının aydınlatılması katkı sağlamaktadır.

4.1.19. KRS-19 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-19

Şekil 4.19. KRS-19 bileşiğinin yapısı.

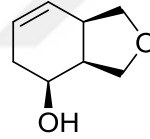
KRS-17 bileşiğinin aseton içerisinde NaI reaktifi ile reflüks edilmesi sonucunda % 21 verimle açık kahverengi viskoz halinde *rel*-(3*aS*,4*R*,7*aR*)-4-iodo-1,3,3*a*,4,5,7*a*-hekzahidroizobenzofuran (KRS-19) bileşiği sentezlendi (Şekil 4.19.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.61.-Şekil A.63.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.14 – 5.86 (m, 1H), 5.61 – 5.40 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.99 – 3.70 (m, 2H), 3.35 – 2.93 (m, 1H), 2.61 – 2.15 (m, 4H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 133.18, 125.34, 78.93, 75.36, 49.57, 40.70, 37.56, 7.93.

IR (KBr, cm⁻¹): 3441, 2989, 2939, 2910, 2879, 1732, 1615, 1562, 1524, 1502, 1484, 1459, 1370, 1267, 1240, 1217, 1154, 1068, 1036, 1003, 889, 841, 828, 786, 650, 622, 574, 542, 508, 442; **Elemental analiz** C₈H₁₁IOc Hesaplanan (%): 38.42; H, 4.43; Bulunan (%): C, 38.74; H, 4.24.

Tosil içeren KRS-17 bileşiğinin iyotlanması sonucunda elde edilen KRS-19 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde tosil grubuna ait aromatik proton piklerinin ve tosil grubuna ait CH₃ proton pikinin kaybolduğu ve tosil grubunun ayrılıp yerine iyot eklenmesi ile furan halkasındaki protonların aşağı alana kayarak 3.35-2.93 ppm'de geldiği görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda da benzer şekilde tosil grubuna ait aromatik karbon ve CH₃ karbon piklerinin kaybolması ile onun yerine iyotun bağlı olduğu karbon pikinin 7.93 ppm'de gelmesi yapının oluştuğunu ispatlamaktadır. ¹³C NMR spektrumunda toplam 8 karbon rezonans sinyalinin bulunması da yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. NMR spektrumlarında olduğu gibi IR spektrumunda da 1598 cm⁻¹'deki aromatik C=C germe titreşiminin kaybolduğu görülmektedir.

4.1.20. KRS-20 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-20

Şekil 4.20. KRS-20 bileşiğinin yapısı.

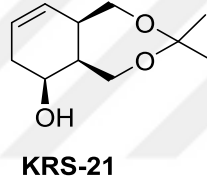
KRS-2 bileşiğinin TsCl ve piridin varlığında reflüks edilmesi sonucunda bileşikte halkalaşma meydana gelerek furan oluşumu gerçekleştirildi ve böylece *rel*-(3a*S*, 4*S*, 7a*R*)-1, 3, 3a, 4, 5, 7a-hekzahidroizobenzofuran-4-ol (KRS-20) bileşiği % 63 verim ile kahverengi viskoz ürün olarak elde edildi (Şekil 4.20.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.64.-Şekil A.66.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.71 – 5.38 (m, 1H), 4.09 (dt, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.93 – 3.70 (m, 2H), 3.57 (dt, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.67 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 2.29 – 1.92 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 128.18, 124.92, 73.31, 68.03, 66.95, 43.15, 40.85, 29.34.

IR (KBr, cm⁻¹): 3035, 2938, 2874, 1598, 1495, 1423, 1355, 1292, 1189, 1173, 1097, 1050, 956, 886, 861, 839, 815, 786, 765, 685, 662, 579, 553, 514; **Elemental analiz** C₈H₁₂O₂ Hesaplanan (%): C, 68.55; H, 8.63; Bulunan (%): C, 68.16; H, 8.52.

KRS-20 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda çift bağa ait proton sinyalleri multipler (m) olarak 5.71-5.38 ppm'de, -OH grubunun bağlı olduğu karbona ait protonun dubletin tripleti (dt) olarak 4.09 ppm'de, metilenik protonların 3.93-3.70 ve 3.57 ppm'de ve hidroksil (-OH) grubunun protonunun singlet ve yayvan bir pik olarak 3.27 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda çift bağa ait karbonların 128.18-124.92 ppm'de, -OH grubunun bağlı olduğu karbon pikinin 73.31 ppm'de ve furan halkasındaki metilenik karbonların 68.03-66.95 ppm'de sinyal vermektedir. Toplam 8 karbon rezonans sinyal bulunması yapı ile uyumlu olduğunu ispatlamaktadır. IR spektrumundaki en belirleyici pik olan O-H pikinin ise 3035 cm⁻¹'de germe titreşimi verdiği görülmektedir.

4.1.21. KRS-21 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



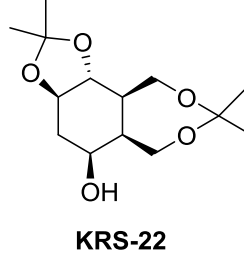
Şekil 4.21. KRS-21 bileşiğinin yapısı.

DMP ve *p*-TsOH reaktifleri kullanılarak KRS-2 bileşiğine ketalizasyon işlemi uygulandı ve ketalizasyon sonucunda *rel*-(5*aS*,6*S*,9*aR*)-3,3-dimetil-1,5,5*a*,6,7,9*a*-heksahidrobenzo [e][1, 3] diokzepin-6-ol (KRS-21) bileşiği % 24 verim ile açık sarı viskoz ürün halinde sentezi gerçekleştirdi (Şekil 4.21.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.67.-Şekil A.69.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.76 – 5.44 (m, 1H), 5.45 – 5.34 (m, 1H), 5.04 (ddd, *J* = 12.8, 6.0, 2.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 14.2, 5.5 Hz, 3H), 2.76 – 2.56 (m, 1H), 2.24 (dt, *J* = 14.9, 4.7 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 13C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 126.84, 125.31, 77.86, 63.58, 58.74, 41.10, 40.97, 28.86, 21.46, 21.13; **Elemental analiz** C₁₁H₁₈O₃ Hesaplanan (%): C, 66.64; H, 9.15; Bulunan (%): C, 66.53; H, 8.96.

Bu bileşiğin yapı karakterizasyonu diğer katalizasyon ürünleri olan KRS-22 ve KRS-23 bileşikleriyle birlikte ele alındı.

4.1.22. KRS-22 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.22. KRS-22 bileşiğinin yapısı.

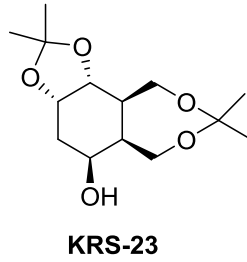
KRS-14 bileşiğine DMP ve *p*-TsOH reaktifleri ile katalizasyon işlemi uygulanarak *rel*-(3*aR*, 5*S*, 5*aS*, 10*aR*, 10*bR*)-2, 2, 8, 8-tetrametiloktahidro-[1,3] diokzolo [4',5':3, 4]benzo[1, 2-*e*][1, 3]diokzepin-5-ol (KRS-22) bileşiği % 14 verim ile açık sarı viskoz ürün halinde elde edildi (Şekil 4.22.).

Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.70.-Şekil A.72.) kısmında verilmektedir. Bu bileşiğin yapı karakterizasyonu aşağıdaki katalizasyon ürünü olan KRS-23 bileşiği ile birlikte ele alındı.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.13 (dt, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 4.01 – 3.80 (m, 3H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.59 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.29 – 1.98 (m, 2H), 1.72 (dq, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 4H), 1.55 – 1.30 (m, 12H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 99.29, 98.74, 74.48, 71.20, 68.98, 61.46, 57.96, 35.77, 35.56, 34.11, 29.93, 27.35, 26.36, 19.49; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3429, 2993, 2911, 2876, 1373, 1251, 1190, 1151, 1118, 1060, 995, 946, 862, 833, 773; **Elemental analiz** C₁₄H₂₄O₅ Hesaplanan (%): C, 61.74; H, 8.88; Bulunan (%): C, 61.85; H, 8.50.

Bu bileşiğin yapı karakterizasyonu KRS-23 bileşiği ile birlikte ele alındı.

4.1.23. KRS-23 bileşğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.23. KRS-23 bileşğinin yapısı.

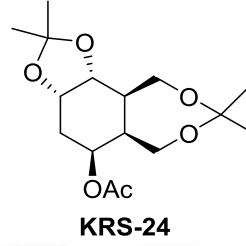
DMP ve *p*-TsOH reaktifleri kullanılarak KRS-16 bileşğine ketalizasyon işlemi uygulandı ve ketalizasyon sonucunda *rel*-(3a*S*,5*S*,5a*S*,10a*R*,10b*R*)-2,2,8,8-tetrametiloktahidro-[1, 3]diokzolo[4', 5':3, 4]benzo[1, 2-*e*][1, 3]diokzepin-5-ol (KRS-23) bileşği % 21 verim ile açık sarı viskoz ürün halinde sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.23.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.73.-Şekil A.75.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.45 – 4.12 (m, 3H), 4.04 – 3.85 (m, 1H), 3.81 – 3.60 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.90 (dd, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 3H), 1.50 – 1.28 (m, 12H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 107.95, 101.88, 73.26, 72.46, 63.94, 41.77, 33.65, 28.78, 26.65, 24.92; **IR (KBr, cm⁻¹):**3441, 2990, 2939, 2879, 1732, 1502, 1484, 1459, 1370, 1267, 1217, 1154, 1068, 1036, 841, 828, 731, 650, 622; **Elemental analiz** C₁₄H₂₄O₅ Hesaplanan (%): C, 61.74; H, 8.88; Bulunan (%): C, 61.61; H, 8.94.

Ketalizasyon sonucunda elde edilen KRS-21, KRS-22 ve KRS-23 bileşiklerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, en belirleyici pik olan ketal kısmındaki CH₃ protonlarının KRS-21 bileşği için dublet (d) olarak 1.98 ppm'de, KRS-22 bileşği için multiplet (m) olarak 1.55 – 1.30 ppm'de ve KRS-23 bileşği için multiplet (m) olarak 1.50 – 1.28 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda da yine ketal kısmındaki CH₃ karbonlarının KRS-21 bileşği için 2 sinyal olarak (21.46 ve 21.13 ppm), KRS-22 bileşği için 4 sinyal olarak (29.93, 27.35, 26.36 ve 19.49 ppm) ve KRS-23 bileşği için 3 sinyal olarak (28.78, 26.65 ve 24.92 ppm) rezonans olduğu açıkça görülmektedir. Ayrıca, metillerin bağlı olduğu karbonların KRS-21 için 125 ppm civarında, KRS-22 bileşği için 99.29 ve 98.74 ppm'de, KRS-23 bileşği için 107.95 ve 101.88 ppm'de rezonans sinyallerinin bulunması da bu yapıların doğruluğu kanıtlamaktadır.

KRS-22 bileşiğinin IR spektrumu, 3429 cm^{-1} 'de O-H, 2911 ve 2876 cm^{-1} 'de alifatik C-H, 1251 cm^{-1} 'de C-H, 1118-1060 cm^{-1} 'de C-O-C germe titreşimleri ile yapının aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır. KRS-23 bileşiğinin IR spektrumunda da KRS-22 bileşiğine benzer, 3441 cm^{-1} 'de O-H, 2939 ve 2879 cm^{-1} 'de alifatik C-H, 1217 cm^{-1} 'de C-H, 1068-1036 cm^{-1} 'de C-O-C germe titreşimleri görülmektedir.

4.1.24. KRS-24 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.24. KRS-24 bileşiğinin yapısı.

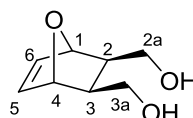
KRS-23 bileşiğinin piridin ve asetik anhidrit (Ac_2O) ile asetilasyonu sonucunda % 81 verim ile açık sarı viskoz halinde *rel*-(3a*S*,5*S*,5a*S*,10a*R*,10b*R*)-2,2,8,8-tetrametil oktahidro-[1, 3]diokzolo [4',5':3,4] benzo[1,2-*e*][1,3]diokzepin-5-il asetat (KRS-24) bileşiği elde edildi (Şekil 4.24.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.76.-Şekil A.78.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.58 – 3.99 (m, 5H), 3.97 – 3.78 (m, 1H), 3.68 (tt, $J = 19.8, 10.7$ Hz, 1H), 2.22 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 3H), 1.59 – 1.09 (m, 16H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.17, 108.08, 99.35, 73.37, 71.18, 64.51, 63.44, 59.53, 39.12, 33.01, 31.07, 29.91, 27.53, 27.12, 24.80, 21.21; IR (KBr, cm^{-1}): 2989, 2939, 2878, 1671, 1370, 1272, 1154, 1067, 1035, 841, 801, 622; Elemental analiz $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$ Hesaplanan (%): 61.13; H, 8.34; Bulunan (%):C, 60.90; H, 8.57.

KRS-23 bileşiğinin asetatlanması ile oluşan KRS-24 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde spesifik pik olan –OAc grubuna ait CH_3 protonlarının singlet pik olarak 2 ppm civarında rezonans olduğu açıkça görülmektedir ve yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Ayrıca, ^{13}C NMR spektrumunda yine $-\text{OAc}$ grubuna ait $\text{C}=\text{O}$ karbonunun 171.17 ppm'de ve CH_3 karbonunun 21.21 ppm'de sinyal vermesi yapıyı kesin olarak aydınlatmaktadır. IR spektrumunda da en belirleyici pik olan $\text{C}=\text{O}$ pikinin 1671 cm^{-1} 'de germe titreşimi bileşiğin oluşumunu doğrulamaktadır.

4.1.25. KRS-25 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-25

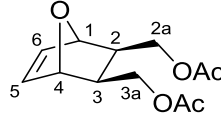
Şekil 4.25. KRS-25 bileşiğinin yapısı.

Kuru THF ve LiAlH_4 kullanılarak KRS-1 bileşiğinin $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de hidroliz edilmesiyle karbonil grupları indirgenerek *rel*-(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diildi metanol (KRS-25) bileşiği açık sarı viskoz ürün halinde (% 68) sentezlendi (Şekil 4.25.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.79.-Şekil A.81.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.39 (d, 2H, $J = 0.59$), 4.68 (d, 2H, $J = 0.59$), 3.80 (t, 2H, $J = 8.49$), 1.95 (t, 2H, $J = 4.69$); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 42.7, 62.9, 81.5, 136.0; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3344, 3207, 2941, 2887, 2244, 1662, 1616, 1390, 1348, 1312, 1275, 1261, 1183, 1108, 1029, 973, 896, 872, 844, 822, 730, 689, 645, 626; **Elemental analiz** $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ Hesaplanan (%): C 61.52; H 7.74; Bulunan (%): C 61.37, H 7.85.

KRS-25 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiği zaman, H_6 ait alken pikinin 6.39 ppm'de, H_1 ait pikin 4.68 ppm'de, H_{2a} ait pikin 3.80 ppm'de, H_2 ye ait pikin 1.95 ppm'de rezonans olduğu ve yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda, bileşikte 8 karbon atomu olmasına rağmen 4 farklı karbon pikinin olması karbon atomlarının yarısının birbirleriyle örtüştüğünü ve dolayısıyla yapının simetrik olduğunu göstermektedir. Ayrıca, C_6 karbonuna ait alken pikinin 136.0 ppm'de, C_1 karbonuna ait pikin 81.5 ppm'de, C_{2a} karbonuna ait pikin 62.9 ppm'de, C_2 karbonuna ait pikin 42.7 ppm'de rezonans sinyalleri görülmektedir. IR spektrumunda ise, 3444 cm^{-1} 'de O-H, 2941 ve 2887 cm^{-1} 'de alifatik C-H, 1662 cm^{-1} 'de C=C, 1029 cm^{-1} 'de C-O-C absorpsiyon bantları yapının aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır.

4.1.26. KRS-26 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-26

Şekil 4.26. KRS-26 bileşiğinin yapısı.

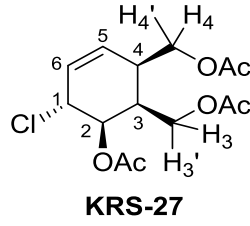
KRS-25 bileşiğinin piridin ve asetik anhidrit (Ac_2O) ile asetilasyonu sonucunda % 83 verim ile açık kahverengi viskoz halinde *rel*-((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo [2.2.1] hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-26) bileşiği elde edildi (Şekil 4.26.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.82.-Şekil A.84.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.38 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, H_5 and H_6), 4.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, H_1 and H_4), 4.27 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 11.0$ and 4.4 Hz, 2H), 4.01 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 11.0$ and 10.0 Hz, 2H), 2.08 (bs, (2 x CH_3), 6H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 171.0 (2C), 135.8 (2C), 80.7 (2C), 64.1 (2C), 39.5 (2C), 21.2 (2C); **IR (KBr, cm^{-1}):** 3083, 2937, 1730, 1430, 1364, 1232, 1032, 978, 952, 891, 838, 779, 627, 603; **Elemental analiz** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ Hesaplanan (%): C 59.99; H 6.71; Bulunan (%): C, 60.15; H, 6.54.

KRS-26 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde H_6 ait alken pikinin 6.38 ppm'de, H_1 ve H_4 ait pikin 4.81 ppm'de, H_{2a} ve H_{3a} ait pikin 4.27 ve 4.01 ppm'de, H_2 ve H_3 'e ait pikin 2.07 ve 1.98 ppm'de, asetat metil protonunda 2.08 ppm'de rezonans olduğu ve piklerin yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu incelenen bileşikte 12 karbon atomu olmasına rağmen 6 farklı karbon pikinin olması karbon atomlarının yarısının birbirleriyle örtüştüğünü ve dolayısıyla yapının simetrik olduğunu göstermektedir.

KRS-25 bileşiğinden farklı olarak yapıda bulunan spesifik pik olan asetat grubunun karboniline ait karbon pikinin 171.0 ppm'de, asetat metil karbonunun 21.2 ppm'de rezonans olması yapıyı aydınlatmaktadır. Asetat grupları içeren tüm bileşiklerde olduğu bu bileşiğin IR spektrumunda en belirleyici pik $\text{C}=\text{O}$ (1730 cm^{-1}) piki olmuştur.

4.1.27. KRS-27 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.27. KRS-27 bileşiğinin yapısı.

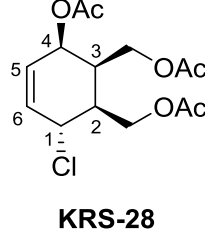
KRS-26 bileşiğinin AcCl ve H₂SO₄ reaktifleri kullanılarak DCM varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla okzo köprüsü açılımı gerçekleştirildi ve ilk fraksiyon olarak *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*R*, 6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1, 2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-27) bileşiği % 56 verim ile açık sarı viskoz halinde ayrıldı (Şekil 4.27.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.85.-Şekil A. 87.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.82 (m, 2H, H₅ ve H₆), 5.15 (dd, $J_{21} = 5.1$ Hz, $J_{23} = 2.9$ Hz, 1H, H₂), 4.47 (m, 1H, H₁), 4.19 – 4.00 (m, 4H, H₃, H_{3'} ve H₄, H_{4'}), 2.86 – 2.79 (m, 1H, H₄), 2.68 (dddd, $J = 12.3, 9.7, 6.7, 2.9$ Hz, 1H, H₃), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 171.03, 170.95, 170.19, 130.11, 126.72, 73.39, 64.73, 61.22, 53.82, 36.21, 35.58, 21.26, 21.16, 21.12; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2964, 1736, 1367, 1222, 1031, 802, 771, 604; **Elemental analiz** C₁₄H₁₉ClO₆ Hesaplanan (%): 52.75; H, 6.01; Bulunan (%): C, 52.64; H, 6.21.

KRS-27 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda çift bağa ait proton sinyalleri multipllet (m) olarak 5.82 ppm'de, çift bağın komşusundaki asetat grubunun bağlı olduğu karbona ait protonun dubletin dubleti (dd) olarak 5.15 ppm'de, klor atomunun bağlı olduğu karbona ait protonun 4.47 ppm'de ve diğer spesifik pik olan –OAc grubuna ait metil protonlarının ise 2.07, 2.02 ve 2.01 ppm'de rezonans olduğu açıkça görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda 3 asetat grubuna ait karbonil karbonları 171.03, 170.95, 170.19 ppm'de, çift bağa ait karbonların 130.11, 126.72 ppm'de, çift bağın komşusundaki asetat grubunun bağlı olduğu karbon piki 73.39 ppm'de, klor atomunun bağlı olduğu karbon pikinin yukarı alanda 53.82 ppm'de ve –OAc grubuna ait metil karbonlarının 21.26, 21.16, 21.12 ppm'de rezonans olması ve toplam 14 karbon rezonans sinyal bulundurması yapı ile uyumlu olduğunu ispatlamaktadır.

IR spektrumundaki en belirleyici pik olan C=O pikinin ise 1736 cm⁻¹'de germe titreşimi verdiği görülmektedir.

4.1.28. KRS-28 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



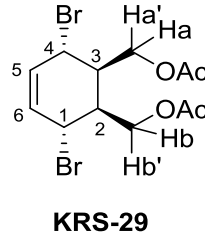
Şekil 4.28. KRS-28 bileşiğinin yapısı.

KRS-26 bileşiğinin AcCl ve H₂SO₄ reaktifleri kullanılarak DCM varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla okzo köprüsü açılımı gerçekleştirildi ve ikinci fraksiyon olarak *rel*-(1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3-asetoksi-6-klorosikloheks-4-en-1, 2-diilbis (metilen) diasetat (KRS-28) bileşiği % 14 verim ile açık sarı viskoz halinde ayrıldı (Şekil 4.28.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.88.-Şekil A.90.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.99 (dm, *J* = 11.3, 1.8 Hz, 1H, H₅ veya H₆), 5.74 (m, 1H, H₆ veya H₅), 5.42 (m, 1H, H₄), 4.67 (m, 1H, H₁), 4.42 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 2.64 (m, 1H, H₂ veya H₃), 2.51 (m, 1H, H₃ veya H₂), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 171.00, 170.51, 169.86, 130.14, 128.54, 69.78, 64.16, 61.25, 54.06, 38.79, 36.45, 21.25, 21.18, 21.17; **IR (KBr, cm⁻¹)**: 2964, 1733, 1433, 1369, 1221, 1036, 770, 604; **Elemental analiz** C₁₄H₁₉ClO₆ Hesaplanan (%): 52.75; H, 6.01; Bulunan (%): C, 52.67; H, 6.24.

KRS-28 bileşiğinin hem ¹H hemde ¹³C NMR spektrumunda KRS-27 bileşiğindeki benzer pikler görünmektedir. Bu yüzden kısaca, ¹H NMR sonucunda spesifik pik olan –OAc grubuna ait metil protonlarının 2.08-2.07 ppm'de ve ¹³C NMR sonucunda ise beklenen 3 asetat grubuna ait olan karbonil karbonlarının 171.00, 170.51, 169.86 ppm'de, asetat grubuna ait olan metil karbonlarının 21.25, 21.18, 21.17 ppm'de rezonans olduğu ve yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Asetat grupları içeren tüm bileşiklerde olduğu bu bileşiğin IR spektrumunda en belirleyici pik C=O (1733 cm⁻¹) piki olmuştur.

4.1.29. KRS-29 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.29. KRS-29 bileşiğinin yapısı.

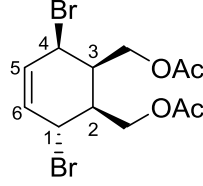
KRS-26 bileşiğinin AcBr ve H₂SO₄ reaktifleri kullanılarak DCM varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla okzo köprüsü açılımı gerçekleştirildi ve ilk fraksiyon olarak *rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-29) bileşiği % 39 verim ile açık kahverengi viskoz ürün olarak ayrıldı (Şekil 4.29.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.91.-Şekil A.95.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.92 (s, 2H, H₅ veya H₆), 4.70 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H₁ veya H₄), 4.29 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 2H, H_a, H_a' veya H_b, H_b'), 4.13 (m, 2H, H_b, H_b' veya H_a, H_a'), 2.85 (d, *J* = 4.1 Hz, H₂ veya H₃), 2.05 (s, 2 × 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.81, 129.93, 62.81, 44.97, 42.25, 21.12; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2961, 1737, 1466, 1387, 1366, 1221, 1039, 891, 776, 705, 603; **Elemental analiz** C₁₂H₁₆Br₂O₄ Hesaplanan (%): C, 37.53; H, 4.20; Bulunan (%): C, 37.42; H, 4.41.

KRS-29 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde çift bağa ait proton sinyalleri singlet (s) olarak 5.92 ppm'de, metilenik protonların 4.70-4.29 ppm'de, brom atomunun bağlı olduğu karbona ait protonun 4.13 ppm'de ve -OAc grubuna ait metil protonlarının ise keskin singlet (s) olarak 2.05 ppm'de rezonans olduğu ve yapı ile uyumlu olduğu açıkça görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu incelenen bileşiğin 12 karbon atomu olmasına rağmen 6 farklı karbon pikinin olması karbon atomlarının yarısının birbirleriyle örtüştüğünü ve dolayısıyla yapının simetrik olduğunu göstermektedir. Asetat grubuna ait karbonil karbonlarının 170.81 ppm'de, çift bağa ait karbonların 129.93 ppm'de, brom atomlarının bağlı olduğu karbonların 44.97 ppm'de ve -OAc grubuna ait metil karbonlarının 21.12 ppm'de rezonans olması yapıyı ispatlamaktadır.

Bileşğin IR spektrumunda ise, 2961 cm^{-1} 'de alifatik C-H, 1737 cm^{-1} 'de C=O, 1221 cm^{-1} 'de C-H, 1039 cm^{-1} 'de C-O-C germe titreşimleri yapı aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır.

4.1.30. KRS-30 bileşğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-30

Şekil 4.30. KRS-30 bileşğinin yapısı.

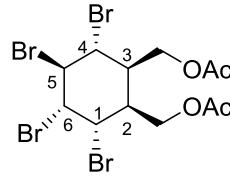
KRS-26 bileşğinin AcBr ve H_2SO_4 reaktifleri kullanılarak DCM varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla okzo köprüsü açılımı gerçekleştirildi ve ikinci fraksiyon olarak *rel*-(1*R*,2*S*,3*S*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-30) bileşği % 32 verim ile açık kahverengi viskoz ürün olarak ayrıldı (Şekil 4.30.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.96.-Şekil A.100.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.05 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J = 9.7, 4.7$ Hz, 1H, H_5 veya H_6), 5.95 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J = 9.7, 5.3$ Hz, 1H, H_6 veya H_5), 4.88 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H_5, H_4), 4.82 (dd, 1H, $J = 5.2, 1.4$, H_1), 4.37 – 4.23 (m, 3H, $\text{H}_{\text{metilenik}}$), 4.09 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{metilenik}}$), 2.93 (ddd, $J = 11.1, 8.0, 4.5$ Hz, 1H, H_3), 2.61 (m, 1H, H_2), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 170.79, 170.73, 130.15, 128.29, 65.66, 61.41, 45.56, 45.35, 42.07, 35.02, 21.15, 21.06; **IR (KBr, cm^{-1}):** 2985, 2963, 1735, 1387, 1365, 1239, 1041, 779, 791, 603; **Elemental analiz** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_4$ Hesaplanan (%): C, 37.53; H, 4.20; Bulunan (%): C, 37.39; H, 4.31.

KRS-30 bileşğinin ^1H NMR spektrumunda, çift bağa ait proton sinyalleri 6.05 -5.95 ppm'de, metilenik protonların multipler (m) olarak 4.37-4.23 ppm'de ve triplet (t) olarak 4.09 ppm'de, brom atomunun bağlı olduğu karbona ait protonların 4.88-4.82 ppm'de ve -OAc grubuna ait metil protonlarının ise singlet (s) olarak 2.06-2.04 ppm'de rezonans olduğu ve yapı ile uyumlu olduğu açıkça görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumunda 2 asetat grubuna ait karbonil karbonları 171.79, 170.73, ppm'de, çift bağa ait karbonların 130.25, 128.29 ppm'de, brom atomlarının bağlı olduğu karbonların 45.56, 45.35 ppm'de ve $-\text{OAc}$ grubuna ait metil karbonlarının 21.15, 21.06 ppm'de rezonans olması yapıyı ispatlamaktadır. Ayrıca, beklenildiği gibi, toplam 12 karbon rezonans sinyali bulunmaktadır. IR spektrumundaki en belirleyici pik olan $\text{C}=\text{O}$ pikinin ise 1735 cm^{-1} 'de germe titreşimi verdiği görülmektedir.

4.1.31. KRS-31 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-31

Şekil 4.31. KRS-31 bileşiğinin yapısı.

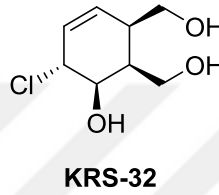
KRS-26 bileşiğinin AcBr ve H_2SO_4 reaktifleri kullanılarak DCM varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla okzo köprüsü açılımı gerçekleştirildi ve üçüncü fraksiyon olarak *rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5,6-tetrabromosikloheksan-1,2-diilbis(metilen) diasetat (KRS-31) bileşiği % 12 verim ile açık kahverengi viskoz ürün olarak ayrıldı (Şekil 4.31.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.101.-Şekil A.105.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.94 (m, 3H), 3.05 (dt, $J = 9.1, 6.2$ Hz, 1H, H_2 veya H_3), 2.35 (dt, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H, H_3 veya H_2), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 170.81 (2C), 87.49, 83.09, 61.94, 54.98, 54.21, 43.85, 39.35, 21.13 (2C); **IR (KBr, cm^{-1}):** 2964, 1735, 1432, 1367, 1222, 1032, 897, 795, 782, 646, 588; **Elemental analiz** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{O}_4$ Hesaplanan (%): C, 26.30; H, 2.97; Bulunan (%): C, 26.54; H, 2.76.

KRS-31 bileşiğinin ^1H NMR spektrumuna göre, KRS-26 bileşiğinde gözlenen çift bağ protonlarına ait pikin (6.38 ppm) kaybolması ve onun yerine yapıya eklenen dibromların bağlı olduğu karbonlara ait proton piklerinin yukarı alanda (4.47-4.43 ppm) rezonans olması ile yapı karakterizasyonu sağlanmaktadır.

Ayrıca, yapıdaki –OAc grubuna ait CH₃ protonlarının singlet (s) olarak 2.07 ve 2.06 ppm’de rezonans olduğu açıkça görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda çift bağ karbonlarına ait 135.82 ppm’deki rezonans sinyallerinin kaybolması ile KRS-31 bileşiğinin yapısı doğrulanmaktadır. Yapıdaki –OAc grubuna ait karbonil karbon (170.83 ve 170.81 ppm) ve CH₃ karbon (21.18 ve 21.13 ppm) sinyallerinin gözlenmesi de yapıyı doğrulamaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda ise, 2964 cm⁻¹’de alifatik C-H, 1735 cm⁻¹’de C=O, 1222 cm⁻¹’de C-H, 1032 cm⁻¹’de C-O-C germe titreşimleri görülmektedir.

4.1.32. KRS-32 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.32. KRS-32 bileşiğinin yapısı.

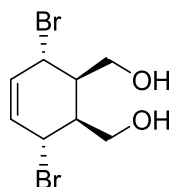
KRS-27 bileşiğine HCl_(g)/MeOH ile genel hidroliz yöntemi uygulanmasının sonucunda % 73 verim ile açık sarı viskoz halinde *rel*-(1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-kloro-5,6-bis(hidroksimetil)sikloheks-2-en-1-il asetat (KRS-32) bileşiği elde edildi (Şekil 4.32.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.106.-Şekil A.108.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 5.98 – 5.78 (m, 1H), 5.60 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 0H), 3.85 – 3.41 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 10.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ (ppm):** 133.83, 121.45, 69.29, 61.41, 57.86, 51.81, 49.02, 41.24, 40.03; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3328, 2893, 1624, 1514, 1405, 1258, 1099, 1029, 714; **Elemental analiz** C₈H₁₃ClO₃ Hesaplanan (%): C, 49.88; H, 6.80; Bulunan (%): C, 50.04; H, 6.92.

Hidroliz ürünü olan KRS-32 bileşiğinde hem ¹H NMR spektrumunda en belirleyici pik olan –OAc grubuna ait olan metil protonlarının (2 ppm civarındaki) kaybolması hemde ¹³C NMR spektrumunda –OAc grubuna ait olan C=O (171.03, 170.95 ve 170.19 ppm) ve CH₃ (21.26, 21.16 ve 21.12 ppm) karbonlarının kaybolması yapının aydınlatılması sağlamaktadır.

Ayrıca, ^{13}C NMR spektrumunda toplamda 8 karbon rezonans sinyalinin bulunması yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. İlgili yapının IR spektrumunda ise, en spesifik pik olan O-H germe titreşimi 3328 cm^{-1} 'de geniş absorpsiyon bandı olarak gözlenmektedir.

4.1.33. KRS-33 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-33

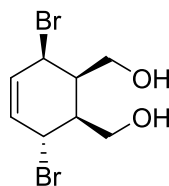
Şekil 4.33. KRS-33 bileşiğinin yapısı.

KRS-29 bileşiğine $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile genel hidroliz yöntemi uygulanmasının sonucunda % 61 verim ile açık kahverengi viskoz ürün olarak *rel*-(1*R*,2*S*,3*R*,6*S*)-3,6-dibromosikloheks-4-en-1,2-diildimetanol (KRS-33) bileşiği elde edildi (Şekil 4.33.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.109.-Şekil A.111.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 6.54 – 6.34 (m, 1H), 5.58 – 5.44 (m, 1H), 4.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.87 – 3.59 (m, 2H), 3.49 – 3.33 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 1H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ (ppm): 120.27, 60.31, 46.89, 43.80; IR (KBr, cm^{-1}): 3352, 2957, 2898, 1635, 1390, 1237, 1033, 875; Elemental analiz $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ Hesaplanan (%): C, 32.03; H, 4.03; Bulunan (%): C, 31.84; H, 4.16.

Bu bileşiğin yapı karakterizasyonu diğer hidroliz ürünü olan KRS-34 bileşiği ile birlikte ele alındı.

4.1.34. KRS-34 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-34

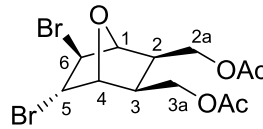
Şekil 4.34. KRS-34 bileşiğinin yapısı.

KRS-30 bileşiğine $\text{HCl}_{(g)}/\text{MeOH}$ ile genel hidroliz yöntemi uygulanmasının sonucunda % 67 verim ile açık kahverengi viskoz ürün olarak *rel*-((1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3, 6-dibromosikloheks-4-en-1, 2-diil) dimetanol (KRS-34) bileşiği sentezlendi (Şekil 4.34.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.112.-Şekil A.114.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.16 (dd, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 9.3, 3.4$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 12.6, 7.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 15.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.72 (dd, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 135.08, 127.17, 79.54, 74.12, 61.97, 49.56, 44.34, 36.84; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3343, 2957, 2892, 1632, 1389, 1208, 1101, 1023, 963, 880, 788; **Elemental analiz $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ Hesaplanan (%)**: C, 32.03; H, 4.03; **Bulunan (%)**: C, 32.17; H, 4.24.

KRS-33 ve KRS-34 bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında çift bağ protonlarına ait pikler 6 ve 5 ppm civarında, bromların bağlı olduğu karbona ait protonların 4 ppm civarında ve metilenik protonların ise 3.5 ppm civarında rezonans olduğu görülmektedir. KRS-33 bileşiğinin brom atomlarının cis konumda bağlandığı ve yapının simetrik olduğu ^{13}C NMR spektrumunda toplamda 4 karbon rezonans sinyalinin gözlenmesi ile anlaşılmaktadır. KRS-34 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda ise yapıdaki bromların trans konumda olması gözlenen 8 karbon rezonans sinyali ile açıklanmaktadır. Hidroliz ürünleri olan bu yapıların IR spektrumlarında en belirleyici pik O-H (KRS-33 bileşiği için 3352 cm^{-1} ve KRS-34 bileşiği için 3343 cm^{-1}) germe titreşimi olmuştur.

4.1.35. KRS-35 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-35

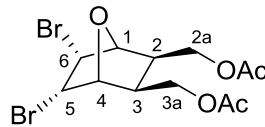
Şekil 4.35. KRS-35 bileşiğinin yapısı.

Okzo-köprülü KRS-26 bileşiğinin kontrollü brominasyonu sonucunda farklı stereokimyada dibrom ürünleri oluştu. *Rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-5, 6-dibrom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-35) bileşiği beyaz kristaller halinde % 54 verimle ilk ürün olarak elde edildi ve yapısı kimyasal analizler sonucunda belirlendi (Şekil 4.35.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.115.-Şekil A.117.) kısmında verilmektedir.

E.N: 162-164 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 4.28 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.27 – 4.08 (m, 2H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 3.06 (td, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.37 (td, 9.3, 5.7 Hz, 1H), 2.10 (bs, 6H, (2 x CH₃)); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.9 (2C), 87.5, 83.1, 62.0, 61.9, 55.0, 54.2, 43.8, 39.3, 21.22, 21.19; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3635, 2966, 2907, 1732, 1471, 1393, 1368, 1234, 1131, 1040, 959, 940, 934, 900, 806, 790, 650, 603; **Elemental analiz** C₁₂H₁₆Br₂O₅ Hesaplanan (%): C 36.03; H 4.03; Bulunan (%): C 35.81, H 4.26.

KRS-35 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda H₁ ait pikin 4.28 ppm'de, H₆ ait pikin 4.22 ppm'de, H_{2a} ait pikin 4.27 ppm ve 4.08 ppm'de, H₂'e ait pikin 3.06-2.37 ppm'de, asetat metil hidrojenin 2.10 ppm'de rezonans olduğu ve piklerin yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda ise, asetat karboniline ait pikin 170.9 (2C) ppm'de, asetat metil karbonunun 21.22, 21.19 ppm'de, C₅ ve C₆ karbonuna ait pikin 55.0, 54.2 ppm'de, C₁ ve C₄ karbonuna ait pikin 87.8, 83.1 ppm'de, C_{2a} ve C_{3a} karbonuna ait pikin 62.0, 61.9 ppm'de, C₂ ve C₃ karbonuna ait pikin 43.8, 39.3 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca, bileşikte 12 karbon rezonans sinyalinin gözlenmesi yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda en belirleyici pik keskin C=O (1732 cm⁻¹) germe titreşimi olmuştur.

4.1.36. KRS-36 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-36

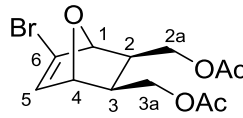
Şekil 4.36. KRS-36 bileşiğinin yapısı.

Okzo-köprülü KRS-26 bileşiğinin kontrollü brominasyonu sonucunda farklı stereokimyada dibrom ürünleri oluştu. *Rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-5,6-dibrom-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-36) bileşiği renksiz sıvı halinde % 37 verimle ikinci ürün olarak elde edildi (Şekil 4.36). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.118.-Şekil A.120.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.57 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 11.0, 9.1 Hz, 1H), 2.28 (dq, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.9, 87.7, 61.9, 53.9, 43.3, 21.23; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2803, 1722, 1485, 1347, 1234, 1146, 1052, 949, 901, 811, 788, 633; **Elemental analiz** C₁₂H₁₆Br₂O₅ Hesaplanan (%): C 36.03; H 4.03; Bulunan (%): C 35.81, H 4.26.

KRS-36 bileşiğin ¹H NMR spektrumu incelendiği zaman, H₁ ait pikin 4.57 ppm'de, H₆ ait pikin 4.31 ppm'de, H_{2a} ait pikin 4.14 ppm ve 3.92 ppm'de, H_{2'} e ait pikin 2.36-2.21 ppm'de, asetat metil hidrojenin 2.10 ppm'de rezonans olduğu ve piklerin yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda bileşikte 12 karbon atomu olmasına rağmen 6 farklı karbon pikinin olması karbon atomlarının yarısının birbirleriyle örtüştüğünü ve dolayısıyla yapının simetrik olduğunu göstermektedir. Asetat karboniline ait pikin 170.9 ppm'de, asetat metil karbonunun 21.2 ppm'de, C₅ karbonuna ait pikin 53.9 ppm'de, C₄ karbonuna ait pikin 87.8 ppm'de, C_{3a} karbonuna ait pikin 61.9 ppm'de, C₃ karbonuna ait pikin 43.4 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Bileşiğin IR spektrumunda ise, 2803 cm⁻¹'de alifatik C-H, 1722 cm⁻¹'de C=O, 1234 cm⁻¹'de C-H, 1052 cm⁻¹'de C-O-C germe titreşimleri görülmektedir.

4.1.37. KRS-37 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-37

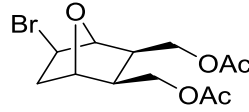
Şekil 4.37. KRS-37 bileşiğinin yapısı.

KRS-35 bileşiği DBU ve benzen varlığında reflüks edilerek eliminasyon reaksiyonuna tabi tutuldu ve eliminasyon sonucunda izolasyon, saflaştırma ve yapı tespiti yapılarak ilk ürün olan *rel*-((1*R*, 2*S*, 3*R*, 4*S*)-5-brom-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil) bis (metilen) diasetat (KRS-37) % 72 verim ile renksiz kristaller olarak sentezlendi (Şekil 4.37.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.121.-Şekil A.123.) kısmında verilmektedir.

E.N: 149-150 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 6.39 (m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.28 (td, A kısmı AB sisteminin, *J* = 10.3 and 4.4 Hz, 2H), 3.98 (td, B kısmı AB sisteminin, *J* = 10.0 and 4.6 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.097 (s, 3H), 2.095 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.97, 170.93, 134.5, 126.3, 85.3, 82.8, 63.3, 63.2, 40.97, 39.2, 21.2 (2C); **IR (KBr, cm⁻¹):** 2969, 1730, 1586, 1480, 1430, 1365, 1237, 1036, 977, 893, 834, 645, 634, 603; **Elemental analiz** C₁₂H₁₅BrO₅ Hesaplanan (%): C 45.16; H 4.74; Bulunan (%): C 46.38, H 4.55.

KRS-37 bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, H₅ ait 1 hidrojenlik integral alanına sahip alken pikinin 6.39 ppm'de, H₁ ve H₄ e ait 1 er hidrojenlik integral alanına sahip piklerin 4.81 ve 4.64 ppm'de, H_{3a} ve H_{2a} ait 2 şer hidrojenlik integral alanına sahip piklerin 4.29 ppm ve (4.03-3.95) ppm'de, H₃ ve H₂ e ait toplam 2 hidrojenlik integral alanına sahip pikin 2.16 ppm'de, asetat metil hidrojenlerin 2.11 ppm ve 2.08 ppm'de rezonans olduğu ve piklerin yapıyla uyumlu olduğu görölmektedir. ¹³C NMR spektrumunda ise, asetat karbonil karbonlarına ait piklerin 170.97 ppm ve 170.93 ppm'de, asetat metil karbonlarına ait piklerin 21.2 ppm'de çakıştığı, C₆ ve C₅ karbonlarına ait alken piklerinin 134.5 ppm ve 126.3 ppm'de, C₁ ve C₄ karbonlarına ait piklerin 82.8 ppm ve 85.3 ppm'de, C_{3a} ve C_{2a} karbonlarına ait piklerin 63.3 ppm ve 63.2 ppm'de, C₂ ve C₃ karbonlarına ait piklerin 40.9 ppm ve 39.2 ppm'de rezonans olduğu görölmektedir. Bileşiğin IR spektrumu diğer bileşiklerde olduğu gibi, 2969 cm⁻¹'de alifatik C-H, 1730 cm⁻¹'de C=O, 1586 cm⁻¹'de C=C, 1237 cm⁻¹'de C-H, 1036 cm⁻¹'de C-O-C absorpsiyon bantları görölmektedir.

4.1.38. KRS-38 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-38

Şekil 4.38. KRS-38 bileşiğinin yapısı.

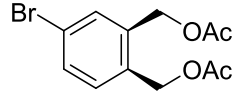
KRS-35 bileşiği DBU ve benzen varlığında reflüks edilerek eliminasyon reaksiyonuna tabi tutuldu ve eliminasyon sonucunda izolasyon, saflaştırma ve yapı tespiti yapılarak ikinci ürün olan *rel*-((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-brom-7-okzabisiklo [2.2.1] heptan-2,3-diil) bis(metilen) diasetat (KRS-38) % 9 verim ile renksiz sıvı olarak elde edildi (Şekil 4.38.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.124.-Şekil A.126.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 10.9, 6.1$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.15 (td, $J = 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 13.1, 10.7, 5.8$ Hz, 1H), 2.32 (td, $J = 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.62 (dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 171.0 (2C), 82.0, 80.2, 62.6, 62.5, 45.6, 44.9, 40.4, 40.2, 21.2 (2C); **IR (KBr, cm⁻¹):** 2982, 2900, 1740, 1365, 1230, 1035, 949, 899, 790, 619; **Elemental analiz** C₁₂H₁₇Br₂O₅ Hesaplanan (%): C 44.88; H 5.34; Bulunan (%): C 45.01, H 5.07.

KRS-38 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda KRS-37 bileşiğinde gözlenen 6.39 ppm'deki çift bağ protonlarının kaybolarak yerine 1.62 ppm'deki metilenik protonlara ait rezonans sinyallerinin gelmesi yapının aydınlatılmasında belirleyici pikler olmuştur.

¹³C NMR spektrumunda ise, yine çift bağ karbonlarına (134.5 ve 126.3 ppm) ait piklerin kaybolarak yerine metilenik karbona ait pikin (40.4 ppm) gelmesi ile yapıyı açıklamak mümkündür. Bileşiğin IR spektrumunda, 2982 cm⁻¹'de alifatik C-H, 1740 cm⁻¹'de C=O, 1230 cm⁻¹'de C-H, 1035 cm⁻¹'de C-O-C germe titreşimleri yapıyı aydınlatmaya katkı sağlamaktadır.

4.1.39. KRS-39 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRS-39

Şekil 4.39. KRS-39 bileşiğinin yapısı.

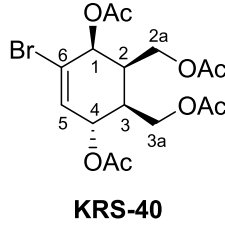
KRS-37 bileşiğine H₂O ve H₂SO₄ varlığında okso köprüsü açma yöntemi uygulanarak ilk ürün olarak (4-brom-1,2-fenilen)bis(metilen)diasetat (KRS-39) bileşiği % 16 verim ile açık kahverengi viskoz halinde sentezlendi (Şekil 4.39.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.127.-Şekil A.129.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 – 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 1.37 – 1.16 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.76, 170.71, 136.90, 133.46, 132.49, 131.80, 131.63, 122.85, 63.34, 63.07, 21.12; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2963, 1733, 1433, 1366, 1223, 1031, 904, 719, 698, 605; **Elemental analiz** C₁₂H₁₃BrO₄ Hesaplanan (%): C 47.86; H 4.35; Bulunan (%): C 48.05, H 4.18.

KRS-39 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu aromatik yapıdaki protonların multiyet (m) olarak 7.59-7.36 ppm'de ve dublet (d) olarak 7.26 ppm'de, metilenik protonların dublet (d) olarak 5.13 ppm'de ve -OAc grubuna ait metil protonlarının dublet (d) olarak 2.09 ppm'de rezonans olduğu ve yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda, -OAc grubuna ait C=O karbonları 170.76, 170.71 ppm'de, aromatik yapıya ait karbonların 130 ppm civarında, brom atomunun bağlı olduğu karbonun 122.85 ppm'de, metilenik karbonların 63.34, 63.07 ppm'de ve asetat grubuna ait CH₃ karbonlarının çakışık olarak 21.12 ppm'de rezonans olduğu açıkça görülmektedir. Ayrıca, toplam 12 karbon rezonans sinyalinin bulunması yapıyı ispatlamaktadır.

IR spektrumunda ise, 2963 cm⁻¹'de aromatik C-H, 1733 cm⁻¹'de C=O, 1223 cm⁻¹'de C-H, 1031 cm⁻¹'de C-O-C absorpsiyon bantlarının gözlenmesi yapı karakterizasyonuna katkı sağlamaktadır.

4.1.40. KRS-40 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



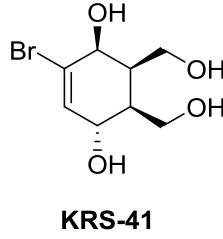
Şekil 4.40. KRS-40 bileşiğinin yapısı.

KRS-37 bileşiğine H₂O ve H₂SO₄ varlığında okso köprüsü açma yöntemi uygulanarak ikinci ürün olarak *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*, 6*R*)-5, 6-bis (asetoksimetil)-2-bromsikloheks-2-en-1,4-diil diasetat (KRS-40) bileşiği % 49 verim ile açık kahverengi viskoz halinde elde edildi (Şekil 4.40.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.130.-Şekil A.132.) kısmında verilmektedir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.40 (dd, $J = 5.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.34 – 4.12 (m, 2H), 4.08 – 3.85 (m, 2H), 2.95 – 2.75 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.15 – 1.97 (m, 12H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 170.87, 170.19, 169.64, 129.41, 127.23, 68.39, 61.60, 61.35, 37.51, 36.93, 21.19, 21.09, 21.00, 20.91; **IR (KBr, cm⁻¹):** 2926, 1727, 1435, 1368, 1221, 1032, 980, 930, 874, 679, 627, 605; **Elemental analiz** C₁₆H₂₁BrO₈ Hesaplanan (%): C 45.62; H 5.03; Bulunan (%): C 45.46, H 4.85.

KRS-40 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, H₅'e ait pikin 6.40 ppm'de, H₁ ve H₄'e ait piklerin 5.72 ve 5.26 ppm'de, H_{2a} ve H_{3a}'ya ait piklerin multipler (m) olarak 4.34-4.12 ve 4.08-3.85 ppm'de, H₂ ve H₃'e ait piklerin 2.95-2.75 ve 2.28 ppm'de ve son olarak asetata ait metil protonlarının 2.15-1.75 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda, spesifik pikler olan asetata ait karbonil karbonlarının 170.87, 170.19, 169.64 ppm'de, çift bağa ait C₆ pikinin 129.41 ppm'de, çift bağa ait C₅ pikinin 127.23 ppm'de ve asetata ait metil karbonlarının ise 21.09, 21.00, 20.91 ppm'de rezonans olması yapıyı aydınlatmaktadır. IR spektrumunda ise, yapıdaki en belirleyici pik olan C=O (1727 cm⁻¹) germe titreşimi gözlenmektedir.

4.1.41. KRS-41 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



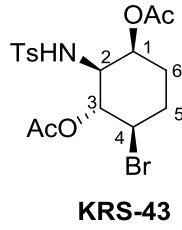
Şekil 4.41. KRS-41 bileşiğinin yapısı.

KRS-40 bileşiğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ ile hidroliz edilmesi sonucunda *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-bromo-5,6-bis (hidroksimetil) sikloheks-2-en-1,4-diol (KRS-41) bileşiği % 77 verim ile açık sarı viskoz olarak sentezlendi (Şekil 4.41.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.133.-Şekil A.137.) kısmında verilmektedir.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm): 6.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.65 (ddd, $J = 11.3, 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.47 (dt, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.23 (dt, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, D_2O)** δ (ppm): 130.83, 129.10, 68.67, 66.99, 59.96, 59.20, 42.34, 40.07; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3186, 2889, 1647, 1455, 1299, 1268, 1087, 1017, 1007, 861, 791, 660; **Elemental analiz** $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}_4$ Hesaplanan (%): C 37.97; H 5.18; Bulunan (%): C 38.11, H 6.02.

Hidroliz ürünü olan KRS-41 bileşiğinin hem ^1H NMR spektrumunda, KRS-40 bileşiğinde bulunan –OAc grubuna ait CH_3 proton (2.15-1.75 ppm) pikinin kaybolması hemde ^{13}C NMR spektrumunda –OAc grubuna ait $\text{C}=\text{O}$ karbonları (170.87, 170.19 ve 169.64 ppm) ve CH_3 karbonlarının (21.09, 21.00 ve 20.91 ppm) kaybolması ile yapı kesin olarak aydınlatılmaktadır. Ayrıca, ^{13}C NMR spektrumundaki toplam 8 karbon rezonans sinyalinin yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. İlgili bileşiğin IR spektrumunda ise, spesifik O-H piki 3186 cm^{-1} 'de geniş bant olarak gözlenmektedir.

4.1.42. KRS-43 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.42. KRS-43 bileşiğinin yapısı.

KRS-42 bileşiğinin BBr_3 reaktifi kullanılarak MeOH varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla epoksit ve ketal açılımı ardından, AcCl ile asetatlama işlemi gerçekleştirildi ve *rel*-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-bromo-2-((4-metilfenil)sülfonamido)sikloheksan-1,3-diil diasetat (KRS-43) bileşiği % 94 verim ile kahverengi katı ürün olarak elde edildi (Şekil 4.42.).

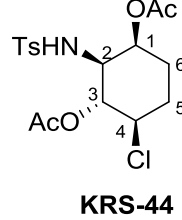
Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.138.-Şekil A.140.) kısmında verilmektedir.

E.N: 108-110 °C; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.69 (AB sisteminin A kısmı, d, 2H, $J = 7.9$ Hz, aromatik), 7.3 (AB sisteminin B kısmı, d, 2H, $J_{AB} = 7.6$ Hz, aromatik), 7.3 (d, 1H, -NH), 5.16 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.6 (m, 2H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 171.30, 169.95, 143.89, 138.39, 130.03, 127.01, 74.05, 72.32, 57.90, 49.41, 30.01, 28.48, 21.75, 21.29, 20.76; **IR (KBr, cm^{-1}):** 2776, 1724, 1597, 1483, 1454, 1373, 1323, 1260, 1232, 1152, 1059, 953, 816, 546.

KRS-43 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, aromatik protonlara ait piklerin 7.68 ve 7.29 ppm'de, -NH protonuna ait pikin 7.26 ppm'de, H_3 'e ait pikin 5.16 ppm'de, H_1 'e ait pikin 5.01 ppm'de, H_4 'e ait pikin 3.83 ppm'de, H_2 'e ait pikin 3.44 ppm'de, Ph- CH_3 protonuna ait pikin 2.42 ppm'de, -OAc grubuna ait CH_3 protonlarının 2.15 ve 1.83 ppm'de ve son olarak metilenik protonların 1.6 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumunda karbonil karbonuna ait piklerin 171.30 ve 169.95 ppm'de, aromatik karbonlarına ait piklerin 140-130 ppm civarında, C_1 'e ait pikin 74.05 ppm'de, C_3 'e ait pikin 72.32 ppm'de, C_4 'e ait pikin 57.90 ppm'de, C_2 'e ait pikin 49.41 ppm'de, C_6 'e ait pikin 30.01 ppm'de, C_5 'e ait pikin 28.48 ppm'de, Ph- CH_3 karbonuna ait pikin 21.75 ppm'de ve asetat grubuna ait CH_3 karbonlarının ise 21.29,

20.76 ppm'de rezonans olduğu ve yapı ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. IR spektrumunda ise, 2776 cm⁻¹'de alifatik C-H, 1724 cm⁻¹'de C=O, 1232 cm⁻¹'de C-H, 1059 cm⁻¹'de C-O-C absorpsiyon bantlarının gözlenmesi yapı karakterizasyonuna katkı sağlamaktadır.

4.1.43. KRS-44 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.43. KRS-44 bileşiğinin yapısı.

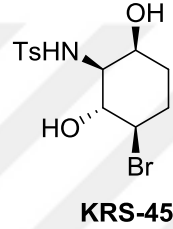
KRS-42 bileşiğinin BCl₃ reaktifi kullanılarak MeOH varlığında reaksiyona tabi tutulmasıyla epoksit ve ketal açılımı ardından, AcCl ile asetatlama işlemi gerçekleştirildi ve *rel*-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-4-kloro-2-((4-metilfenil)sülfonamido)siklo hezan-1, 3-diil diasetat (KRS-44) bileşiği % 90 verim ile beyaz katı ürün olarak elde edildi (Şekil 4.43.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.141.-Şekil A.143.) kısmında verilmektedir.

E.N: 186-188 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 7.69 (AB sisteminin A kısmı, d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatik), 7.27 (AB sisteminin B kısmı, d, 2H, *J*_{AB} = 8.0 Hz, aromatik), 7.25 (d, 1H, -NH), 5.18-4.98 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.42 (s, 3H, -CH₃), 2.22 (s, 3H, -OAc), 2.02 (m, 1H, -CH₂-), 1.83 (s, 3H, -OAc), 1.82 (m, 1H, -CH₂-), 1.62 (m, 2H, -CH₂-); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 171.35, 169.93, 143.85, 138.42, 130.03, 127.02, 74.03, 72.15, 58.84, 57.73, 29.19, 27.25, 21.73, 21.26, 20.72; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3259, 2962, 1726, 1598, 1555, 1455, 1375, 1334, 1322, 1224, 1186, 1159, 1092, 1049, 1020, 915, 813, 663, 572.

KRS-44 bileşiğinin NMR spektrumları KRS-43 bileşiği ile benzerlik göstermektedir. ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, aromatik protonlara ait piklerin 7.69 ve 7.27 ppm'de, -NH protonuna ait pikin 7.25 ppm'de, H₃'e ait pikin 5.18 ppm'de, H₁'e ait pikin 4.98 ppm'de, H₄'e ait pikin 3.82 ppm'de, H₂'e ait pikin 3.5 ppm'de, Ph-CH₃ protonuna ait pikin 2.42 ppm'de, -OAc grubuna ait CH₃ protonlarının 2.22 ve 1.83 ppm'de gözlenmektedir.

Son olarak metilenik protonların 2.02 ve 1.62 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. ¹³C NMR spektrumunda karbonil karbonuna ait piklerin 171.35 ve 169.93 ppm’de, aromatik karbonlarına ait piklerin 140-130 ppm civarında, C₁’e ait pikin 74.03 ppm’de, C₃’e ait pikin 72.15 ppm’de, C₄’e ait pikin 58.84 ppm’de, C₂’e ait pikin 57.73 ppm’de, C₆’e ait pikin 29.19 ppm’de, C₅’e ait pikin 27.25 ppm’de, Ph-CH₃ karbonuna ait pikin 21.73 ppm’de ve asetat grubuna ait CH₃ karbonlarının ise 21.26, 20.72 ppm’de rezonans olduğu ve yapı ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. IR spektrumunda ise, 3269 cm⁻¹’de aromatik C-H, 2962 cm⁻¹’de alifatik C-H, 1726 cm⁻¹’de C=O, 1224 cm⁻¹’de C-H, 1049 cm⁻¹’de C-O-C absorpsiyon bantları gözlenmektedir.

4.1.44. KRS-45 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



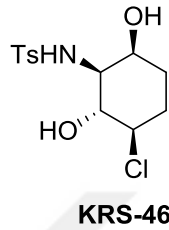
Şekil 4.44. KRS-45 bileşiğinin yapısı.

KRS-43 bileşiğinin bilinen genel hidroliz yöntemi olan HCl_(g)/MeOH ile hidroliz edilmesi sonucunda *N*-((1*S*, 2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-bromo-2, 6-dihidroksisikloheksil)-4-metilbenzen sülfonamid (KRS-45) bileşiği % 96 verim ile beyaz katı olarak sentezlendi (Şekil 4.44.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.144.-Şekil A.146.) kısmında verilmektedir.

E.N: 210-212 °C; **¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 7.61 (AB sisteminin A kısmı, d, 2H, *J* = 8.5 Hz, aromatik), 7.15 (AB sisteminin B kısmı, d, 2H, *J*_{AB} = 7.9 Hz, aromatik), 4.00 (s, 2H, 2 × OH), 3.80 (d, 1H, -NH), 3.78 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.78 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.28 (m, 1H); **¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 143.69, 137.27, 129.71, 127.14, 72.89, 68.08, 61.23, 55.45, 31.03, 29.84, 21.44; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3427, 3198, 2929, 1599, 1464, 1441, 1355, 1297, 1140, 1108, 1087, 810, 571, 457; **Elemental analiz** C₁₃H₁₈BrNO₄S Hesaplanan (%): C, 42.87; H, 4.98; N, 3.85; S, 8.80; Bulunan (%): C, 42.68; H, 5.01; N, 3.87; S, 8.71.

Hidrolyz ürünü olan KRS-45 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, KRS-43 bileşiğinde gözlenen asetata ait CH_3 protonlarının (2.15 ve 1.83 ppm) kaybolması, ^{13}C NMR spektrumunda da asetata ait $\text{C}=\text{O}$ (171.30 ve 169.95 ppm) ve CH_3 (21.29 ve 20.76 ppm) karbonlarının kaybolması yapının doğruluğunu ispatlamaktadır. Ayrıca, ^{13}C NMR spektrumunda 11 karbon rezonans sinyalinin varlığı yapıyı aydınlatmaktadır. IR spektrumunda en belirleyici pik $\text{O}-\text{H}$ (3427 cm^{-1}) absorpsiyon bandı olmuştur.

4.1.45. KRS-46 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.45. KRS-46 bileşiğinin yapısı.

KRS-44 bileşiğinin bilinen genel hidrolyz yöntemi olan $\text{HCl}_{(\text{g})}/\text{MeOH}$ ile hidrolyz edilmesi sonucunda *N*-((1*S*, 2*R*, 3*R*, 6*S*)-3-kloro-2, 6-dihidroksisikloheksil)-4-metil benzensülfonamid (KRS-46) bileşiği % 93 verim ile beyaz katı olarak sentezlendi (Şekil 4.45.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.147.-Şekil A.149.) kısmında verilmektedir.

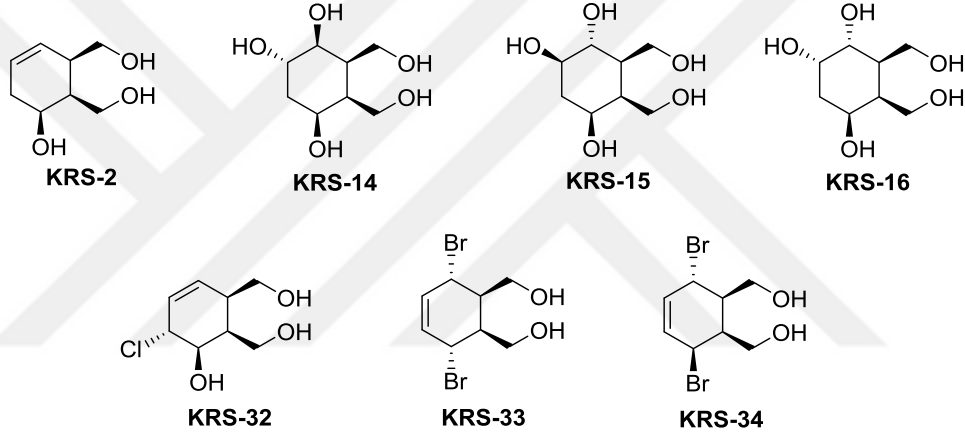
E.N: 226-228 °C; **^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm):** 7.66 (AB sisteminin A kısmı, d, 2H, $J = 8.0$ Hz, aromatik), 7.20 (AB sisteminin B kısmı, d, 2H, $J_{\text{AB}} = 7.9$ Hz, aromatik), 3.85 (d, 1H, -NH), 3.83 (s, 2H, -OH), 3.57-3.37 (m, 3H), 2.82 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.41 (s, 3H, - CH_3), 1.81 (dd, 2H, $J = 14.7, 3.7$ Hz), 1.75 (m, 1H), 1.32 (t, 1H, $J = 14.9$ Hz); **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm):** 143.66, 137.31, 129.67, 127.08, 72.82, 67.98, 63.16, 61.16, 29.78, 28.86, 21.36; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3417, 3194, 2922, 2534, 1599, 1442, 1296, 1138, 1091, 955, 811, 518; **Elemental analiz $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$** Hesaplanan (%): C, 48.82; H, 5.67; N, 4.38; S, 10.03; Bulunan (%): C, 48.84; H, 5.68; N, 4.29; S, 10.12.

KRS-46 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, KRS-44 bileşiğinde bulunan -OAc grubuna ait CH_3 protonlarının (2.22 ve 1.83 ppm) kaybolması, ^{13}C NMR spektrumunda da asetata ait $\text{C}=\text{O}$ (171.35 ve 169.93 ppm) ve CH_3 (21.26 ve 20.72 ppm) karbonlarının kaybolması yapıyı aydınlatmaktadır.

Ayrıca, ^{13}C NMR spektrumunda toplamda 11 karbon rezonans sinyali yapı ile uyumludur. IR spektrumunda ise, en spesifik pik olan O-H germe titreşimi 3417 cm^{-1} 'de geniş absorpsiyon bandı olarak görülmektedir.

4.2. Bileşiklerin Enzim İnhibisyon Sonuçları ve Kinetik Karakterizasyonları

Bu tez çalışmasında yeni sentezlenen diol ve triol grubu içeren bileşiklerin (KRS-2, KRS-6, KRS-7, KRS-8, KRS-9 ve KRS-10), karbaşeker yapıları (KRS-14, KRS-15 ve KRS-16) ve halokonduritol (KRS-32, KRS-33 ve KRS-34) bileşiklerinin in vitro α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri araştırıldı. α -Glukozidaz ve α -amilaz inhibisyonu (IC_{50}) sonuçları, standart olarak kullanılan akarboz ile birlikte Tablo 4.1'de özetlenmiş ve aktivite gösteren bileşiklerin yapıları Şekil 4.46'da gösterilmiştir.



Şekil 4.46. Çalışmadaki aktivite gösteren yeni sentez bileşiklerin yapıları.

Diol ve triol grubu içeren bileşikler arasından hem α -glukozidaz hemde α -amilaz enzimlerine karşı en güçlü inhibisyonu KRS-2 (α -glukozidaz için $\text{IC}_{50} = 56.88 \pm 0.13\ \mu\text{M}$, α -amilaz için $\text{IC}_{50} = 68.20 \pm 0.93\ \mu\text{M}$) bileşiği sergiledi (Tablo 4.1.). Ayrıca, bu bileşik referans bileşik olan akarbozla kıyaslandığında da iyi aktivite gösterdi. KRS-2 bileşiğinin yapısında çift bağ ve triol grubu içermesi, diol grubu içeren bileşiklerden daha iyi aktivite sergilemesine sebep olduğu düşünülmüştür.

Yeni karbaşeker yapıları bileşiklerin bu iki enzim üzerindeki etkisi incelendiğinde trans 1. izomer pentol (KRS-14) α -glukozidaza karşı aktivite göstermezken trans 2. izomer pentol (KRS-15) α -glukozidaza karşı $\text{IC}_{50} = 36.72 \pm 1.27\ \mu\text{M}$ değeri ile akarboza ($\text{IC}_{50} = 98.33 \pm 1.75\ \mu\text{M}$) kıyasla 2.5 kat daha aktif olduğu belirlendi (Tablo 4.1.). α -Amilaza karşı KRS-15 bileşiği aktivite göstermedi.

KRS-14 bileşiği ise zayıf inhibisyon sergiledi. Karbaşeker yapılı bileşikler arasından cis pentol KRS-16 bileşiği her iki enzime (α -glukozidaz için $IC_{50} = 386.07 \pm 2.23 \mu M$, α -amilaz için $IC_{50} = 387.55 \pm 1.85 \mu M$) karşıda zayıf etki göstermiştir.

Tablo 4.1. Test edilen bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri (IC_{50} değerleri).

Bileşikler	α -glukozidaz IC_{50} (μM)	α -amilaz IC_{50} (μM)
KRS-2	56.88 \pm 0.13	68.20 \pm 0.93
KRS-6	N.A.	N.A.
KRS-7	N.A.	N.A.
KRS-8	N.A.	N.A.
KRS-9	N.A.	N.A.
KRS-10	N.A.	122.99 \pm 1.12
KRS-14	N.A.	480.76 \pm 2.39
KRS-15	36.72 \pm 1.27	N.A.
KRS-16	386.07 \pm 2.23	387.55 \pm 1.85
KRS-32	53.27 \pm 0.24	241.38 \pm 1.71
KRS-33	27.56 \pm 0.28	39.26 \pm 0.27
KRS-34	55.50 \pm 0.19	84.25 \pm 0.48
Akarboz^a	98.33 \pm 1.75	95.97 \pm 0.35

^a Akarboz: Kontrol (referans) bileşik olarak kullanıldı. N.A.: Aktivite göstermedi.

Halojen sübtitüe (halokonduritol) bileşikler arasında, cis dibrom sübtitüe bileşik KRS-33 ve trans dibrom sübtitüe bileşik KRS-34 her iki enzime karşı akarbozla karşılaştırıldığında güçlü inhibisyon sergilemiştir. Akarbozdan 3.5 kat daha aktif olan KRS-33 bileşik α -glukosidaz enzim ($IC_{50} = 27.56 \pm 0.28 \mu M$) çalışmasında incelenen bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi sergilemiştir. Benzer şekilde, KRS-33 bileşiği α -amilaza karşıda incelenen bileşikler arasında $IC_{50} = 39.26 \pm 0.27 \mu M$ değeri ile akarbozla kıyaslandığında yaklaşık 2.5 kat daha aktiflik sergileyerek en iyi aktiviteyi göstermiştir. Halkaya bağlı halojen gruplarının elektronik özellikleri sebebiyle inhibisyon aktivitesini önemli ölçüde değiştirdiği bilinmektedir. Mono kloro sübtitüe bileşik KRS-32 ise α -glukosidaza karşı iyi aktivite sergilerken, α -amilaza karşı zayıf aktivite sergilemiştir. Ek olarak, brom sübtitüe bileşik (KRS-33), klor sübtitüe bileşikten (KRS-32) daha aktif olduğu görölmektedir.

Bu, brom grubunun α -glukozidaz ve α -amilaz enzimleri ile güçlü etkileşime neden olan hacimliliği ile açıklanabilir. Buna göre, KRS-33 bileşiğinin bromo grupları, KRS-32 bileşiğinin kloro grubundan enzimin aktif bölgesi ile daha yakın etkileşime girebilir.

Bromo-süstitüe bileşiklerin (KRS-33 ve KRS-34) yapısal aktiviteleri göz önüne alındığında, KRS-33 bileşiğinin yüksek inhibitör aktivitesi, inhibitör potansiyelini etkileyen süstitüe edicilerin (cis) konumu ile açıklanır.

α -Glukozidaz inhibitöründe en aktif olan KRS-2, KRS-15, KRS-32, KRS-33 ve KRS-34 bileşiklerin, inhibisyon tiplerini ve inhibisyon mekanizmasını anlamak için kinetik çalışmaları yapıldı. Sigma-plot enzim kinetik yazılımı ile çeşitli parametreler (K_i ve R^2) hesaplanarak enzimin inhibisyon mekanizması belirlenmiş ve analiz sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Lineweaver–Burk ve Hanes–Woelf gibi kinetik grafikleri ve bileşiklerin reaksiyon hızını yorumlamak için kullanıldı. KRS-2, KRS-33 ve KRS-34 bileşikleri, artan K_m değerleri ve azalan V_{max} değerleri ile karışık tip inhibitörler olarak belirlendi. Şekil 4.47'de α -glukozidaza karşı karışık tip inhibitör ve en aktif bileşik olan KRS-33 bileşiğinin kinetik grafikleri ve yarışmalı tip inhibitör olan referans akarbozun kinetik grafikleri gösterilmektedir.

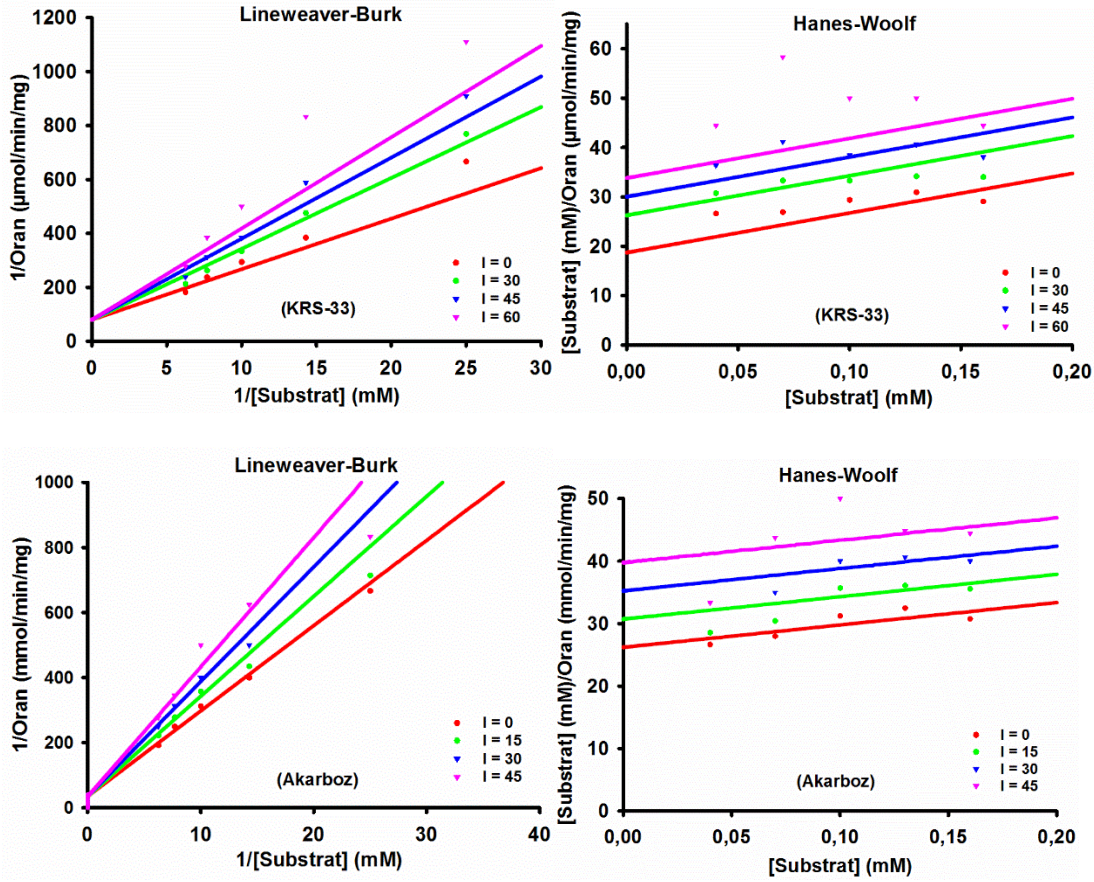
Tablo 4.2. Test edilen bileşiklerin α -glukozidaz enzim kinetik parametreleri.

Bileşikler	K_i (μM)	R^2	İnhibisyon Tipi
KRS-2	58.58	0.964	Karışık
KRS-15	36.84	0.988	Yarışmasız
KRS-32	53.75	0.916	Yarışmalı
KRS-33	23.47	0.943	Karışık
KRS-34	54.49	0.975	Karışık
Akarboz^a	87.12	0.984	Yarışmalı

^a Akarboz: Kontrol (referans) bileşik olarak kullanıldı.

KRS-32 bileşiği akarboz gibi yarışmalı tip inhibisyon sergilemiştir. Michaelis sabiti (K_m) değerleri, halokonduritil bileşik (KRS-32) ve akarboz konsantrasyonlarının artmasıyla artarken, enzimin V_{max} değerleri etkilenmeden kalmıştır. Son olarak, KRS-15 bileşiğinde ise, K_m etkilenmeden kalırken V_{max} değerinin azalması bileşiğin yarışmasız tipte bir enzim inhibitör mekanizması sergilediği belirlenmiştir.

α -Glukozidaz için inhibisyon sabiti (K_i) sonuçlarının enzim aktivite sonuçları ile uyumlu olduğu bulundu.



Şekil 4.47. KRS-33 ve akarboz bileşiklerinin α -glukosidaz için farklı inhibisyon tipte inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf grafikleri.

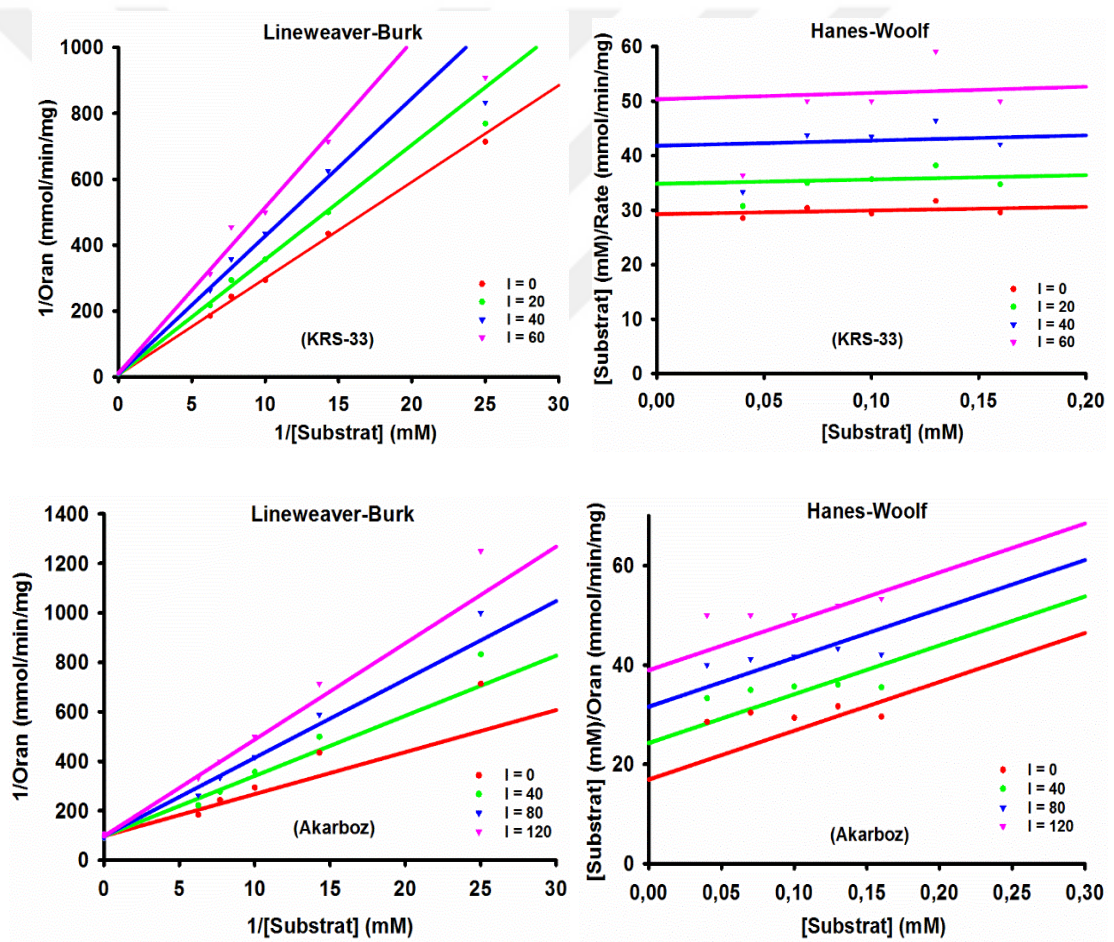
Ayrıca, α -amilaz inhibitöründe en aktif olan KRS-2, KRS-33 ve KRS-34 bileşiklerin, inhibisyon tiplerini belirlemek için de kinetik çalışmaları incelendi. Sigma-plot enzim kinetik yazılımı ile çeşitli parametreler (K_i ve R^2) hesaplandı ve analiz sonuçları Tablo 4.3'de verildi. Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf gibi kinetik grafikleri çizildi ve bileşiklerin reaksiyon hızını yorumlamak için kullanıldı. KRS-2 bileşiği α -amilaz enzimine karşı karışık tip inhibitör sergilerken, KRS-33 ve KRS-34 yarışmasız tip inhibitör sergilemiştir. α -Amilaz için kinetik çalışmaları incelenen bileşikler akarbozdan farklı inhibisyon türü gösterdi. Şekil 4.48'de α -amilaza karşı yarışmasız tip inhibitör ve en aktif bileşik olan KRS-33 bileşiğinin kinetik grafikleri verildi.

Ek olarak, yarışmalı tip inhibitör olan referans akarbozun kinetik grafikleri de Şekil 4.48'de gösterilmektedir. α -Amilaz için inhibisyon sabiti (K_i) sonuçlarının enzim aktivite sonuçları ile uyumlu olduğu belirlendi.

Tablo 4.3. Test edilen bileşiklerin α -amilaz enzim kinetik parametreleri.

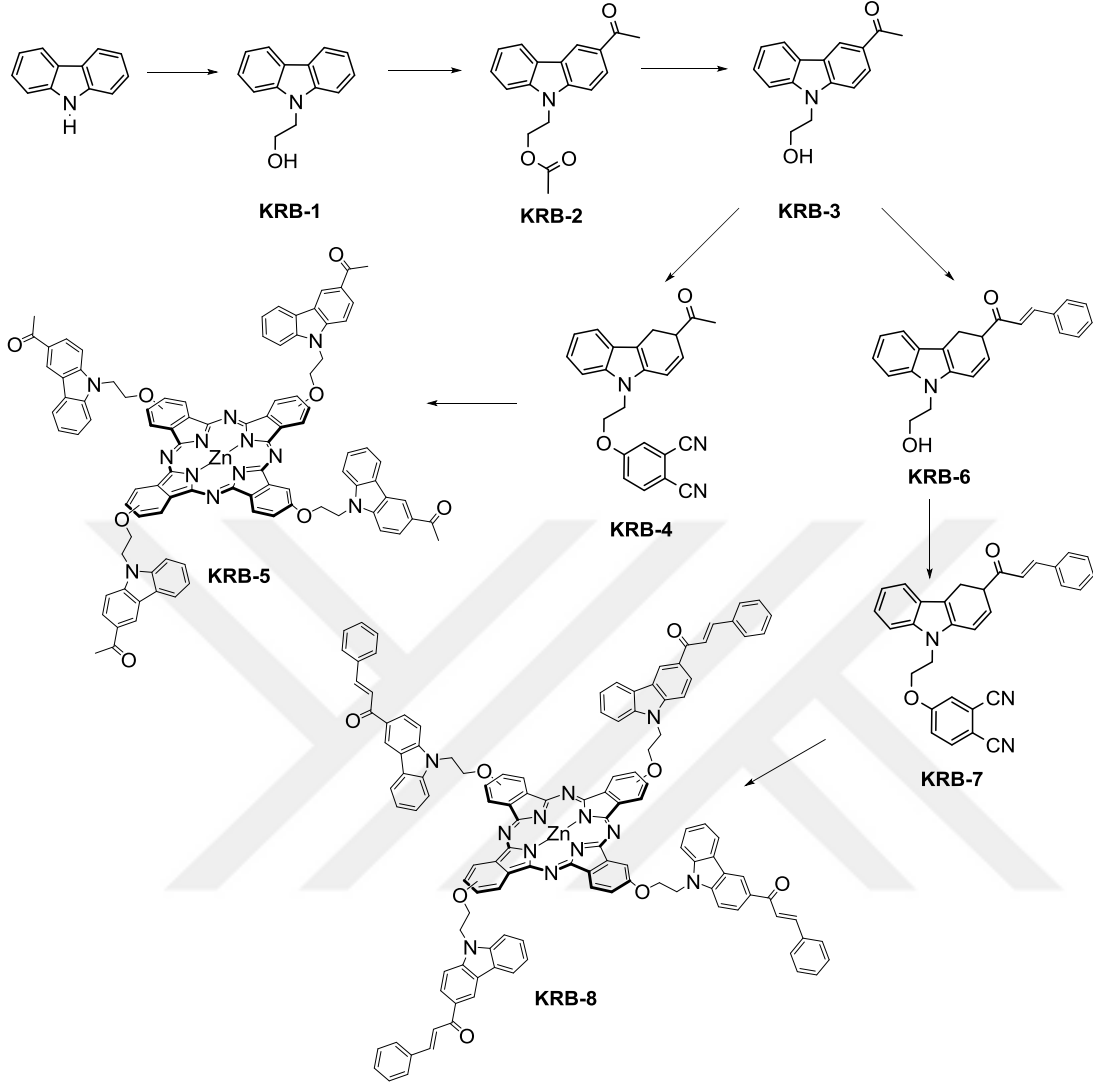
Bileşikler	K_i (μM)	R^2	İnhibisyon Tipi
KRS-2	69.69	0.936	Karışık
KRS-33	34.28	0.982	Yarışmasız
KRS-34	87.50	0.989	Yarışmasız
Akarboz ^a	92.48	0.941	Yarışmalı

^a Akarboz: Kontrol (referans) bileşik olarak kullanıldı.



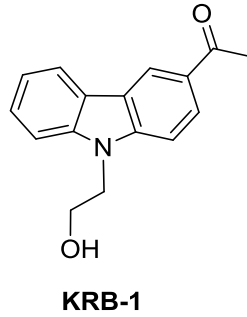
Şekil 4.48. KRS-33 ve akarboz bileşiklerinin α -amilaz için farklı inhibisyon tipe inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver-Burk ve Hanes-Woolf grafikleri.

4.3. İkinci Kısımdaki Sentez Bileşikleri



Şema 4.3. Yeni karbazol türevli çinko ftalosiyanın komplekslerinin sentez aşamaları.

4.3.1. KRB-1 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



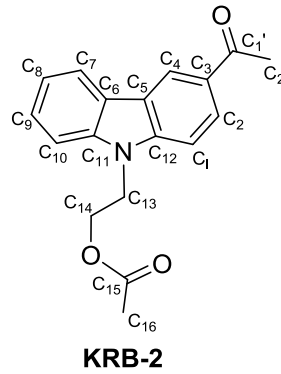
Şekil 4.49. KRB-1 bileşiğinin yapısı.

Tezin ikinci kısmında ise, 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (KRB-1) bileşiği ticari olarak temin edilebilen karbazolün taze destillenmiş DMF içinde K_2CO_3 ve etilen karbonat varlığında reflüks edilerek % 81 verimle beyaz katı ürün olarak elde edildi (Şekil 4.49.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.150.-Şekil A.152.) kısmında verilmektedir.

E.N: 80–82 °C; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 8.10 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.46 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 4.04 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 140.9, 126.1, 123.1, 120.6, 119.5, 109.2, 61.5, 45.6; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3203 (-OH), 3049 (Ar-H), 2867 (Alifatik C-H), 1593 (C=C), 1451 (C-N), 1323 (C-H); **Elemental analiz** $C_{14}H_{13}NO$ Hesaplanan (%): C 79.59; H 6.20; N 6.63; Bulunan (%): C 79.36, H 6.34, N 6.86.

$CDCl_3$ içerisinde çözülmüş 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (KRB-1) bileşiğinin 1H -NMR spektrumu incelendiğinde, aromatik protonlar, sırasıyla 8.10, 7.47, 7.42 ve 7.26 ppm'de multipler olarak rezonansa ait olduğu görüldü. Metilenik protonlar 4.46 ($J = 5.3$ Hz, 2H) ve 4.04 ppm'de ($J = 5.3$ Hz, 2H) triplet olarak rezonansa girdi. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, sekiz sinyal, simetrik yapıya sahip olduğunu gösterdi. KRB-1 bileşiğinin kızılötesi spektrumu, 3203'de O-H, 3049'da aromatik C-H, 2867'de alifatik C-H, 1593'de aromatik C=C ve 1451 cm^{-1} 'de C-N'yi germe titreşimlerini gösterdi. 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektrum bulgularına göre, KRB-1 bileşiğinin yapısı karakterize edildi.

4.3.2. KRB-2 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.50. KRB-2 bileşiğinin yapısı.

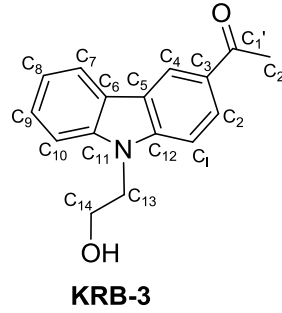
DCM içerisinde çözünen 2-(9H-karbazol-9-il)etan-1-ol (KRB-1) bileşiği $ZnCl_2$ ve asetil klorür (AcCl) reaktifleri varlığında $N_{2(g)}$ altında asetatlama reaksiyonuna tabi tutularak 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2) % 43 verimle beyaz katı ürün olarak sentezlendi (Şekil 4.50.).

Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.153.-Şekil A.155.) kısmında verilmektedir.

E.N: 93–95 °C; **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 8.69 (m, 1H, H₃), 8.12 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 4.53 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, $-CH_2-$), 4.44 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, $-CH_2-$), 2.71 (s, 3H, $-CO-CH_3$), 1.90 (s, 3H, $-CO-CH_3$); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 197.9C_{1'}, 171.0C₁₅, 143.5C₁₁, 141.2C₁₂, 129.4C₃, 126.9C₁, 126.7C₅, 123.5C₆, 123.0C₇, 122.1C₉, 120.9C₄, 120.7C₈, 109.3C₂, 108.5C₁₀, 62.2C₁₄, 42.1C₁₃, 27.0C_{2'}, 21.0C₁₆; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3048 (Ar-H), 2976 (Alifatik C-H), 1740 (C=O), 1664 (C=C), 1595 (C-N), 1262-1231 (C-H), 1039 (C-O-C); **Elemental analiz** C₁₈H₁₇NO₃ Hesaplanan (%): C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74; Bulunan (%): C, 73.33; H, 5.54; N, 4.48.

KRB-1 bileşiğinin asetilasyon reaksiyonu sonucunda, 2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2) elde edildi. KRB-2 bileşiğinin oluşumu için en iyi kanıt, 1H -NMR spektrumundaki spesifik piklere ait olan iki metil proton rezonans sinyali 3H için singlet olarak 2.71 ppm ve 3H için singlet olarak 1.09 ppm'de görülmesidir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise spesifik pikler olan 197.9 (C_{1'}) ve 171.0 ppm'de (C₁₅) iki karbonil rezonans sinyaline ait olduğu görüldü ve toplamda 18 karbon sinyali göstererek bileşiğin yapısı aydınlatıldı. KRB-2 bileşiğinin FT-IR spektrumu için, KRB-1 bileşiğinin IR spektrumunda bulunan O-H grubunun tepe noktalarının (geniş bant olarak gözlenen 3203 cm^{-1}) kaybolması ve 1740 cm^{-1} civarında C=O germe titreşiminin ortaya çıkması, bileşiğin oluşumunu doğrular niteliktedir.

4.3.3. KRB-3 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.51. KRB-3 bileşiğinin yapısı.

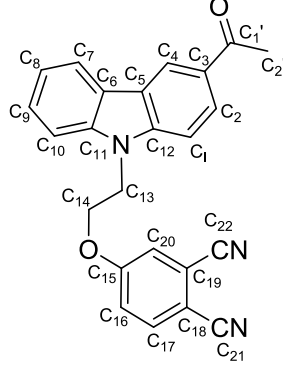
2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etil asetat (KRB-2) bileşiği genel hidroliz yöntemi olan $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ kullanılarak hidroliz edildi ve ürün etanolde kristallendirilerek 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3) %91 verimle renksiz kristal ürün olarak elde edildi (Şekil 4.51.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.156.-Şekil A.158.) kısmında verilmektedir.

E.N: 164–166 °C; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_4), 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 8.04 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.49 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.34 – 7.29 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 4.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.10 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.59 (s, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 198.1 $\text{C}_{1'}$, 143.8 C_{11} , 141.6 C_{12} , 129.1 C_3 , 126.9 C_5 , 123.5 C_1 , 123.0 C_6 , 121.9 C_7, C_9 , 120.9 C_4 , 120.6 C_8 , 109.7 C_2 , 108.7 C_{10} , 61.6 C_{13} , 46.0 C_{14} , 26.8 $\text{C}_{2'}$; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3396 (OH), 3051 (Ar-H), 2917-2865 (Alifatik C-H), 1653 (C=O), 1592 (C=C), 1438 (C-N), 1330-1252 (C-H); **Elemental analiz** $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ Hesaplanan (%): C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53; Bulunan (%): C, 76.01; H, 5.66; N, 5.69.

KRB-2 bileşiğinin amonolizi ile bir asetat metil grubu sinyalinin ve bir karbonil grubu sinyalinin hidrolize edilmesi sonucunda bileşik KRB-3 elde edildi. ^1H -NMR incelendiğinde bir önceki bileşikte (KRB-2) gözlenen 1.90 ppm metil proton rezonans sinyalinin kaybolması ve benzer şekilde ^{13}C -NMR spektrumundaki 171.0 C_{15} ve 21.0 C_{16} ppm'deki karbon rezonans sinyallerinin kaybolması ile KRB-3 bileşiğinin yapısı doğrulandı. Hem ^1H -NMR hemde ^{13}C -NMR spektrumundaki diğer rezonans sinyalleri, bir önceki yapıda belirlenen bölgelerde rezonansa girmesiyle de bileşiğin yapısının aydınlatılmasına katkı sağladı.

KRB-3'ün FT-IR spektrumunda, beklendiği gibi spesifik O-H piki 3396 cm⁻¹ geniş bant olarak ve C=O piki 1653 cm⁻¹'de keskin pik olarak gözlemlendi.

4.3.4. KRB-4 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



KRB-4

Şekil 4.52. KRB-4 bileşiğinin yapısı.

1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3), K₂CO₃ ve 4-nitroftalonitril DMF içerisinde çözülerek 70 °C'de 48 saat reflüks edilerek yeni bir karbazol ftalonitril türevi olan 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) % 43 verimle açık sarı katı ürün olarak elde edildi. Böylece asetat grubu (KRB-4) içeren yeni karbazol ftalonitril sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.52.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.159.-Şekil A.161.) kısmında verilmektedir.

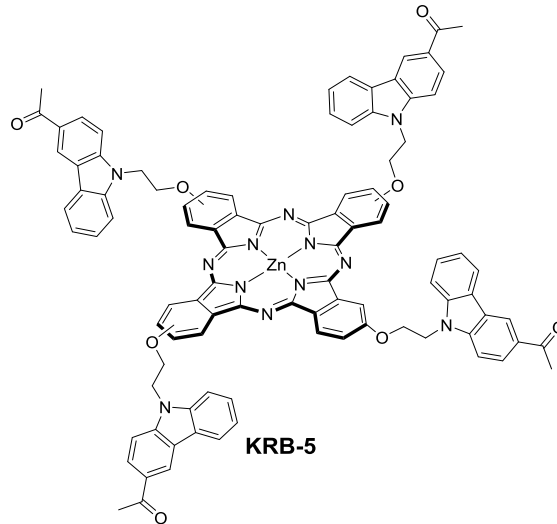
E.N: 232–234 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 8.72 (s, 1H, H₃), 8.17 – 8.13 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.7, 1H), 6.98 (dm, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, -CH₂-), 4.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, -CH₂-), 2.74 (s, 3H); **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 197.9C_{1'}, 161.2C₁₅, 143.4C₁₇, 141.1C₁₂, 135.4C₃, 129.7C₅, 127.0C₁, 126.9C₆, 123.6C₉, 123.2C₇, 122.2C₄, 121.1C₈, 121.0C₁₆,C₂₀, 119.5C₁₉,C₂₀, 119.4C₂₁,C₂₂, 109.2C₂, 108.5C₁₀,C₁₈, 108.2C₁₃, 67.4C₁₄, 42.6C₁₃, 27.0C_{2'}; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3074 (Ar-H), 2230 (C≡N), 1656 (C=O), 1595 (C=C), 1562 (C-N), 1255-1247 (C-H), 1104 (C-O-C); **Elemental analiz** C₂₄H₁₇N₃O₂ Hesaplanan (%): C, 75.98; H, 4.52; N, 11.08; Bulunan (%): C, 75.71; H, 4.64; N, 10.95.

Hedef bileşiği gerçekleştirmek için, bileşik KRB-3'deki serbest hidroksi grubu 4-nitroftalonitril ile korunarak 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) bileşiği elde edilmiştir. $CDCl_3$ içerisinde çözünen bileşik KRB-4'ün 1H -NMR spektrumunda, aromatik protonlar beklenen bölgede rezonansa girerken (8.72 – 6.98 ppm), metilenik protonlar 4.80 – 4.47 ppm arasında rezonansa girdi. Ek olarak, bileşik KRB-3 bileşik KRB-4'e dönüşürken, metilenik protonların kimyasal kayma bölgeleri 4.49 – 4.10 ppm'den 4.80 – 4.47 ppm'e kaymıştır, bu iyi bir göstergedir. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumundaki 24 karbon rezonans sinyali yapıyı desteklemektedir. Ftalonitril türevleri olan KRB-4 bileşiğinin FT-IR spektrumu incelendiğinde, en belirleyici pik olan 2230 cm^{-1} 'de gözlemlenen karakteristik $C\equiv N$ absorpsiyon bandı bileşiğin oluşumunu kanıtlamaktadır.

4.3.5. KRB-5 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu

Ftalonitril bileşiği olan 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) taze destillenmiş DMF içinde $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ ve DBU (katalizör) ile nitrojen gazı atmosferinde reaksiyona tabi tutuldu ve bu siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucunda yeni periferik karbazol türevli süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (KRB-5) % 12 verimle yeşil katı ürün olarak sentezlendi (Şekil 4.53.).

Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken MALDI-TOF MS, UV-Vis ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.162.-Şekil A.164.) kısmında verilmektedir.



Şekil 4.53. KRB-5 bileşiğinin yapısı.

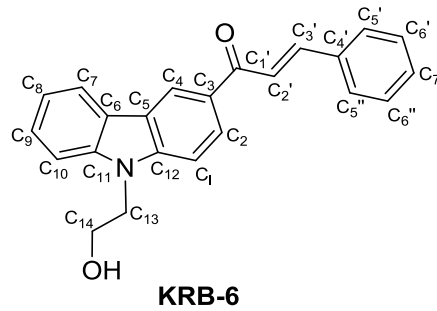
E.N: > 300 °C; **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 8.67 (m, 6H, H), 8.10 (m, 14H), 7.46 (m, 14H), 7.20 (m, 14H), 4.70(m, 8H), 4.37(m, 8H), 1.814 (bs, 12H); **IR (KBr, cm⁻¹):** 2955 (Ar-H), 2870-2851 (Alifatik C-H), 1666 (C=O), 1594 (C=C), 1361-1231 (C-H), 1055 (C-O-C); **Elemental analiz** C₉₆H₆₈N₁₂O₈Zn Hesaplanan (%): C, 72.84; H, 4.33; N, 10.62; Bulunan (%): C, 72.68; H, 4.42; N, 10.35.

UV-Vis (DMF) λ_{\max} ,(nm): 675, 607, 330, 321; **MALDI-TOF MS:** m/z [M]⁺ için hesaplanan C₉₆H₆₈N₁₂O₈Zn: 1583.06; bulunan [M+H]⁺ 1583.93.

Zn-ftalosiyenin KRB-5 kompleksinin ¹³C-NMR spektrumundaki konfigürasyonu, kümelenme nedeniyle belirsiz olsa da, ¹H-NMR spektrumu yapıyı belirlemeye yardımcı olmuştur. CDCl₃ içerisinde çözünen kompleksin (KRB-5) ¹H-NMR spektrumunda, aromatik protonlar sırasıyla 8.67, 8.10, 7.46 ve 7.20 ppm'de multipletler olarak görüldü. Bununla birlikte, farklı deuteriosolventlerin (CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD, Piridin-*d*₅) test edilmesine rağmen kompleks KRB-5'in ¹³C-NMR spektrumu elde edilememiştir. ZnPc türevi olan KRB-5 kompleksinin FT-IR spektrumu incelendiğinde KRB-4'de gözlenen C≡N grubunun gerilme frekansının (2230 cm⁻¹) kaybolması, elde edilen ftalosiyenin siklotetramerizasyon ile oluşturulduğunun güçlü bir göstergesidir.

KRB-5 kompleksinin UV-Vis spektrumu incelendiğinde ise metaloftalosiyenin Q bantlarına benzer olduğu ve D_{4h} simetrisi ile uyumlu olduğu görüldü. KRB-5 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu, m/z = 1583.93 [M+H]⁺'da moleküler iyon zirvesi göstererek yapısı kesin olarak kanıtlanmıştır.

4.3.6. KRB-6 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



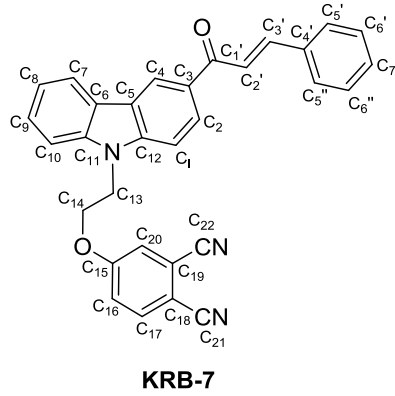
Şekil 4.54. KRB-6 bileşiğinin yapısı.

1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3), % 15 KOH ve benzaldehit etanol içinde oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-6) % 91 verimle sarı katı ürün olarak sentezlendi (Şekil 4.54.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ^1H NMR, ^{13}C NMR, MALDI-TOF MS ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.165.-Şekil A.168.) kısmında verilmektedir.

E.N: 163–165 °C; **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_3), 8.18 – 8.14 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.83 – 7.64 (m, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 5H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 4.51 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.12 (m, 2H); **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 189.6 $\text{C}_{1'}$, 143.9 C_{11} , 141.6 $\text{C}_{3'}$, 135.4 $\text{C}_{4'}$, 130.5 C_3 , 129.8 $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{6''}$, 129.2 $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{5''}$, 128.7 C_{12} , 127.1 $\text{C}_{7'}$, 126.9 C_1 , 123.5 C_5 , 123.1 C_6 , 122.3 C_4 , C_9 , 122.2 C_7 , 121.0 $\text{C}_{2'}$, 120.6 C_8 , 109.7 C_2 , 109.0 C_{10} , 61.6 C_{13} , 46.1 C_{14} ; **IR (KBr, cm^{-1}):** 3380 (OH), 3054 (Ar-H), 2937-2867 (alifatik C-H), 1647 (C=O), 1597-1567 (C=C), 1436 (C-N), 1330 (C-H); **Elemental analiz** $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ Hesaplanan (%): C, 80.92; H, 5.61; N, 4.10; Bulunan (%): C, 81.13; H, 5.44; N, 3.96. **MALDI-TOF MS:** m/z $[\text{M}]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 341.41; bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.55.

Bileşik KRB-3 ile benzaldehit arasındaki reaksiyon sırasında oluşan bileşik KRB-6, (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on ile sonuçlandı. Bu kalkan yapısı, Hem ^1H -NMR hemde ^{13}C -NMR spektrumlarına göre en çarpıcı (spesifik) pik, bileşik KRB-3'deki metil pikinin (^1H -NMR için 2.59 ppm ve ^{13}C -NMR için 26.8 $\text{C}_{2'}$ ppm) kaybolmasıdır ve en çarpıcı ikinci pik, bileşik KRB-6'daki (^{13}C -NMR için 189.6 ppm) karbonil grubunun, bileşik KRB-3'ünkinden 9 ppm daha yüksek bir alana kaymasıdır (^{13}C -NMR için 198.1 ppm). ^{13}C -NMR spektrumundaki 23 karbon rezonans sinyali yapıyı destekledi. Bileşik KRB-6'in FT-IR spektrumu ele alındığında, O-H grubu 3380 cm^{-1} , C=O grubu 1647 cm^{-1} ve alken grubu (-C=C) 1597–1567 cm^{-1} de karakteristik germe titreşimleri ile de yapı karakterizasyonu sağlandı. KRB-6 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumunun, m/z = 341.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon zirvesi göstererek yapısı kesin olarak kanıtlanmıştır.

4.3.7. KRB-7 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



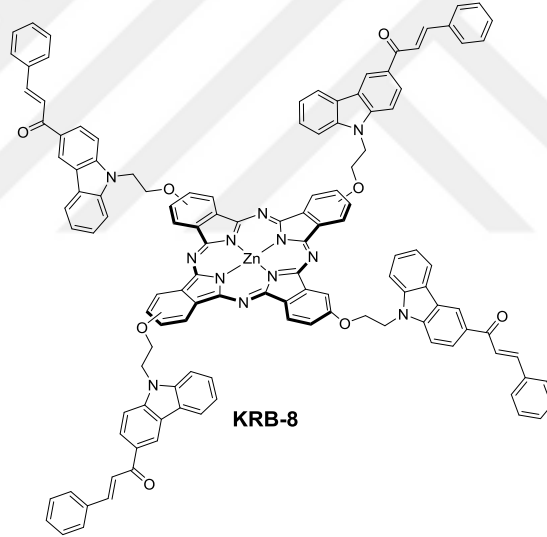
Şekil 4.55. KRB-7 bileşiğinin yapısı.

(E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-6), taze destillenmiş DMF içinde K_2CO_3 ve 4-nitroftalonitril varlığında 96 saat boyunca 80 °C'de bir nitrojen gazı atmosferinde reflüks edildikten sonra ve ardından gerekli saflaştırma işlemleri uygulandıktan sonra % 55 verimle açık kahverengi katı ürün olarak elde edildi. Böylece, yeni kalkon grubu içeren, karbazol ftalonitril 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-7) aromatik nükleofilik yer değiştirmeye (S_NAr) dayalı yöntemle üretilmiş oldu (Şekil 4.55.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.169.-Şekil A.171.) kısmında verilmektedir.

E.N: 186–188 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (q, *J* = 15.5 Hz, 3H), 7.56 – 7.50 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.5 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, -CH₂-), 4.46 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, -CH₂-); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 189.7C₁, 161.2C₁₅, 144.3C₃, 143.4C₁₁, 141.1C₁₉, 135.4C₄, 135.3C₃, 130.6C₁₂, 130.5C₇, 129.2C₆, C₆, 128.8C₅, C₅, 127.2C₁, 127.1C₅, 123.6C₆, 123.3C₄, 122.4C₉, 122.3C₇, 121.2C₂, 121.0C₈, 119.5C₂₀, 119.4C₁₆, 117.6C₁₇, 115.6C₂₂, 115.2C₂₁, 109.3C₂, 108.8C₁₀, 108.1C₁₈, 67.4C₁₄, 42.6C₁₃; **IR (KBr, cm⁻¹):** 3066 (Ar-H), 2951 (Alifatik C-H), 2231 (C≡N), 1649 (C=O), 1590 (C=C), 1491 (C-N), 1296-1219 (C-H), 1023 (C-O-C); **Elemental analiz** C₃₁H₂₁N₃O₂ Hesaplanan (%): C, 79.64; H, 4.53; N, 8.99; Bulunan (%): C, 79.44; H, 4.78; N, 8.85.

Bileşik KRB-7'yi elde etmek için, bileşik KRB-6'daki serbest hidroksil grubu, 4-nitroftalonitril ile korunmuştur. Bileşik KRB-7'nin NMR spektrumu, bileşik KRB-6'nın spektrumu ile karşılaştırılarak belirlenebilir. Bileşik KRB-7'deki $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4.78 – 4.45 ppm arasında rezonansa sahip olduğu gözlenirken, bileşik KRB-6'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4.53 – 4.11 ppm arasında rezonansa sahip olduğu görülmektedir. Bu da, bu iki bileşik arasındaki en önemli fark olan aynı döteryum çözücü içindeki metilenik protonların kimyasal kayma değerlerinin bulunmasıdır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda molekülün oluşumu ile ilgili en önemli fark ise, 160 ppm'de oksijenin eklendiği (C_{15}) halka karbonudur. Diğer karbon atomları beklenen bölgede rezonansa girmiştir. Ftalonitril türevi olan KRB-7 bileşiğinin FT-IR spektrumu incelendiğinde, 2231 cm^{-1} 'de karakteristik $\text{C}\equiv\text{N}$ absorpsiyon bandının varlığı bu bileşiğin yapısının aydınlatılmasında en belirleyici pik olmuştur.

4.3.8. KRB-8 bileşiğinden elde edilen spektral veriler ve karakterizasyonu



Şekil 4.56. KRB-8 bileşiğinin yapısı.

Ftalonitril bileşiği olan 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-yl)etoksi)ftalonitril (KRB-7) taze destillenmiş DMF içinde $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve DBU (katalizör) ile nitrojen gazı atmosferinde reaksiyona tabi tutuldu ve bu siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucunda yeni periferik kalkon grubu içeren karbazol türevli süstitüe çinko (II) ftalosiyenin (KRB-8) % 14 verimle yeşil katı ürün olarak elde edildi (Şekil 4.56.). Bileşikle ilgili spektral veriler aşağıda verilirken MALDI-TOF MS, UV-Vis ve IR spektrumları Ekler (Şekil A.172-Şekil A.174.) kısmında verilmektedir.

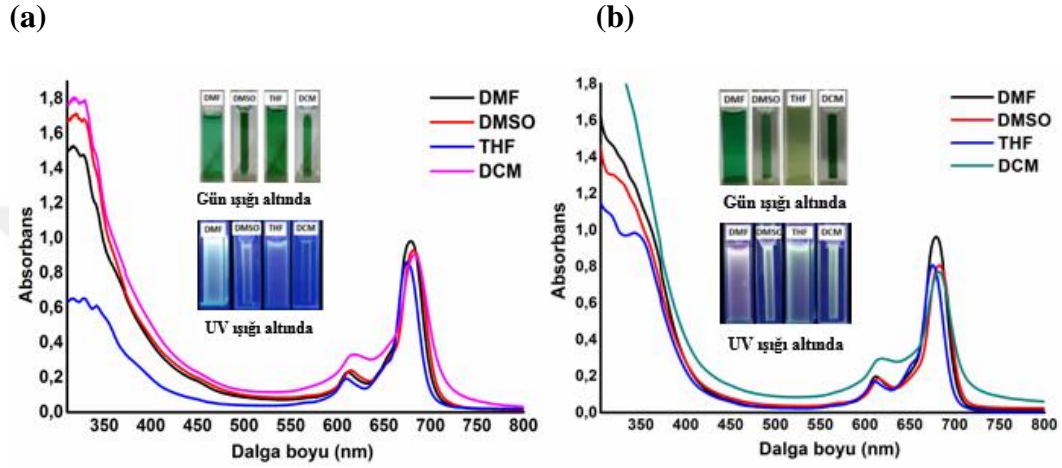
E.N: > 300 °C; **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ (ppm): 7.89 (m, 17H, H), 7.75 (m, 17H), 7.43 (m, 21H), 7.25 (m, 21H), 4.89 (m, 8H), 4.51 (m, 8H); **IR (KBr, cm⁻¹):** 2956 (Ar-H), 2867 (Alifatik C-H), 1646 (C=O), 1595 (C=C), 1484 (C-N), 1362-1232 (C-H), 1056 (C-O-C); **Elemental analiz** C₁₂₄H₈₄N₁₂O₈Zn Hesaplanan (%): C, 76.95; H, 4.37; N, 8.68; Bulunan (%): C, 77.12; H, 4.16; N, 8.51; **UV-Vis (DMF)** λ_{\max} , (nm): 676, 613, 350; **MALDI-TOF MS:** m/z [M]⁺ için hesaplanan C₁₂₄H₈₄N₁₂O₈Zn: 1935.49; bulunan [M+H]⁺ 1935.39.

Ftalosiyanın KRB-8'in ¹H-NMR spektrumu, DMSO-*d*₆'da KRB-5 ftalosiyainde gösterildiği gibi agregasyon veya aglomerasyon nedeniyle geniş rezonans zirveleri sergiledi. Aromatik ve çift bağ protonları 7.89, 7.75, 7.43 ve 7.25 ppm'de multipletler olarak görüldü. Ayrıca halkaya bağlı metilenik protonlar 4.89 ppm ve 4.51 ppm'de rezonansa olduğu görüldü. Bununla birlikte, kompleks KRB-8'in ¹³C-NMR spektrumu farklı deuter solventler (CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD, Piridin-*d*₅) kullanılmasına rağmen KRB-5'deki gibi gerçekleştirilemedi. FT-IR spektrumu incelendiğinde, KRB-7'de gözlenen C≡N grubunun gerilme frekansının (2231 cm⁻¹) kaybolması, elde edilen ftalosiyainin siklotramerizasyon ile oluşturulduğunun güçlü bir göstergesidir. KRB-8 kompleksinin UV-Vis spektrumu incelendiğinde ise metaloftalosiyainlerin Q bantlarına benzer olduğu ve D4h simetrisi ile uyumlu olduğu görüldü. KRB-8 bileşiğinin MALDI-TOF kütle spektrumu, m/z = 1935.39 [M+H]⁺'da moleküler iyon zirvesi göstererek yapısı kesin olarak kanıtlanmıştır.

4.4. Karbazol Türevli Çinko Ftalosiyainin Komplekslerinin UV-Vis Absorpsiyon ve Agregasyon Davranışlarının İncelenmesi

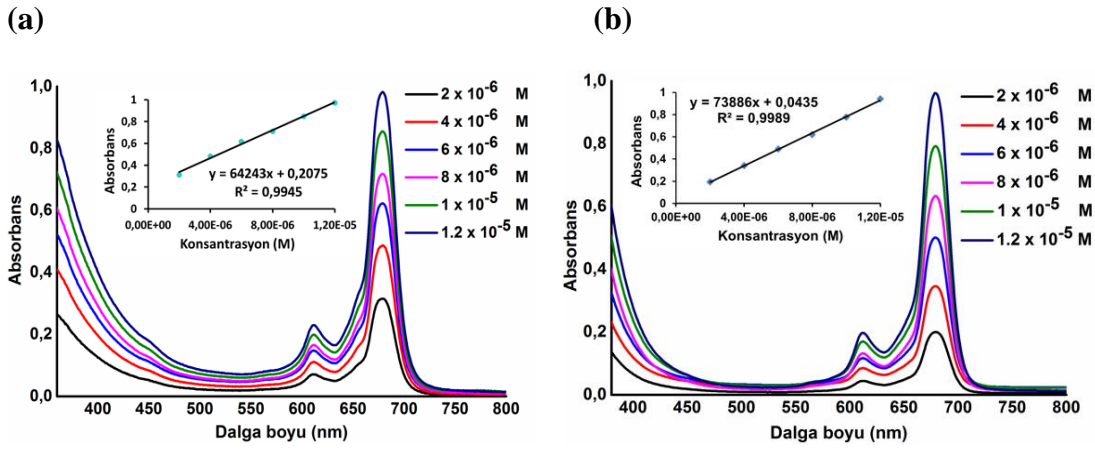
Ftalosiyainlerin UV-Vis absorpsiyon spektrumları, elektronik spektrumların temel durumundaki Q ve B bantlarının belirleyici özellikleri ile karakterize edilir. Şekil 4.57 'daki ftalosiyainlerin absorpsiyon spektrumları incelendiğinde, HOMO 'dan LUMO 'ya (π - π^*) geçişin gerçekleştiği Q bandı 607–676 nm, B bandı ise 320–350 nm arasında gözlenmiştir. Ftalosiyainin uygulamalarında Q bandının konumu, yoğunluğu ve keskinliği en önemli parametrelerdir. Q bandı, ftalosiyainin merkezindeki metalden, çözücülerden, çevresel ve çevresel olmayan süstitüentlerden etkilenir (Jiang, 2010). Q bandı bölgesinde karbazol absorpsiyonu olmadığı için, Q bandındaki bu pikin ftalosiyainine ait olduğu belirlenmiştir.

UV-Vis absorpsiyon çalışmasında, hem KRB-5 hem de KRB-8 ftalosiyanınların absorpsiyon spektrumları, DMF, DMSO, THF ve DCM gibi çeşitli polar çözücülerde incelenmiştir (Şekil 4.57.). Zn (II) ftalosiyanınlar KRB-5 ve KRB-8 'in bu organik çözücüler içindeki mükemmel çözünürlüğü, karbazol halka sistemi üzerine süstitüe ediciler eklenerek elde edildi. KRB-5 ve KRB-8 kompleksleri DMF, DMSO ve THF 'de agregasyon göstermezken, DCM 'de azda olsa agregasyon gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 4.57a. ve 4.57b.).



Şekil 4.57. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 'in 1.0×10^{-5} M konsantrasyonda çeşitli çözücülerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu.

DMF'deki KRB-5 ve KRB-8 'in Q bandı spektrumları, aynı metalliftalosiyanın komplekslerindeki monomerik davranış gösterdiği gibi tek dar (keskin) Q bandı sergilemişlerdir (Boyle ve ark., 2008). Çeşitli çözücülerde agregasyon davranışları araştırılan Zn(II) ftalosiyanınlar (KRB-5 ve KRB-8) için en uygun çözünürlüğü sunan çözücü olarak DMF kaydedilmiştir. Ayrıca, fotokimyasal özellik çalışmaları içinde uygun çözücü olarak seçilmiştir. Konsantrasyon, kompleks metal iyonları, sıcaklık, süstitüentler ve çözücüler, ftalosiyanınlar için temel problem olan agregasyona neden olur (Dominguez ve ark., 2001; Enkelkamp ve Nolte, 2000). Bu nedenle sentezlenen Zn(II) ftalosiyanın komplekslerinin (KRB-5 ve KRB-8) agregasyon davranışları farklı koşullarda incelenmiştir. DMF'deki, 2×10^{-6} ile 1.2×10^{-5} M arasında değişen konsantrasyonlarda her iki ftalosiyanın için, Lambert-Beer yasasına göre herhangi bir agregasyon göstermediği belirlendi (Şekil 4.58.). Şekil 4.58a ve 4.58b'de gösterilen absorbans ve konsantrasyon arasındaki doğrusal ilişki, incelenen konsantrasyon aralığında agregasyon göstermediğini kanıtlamıştır.

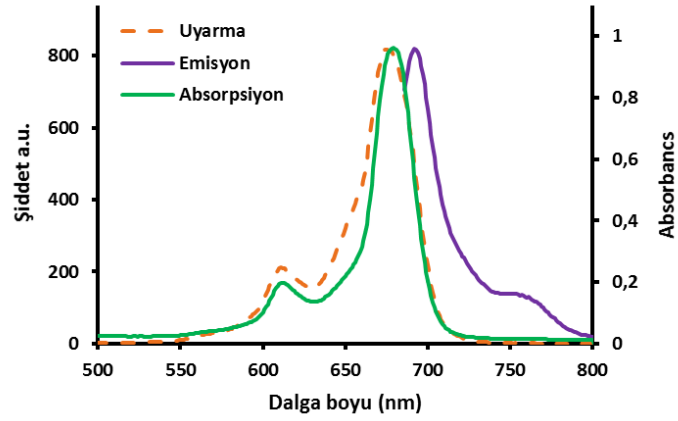
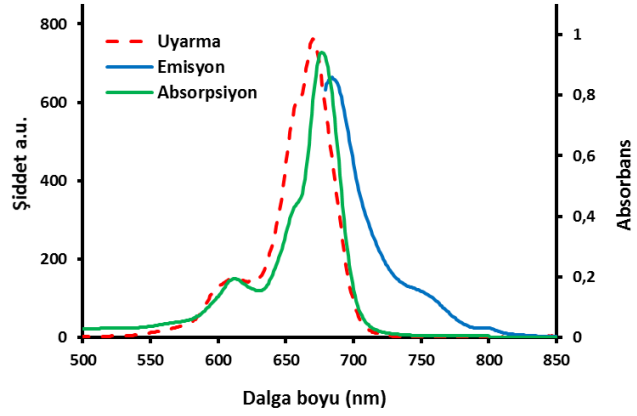


Şekil 4.58. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin DMF'de 2×10^{-6} ile 1.2×10^{-5} M arasında değişen konsantrasyonlarda agregasyon davranışı.

4.5. Karbazol Türevli Çinko Ftalosiyanın Komplekslerinin Floresans Spektrumları

Floresans ölçümleri, her iki molekül için en iyi çözünürlüğü sağlayan DMF'de araştırıldı. Yeni ftalosiyaninler KRB-5 ve KRB-8'in floresans uyarma ve emisyon spektrumları Şekil 4.59'da gösterilmiştir. İncelenen çinko (II) ftalosiyanın KRB-8 'in uyarma spektrumları, absorpsiyon spektrumlarına benzerdir (Şekil 4.59b.). Absorpsiyon ve uyarma spektrumlarının Q bandı maksimumlarının yakınlığı, absorbe eden molekülün yayan moleküle aynı olduğunu doğrulamaktadır. Bu nedenle, absorpsiyon spektrumlarının, emisyon spektrumlarının ayna görüntüleri olduğu anlaşılmaktadır; bu, incelenen KRB-5 ve KRB-8 ftalosiyanın moleküllerinin, uyarma işlemi sırasında DMF'de herhangi bir bozulma gözlenmemektedir (Göksel ve ark., 2016).

DMF içerisinde çözülmüş tetra-süstitüe edilmiş periferik karbazol ile kaynaşmış ftalosiyanın türevlerinin (KRB-5 ve KRB-8) floresans uyarma, emisyon ve absorbans değerleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir. Komplekslerin Q bandı bölgesindeki karakteristik absorpsiyon değerleri 676 nm'de görülmüştür (KRB-5 için $\log \epsilon = 4.96$ ve KRB-8 için $\log \epsilon = 4.98$). KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin stokes kayma değerleri sırasıyla 9 ve 14 nm olarak hesaplandı (Tablo 4.4.). Her iki stokes kayma değeri de genellikle ftalosiyanın değerleri ile uyumlu olduğu görüldü (Saka ve ark., 2011). KRB-5 çinko (II) kompleksi, standart ZnPc (6 nm) stokes kayma değerine nispeten yakın olduğu belirlendi.



Şekil 4.59. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin DMF içerisindeki 676 nm uyarma dalga boyunda absorpsiyon, emisyon ve uyarma spektrumları.

Tablo 4.4. KRB-5, KRB-8 ve standart ZnPc'nin absorpsiyon ve floresans verileri.

Bileşikler	Çözücü	Q bandı λ_{\max} (nm)	$\log \epsilon$	Uyarma λ_{Ex} , (nm)	Emisyon λ_{Em} , (nm)	Stokes kayması (nm)
KRB-5	DMF	675	4.96	674	683	9
KRB-8	DMF	676	4.98	676	690	14
ZnPc ^a	DMF	670	5.37	670	676	6

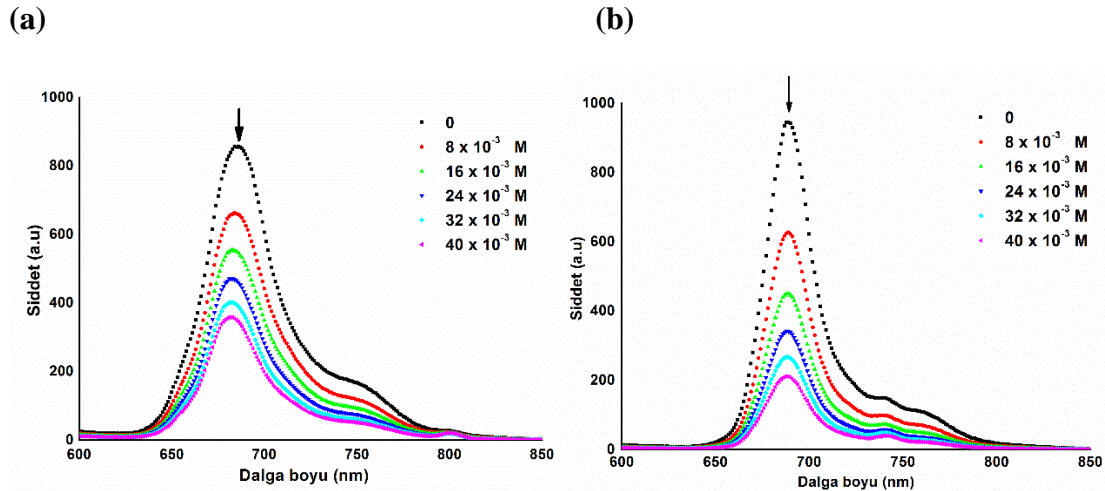
^a Standart olarak kullanılan çinko ftalosiyanın.

4.5.1. Floresans kuantum verimleri (Φ_F)

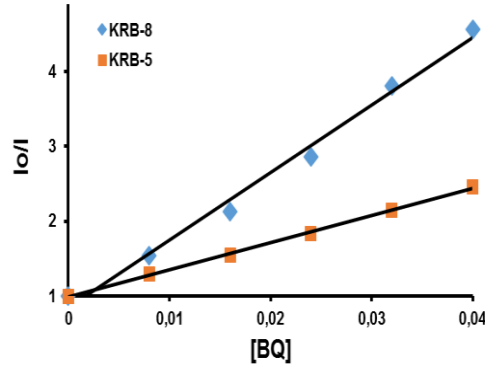
Fotofiziksel bir sürecin verimliliğini ölçen floresans kuantum verimliliği (Φ_F), yayılan fotonların sayısının emilen fotonların sayısına oranı olarak nicelendirilmektedir (Nyokong ve ark., 2010). Tüm komplekslerin (KRB-5 ve KRB-8) floresans kuantum verimleri (Φ_F), Zorlu ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada açıklanan bir yöntem izlenerek DMF'de ölçülmüştür ve sonuçlar Tablo 4.5'de verilmiştir. KRB-5 için Φ_F değeri 0.06 ve KRB-8 için 0.13 ile en büyük değeri gösterdi. Bu komplekslerin Φ_F değerleri standart ZnPc'ye (0.17) göre daha düşük değer göstermesi (Zorlu ve ark., 2010), süstitüe edilmiş grupların ftalosiyanın halkası üzerindeki etkisi olarak açıklanabilir.

4.5.2. 1,4-Benzokinon floresans söndürme çalışmaları (BQ)

Benzokinon floresans söndürme çalışmaları, çinko ftalosiyanimler ile benzokinon (BQ) molekülleri arasındaki enerji transferi ile oluşan reaksiyon nedeniyle gerçekleştirilmektedir. Bunun nedeni, benzokinon en düşük uyarılmış durum enerjisinin çinko ftalosiyanimlerin uyarılmış singlet durum enerjisinden daha büyük olmasında yatmaktadır (Darwent ve ark., 1982; Idowu ve Nyokong, 2009). 0'dan 40×10^{-3} M (molar) kadar artan BQ konsantrasyonunun varlığında çalışılan komplekslerin azalan emisyon spektrumları KRB-5 ve KRB-8 için Şekil 4.60'da gösterilmektedir.



Şekil 4.60. (a) DMF içerisinde çözünen KRB-5 ve (b) KRB-8 (1.0×10^{-5} M) komplekslerinin farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesinin bir sonucu olarak floresans emisyon spektral değişikliklerini gösteren grafikler.



Şekil 4.61. BQ ile söndürülmüş KRB-5 ve KRB-8 ftalosiyanın komplekslerinin Stern-Volmer grafikleri ([BQ] = 0, 0.008, 0.016, 0.024, 0.032, 0.040 M).

Her iki komplekste de emisyon bantlarının dalga boylarında ve tepe noktalarında herhangi bir değişiklik gözlenmediğinden, söndürme mekanizması dinamik olarak kabul edilmiştir. Şekil 4.61'deki iki kompleks (KRB-5 ve KRB-8) için grafik düz çizgiler sağlamış ve difüzyon kontrollü söndürme mekanizmalarını gösteren Stern-Volmer kinetiğine uygun olduğu belirlenmiştir. Zn (II) ftalosiyanın BQ söndürmesi için K_{sv} (Stern-Volmer denklemi) değerleri Şekil 4.61'deki grafiklerin eğimi ile belirlenmiş ve bu değerler KRB-5 kompleksi için 36.18 M^{-1} ve KRB-8 için 77.43 M^{-1} olarak listelenmiştir (Tablo 4.5.). KRB-5 kompleksinin K_{sv} değeri, süstitüe edilmemiş çinko (II) ftalosiyanın ile karşılaştırıldığında düşük, KRB-8 ile karşılaştırıldığında ise daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.5. DMF içerisinde çözünen KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin fotokimyasal, fotofiziksel ve floresans söndürme parametreleri.

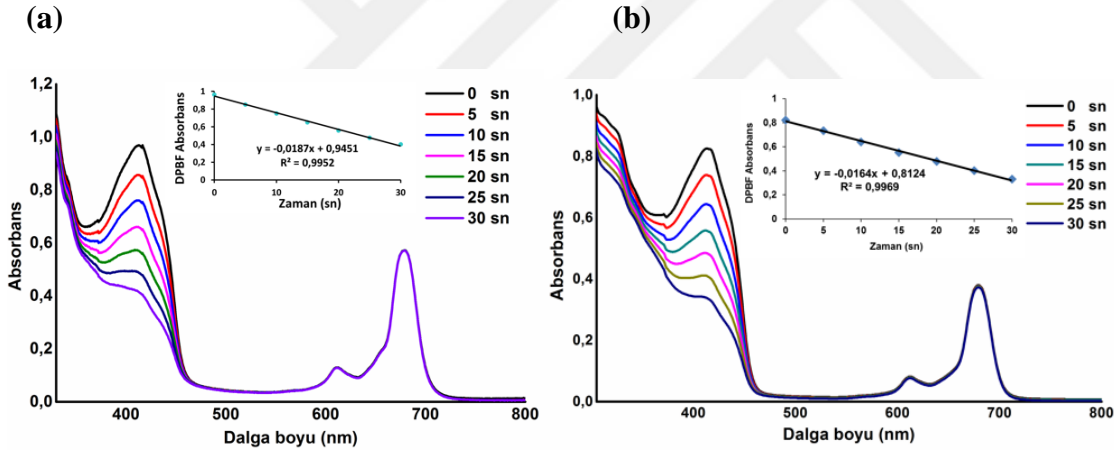
Bileşikler	Φ_F	Φ_A	$\Phi_d (\times 10^{-4})$	$K_{sv} (\text{M}^{-1})$
KRB-5	0.06	0.41	0.82	36.18
KRB-8	0.13	0.12	0.40	77.43
ZnPc^a	0.17	0.56	0.23	57.60

^a Standart olarak kullanılan çinko ftalosiyanın.

4.6. Ftalosiyeninlerin Fotokimyasal İncelemeleri

4.6.1. Karbazol temelli çinko (II) ftalosiyeninlerin singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})

Kanser tedavisinde kullanılan fotodinamik terapi (PDT) tekniği, ışığa duyarlılaştırıcıların üçlü hali ile temel hal moleküler oksijen arasındaki enerji transferi ile singlet oksijen (1O_2) üretmektedir ve üretilen singlet oksijen, singlet kuantum verim (Φ_{Δ}) tarafından belirlenmektedir (Kuznetsova ve ark., 2000). Bu çalışmada, incelenen çinko (II) ftalosiyeninlerin (KRB-5 ve KRB-8) singlet oksijen kuantum verim değerleri DMF'de belirlendi. Tekli oksijen söndürücü olan 1,3-difenilizobenzofuranın (DPBF) absorpsiyon bozunmaları 417 nm'de UV-Vis spektrometresi kullanılarak izlendi. İncelenen çinko (II) ftalosiyeninlerin Φ_{Δ} tayinleri sırasında Q-bant yoğunluklarında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bu çalışılan ftalosiyeninlerin tek oksijen ölçümleri sırasında bozulmadığı anlamına gelmektedir (KRB-5 ve KRB-8 için Şekil 4.62.).



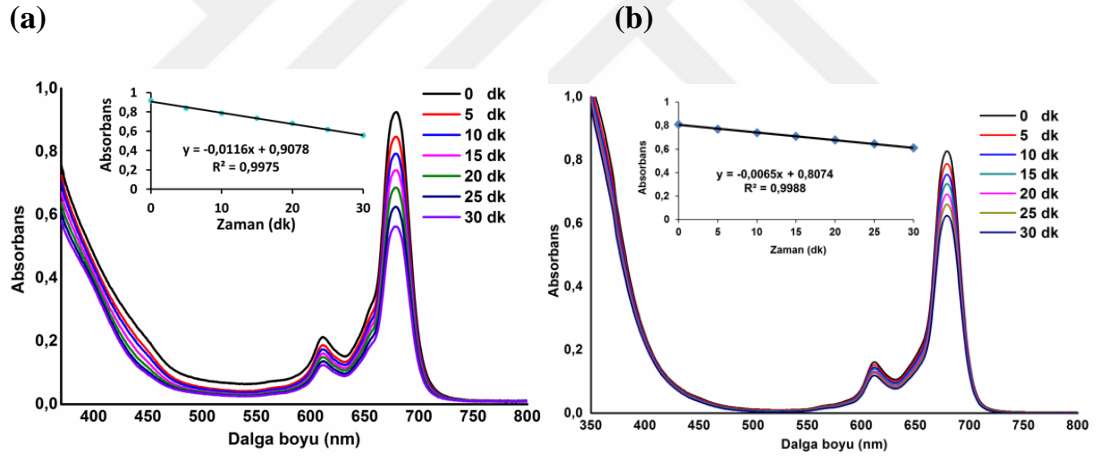
Şekil 4.62. 1×10^{-5} M konsantrasyonda DMF içerisinde (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumları.

Karşılaştırma için çinko (II) ftalosiyeninlerin (KRB-5 ve KRB-8) hesaplanan Φ_{Δ} değerleri ve standart çinko (II) Pc'nin Φ_{Δ} değeri Tablo 4.5'de özetlenmiştir. Singlet oksijenin kuantum verimleri, sübstitüentlerin büyüklüğü, çözücünün tek oksijeni söndürme yeteneği, oksijenin temel durumu, üçlü uyarılmış durum ömrü ve üçlü uyarılmış durum arasındaki enerji transferinin verimliliği gibi birçok faktörden etkilenmektedir (Gürol ve ark., 2007).

Karbazol türevli Zn (II) ftalosiyeninlerin (KRB-5 için $\Phi_{\Delta} = 0.41$ ve KRB-8 için $\Phi_{\Delta} = 0.12$) singlet oksijen kuantum verim değerleri standart ZnPc'den ($\Phi_{\Delta} = 0.56$) daha düşük bulundu. Periferel konumlu metalli çinko ftalosiyeninler KRB-5 ve KRB-8 karşılaştırıldığında, KRB-5 daha yüksek bir Φ_{Δ} değeri gösterdi. KRB-5 kompleksinin, Φ_{Δ} değeri standart ZnPc'den daha düşük olmasına rağmen, PDT uygulamaları için yeterli singlet oksijen üretimine sahip olduğunu düşünmekteyiz (Khoza ve ark., 2013).

4.6.2. Karbazol temelli çinko (II) ftalosiyeninlerin fotokararlılık çalışmaları

Bir molekülün ışığa duyarlılaştırıcı olarak kullanılması için kararlılık davranışının, yani fotodegradasyonun kuantum verimliliğinin (Φ_d) belirlenmesi gerekmektedir (Nyokong ve ark., 2010). Φ_d 'nin belirlenmesi, fotokatalitik reaksiyonlar ve PDT gibi biyolojik uygulamalar için özellikle önemlidir. DMF'de ışık aydınlatması altında absorpsiyon bantlarının yoğunluğunda bir azalma gözlemlenerek Zn (II) ftalosiyeninlerin (KRB-5 ve KRB-8) bir fotodegradasyon çalışması yapıldı (her iki kompleks için Şekil 4.63.).



Şekil 4.63. (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 komplekslerinin DMF'de 1×10^{-5} M konsantrasyonda fotodegradasyonu (iç taraftaki grafik zamana karşı Q bandı absorpsiyonunun grafiği).

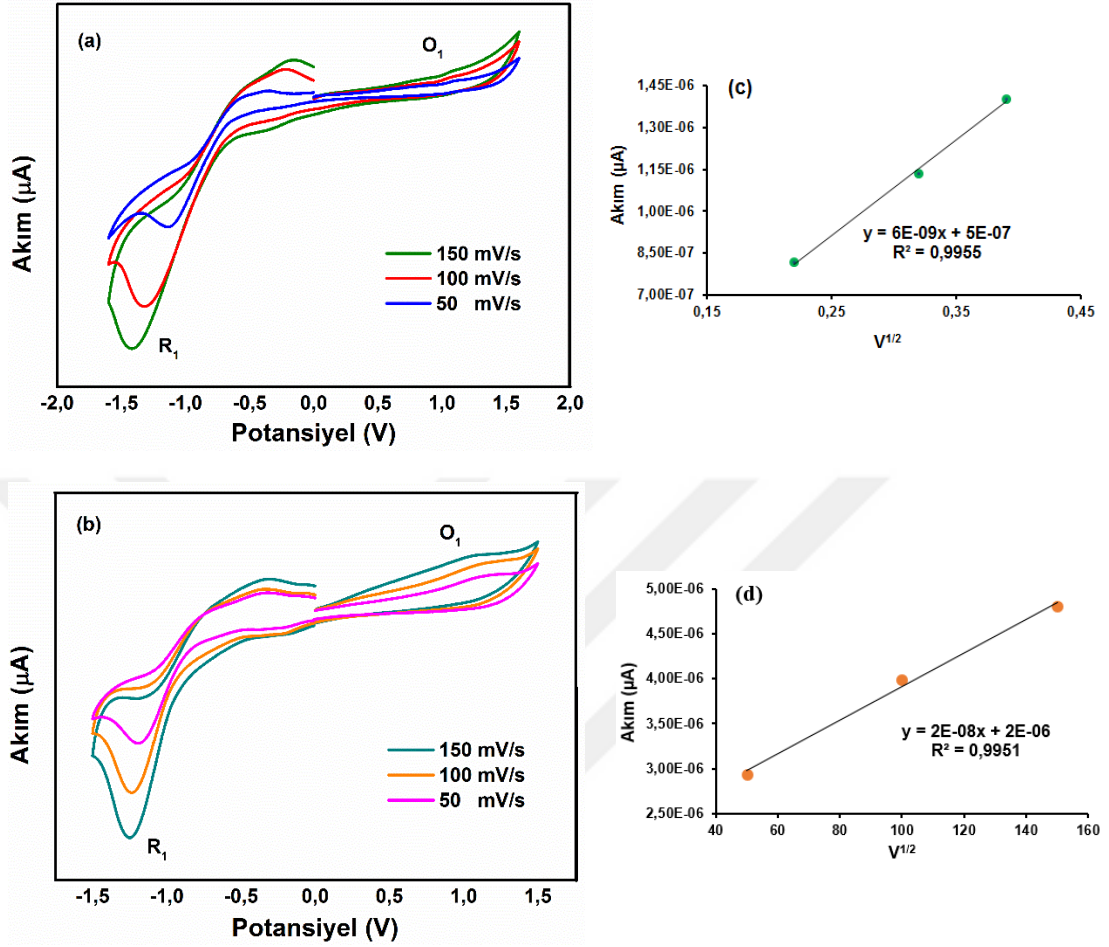
Tablo 4.5'de özetlenen sonuçlara göre, yeni Zn (II) ftalosiyenin komplekslerinin fotodegradasyon kuantum verimleri, KRB-5 için 0.82×10^{-4} ve KRB-8 için 0.4×10^{-4} olarak hesaplandı. Durmuş ve ark. (2012) çalışmasında bildirildiği gibi, kararlı ftalosiyeninler 10^{-6} kadar düşük Φ_d değerleri gösterirken, kararsız ftalosiyeninler yaklaşık 10^{-3} göstermektedir. İncelenen çinko (II) ftalosiyeninlerin (KRB-5 ve KRB-8) Φ_d sonuçları, standart ZnPc ile karşılaştırıldığında kabaca benzerlik göstermiştir.

Ek olarak, periferik süstitüe çinko (II) ftalosiyanın molekülü KRB-8, diğeri periferik çinko (II) ftalosiyanın türevi KRB-5'e göre daha düşük bir Φ_d değeri gösterdi, bu da KRB-8'in daha kararlı bir kompleks olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, yeni sentezlenmiş iki molekülün (KRB-5 ve KRB-8) fotokararlılıkları orta düzeydedir. Fotodinamik terapi uygulamaları için çok kararsız moleküller, hızla bozdukları için vücutta uzun süre kalamamaktadır. Ayrıca bu uygulamalar için oldukça kararlı olan moleküller vücutta uzun süre kaldıkları için konakçı organizma tarafından kolayca yok edilememektedir (Zorlu ve ark., 2010). Bu bilgilerden yola çıkarak sentezi gerçekleştirilen karbazol türevli ZnPc (KRB-5 ve KRB-8) fotodinamik tedavi için uygun olduğu görülmüştür.

4.7. Karbazol Temelli Çinko Ftalosiyanınların Elektrokimyasal Çalışmaları

18 elektronlu aromatik sisteme sahip olan ftalosiyanınlar oksidasyon durumunda bir veya iki elektron kaybederken, indirgeme durumunda bir ile dört elektron kazanmaktadır (Bhattacharya ve ark., 2019). Redoks inaktif metal merkezine sahip Zn (II) ftalosiyanınlar sadece ftalosiyanın bazlı indirgeme ve oksidasyon göstermektedir (Demir ve ark., 2019). ZnPcs KRB-5 ve KRB-8'in redoks davranışını incelemek için, bir (DMF)/tetrabutylamonyum heksaflorofosfat (TBAPF₆) elektrolit sistemi kullanarak, bir camı karbon çalışma elektrotu üzerinde döngüsel voltamogram (CV) tekniği ile elektrokimyasal çalışma gerçekleştirildi. 50-150 mV/s tarama aralığında incelenen KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin döngüsel voltametri grafiği Şekil 4.64a ve 4.64b'de gösterilmiştir. Her iki ZnPc için TBAPF₆/DMF elektrolitinin potansiyel penceresi içinde bir adet Pc bazlı indirgeme ve bir adet Pc bazlı oksidasyon gözlenmiştir (Şekil 4.63a. ve 4.63b.). Wakabayashi ve ark. (2020) çalışmasına göre, elektron verici bir yapıya sahip olan karbazolün anodik bölgede önemli bir etki göstermesi HOMO seviyesini modüle etmesi anlamına geldiği bildirilmiştir. Bu nedenle, her iki molekül için daha pozitif potansiyellerde katyon oluşumu gerçekleştiğinden, çalışmada geri dönüşü olmayan bir oksidasyon süreci gözlemlenmiştir. Tepe akımları, Şekil 4.64a ve 4.64b'deki ftalosiyanınlar için 50 ile 150 mV/s arasında değişen tarama hızlarının döngüsel voltametri grafiğinde doğrusal olarak arttığı görülmüştür ve bu doğrusallık, redoks işleminin difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Olgac ve ark., 2017).

Ek olarak, bu doğrusallık, KRB-5 için Şekil 4.64c'de ve KRB-8 için Şekil 4.64d'de tarama hızına karşı tepe akımının karekök grafiği gösterilerek doğrulandı.



Şekil 4.64. 0.1 M TBAPF₆ içeren DMF'de tarama hızlarında (50–150 mVs⁻¹) kaydedilen ZnPc (a) KRB-5 ve (b) KRB-8 için döngüsel voltamogramları, (c) KRB-5 ve (d) KRB-8 için tepe akıma karşı tarama hızlarının grafiği.

Voltamogram analizi ile belirlenen çinko ftalosiyeninlerin (KRB-5 ve KRB-8) tüm sonuçları Tablo 4.6'de verilmiştir. Sonuçlara göre, 150 mV/s tarama hızında KRB-5 ve KRB-8 sırasıyla, 0.98 V ve 0.73 V tersinmez oksidasyon potansiyeli ve -1.04 V ve -1.02 V tersinir indirgeme potansiyeli göstermiştir. Ayrıca bu iki molekülün (KRB-5 ve KRB-8) HOMO enerjileri sırasıyla -5.42 eV ve -5.17 eV iken LUMO enerjileri -3.66 eV ve -3.42 eV'dir. Moleküllerdeki (KRB-5 ve KRB-8) süstitüentler tarafından elektron verilmesi veya elektron çekilmesi sırasında elektron yoğunluğundaki değişiklikler, HOMO ve LUMO seviyelerinin nispi pozisyonlarını değiştirebildiği bilinmektedir (Bhattacharya ve ark., 2019).

Tablo 4.6. KRB-5 ve KRB-8 komplekslerinin elektrokimyasal özelliklerin verileri.

Bileşikler	λ_{\max} (nm)	λ_{onset} (nm)	$E_{\text{o-o}}$ (eV) ^a	E_{red} (V)	E_{ox} (V)	$E_{\text{HOMO/LUMO}}$ (eV) ^{b,c}
KRB-5	681	704	1.76	-1.04	0.98	-5.42 / -3.66
KRB-8	682	707	1.75	-1.02	0.73	-5.17 / -3.42

^a $1240 / \lambda_{\text{onset}}$; ^b $E_{\text{HOMO}} = -(E_{\text{ox}} \text{ vs } \text{Fc} / \text{Fc}^+ + 4.8)$; ^c $E_{\text{LUMO}} = E_{\text{HOMO}} + E_{\text{g}}$.

4.8. Karbazol Türevli Bileşiklerin Enzim İnhibisyon İncelemeleri

4.8.1. α -Glukosidaz enzim inhibisyon sonuçları ve kinetik karakterizasyonları

Zn(II)-ftalosiyanin komplekslerinin (KRB-5 ve KRB-8) ve ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) inhibitör aktiviteleri uygun substrat (PNPG) (*p*-nitrofenil-*a*-*D*-glukopiranozit) kullanılarak optimum pH'da ilk kez α -glukosidaza karşı incelenmiştir ve elde edilen IC_{50} sonuçları Tablo 4.7'de verilmiştir. KRB-3 ve KRB-8 bileşikleri akarboza kıyasla düşük bir inhibitör aktivite gösterirken, bileşikler KRB-4 – KRB-7 ve KRB-5 7.54 ± 0.51 ile 47.86 ± 2.48 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile yüksek bir inhibitör etki göstermiştir. Bileşik KRB-4, 8.62 ± 0.34 μM ile standart akarbozdan (55.58 ± 1.52 μM) yaklaşık 7 kat daha güçlü inhibisyon aktivitesi sergiledi. Benzer şekilde, bileşik KRB-7, 7.54 ± 0.51 μM ile standart akarbozdan (55.58 ± 1.52 μM) yaklaşık 8 kat daha güçlü inhibisyon aktivitesi sergiledi. Bu bulgular, karbazol ftalonitril bileşiklerinin (KRB-4 ve KRB-7) daha yüksek inhibitör etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Nitril ve benzonitril gibi grupları içeren bileşiklerin glukozidaza karşı güçlü etkiler gösterdikleri için terapötik uygulamalarda kullanıldığı bilinmektedir (Saleem ve ark., 2022). KRB-4 ve KRB-7 bileşiklerindeki nitril gruplarının elektron çekme özelliğinden dolayı α -glukosidaz enzimi üzerinde olumlu etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca bileşik KRB-7 diğer bileşiklere göre güçlü inhibisyon aktivitesi göstermesi, elektron çekme özelliğine sahip kalkon ve nitril grubu içermesi ile açıklanabilir. Daha sonra, bileşik KRB-3, 126.58 ± 3.48 μM ile standart akarbozdan (55.58 ± 1.52 μM) daha düşük inhibisyon aktivitesi sergilerken, bileşik KRB-6, 38.32 ± 1.13 μM ile standart akarbozdan (55.58 ± 1.52 μM) güçlü inhibisyon aktivitesi sergiledi. Öte yandan, Zn (II)-ftalosiyanin KRB-5 ve KRB-8 (KRB-5 için $IC_{50} = 47.86 \pm 2.48$ μM , KRB-8 için $IC_{50} = 62.59 \pm 1.43$ μM), standart akarboza (55.58 ± 1.52 μM) göre orta düzeyde inhibitör aktivite gösterdi.

Periferik pozisyonda ftalosiyaninlerin yapısına bağı olarak süstitüent grupları inhibisyon aktivitesini etkilemektedir (Wang ve ark., 2009). KRB-5 ve KRB-8 ftalosiyaninlerin içerdiği farklı süstitüentler hidrofobik bölge ile çoklu modlar aracılığıyla etkileşerek farklı etkiler sergilemiştir.

Tablo 4.7. Test edilen bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri (IC_{50} değerleri).

Bileşikler	IC_{50} (μ M)
KRB-3	126.58 \pm 3.48
KRB-4	8.62 \pm 0.34
KRB-5	47.86 \pm 2.48
KRB-6	38.32 \pm 1.13
KRB-7	7.54 \pm 0.51
KRB-8	62.59 \pm 1.43
Akarboz^a	55.58 \pm 1.52

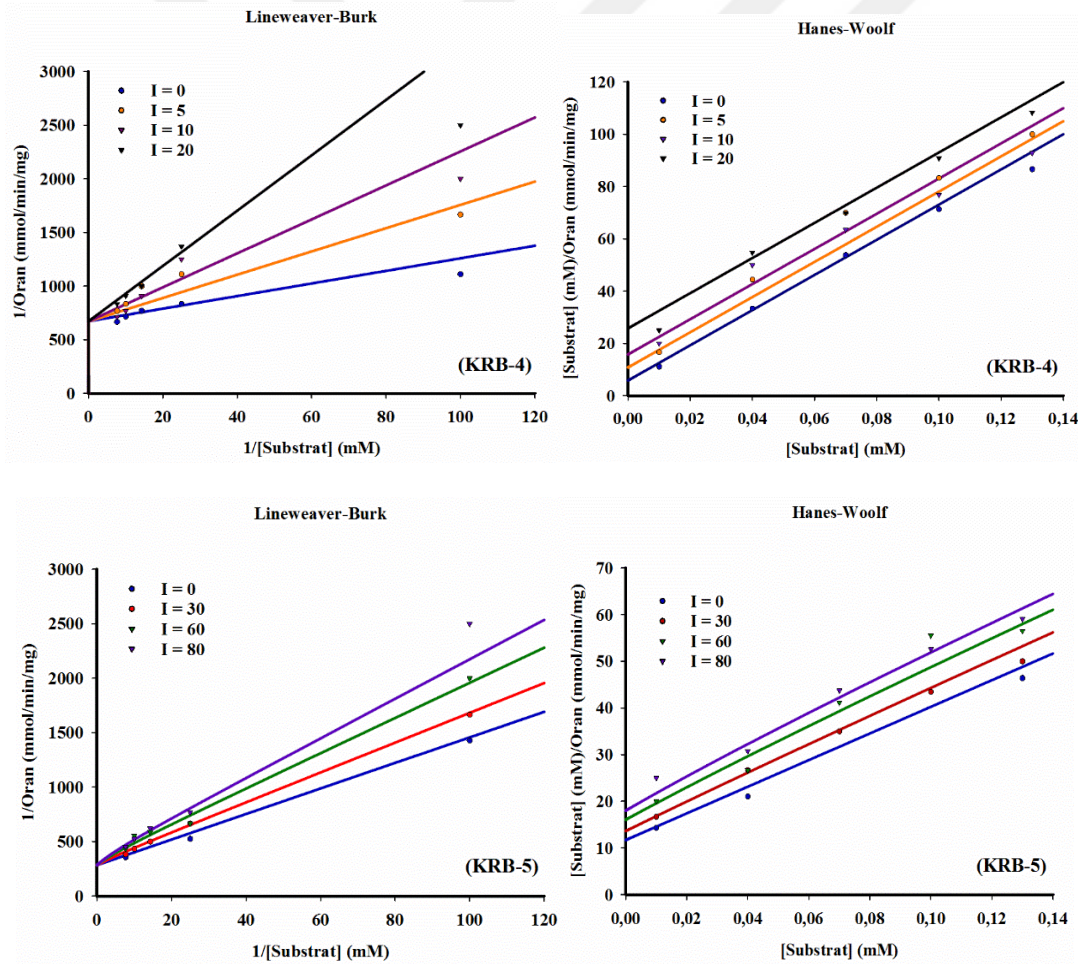
^a Akarboz: Kontrol (referans) bileşik olarak kullanıldı.

α -Glukosidaz üzerindeki inhibitör mekanizma hakkında bilgi elde etmek için bileşiklerin kinetik bir analizi yapıldı. Kinetik grafikler, Sigma-Plot enzim kinetik yazılımı sürüm 14.0 kullanılarak elde edildi. Ftalonitril türevlerinin (KRB-4 ve KRB-7) ve ftalosiyaninlerin (KRB-5 ve KRB-8) Lineweaver-Burk ve Hanes-Woolf çizimleri Şekil 4.65'de ve diğer bileşiklerin (KRB-3, KRB-6 ve akarboz) çizimleri Şekil A.175'de gösterilmektedir. Eğri uydurma analizine dayanarak, bileşikler, standart olarak kullanılan akarboz gibi α -glukosidaza karşı yarışmalı bir inhibisyon mekanizması sergiledi (Şekil 4.65.). Ki değerleri bu kinetik grafikler kullanılarak hesaplandı ve Tablo 4.8'de özetlendi. Bileşiklerin Ki değerleri, 5.81 μ M (R^2 : 0.9650) -132.55 μ M (R^2 : 0.9668) aralığında belirlendi. Elde edilen Ki değerleri ile bileşikler KRB-4 (5.90 μ M, R^2 : 0.9098) ve KRB-7 (5.81 μ M, R^2 : 0.9650) daha güçlü inhibisyon sergilemiştir. Bu, KRB-4 ve KRB-7'nin α -glukosidaz substrat kompleksi ile daha güçlü bir şekilde bağlandığı anlamına gelir. Elde edilen Ki sonuçları, enzim aktivite sonuçları ile tutarlıydı.

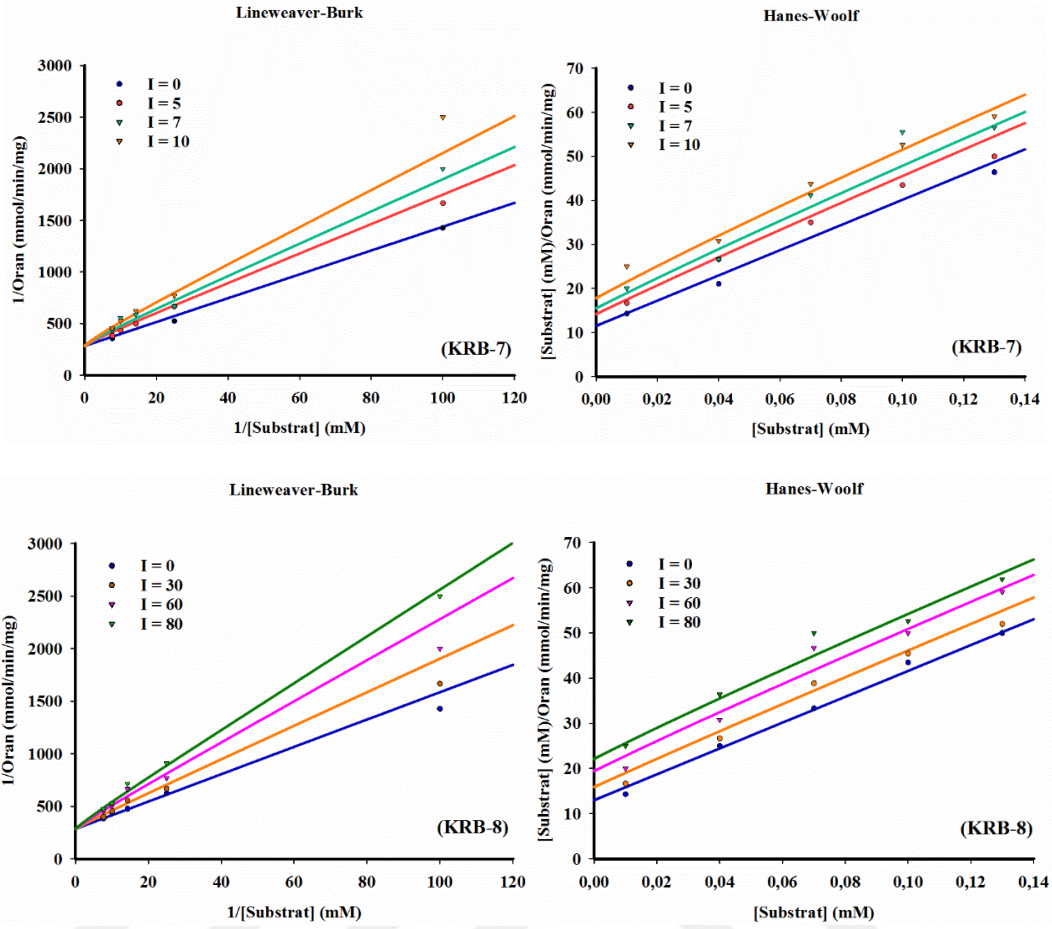
Tablo 4.8. Karbazol bileşiklerin α -glukozidaz enzim kinetik parametreleri.

Bileşikler	Ki (μ M)	R ²	İnhibisyon Tipi
KRB-3	132.55	0.9668	Yarışmalı
KRB-4	5.90	0.9098	Yarışmalı
KRB-5	44.27	0.9710	Yarışmalı
KRB-6	35.70	0.9649	Yarışmalı
KRB-7	5.81	0.9650	Yarışmalı
KRB-8	61.02	0.9854	Yarışmalı
Akarboz^a	57.15	0.9685	Yarışmalı

^a Akarboz: Kontrol (referans) bileşik olarak kullanıldı.



Şekil 4.65. KRB-4, KRB-5, KRB-7 ve KRB-8 bileşikleri için farklı rekabetçi tipte inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf grafikleri.



Şekil 4.65. (Devamı) KRB-4, KRB-5, KRB-7 ve KRB-8 bileşikleri için farklı rekabetçi tipte inhibitör konsantrasyonlarında Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf grafikleri.

4.8.2. Karbonik anhidraz I ve II (hCA-I ve hCA-II) izoenzimlerinin inhibisyon sonuçları

Sentezlenen iki farklı yeni N-sübstitüe karbazol çinko ftalosiyanınin (KRB-5 ve KRB-8) ve bunların ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) hCA-I, hCA-II izoenzimlerinin aktivitesi üzerindeki inhibitör etkileri in vitro koşullar altında incelenmiştir. Moleküllerin inhibitör etkileri IC_{50} (enzim aktivitesini yarıya indiren inhibitör konsantrasyonu) değeri ile belirlendi. Referans inhibitörü olarak asetazolamid (AZA) kullanıldı.

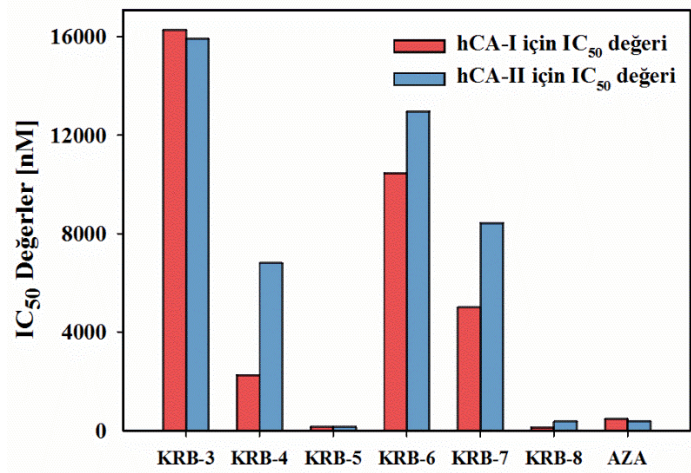
Karbazol ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) ve karbazol çinko ftalosiyanınlerin (KRB-5 ve KRB-8) hCA-I ve hCA-II üzerindeki inhibisyon sonuçları Tablo 4.9'da özetlenmiştir. hCA-I için KRB-3, KRB-4, KRB-5, KRB-6, KRB-7 ve KRB-8 IC_{50} değerleri sırasıyla 16.27 μ M, 2.25 μ M, 140.0 nM, 10.45 μ M, 5.0 μ M ve 116.60 nM olarak bulunmuştur (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Karbazol ligandlarının (KRB-3, KRB-4, KRB-6 ve KRB-7) ve karbazol çinko ftalosiyanınların (KRB-5 ve KRB-8) hCA-I ve hCA-II üzerindeki inhibisyon sonuçları.

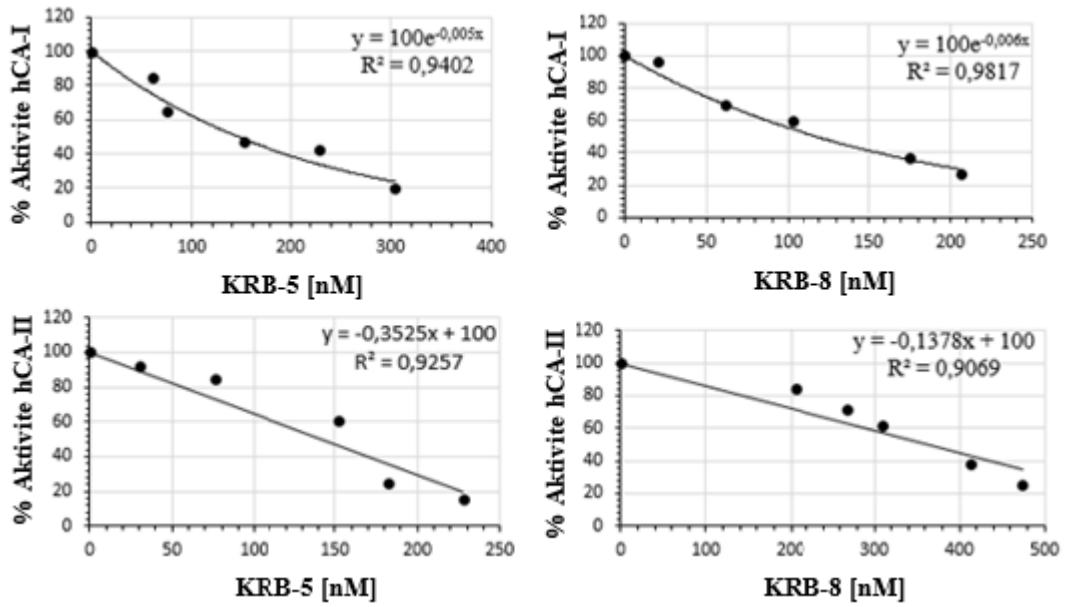
Bileşikler	hCA-I		hCA-II	
	IC ₅₀	R ²	IC ₅₀	R ²
KRB-3	16.27 µM	0.9208	15.91 µM	0.9909
KRB-4	2.25 µM	0.9402	6.796 µM	0.9762
KRB-5	140.0 nM	0.9402	141.84 nM	0.9257
KRB-6	10.45 µM	0.9739	12.96 µM	0.9704
KRB-7	5.0 µM	0.9899	8.433 µM	0.9599
KRB-8	116.60 nM	0.9817	362 nM	0.9069
AZA^a	462 nM	0.9656	389 nM	0.9500

^aAZA: hCA-I ve hCA-II izoenzimleri için standart bir inhibitör olarak kullanıldı.

Bu sonuçlara göre, KRB-8 molekülü hCA-I aktivitesi üzerinde çok güçlü bir inhibisyon etkisi göstermiştir. hCA-I için hem KRB-5 hem de KRB-8'in inhibitör gücünün AZA'ya kıyasla çok güçlü olduğu bulundu (Şekil 4.66.). hCA-I için en zayıf inhibisyon etkisini KRB-3 molekül göstermesine rağmen, KRB-3 ve KRB-6 ligandın inhibisyon etkisi KRB-4 ve KRB-7 ligandından daha düşüktü. Diğer yandan, hCA-II için KRB-3, KRB-4, KRB-5, KRB-6, KRB-7 ve KRB-8 olan IC₅₀ değerleri sırasıyla 15.91 µM, 6.796 µM, 141.84 nM, 12.96 µM, 8.433 µM ve 362 nM olarak bulunmuştur (Tablo 4.9.). KRB-5 hCA-II için en güçlü inhibitör iken, KRB-5 ve KRB-8'in inhibitör gücü AZA'dan daha yüksekti. Şekil 4.67'da hCA-I ve hCA-II için KRB-5 ve KRB-8 moleküllerinin IC₅₀ grafikleri gösterildi.



Şekil 4.66. hCA-I ve hCA-II için KRB-3 – KRB-8 moleküllerinin IC₅₀ değerlerinin karşılaştırma grafiği.



Şekil 4.67. hCA-I ve hCA-II için KRB-5 ve KRB-8 moleküllerinin IC₅₀ grafikleri.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İki kısımdan oluşturulan tez çalışmasında, öncelikle siklitol analoglarının sentezi ve yeni sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktivite incelemeleri gerçekleştirildi. İkinci kısımda ise, günümüzde üzerine birçok araştırma yapılan siklitol yapısı içermeyen (şeker taklidi olmayan) kısa sentez aşamalarından oluşan ftalosiyanın çalışmasına odaklanıldı. Karbazol temelli çinko ftalosiyanın sentezi ile ilgili çok az araştırma yapıldığı için tercihimiz karbazol bileşiği ve biyolojik aktivite incelemeleri üzerine olmuştur.

Birinci kısımda, furan ve maleik anhidrit bileşikleri kullanılarak Diels-Alder katılma reaksiyonu ile çıkış bileşiği elde edildi. Ardından, indirgeme, asetilleme, epoksitleme, epoksit halka açılması, osmiyum (OsO_4) katalizli cis-dihidroksilasyon ve bazik hidroliz işlemleri gibi bir dizi reaksiyon sonucunda yeni siklitol (karbaşeker) türevlerinin (KRS-14, KRS-15 ve KRS-16) sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Karbaşeker yapılı bileşikler α -glukosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı etkileri incelenmiş ve bileşikler arasından KRS-15 bileşiği ($IC_{50} = 36.72 \pm 1.27 \mu M$) α -glukosidaza karşı referans olarak kullanılan akarbozdan ($IC_{50} = 98.33 \pm 1.75 \mu M$) 2.5 kat daha aktif olduğu bulunmuştur. Enzim kinetik çalışması ile de yapının yarışmasız inhibitör olduğu belirlenmiştir. KRS-15 bileşiğinin anti-diyabet çalışmalarının geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca, bu inositol yapılı karbaşekerlerin (KRS-14, KRS-15 ve KRS-16) fenolik ve amino süstitüentli analogları sentezlenerek farklı glukosidaz enzimlerine karşı antidiyabet aktiviteleri ve antikanser aktivite çalışmaları gerçekleştirilebilir.

Rel-(1*S*,2*R*,6*S*)-6-hidroksisikloheks-3-en-1,2-diildimetanol (KRS-2) bileşiği tosilleme, iyotlama, ketalizasyon gibi reaksiyonlara tabi tutularak KRS-2 bileşiğinin türevleri sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. KRS-42 bileşiği, BBr_3 ve BCl_3 reaktifleri ile muamele edilerek okso köprü açılması ve asidik hidroliz yöntemi ile amino siklitol analogları başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

Rel-((1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*S*)-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2, 3-diil)bis(metilen) diasetat (KRS-26) bileşiğinin AcBr ve AcCl reaktifleri ile okso köprüsü açılmış, ardından asidik hidroliz yöntemi uygulanarak yeni halokonduritol analogları (KRS-32, KRS-33 ve KRS-34) elde edilmiştir. Yeni sentez bileşiklerin ve halokonduritol türevlerinin α -glukosidaz ve α -amilaz enzimlerini inhibe edici potansiyelleri incelenmiştir. Buna göre, yapısında alken ve diol bulunan KRS-2 bileşiği α -glukosidaza karşı akarbozdan 2 kat daha fazla aktiflik sergilerken, α -amilaza karşı akarbozdan 1.5 kat daha fazla aktiflik sergilemiştir. Halokonduritol analogları arasından *cis* dibromo konduritol KRS-33 α -glukosidaza ($IC_{50} = 27.56 \pm 0.28 \mu M$) karşı akarbozdan 3.5 kat daha fazla aktiflik gösterirken, α -amilaza ($IC_{50} = 39.26 \pm 0.27 \mu M$) karşı akarbozdan 2.5 kat daha fazla aktiflik göstermiştir. Halokonduritol analogları arasından sadece mono kloro halokonduritol KRS-32 α -amilaza karşı zayıf inhibitör etkisi göstermiştir. *Trans* dibromo konduritol KRS-34'de KRS-33 bileşiği gibi iyi aktivite sergilemiştir. Bromo konduritolun α -glukosidaz inhibitörlüğünde aktif bölgesel rol oynadıkları bilinmektedir. Elde edilen bu sonuçlarla α -amilaza karşıda aktif bölgelere sahip oldukları görülmektedir. Dolayısıyla bu moleküller, α -amilaz ve α -glukosidaz enzimlerinin ikili ve potansiyel inhibitörleri olarak hizmet edebilir ve tip-2 diyabet tedavisi için öncü moleküller olarak hizmet edebilir.

İkinci kısımda, 1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)etan-1-on (KRB-3) ve (E)-1-(9-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-on (KRB-5) kullanılarak bir dizi reaksiyon sonucunda sırasıyla 4-(2-(3-asetil-9H-karbazol-9-il)etoksi)ftalonitril (KRB-4) ve 4-(2-(3-sinamoil-9H-karbazol-9-il)etoksi) ftalonitril (KRB-7) elde edilmiştir. Bu bileşikler (KRB-4 ve KRB-7) Zn metal tuzu varlığında reaksiyona tabi tutularak, KRB-5 ve KRB-8 yeni karbazol süstitüe Zn (II) ftalosiyanimler hazırlanmış ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Daha sonra, ftalosiyanimlerin (KRB-5 ve KRB-8) fotofiziksel-kimyasal parametrelerini belirlemek için THF, DCM, DMSO ve DMF gibi organik çözücülerdeki agregasyon davranışları incelenmiş ve en uygun çözücü olarak DMF seçilmiştir. Sentezlenen ZnPcs'nin (KRB-5 ve KRB-8) singlet oksijen verimleri incelendiğinde, KRB-5 kompleksinin $\Phi_{\Delta} = 0.41$ değeri ile PDT uygulamaları için yeterli singlet oksijen üretimine sahip olduğu düşünülmüştür.

KRB-8 kompleksinin Φ_{Δ} değeri, bileşin büyük atom numarası ve dolayısıyla daha fazla sistem arası geçişin meydana gelmesi nedeniyle KRB-5 kompleksinden daha düşük bulunmuştur.

Her iki kompleks için fotodegradasyon kuantum verimleri incelenmiş ve ışık ışıması altında bozulmayarak tutarlı fotokararlılık göstermiştir. Ek olarak, bu ftalosiyanimler, 1,4-benzokinon ilavesiyle etkili bir şekilde söndürülmüştür.

Elde edilen ftalosiyanim kompleksleri KRB-5 ve KRB-8, akarboza karşı orta derecede α -glukosidaz önleyici faaliyetlere sahipken, hCA-I, -II üzerinde AZA'ya karşı nM seviyede önleyici aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, ftalonitril bileşikleri KRB-4 ve KRB-7 α -glukosidaza karşı akarbozla kıyaslandığında yaklaşık 7-8 kat daha aktif oldukları belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre, çalışılan moleküllerin α -glukosidaz ve karbonik anhidraz izoenzim referanslarına karşı farklı biyolojik aktiviteler sergilemesi substrat-enzim yapı ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Çünkü ligandlardan farklı olarak, metaller komplekslerin çekirdeğine girdiğinde, metal şelatlama etkisi elektron yoğunluğunu değiştirerek inhibitör aktiviteyi kolaylaştırmakta veya komplike hale getirmektedir. Çalışmada elde edilen tüm sonuçların ileriki çalışmalara ışık tutacağı, yeni inhibitörlerin tasarlanmasına, sentezlenmesine ve geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu tez çalışmasının birinci kısmı yayına hazır hale getirilmiş, ikinci kısmı ise literatüre kazandırılmıştır.



KAYNAKLAR

- Acar, I., Bıyıklıoğlu, Z., Durmuş, M., & Kantekin, H. (2012). Synthesis, characterization and comparative studies on the photophysical and photochemical properties of peripherally and non-peripherally tetra-substituted zinc (II) phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 708, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.02.028>
- Achary, R., Kim, H. R., & Lee, H. K. (2019). Stereoselective Synthesis of Highly Functionalized 5-and 6-Membered Aminocyclitols Starting with a Readily Available 2-Azetidinone. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(7), 4263-4272. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00239>
- Adhikari, R. Neckers, D. C. (2010). Carbazole-Based Emitting Compounds, VDM Publishing, Weinheim.
- Akbulut, N., Menzek, A., & Balci, M. (1987). Thermolysis and CoTPP-catalyzed rearrangement of endoperoxides derived from 2.3-dihydro-1 (2H) azulenone: A new endoperoxide-endoperoxide rearrangement. *Tetrahedron letters*, 28(15), 1689-1692. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95395-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95395-4)
- Akiyama, T., Shima, H., Ohnari, M., Okazaki, T., & Ozaki, S. (1993). Synthesis of (-)-Conduritol F,(+)-Conduritol B, Cyclophellitol from L-Quebrachitol. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 66(12), 3760-3767. <https://doi.org/10.1246/bcsj.66.3760>
- Akué-Gédu, R., Letribot, B., Saugues, E., Debiton, E., Anizon, F., & Moreau, P. (2012). Kinase inhibitory potencies and in vitro antiproliferative activities of N-10 substituted pyrrolo [2, 3-a] carbazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(11), 3807-3809. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.098>
- Almeida-Marrero, V., van de Winckel, E., Anaya-Plaza, E., Torres, T., & de la Escosura, A. (2018). Porphyrinoid biohybrid materials as an emerging toolbox for biomedical light management. *Chemical Society Reviews*, 47(19), 7369-7400. <https://doi.org/10.1039/C7CS00554G>
- Angyal, S. J. (1989). Complexes of metal cations with carbohydrates in solution. In *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* (Vol. 47, pp. 1-43). Academic Press.
- Angyal, S. J., & Matheson, N. K. (1955). Cyclitols. III. Some Tosyl Esters of Inositols. Synthesis of a New Inositol, 2. *Journal of the American Chemical Society*, 77(16), 4343-4346. <https://doi.org/10.1021/ja01621a047>
- Angyal, S. J., & McHugh, D. J. (1957). 727. Cyclitols. Part VI. The hydrogenation of hexahydroxybenzene. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3682-3691. <https://doi.org/10.1039/JR9570003682>

- Angyal, S. J., Greeves, D., & Pickles, V. A. (1974). The stereochemistry of complex formation of polyols with borate and periodate anions, and with metal cations. *Carbohydrate Research*, 35(1), 165-173. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)84843-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)84843-0)
- Antonowski, T., Osowski, A., Lahuta, L., Górecki, R., Rynkiewicz, A., & Wojtkiewicz, J. (2019). Health-promoting properties of selected cyclitols for metabolic syndrome and diabetes. *Nutrients*, 11(10), 2314. <https://doi.org/10.3390/nu11102314>
- Arjona, O., Gomez, A. M., Lopez, J. C., & Plumet, J. (2007). Synthesis and conformational and biological aspects of carbasugars. *Chemical reviews*, 107(5), 1919-2036. <https://doi.org/10.1021/cr0203701>
- Asano, N. (2003). Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use. *Glycobiology*, 13(10), 93R-104R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwg090>
- Asano, N., Nash, R. J., Molyneux, R. J., & Fleet, G. W. (2000). Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application. *Tetrahedron: Asymmetry*, 11(8), 1645-1680. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00113-0)
- Atsumi, S., Iinuma, H., Nosaka, C., & Umezawa, K. (1990). Biological activities of cyclophellitols. *The Journal of Antibiotics*, 43(12), 1579-1585. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.43.1579>
- Awolade, P., Cele, N., Kerru, N., Gummidi, L., Oluwakemi, E., & Singh, P. (2020). Therapeutic significance of β -glucuronidase activity and its inhibitors: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 187, 111921. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111921>
- Aydin, G., Savran, T., Aktaş, F., Baran, A., & Balci, M. (2013). Stereoselective syntheses of racemic quercitols and bromoquercitols starting from cyclohexa-1, 4-diene: gala-, epi-, muco-, and neo-quercitol. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(9), 1511-1524. <https://doi.org/10.1039/C3OB26909D>
- Aydin, G., Ally, K., Aktaş, F., Şahin, E., Baran, A., & Balci, M. (2014). Synthesis and α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Activity Evaluation of Azido-and Aminocyclitols. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(31), 6903-6917. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402762>
- Baeten, Y., Fron, E., Ruzié, C., Geerts, Y. H., & Van Der Auweraer, M. (2015). Investigation of the Qx-Qy Equilibrium in a Metal-Free Phthalocyanine. *ChemPhysChem*, 16(18), 3992-3996. <https://doi.org/10.1002/cphc.201500386>
- Baker, R. C., Wilkinson, D. P., & Zhang, J. J. (2009). Comparison of two new substituted iron phthalocyanines as electrocatalysts for the oxygen reduction and hydrazine oxidation reaction. *ECS Transactions*, 16(28), 43. <https://doi.org/10.1149/1.3104055>
- Balci, M. (1997). Synthesis of conduritols and related compounds. *Pure and applied chemistry*, 69(1), 97-104. <https://doi.org/10.1351/pac199769010097>

- Balci, M., Sütbeyaz, Y., & Seçen, H. (1990). Conduritols and related compounds. *Tetrahedron*, 46(11), 3715-3742. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90509-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90509-5)
- Bandyopadhyay, A., Mitra, P., & Chattopadhyay, S. K. (2013). Diversity-Oriented Synthesis of Aminocyclohexitols from Garner's Aldehyde. *Synthesis*, 45(04), 536-544. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317962>
- Banwell, M., Nugent, T., Mackay, M., & Richards, S. (1997). Regio- and stereochemical outcomes in the nucleophilic ring cleavage reactions of monoepoxides derived from cis-1, 2-dihydrocatechols. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (12), 1779-1792. <https://doi.org/10.1039/A700733G>
- Baran, A., & Balci, M. (2009). Stereoselective synthesis of bishomo-inositols as glycosidase inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(1), 88-95. <https://doi.org/10.1021/jo801344f>
- Baran, A., Bekarlar, M., Aydin, G., Nebioglu, M., Sahin, E., & Balci, M. (2012). Synthesis of Bishomoinositols and an Entry for Construction of a Substituted 3-Oxabicyclo [3.3. 1] nonane Skeleton. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(3), 1244-1250. <https://doi.org/10.1021/jo202494v>
- Baran, A., Günel, A., & Balci, M. (2008). Synthesis of Bicyclo [2.2. 2] octane-2, 3, 5, 6, 7, 8 hexols (Bishomoinositols) as Glycosidase Inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(12), 4370-4375. <https://doi.org/10.1021/jo800553u>
- Baran, A., Kazaz, C., Seçen, H., & Sütbeyaz, Y. (2003). Synthesis of haloconduritols from an endo-cycloadduct of furan and vinylene carbonate. *Tetrahedron*, 59(20), 3643-3648. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00510-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00510-6)
- Barut, B., Keleş, T., Biyiklioglu, Z., & Yalçın, C. Ö. (2021). Peripheral or nonperipheral tetra-[4-(9H-carbazol-9-yl) phenoxy] substituted cobalt (II), manganese (III) phthalocyanines: Synthesis, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and α -glucosidase inhibitory effects and anticancer activities. *Applied Organometallic Chemistry*, 35(1), e6021. <https://doi.org/10.1002/aoc.6021>
- Bashir, M., Bano, A., Ijaz, A. S., & Chaudhary, B. A. (2015). Recent developments and biological activities of N-substituted carbazole derivatives: a review. *Molecules*, 20(8), 13496-13517. <https://doi.org/10.3390/molecules200813496>
- Bauder, C. (2008). A convenient synthesis of orthogonally protected 2-deoxystreptomycin (2-DOS) as an aminocyclitol scaffold for the development of novel aminoglycoside antibiotic derivatives against bacterial resistance. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 6(16), 2952-2960. <https://doi.org/10.1039/B804784G>
- Benalla, W., Bellahcen, S., & Bnouham, M. (2010). Antidiabetic medicinal plants as a source of alpha glucosidase inhibitors. *Current diabetes reviews*, 6(4), 247-254. <https://doi.org/10.2174/157339910791658826>

- Ben-Hur, E., Green, M., Prager, A., Kol, R., & Rosenthal, I. (1987). Phthalocyanine photosensitization of mammalian cells: biochemical and ultrastructural effects. *Photochemistry and Photobiology*, 46(5), 651-656. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1987.tb04827.x>
- Berridge, M. J. (1993). Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature*, 361(6410), 315-325. <https://doi.org/10.1038/361315a0>
- Berridge, M. J., & Irvine, R. F. (1984). Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature*, 312(5992), 315-321. <https://doi.org/10.1038/312315a0>
- Bhattacharya, S., Biswas, C., Raavi, S. S. K., Venkata Suman Krishna, J., Vamsi Krishna, N., Giribabu, L., & Soma, V. R. (2019). Synthesis, optical, electrochemical, DFT studies, NLO properties, and ultrafast excited state dynamics of carbazole-induced phthalocyanine derivatives. *The Journal of Physical Chemistry C*, 123(17), 11118-11133. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01531>
- Bialeski, R. L. (1994). Pinitol is a major carbohydrate in leaves of some coastal plants indigenous to New Zealand. *New Zealand Journal of Botany*, 32(1), 73-78. <https://doi.org/10.1080/0028825X.1994.10410408>
- Bikram, C. K., Subbaiyan, N. K., & D'Souza, F. (2012). Supramolecular donor-acceptor assembly derived from tetracarbazole-zinc phthalocyanine coordinated to fullerene: Design, synthesis, photochemical, and photoelectrochemical studies. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(22), 11964-11972. <https://doi.org/10.1021/jp303227s>
- Billington, D. C. (1989). Recent developments in the synthesis of myo-inositol phosphates. *Chemical Society Reviews*, 18, 83-122. <https://doi.org/10.1039/CS9891800083>
- Billington, D. C., Perron-Sierra, F., Picard, I., Beaubras, S., Duhault, J., Espinal, J., & Challal, S. (1994). Total synthesis of novel conduritol related compounds capable of modulating insulin release. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4(19), 2307-2312. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(94\)85030-5](https://doi.org/10.1016/0960-894X(94)85030-5)
- Bingham, T. W., Hernandez, L. W., Olson, D. G., Svec, R. L., Hergenrother, P. J., & Sarlah, D. (2018). Enantioselective synthesis of isocarbostryl alkaloids and analogs using catalytic dearomative functionalization of benzene. *Journal of the American Chemical Society*, 141(1), 657-670. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12123>
- Block, O., Klein, G., Altenbach, H. J., & Brauer, D. J. (2000). New Stereoselective Route to the Epoxyquinol Core of Manumycin-Type Natural Products. Synthesis of Enantiopure (+)-Bromoxone, (-)-LL-C10037 α , and (+)-KT 8110. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(3), 716-721. <https://doi.org/10.1021/jo991324c>
- Botta, A., Venditto, V., Rubino, A., & Pragliola, S. (2016). Highly isotactic poly (N-butenyl-carbazole): Synthesis, characterization, and optical properties. *Journal of Chemistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1656459>

- Böttcher, T., & Sieber, S. A. (2010). Showdomycin as a versatile chemical tool for the detection of pathogenesis-associated enzymes in bacteria. *Journal of the American Chemical Society*, 132(20), 6964-6972. <https://doi.org/10.1021/ja909150y>
- Bradford, M. (1976). A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1-2), 248-254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
- Britton, J., Litwinski, C., Durmuş, M., Chauke, V., & Nyokong, T. (2011). Optical limiting behavior of ring substituted zinc, indium and gallium phthalocyanines in the presence of quantum dots. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 15(11n12), 1239-1249. <https://doi.org/10.1142/S1088424611004142>
- Bruzik, K. S. (Ed.). (1998). *Phosphoinositides: Chemistry, Biochemistry, and Biomedical Applications*. American Chemical Society.
- Callam, C. S., & Lowary, T. L. (2001). Synthesis and conformational investigation of methyl 4a-carba-D-arabinofuranosides. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(26), 8961-8972. <https://doi.org/10.1021/jo010827r>
- Cambie, R. C., Renner, N. D., Rutledge, P. S., & Woodgate, P. D. (1990). A stereocontrolled synthesis of proto-quercitol. *Australian Journal of Chemistry*, 43(9), 1597-1602. <https://doi.org/10.1071/CH9901597>
- Cantekin, S., Baran, A., Çalışkan, R., & Balci, M. (2009). Synthesis of bromo-conduritol-B and bromo-conduritol-C as glycosidase inhibitors. *Carbohydrate research*, 344(4), 426-431. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2008.12.005>
- Cantekin, S., Çalışkan, R., Şahin, E., & Balci, M. (2007). Synthesis of Phenyl-Substituted Conduritol B and Its Mechanism of Formation. *Helvetica Chimica Acta*, 90(11), 2227-2235. <https://doi.org/10.1002/hlca.200790231>
- Carless, H. A. (1992). Complementary enantiospecific syntheses of conduritol E epoxides from halobenzenes. *Tetrahedron letters*, 33(42), 6379-6382. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60978-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60978-4)
- Carless, H. A., & Busia, K. (1992). Synthesis of racemic 6-deoxy-6-fluoro-chiro-inositol 2, 3, 5-trisphosphate. *Carbohydrate research*, 234, 207-215. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(92\)85049-6](https://doi.org/10.1016/0008-6215(92)85049-6)
- Carless, H. A., & Malik, S. S. (1992). Enantiospecific synthesis of C-methyl azido-inositols and aminocyclitols from toluene. *Tetrahedron: Asymmetry*, 3(9), 1135-1138. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)82095-9](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)82095-9)
- Carless, H. J. (1992). The use of cyclohexaA-3, 5-diene-1, 2-diols in enantiospecific synthesis. *Tetrahedron: asymmetry (Print)*, 3(7), 795-826. [https://doi.org/10.1016.S0957-4166\(00\)82174-6](https://doi.org/10.1016.S0957-4166(00)82174-6)
- Carrau, G., Bellomo, A. I., Suescun, L., & Gonzalez, D. (2019). Chemoenzymatic synthesis of hygromycin aminocyclitol moiety and its C2 epimer. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(4), 788-802. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801424>

- Chen, X., Zheng, Y., & Shen, Y. (2006). Voglibose (Basen®, AO-128), one of the most important α -glucosidase inhibitors. *Current medicinal chemistry*, 13(1), 109-116. <https://doi.org/10.2174/092986706789803035>
- Claessens, C. G., Hahn, U. W. E., & Torres, T. (2008). Phthalocyanines: From outstanding electronic properties to emerging applications. *The Chemical Record*, 8(2), 75-97. <https://doi.org/10.1002/tcr.20139>
- Collins, P. J., Haire, L. F., Lin, Y. P., Liu, J., Russell, R. J., Walker, P. A., ... & Gamblin, S. J. (2008). Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants. *Nature*, 453(7199), 1258-1261. <https://doi.org/10.1038/nature06956>
- Criegee, R., & Becher, P. (1957). Darstellung von Kondurit-D Durch Diensynthese. *Chemische Berichte*, 90(11), 2516-2521. <https://doi.org/10.1002/cber.19570901114>
- Cuong, N. M., Wilhelm, H., Porzel, A., Arnold, N., & Wessjohann, L. (2008). 1-O-Substituted derivatives of murrayafoline A and their antifungal properties. *Natural product research*, 22(16), 1428-1432. <https://doi.org/10.1080/14786410802006033>
- Dangschat, G. (1942). Acetonierung und Konfiguration des Meso-inosits. *Die Naturwissenschaften*, 30(9), 146-147. <https://doi.org/10.1007/BF01475387>
- Dangschat, G., & Fischer, H. O. (1939). Über die Konstitution des Condurits und über einige Cyclohexantetrole. *Naturwissenschaften*, 27(45), 756-757. <https://doi.org/10.1007/BF01488962>
- Dangschat, G., Fischer, H. O., & MacDonald, D. L. (1987). The configuration of condurititol and the synthesis of muco-inositol and allo-inositol. *Carbohydrate Research*, 164, 343-355. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(87\)80140-4](https://doi.org/10.1016/0008-6215(87)80140-4)
- Darwent, J. R., McCubbin, I., & Phillips, D. (1982). Excited singlet and triplet state electron-transfer reactions of aluminium (III) sulphonated phthalocyanine. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics*, 78(2), 347-357. <https://doi.org/10.1039/F29827800347>
- de Melo, E. B., da Silveira Gomes, A., & Carvalho, I. (2006). α - and β -Glucosidase inhibitors: chemical structure and biological activity. *Tetrahedron*, 62(44), 10277-10302. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.08.055>
- Delgado, A. (2008). Recent Advances in the Chemistry of Aminocyclitols (Eur. J. Org. Chem. 23/2008). *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(23), 3883-3883. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200890060>
- Demchenko, A. V. (2005). Best synthetic methods: carbohydrates, Edited by Helen MI Osborn (University of Reading), Series Editor Laurence M. Harwood (University of Reading), Academic Press, An Imprint of Elsevier Science Ltd: Amsterdam–Boston–London–New York–Oxford–Paris–San Diego–San Francisco–Sydney–Tokyo.

- Demir, F., Yenilmez, H. Y., Koca, A., & Bayır, Z. A. (2019). Metallo-phthalocyanines containing thiazole moieties: Synthesis, characterization, electrochemical and spectroelectrochemical properties and sensor applications. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 832, 254-265. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2018.11.003>
- Diaz, L., & Delgado, A. (2010). Medicinal chemistry of aminocyclitols. *Current medicinal chemistry*, 17(22), 2393-2418. <https://doi.org/10.2174/092986710791698512>
- Díaz-García, M. A. (2009). Nonlinear optical properties of phthalocyanines and related compounds. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13(04n05), 652-667. <https://doi.org/10.1142/S1088424609000784>
- Ding, W., Yu, J. P., Shi, X. X., Nie, L. D., Quan, N., & Li, F. L. (2015). Stereoselective synthesis of (+)-valienamine starting from the naturally abundant (-)-shikimic acid. *Tetrahedron: Asymmetry*, 26(18-19), 1037-1042. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.07.013>
- Dini, D., Barthel, M., & Hanack, M. (2001). Phthalocyanines as active materials for optical limiting. *European Journal of Organic Chemistry*, 2001(20), 3759-3769. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200110\)2001:20<3759::AID-EJOC3759>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200110)2001:20<3759::AID-EJOC3759>3.0.CO;2-U)
- Dobbins, D. J., Scheutz, G. M., Sun, H., Crouse, C. A., & Sumerlin, B. S. (2020). Glass-transition temperature governs the thermal decrosslinking behavior of Diels–Alder crosslinked polymethacrylate networks. *Journal of Polymer Science*, 58(1), 193-203. <https://doi.org/10.1002/pola.29524>
- Dominguez, D. D., Snow, A. W., Shirk, J. S., & Pong, R. G. S. (2001). Polyethyleneoxide-capped phthalocyanines: limiting phthalocyanine aggregation to dimer formation. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5(7), 582-592. <https://doi.org/10.1002/jpp.365>
- Donahue, J. L., Alford, S. R., Torabinejad, J., Kerwin, R. E., Nourbakhsh, A., Ray, W. K., ... & Gillaspay, G. E. (2010). The Arabidopsis thaliana myo-inositol 1-phosphate synthase1 gene is required for myo-inositol synthesis and suppression of cell death. *The Plant Cell*, 22(3), 888-903. <https://doi.org/10.1105/tpc.109.071779>
- Donaldson, W. (2018). Recent progress in the synthesis of six-membered aminocyclitols (2008-2017). *Arkivoc*. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.450>
- Duchek, J., Adams, D. R., & Hudlicky, T. (2011). Chemoenzymatic synthesis of inositols, conduritols, and cyclitol analogues. *Chemical reviews*, 111(7), 4223-4258. <https://doi.org/10.1021/cr1004138>
- Durmuş, M., & Ahsen, V. (2010). Water-soluble cationic gallium (III) and indium (III) phthalocyanines for photodynamic therapy. *Journal of inorganic biochemistry*, 104(3), 297-309. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.12.011>

- Durmuş, M., (2012) T. Nyokong, V. Ahsen, (Ed), *In Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security, Photochemical and photophysical characterization series*, (pp. 135-266). Springer Dordrecht Heidelberg, London New York.
- Dwek, R. A., Butters, T. D., Platt, F. M., & Zitzmann, N. (2002). Targeting glycosylation as a therapeutic approach. *Nature reviews Drug discovery*, 1(1), 65-75. <https://doi.org/10.1038/nrd708>
- Einat, H., Shaldubina, A., & Belmaker, R. H. (2000). Epi-inositol: A potential antidepressant. *Drug development research*, 50(3-4), 309-315. [https://doi.org/10.1002/1098-2299\(200007/08\)50:3/4<309::AID-DDR14>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1098-2299(200007/08)50:3/4<309::AID-DDR14>3.0.CO;2-I)
- Engelkamp, H., & Nolte, R. J. (2000). Molecular materials based on crown ether functionalized phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4(05), 454-459. [https://doi.org/10.1002/1099-1409\(200008\)4:5<454::AID-JPP261>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1099-1409(200008)4:5<454::AID-JPP261>3.0.CO;2-D)
- Falshaw, A., Hart, J. B., & Tyler, P. C. (2000). New syntheses of 1D-and 1L-1, 2-anhydro-myo-inositol and assessment of their glycosidase inhibitory activities. *Carbohydrate research*, 329(2), 301-308. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)00192-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)00192-0)
- Farah, A. A., & Pietro, W. J. (2005). Synthesis and characterization of multifunctional polymers via atom transfer radical polymerization of N-(ω' -alkylcarbazolyl) methacrylates initiated by Ru (II) polypyridyl chromophores. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 43(23), 6057-6072. <https://doi.org/10.1002/pola.21027>
- Ferencz, A., Neher, D., Schulze, M., Wegner, G., Viaene, L., & De Schryver, F. C. (1995). Synthesis and spectroscopic properties of phthalocyanine dimers in solution. *Chemical physics letters*, 245(1), 23-29. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(95\)00978-DGet](https://doi.org/10.1016/0009-2614(95)00978-DGet)
- Fonteles, M. C., Huang, L. C., & Larner, J. (1996). Infusion of pH 2.0 D-chiro-inositol glycan insulin putative mediator normalizes plasma glucose in streptozotocin diabetic rats at a dose equivalent to insulin without inducing hypoglycaemia. *Diabetologia*, 39(6), 731-734. <https://doi.org/10.1007/BF00418546>
- Fraser-Reid, B. O., Tatsuta, K., Thiem, J., Cote, G. L., Flitsch, S., Ito, Y., Kondo, H., Nishimura, S.-I., and Yu, B. (Eds.) (2009). *Glycoscience. Chemistry and chemical biology*. 2nd Edn., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- Frej, A. D., Otto, G. P., & Williams, R. S. (2017). Tipping the scales: Lessons from simple model systems on inositol imbalance in neurological disorders. *European Journal of Cell Biology*, 96(2), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2017.01.007>
- Furuyama, T., Sato, T., & Kobayashi, N. (2015). A bottom-up synthesis of antiaromatic expanded phthalocyanines: Pentabenzotriazasamaragdyrins, ie Norcorroles of superphthalocyanines. *Journal of the American Chemical Society*, 137(43), 13788-13791. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b09853>

- Gabius, H. J., Siebert, H. C., André, S., Jiménez-Barbero, J., & Rüdiger, H. (2004). Chemical biology of the sugar code. *ChemBioChem*, 5(6), 740-764. <https://doi.org/10.1002/cbic.200300753>
- Gallienne, E., Gefflaut, T., Bolte, J., & Lemaire, M. (2006). Synthesis of new nitrogen analogues of salacinol and deoxynojirimycin and their evaluation as glycosidase inhibitors. *The Journal of organic chemistry*, 71(3), 894-902. <https://doi.org/10.1021/jo0517388>
- Gauthier Jr, D. R., & Bender, S. L. (1996). An approach to pancratistatin from myo-inositol. *Tetrahedron letters*, 37(1), 13-16. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)02070-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)02070-5)
- Ghavre, M., Froese, J., Pour, M., & Hudlicky, T. (2016). Synthesis of Amaryllidaceae constituents and unnatural derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(19), 5642-5691. <https://doi.org/10.1002/anie.201508227>
- Goh, Y. W., Pool, B. R., & White, J. M. (2008). Structural studies on cycloadducts of furan, 2-methoxyfuran, and 5-trimethylsilylcyclopentadiene with maleic anhydride and N-methylmaleimide. *The Journal of organic chemistry*, 73(1), 151-156. <https://doi.org/10.1021/jo7018575>
- Göksel, M., Sengul, I. F., Kandemir, H., & Durmuş, M. (2016). Novel carbazole containing zinc phthalocyanine photosensitizers: Synthesis, characterization, photophysical properties and in vitro study. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 20(06), 708-718. <https://doi.org/10.1142/S1088424616500401>
- Gregory, P. (2012). *High-technology applications of organic colorants*. Springer Science & Business Media.
- Grosheintz, J. M., & Fischer, H. O. (1948). Cyclization of 6-nitrodesoxyaldohexoses to nitrodesoxyinositols. *Journal of the American Chemical Society*, 70(4), 1479-1484. <https://doi.org/10.1021/ja01184a054>
- Guo, Z. X., Haines, A. H., Pyke, S. M., Pyke, S. G., & Taylor, R. J. (1994). Improved preparation of (+/-)-(1, 3/2, 4)-5-cyclohexene-1, 2, 3, 4-tetrol [(+/-)-conduritols] and its reaction with hydrobromic and hydrochloric acid; synthesis and characterisation of some (+/-)-1-deoxy-1-halo- and (+/-)-1, 4-dideoxy-1, 4-dihalo-conduritols. *Carbohydrate research*, 264(1), 147-153. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(94\)00188-X](https://doi.org/10.1016/0008-6215(94)00188-X)
- Gümüş, A., & Tanyeli, C. (2010). Enzyme-Catalyzed Stereoselective Synthesis of Two Novel Carbasugar Derivatives. *Helvetica Chimica Acta*, 93(10), 1882-1893. <https://doi.org/10.1002/hlca.201000213>
- Gürol, I., Durmuş, M., Ahsen, V., & Nyokong, T. (2007). Synthesis, photophysical and photochemical properties of substituted zinc phthalocyanines. *Dalton Transactions*, (34), 3782-3791. <https://doi.org/10.1039/B704345G>
- Hanack, M., & Lang, M. (1994). Conducting stacked metallophthalocyanines and related compounds. *Advanced Materials*, 6(11), 819-833. <https://doi.org/10.1002/adma.19940061103>

- Hancock, R. D., & Hegetschweiler, K. (1993). A molecular mechanics study of the complexation of metal ions by inositols. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (14), 2137-2140. <https://doi.org/10.1039/DT9930002137>
- Hara, S., Ishikawa, N., Hara, Y., Nehira, T., Sakai, K., Gono, T., & Ishibashi, M. (2017). Nabscessins A and B, aminocyclitol derivatives from *Nocardia abscessus* IFM 10029T. *Journal of Natural Products*, 80(2), 565-568. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00935>
- Hashmi, S., Khan, S., Shafiq, Z., Taslimi, P., Ishaq, M., Sadeghian, N., ... & Gulçin, İ. (2021). Probing 4-(diethylamino)-salicylaldehyde-based thiosemicarbazones as multi-target directed ligands against cholinesterases, carbonic anhydrases and α -glycosidase enzymes. *Bioorganic chemistry*, 107, 104554. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104554>
- Hegetschweiler, K. (1999). A rigid, cyclohexane-based polyamino-polyalcohol as a versatile building block for tailored chelating agents. *Chemical Society Reviews*, 28(4), 239-249. <https://doi.org/10.1039/A802638F>
- Hernández-Mijares, A., Bañuls, C., Peris, J. E., Monzó, N., Jover, A., Bellod, L., ... & Rocha, M. (2013). A single acute dose of pinitol from a naturally-occurring food ingredient decreases hyperglycaemia and circulating insulin levels in healthy subjects. *Food chemistry*, 141(2), 1267-1272. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.042>
- Hori, S., Iwasa, T., Mizuta, E., & Kameda, Y. (1971). Studies on validamycins, new antibiotics. vi validamine, hydroxyvalidamine and validatol, new cyclitols. *The Journal of Antibiotics*, 24(1), 59-63. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.24.59>
- Hudlicky, T. (1996). Design constraints in practical syntheses of complex molecules: current status, case studies with carbohydrates and alkaloids, and future perspectives. *Chemical reviews*, 96(1), 3-30. <https://doi.org/10.1021/cr950012g>
- Hudlicky, T. and Cebulak, M. (1993). *Cyclitols and Derivatives*. A Handbook of Physical, Spectral and Synthetic Data. VCH. New York.
- Hudlicky, T., Claeboe, C. D., Brammer, L. E., Koroniak, L., Butora, G., & Ghiviriga, I. (1999). Use of electrochemical methods as an alternative to tin reagents for the reduction of vinyl halides in inositol synthons. *The Journal of Organic Chemistry*, 64(13), 4909-4913. <https://doi.org/10.1021/jo990382v>
- Hudlicky, T., Entwistle, D. A., Pitzer, K. K., & Thorpe, A. J. (1996). Modern methods of monosaccharide synthesis from non-carbohydrate sources. *Chemical reviews*, 96(3), 1195-1220. <https://doi.org/10.1021/cr9403300>
- Hudson, R., & Boyle, R. W. (2004). Strategies for selective delivery of photodynamic sensitizers to biological targets. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 8(07), 954-975. <https://doi.org/10.1142/S1088424604000325>
- Idowu, M., & Nyokong, T. (2009). Photophysicochemical and fluorescence quenching studies of tetra- and octa-carboxy substituted silicon and germanium phthalocyanines. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 204(1), 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2009.02.002>

- Iqbal, S., Khan, M. A., Javaid, K., Sadiq, R., Fazal-ur-Rehman, S., Choudhary, M. I., & Basha, F. Z. (2017). New carbazole linked 1, 2, 3-triazoles as highly potent non-sugar α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 74, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.07.006>
- Irvine, R. F., & Schell, M. J. (2001). Back in the water: the return of the inositol phosphates. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2(5), 327-338. <https://doi.org/10.1038/35073015>
- Ito, C., Nakagawa, M., Wu, T. S., & Furukawa, H. (1991). New carbazole alkaloids from *Murraya euchrestifolia*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 39(10), 2525-2528. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.2525>
- Ivanova, J., Leitans, J., Tanc, M., Kazaks, A., Zalubovskis, R., Supuran, C. T., & Tars, K. (2015). X-ray crystallography-promoted drug design of carbonic anhydrase inhibitors. *Chemical Communications*, 51(33), 7108-7111. <https://doi.org/10.1039/C5CC01854D>
- Iwasa, T., Yamamoto, H., & Shibata, M. (1970). Studies on validamycins, new antibiotics. I *Streptomyces hygrosopicus* var. *limoneus* nov. var., validamycin-producing organism. *The Journal of antibiotics*, 23(12), 595-602. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.23.595>
- Jeszka-Skowron, M., Zgoła-Grześkowiak, A., & Grześkowiak, T. (2021). Phenolic compounds in coffee and tea beverages. In *Analytical methods in the determination of bioactive compounds and elements in food* (pp. 31-81). Springer, Cham.
- Jia, K., Zhao, R., Zhong, J., & Liu, X. (2010). Preparation and properties of hybrid magnetic materials based on phthalocyanine polymer. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 21(11), 1125-1131. <https://doi.org/10.1007/s10854-009-0030-1>
- Jiang, C., Liu, Q., Liu, J., Liu, K., Tian, L., Duan, M., ... & Xu, Y. (2019). Selective synthesis of 3-deoxy-5-hydroxy-1-amino-carbasugars as potential α -glucosidase inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(21), 5381-5391. <https://doi.org/10.1039/C9OB00762H>
- Jiang, S., Singh, G., & Batsanov, A. S. (2000). Synthesis of a difluorinated carbasugar from d-ribose via intramolecular nitronc cycloaddition reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 11(19), 3873-3877. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00367-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00367-0)
- Jiang, Z., Shao, J., Yang, T., Wang, J., & Jia, L. (2014). Pharmaceutical development, composition and quantitative analysis of phthalocyanine as the photosensitizer for cancer photodynamic therapy. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 87, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.05.014>
- Jori, G., & Fabris, C. (1998). Relative contributions of apoptosis and random necrosis in tumour response to photodynamic therapy: effect of the chemical structure of Zn (II)-phthalocyanines. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 43(3), 181-185. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(98\)00106-7](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(98)00106-7)

- Josefsen, L. B., & Boyle, R. W. (2008). Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Metal-based drugs*, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/276109>
- Jung, S. H., Choi, J. H., Yang, S. M., Cho, W. J., & Ha, C. S. (2001). Syntheses and characterization of soluble phthalocyanine derivatives for organic electroluminescent devices. *Materials Science and Engineering: B*, 85(2-3), 160-164. [https://doi.org/10.1016/S0921-5107\(01\)00600-6](https://doi.org/10.1016/S0921-5107(01)00600-6)
- Kameda, Y., Asano, N., Yoshikawa, M., Takeuchi, M., Yamaguchi, T., Matsui, K., ... & Fukase, H. (1984). Vaholamine, A new α -glucosidase inhibiting aminocyclitol produced by streptomyces hygrosopicus. *The Journal of Antibiotics*, 37(11), 1301-1307.
- Kameda, Y., Asano, N., Teranishi, M., & Matsui, K. (1980). New cyclitols, degradation of validamycin a by flavobacterium saccharophil um. *The Journal of Antibiotics*, 33(12), 1573-1574. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.33.1573>
- Kaplancıklı, Z. (2011). Synthesis of some novel Carbazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 15(3), 105-109. <https://doi.org/10.12991/201115426>
- Karakılıç, E., Alım, Z., Emirik, M., & Baran, A. (2022). Some characteristics of new and innovative COX inhibitor derivatives: Potent hCA-I and hCA-II inhibitors supported by molecular docking studies. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(3), e6537. <https://doi.org/10.1002/aoc.6537>
- Katritzky, A. R., Rees, C. W., & Scriven, E. F. (1996). *Comprehensive heterocyclic chemistry II*. Pergamon.
- Kawa, J. M., Taylor, C. G., & Przybylski, R. (2003). Buckwheat concentrate reduces serum glucose in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(25), 7287-7291. <https://doi.org/10.1021/jf0302153>
- Kelebekli, L. (2007). Stereospecific synthesis of 1, 4-di-O-methyl-myo-inositol (liriodendritol). *Journal of Chemical Research*, 2007(11), 626-628. <https://doi.org/10.3184/030823407X262463>
- Kelebekli, L., Kara, Y., & Balci, M. (2005). Stereospecific synthesis of a new class of compounds: bis-homoconduritrol-A,-D, and-F. *Carbohydrate research*, 340(12), 1940-1948. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.05.021>
- Kelebekli, L., Yılmaz, F. Z., Col Ayvaz, M., & Şahin, E. (2022). Synthesis and biological effects evaluation of benzoconduritols C and D from oxabenzonorbornadiene. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 19(5), 1899-1912. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02428-0>
- Khoza, P., Antunes, E., & Nyokong, T. (2013). Synthesis and photophysicochemical properties of zinc phthalocyanine derivatized with benzothiazole or carbazole photosensitizers. *Polyhedron*, 61, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.05.046>
- Kılbas, B., & Balci, M. (2011). Recent advances in inositol chemistry: synthesis and applications. *Tetrahedron*, 67(13), 2355-2389. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.01.012>

- Kilpin, K. J., & Dyson, P. J. (2013). Enzyme inhibition by metal complexes: concepts, strategies and applications. *Chemical Science*, 4(4), 1410-1419. <https://doi.org/10.1039/C3SC22349C>
- Kindl, H., Scholda, R., & Hoffmann-Ostenhof, O. (1966). The biosynthesis of cyclitols. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 5(2), 165-173. <https://doi.org/10.1002/anie.196601651>
- Kishali, N. H., Doğan, D., Şahin, E., Gunel, A., Kara, Y., & Balci, M. (2011). Stereoselective synthesis of deoxycarbaheptopyranose derivatives: 5a-carba-6-deoxy- α -dl-galacto-heptopyranose and 5a-carba-6-deoxy- α -dl-gulo-heptopyranose. *Tetrahedron*, 67(6), 1193-1200. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.102>
- Knölker, H. J., & Reddy, K. R. (2002). Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids. *Chemical reviews*, 102(11), 4303-4428. <https://doi.org/10.1021/cr020059j>
- Knölker, H. J., Fröhner, W., & Reddy, K. R. (2003). Iron-mediated synthesis of carbazomycin G and carbazomycin H, the first carbazole-1, 4-quinol alkaloids from *Streptovercillium ehimense*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(4), 740-746. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200390116>
- Kornienko, A., & Evidente, A. (2008). Chemistry, biology, and medicinal potential of narciclasine and its congeners. *Chemical reviews*, 108(6), 1982-2014. <https://doi.org/10.1021/cr078198u>
- Kozikowski, A. P., Fauq, A. H., Powis, G., & Melder, D. C. (1990). Efficient synthetic routes in fluorinated isosteres of inositol and their effects on cellular growth. *Journal of the American Chemical Society*, 112(11), 4528-4531. <https://doi.org/10.1021/ja00167a061>
- Kubler, K. (1908). Beiträge zur Chemie der Kondurangorinde. *Archiv der Pharmazie*, 246(6-9), 620-660.103. <https://doi.org/10.1002.ardp.19082460628>
- Kumar, B. S., Mishra, G. P., & Rao, B. V. (2016). Synthesis of some carbahexopyranoses using Mn/CrCl₃ mediated domino reactions and ring closing metathesis. *Tetrahedron*, 72(15), 1838-1849. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.02.044>
- Kuno, S., Takahashi, A., & Ogawa, S. (2013). Concise syntheses of potent chaperone drug candidates, N-octyl-4-epi- β -valinenamine (NOEV) and its 6-deoxy derivative, from (+)-proto-quercitol. *Carbohydrate research*, 368, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.12.010>
- Kurbanoglu, I. N., Besoluk, S., & Zengin, M. (2010). Stereospecific synthesis of N-tosyl derivatives of dihydroconduramine E-2 and ent-F-2. *Arkivoc*, 10, 77-85. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0011.a07>
- Kuznetsova, N. A., Gretsova, N. S., Kalmykova, E. A., Makarova, E. A., Dashkevich, S. N., Negrimovskii, V. M., ... & Luk'Yanets, E. A. (2000). Relationship between the photochemical properties and structure of pophyrins and related compounds. *Russian Journal of General Chemistry*, 70(1), 133-140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2005.02543.x>

- Laemmli, U. K. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, 227(5259), 680-685. <https://doi.org/10.1038/227680a0>
- Lahiri, R., Ansari, A. A., & Vankar, Y. D. (2013). Recent developments in design and synthesis of bicyclic azasugars, carbasugars and related molecules as glycosidase inhibitors. *Chemical Society Reviews*, 42(12), 5102-5118. <https://doi.org/10.1039/C3CS35525J>
- Laumen, K., & Ghisalba, O. (1994). Preparative-scale chemo-enzymatic synthesis of optically pure D-myo-inositol-1-phosphate. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 58(11), 2046-2049. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.2046>
- Law, W. F., Liu, R. C., Jiang, J., & Ng, D. K. (1997). Synthesis and spectroscopic properties of octasubstituted (phthalocyaninato) titanium (IV) complexes. *Inorganica chimica acta*, 256(1), 147-150. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(96\)05420-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(96)05420-5)
- Le Drian, C., Vionnet, J. P., & Vogel, P. (1990). Total Syntheses of (-)-Conduritol B ((-)-11-Cyclohex-5-ene-1, 3/2, 4-tetrol) and of (+)-Conduritol F ((+)-1d-Cyclohex-5-ene-1, 2, 4/3-tetrol). Determination of the Absolute Configuration of (+)-Leucanthemeito. *Helvetica chimica acta*, 73(1), 161-168. <https://doi.org/10.1002/hlca.19900730118>
- Leclerc, E., Pannecoucke, X., Ethève-Quellejeu, M., & Sollogoub, M. (2013). Fluoro-C-glycosides and fluoro-carbasugars, hydrolytically stable and synthetically challenging glycomimetics. *Chemical Society Reviews*, 42(10), 4270-4283. <https://doi.org/10.1039/C2CS35403A>
- Lee, H. W., & Kishi, Y. (1985). Synthesis of mono- and unsymmetrical bis-orthoesters of scyllo-inositol. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(22), 4402-4404. <https://doi.org/10.1021/jo00222a046>
- Legler, G. (1977). [40] Glucosidases. In *Methods in enzymology* (Vol. 46, pp. 368-381). Academic Press.
- Legler, G., & Bieberich, E. (1988). Active site directed inhibition of a cytosolic β -glucosidase from calf liver by bromoconduritol B epoxide and bromoconduritol F. *Archives of biochemistry and biophysics*, 260(1), 437-442. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(88\)90467-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(88)90467-5)
- Leznoff, C. C., D'Ascanio, A. M., & Yildiz, S. Z. (2000). Phthalocyanine formation using metals in primary alcohols at room temperature. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 4(1), 103-111. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200001/02\)4:1<103::AID-JPP209>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200001/02)4:1<103::AID-JPP209>3.0.CO;2-E)
- Li, H., Zhang, Y., Hu, Y., Ma, D., Wang, L., Jing, X., & Wang, F. (2004). Novel soluble N-phenyl-carbazole-containing PPVs for light-emitting devices: synthesis, electrochemical, optical, and electroluminescent properties. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205(2), 247-255. <https://doi.org/10.1002/macp.200300037>
- Li, M., Tian, R., Fan, J., Du, J., Long, S., & Peng, X. (2017). A lysosome-targeted BODIPY as potential NIR photosensitizer for photodynamic therapy. *Dyes and Pigments*, 147, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.048>

- Ligor, M., Ratiu, I. A., Kielbasa, A., Al-Suod, H., & Buszewski, B. (2018). Extraction approaches used for the determination of biologically active compounds (cyclitols, polyphenols and saponins) isolated from plant material. *Electrophoresis*, 39(15), 1860-1874. <https://doi.org/10.1002/elps.201700431>
- Lim, C., Baek, D. J., Kim, D., Youn, S. W., & Kim, S. (2009). Efficient synthesis of (+)-MK7607 and its C-1 epimer via the stereoselective transposition of a tertiary allylic alcohol. *Organic Letters*, 11(12), 2583-2586. <https://doi.org/10.1021/ol9008987>
- Liu, M., Jevtic, S., Markham-Coultes, K., Ellens, N. P., O'Reilly, M. A., Hynynen, K., ... & McLaurin, J. (2018). Investigating the efficacy of a combination A β -targeted treatment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain research*, 1678, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.015>
- Loewus, F. A., & Murthy, P. P. (2000). myo-Inositol metabolism in plants. *Plant science*, 150(1), 1-19. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(99\)00150-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(99)00150-8)
- Lukyanets, E. A. (2012). Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer. *Journal of porphyrins and phthalocyanines*. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(199908/10\)3:6/7<424::AID-JPP151>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(199908/10)3:6/7<424::AID-JPP151>3.0.CO;2-K)
- Lünse, C. E., Schmidt, M. S., Wittmann, V., & Mayer, G. (2011). Carba-sugars activate the glmS-riboswitch of *Staphylococcus aureus*. *ACS chemical biology*, 6(7), 675-678. <https://doi.org/10.1021/cb200016d>
- Ma, X., Yan, Q., Banwell, M. G., & Ward, J. S. (2018). A Total Synthesis of the Antifungal Deoxyaminocyclitol Nabscessin B from 1-(+)-Tartaric Acid. *Organic letters*, 20(1), 142-145. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03495>
- Macdonald, I. J., & Dougherty, T. J. (2001). Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5(02), 105-129. <https://doi.org/10.1002/jpp.328>
- Mahapatra, T., & Nanda, S. (2010). Asymmetric synthesis of hydroxy-skipped bishomo-inositols as potential glycosidase inhibitors. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(18), 2199-2205. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.07.033>
- Mahapatra, T., & Nanda, S. (2011). Asymmetric synthesis of aryl cyclitols based on 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene scaffolds. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(4), 406-412. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.02.009>
- Makhseed, S., Machacek, M., Alfadly, W., Tuhl, A., Vinodh, M., Simunek, T., ... & Zimcik, P. (2013). Water-soluble non-aggregating zinc phthalocyanine and in vitro studies for photodynamic therapy. *Chemical Communications*, 49(95), 11149-11151. <https://doi.org/10.1039/C3CC44609C>
- Maree, S. E., & Nyokong, T. (2001). Syntheses and photochemical properties of octasubstituted phthalocyaninato zinc complexes. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5(11), 782-792. <https://doi.org/10.1002/jpp.388>

- Mashazi, P., Mugadza, T., Sosibo, N., Mdluli, P., Vilakazi, S., & Nyokong, T. (2011). The effects of carbon nanotubes on the electrocatalysis of hydrogen peroxide by metallo-phthalocyanines. *Talanta*, 85(4), 2202-2211. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.07.069>
- McCasland, G. E. (1965). Chemical and physical studies of cyclitols containing four or five hydroxyl groups. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 20, 11-65. [https://doi.org/10.1016/S0096-5332\(08\)60296-9](https://doi.org/10.1016/S0096-5332(08)60296-9)
- McCasland, G. E., & Reeves, J. M. (1955). Cyclitols. VIII. Bromination of epi-Inositol. Synthesis of Conduritol-C1a, 2. *Journal of the American Chemical Society*, 77(7), 1812-1814. <https://doi.org/10.1021/ja01612a028>
- McCasland, G. E., Furuta, S., & Durham, L. J. (1966). Alicyclic carbohydrates. XXIX. 1, 2 The synthesis of a pseudo-hexose (2, 3, 4, 5-tetrahydroxycyclohexanemethanol). *The Journal of Organic Chemistry*, 31(5), 1516-1521. <https://doi.org/10.1021/jo01343a048>
- McCasland, G. E., Furuta, S., & Durham, L. J. (1968). Alicyclic carbohydrates. XXXIII. Epimerization of pseudo-. alpha.-DL-: talopyranose to pseudo-. alpha.-DL-galactopyranose. Proton magnetic resonance studies. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(7), 2841-2844. <https://doi.org/10.1021/jo01271a050>
- McCasland, G. E., Naumann, M. O., & Durham, L. J. (1968). Alicyclic carbohydrates. XXXV. Synthesis of proto-quercitol. 220-MHz proton spectrum with the superconducting solenoid. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(11), 4220-4227. <https://doi.org/10.1021/jo01275a043>
- McKeown, N. B. (1998). *Phthalocyanine materials: synthesis, structure and function* (No. 6). Cambridge university press.
- Mehta, G., & Reddy, D. S. (1999). Polycyclitols: Stereoselective synthesis of enantiopure polyhydroxylated hydrindanes (annulated carbasugars). *Tetrahedron letters*, 40(51), 9137-9140. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01894-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01894-8)
- Mehta, G., Lakshminath, S., & Talukdar, P. (2002). A norbornyl route to aminocyclohexitols: syntheses of diverse aminocarbasugars and 'confused' aminocarbasugars. *Tetrahedron letters*, 43(2), 335-338. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)02125-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02125-6)
- Mehta, G., Mohal, N., & Lakshminath, S. (2000). A norbornyl route to cyclohexitols: structural diversity in fragmentation through functional group switching. Synthesis of α -and β -galactose, α -talose and α -fucopyranose carbasugars. *Tetrahedron Letters*, 41(18), 3505-3508. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00408-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00408-1)
- Mehta, G., Talukdar, P., & Mohal, N. (2001). A general norbornyl based synthetic approach to carbasugars and 'confused' carbasugars. *Tetrahedron Letters*, 42(43), 7663-7666. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01454-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01454-X)
- Meier, H., Albrecht, W., Wöhrle, D., & Jahn, A. (1986). Correlation of chemical structure to photoconductivity: octacyano-and octamethoxy-substituted zinc phthalocyanine. *The Journal of Physical Chemistry*, 90(23), 6349-6353. <https://doi.org/10.1021/j100281a057>

- Merchant, A., Tausz, M., Arndt, S. K., & Adams, M. A. (2006). Cyclitols and carbohydrates in leaves and roots of 13 Eucalyptus species suggest contrasting physiological responses to water deficit. *Plant, Cell & Environment*, 29(11), 2017-2029. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3040.2006.01577.x>
- Michell, R. H. (1975). Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes*, 415(1), 81-147. [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(75\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0304-4157(75)90017-9)
- Michell, R. H. (2008). Inositol derivatives: evolution and functions. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(2), 151-161. <https://doi.org/10.1038/nrm2334>
- Miller, T. W., Arison, B. H., & Albers-Schonberg, G. (1973). Isolation of a cyclitol antibiotic: 2, 3, 4, 5-tetrahydroxycyclohexanemethanol. *Biotechnology and Bioengineering*, 15(6), 1075-1080. <https://doi.org/10.1002/bit.260150606>
- Miyatake, K., Kensho, G., Fujimoto, T., Noguchi, E., Shinohara, M., Takenaka, S., ... & Nakano, Y. (1994). Effect of conduritol A, a polyol from gymnema sylvestre, on the development of diabetic cataracts in streptozotocin-treated rats and on aldose reductase. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 58(4), 756-757. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.756>
- Miyatake, K., Takenaka, S., Fujimoto, T., Kensho, G., Priya Upadhaya, S., Kirihata, M., ... & Nakano, Y. (1993). Isolation of conduritol A from *Gymnema sylvestre* and its effects against intestinal glucose absorption in rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 57(12), 2184-2185. <https://doi.org/10.1271/bbb.57.2184>
- Mondal, S., & Sureshan, K. M. (2016). Carbasugar synthesis via vinylogous ketal: total syntheses of (+)-MK7607, (-)-MK7607, (-)-Gabosine A, (-)-Epoxydine B, (-)-Epoxydine C, epi-(+)-Gabosine E and epi-(+)-MK7607. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(23), 11635-11645. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01876>
- Moquin, K. F., & Michael, A. C. (2011). An inverse correlation between the apparent rate of dopamine clearance and tonic autoinhibition in subdomains of the rat striatum: a possible role of transporter-mediated dopamine efflux. *Journal of neurochemistry*, 117(1), 133-142. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07183.x>
- Morgan, A. J., Wang, Y. K., Roberts, M. F., & Miller, S. J. (2004). Chemistry and biology of deoxy-myo-inositol phosphates: Stereospecificity of substrate interactions within an archaeal and a bacterial IMPase. *Journal of the American Chemical Society*, 126(47), 15370-15371. <https://doi.org/10.1021/ja047360x>
- Muzikante, I., Parra, V., Dobulans, R., Fonavs, E., Latvels, J., & Bouvet, M. (2007). A novel gas sensor transducer based on phthalocyanine heterojunction devices. *Sensors*, 7(11), 2984-2996. <https://doi.org/10.3390/s7112984>

- Müller, A. C., Patnala, S., Kis, O., Bendayan, R., & Kanfer, I. (2012). Interactions between phytochemical components of *Sutherlandia frutescens* and the antiretroviral, atazanavir in vitro: implications for absorption and metabolism. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(2), 221-233. <https://doi.org/10.18433/J3NS3X>
- Müller, H. (1907). CLXVII.—Inositol (inosite). *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 91, 1780-1793. <https://doi.org/10.1039/CT9079101780>
- Müller, H. (1912). CCLI.—Inositol and some of its isomerides. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 101, 2383-2410. <https://doi.org/10.1039/CT9120102383>
- Nakajima, M., Tomida, I., & Takei, S. (1957). Zur Chemie des Benzolglykols, III. Über Die Synthese von Vier Stereoisomeren 3.4. 5.6-Tetrahydroxy-Cyclohexenen (Konduriten). *Chemische Berichte*, 90(2), 246-250. <https://doi.org/10.1002/cber.19570900217>
- Nakajima, M., Tomida, I., & Takei, S. (1959). Zur Chemie des Benzolglykols, IV. Darstellung von cis-Benzolglykol, stereoisomeren Mucondialdehyden und Kondurit-F. *Chemische Berichte*, 92(1), 163-172. <https://doi.org/10.1002/cber.19590920119>
- Nokami, T., Saito, K., & Yoshida, J. I. (2012). Synthetic carbohydrate research based on organic electrochemistry. *Carbohydrate research*, 363, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.09.023>
- Nyokong, T. (2007). Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(13-14), 1707-1722. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.11.011>
- Nyokong, T. (2011). Desired properties of new phthalocyanines for photodynamic therapy. *Pure and Applied Chemistry*, 83(9), 1763-1779. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-10-11-22>
- O'boyle, N. M., Tenderholt, A. L., & Langner, K. M. (2008). Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *Journal of computational chemistry*, 29(5), 839-845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>
- Ogawa, S., Kanto, M., & Suzuki, Y. (2007). Development and medical application of unsaturated carbaglycosylamine glycosidase inhibitors. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 7(7), 679-691. <https://doi.org/10.2174/138955707781024508>
- Ogawa, S., Sekura, R., Maruyama, A., Yuasa, H., & Hashimoto, H. (2000). Synthesis and Glycosidase Inhibitory Activity of 5a-Carba- α -dl-fucopyranosylamine and-galactopyranosylamine. *European Journal of Organic Chemistry*, 2000(11), 2089-2093. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200006\)2000:11<2089::AID-EJOC2089>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200006)2000:11<2089::AID-EJOC2089>3.0.CO;2-Y)
- Ogawa, S., Witczak, Z. J., & Nieforth, K. A. (1997). Z. J. Witczak (Ed.), *Carbohydrates in Drug Design*. (pp. 433-469).

- Olgac, R., Soganci, T., Baygu, Y., Gök, Y., & Ak, M. (2017). Zinc (II) phthalocyanine fused in peripheral positions octa-substituted with alkyl linked carbazole: Synthesis, electropolymerization and its electro-optic and biosensor applications. *Biosensors and Bioelectronics*, 98, 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.06.028>
- Oppong, K. A., Hudlicky, T., Yan, F., York, C., & Nguyen, B. V. (1999). Chemoenzymatic enantiodivergent synthesis of 1, 2-dideoxy-2-amino-1-fluoro-*allo*-inositol. *Tetrahedron*, 55(10), 2875-2880. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00080-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00080-0)
- Orti, E., Bredas, J. L., & Clarisse, C. (1990). Electronic structure of phthalocyanines: theoretical investigation of the optical properties of phthalocyanine monomers, dimers, and crystals. *The Journal of chemical physics*, 92(2), 1228-1235. <https://doi.org/10.1063/1.458131>
- Osborn, H. M., Evans, P. G., Gemell, N., & Osborne, S. D. (2004). Carbohydrate-based therapeutics. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 56(6), 691-702. <https://doi.org/10.1211/0022357023619>
- Owczarczyk-Saczonek, A., Lahuta, L. B., Ligor, M., Placek, W., Górecki, R. J., & Buszewski, B. (2018). The healing-promoting properties of selected cyclitols—A review. *Nutrients*, 10(12), 1891. <https://doi.org/10.3390/nu10121891>
- Owczarczyk-Saczonek, A., Lahuta, L. B., Placek, W., & Górecki, R. J. (2018). The potential benefits of plant cyclitols in the treatment of psoriasis. *Polish Annals of Medicine*, 25(1). <https://doi.org/10.29089/2017.17.00019>
- Öztürk, Z. Z., Kılınç, N., Atilla, D., Gürek, A. G., & Ahsen, V. (2009). Recent studies chemical sensors based on phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13(11), 1179-1187. <https://doi.org/10.1142/S1088424609001522>
- Panda, A., Biswas, R. G., & Pal, S. (2016). A unified and common intermediate strategy for the asymmetric total synthesis of 3-deoxy-neo-inositol and conduritol E. *Tetrahedron Letters*, 57(32), 3625-3628. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.127>
- Pascale, R., Carocci, A., Catalano, A., Lentini, G., Spagnoletta, A., Cavalluzzi, M. M., ... & Franchini, C. (2010). New N-(phenoxydecyl) phthalimide derivatives displaying potent inhibition activity towards α -glucosidase. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(16), 5903-5914. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.088>
- Paulsen, H., Röben, W., & Heiker, F. R. (1981). Cyclit-Reaktionen, IV1) Synthese von enantiomerenreinen Conduriten und Amino-Conduriten. *Chemische Berichte*, 114(10), 3242-3252. <https://doi.org/10.1002/cber.19811141006>
- Pawluc, P., Franczyk, A., Walkowiak, J., Hreczycho, G., Kubicki, M., & Marciniak, B. (2011). (E)-9-(2-Iodovinyl)-9 H-carbazole: A New Coupling Reagent for the Synthesis of π -Conjugated Carbazoles. *Organic Letters*, 13(8), 1976-1979. <https://doi.org/10.1021/ol200350a>

- Phillips, D. (1995). The photochemistry of sensitisers for photodynamic therapy. *Pure and applied chemistry*, 67(1), 117-126. <https://doi.org/10.1351/pac199567010117>
- Pişkin, M., Öztürk, Ö. F., & Odabaş, Z. (2020). Determination of photophysical, photochemical and spectroscopic properties of novel lead (II) phthalocyanines. *Polyhedron*, 182, 114480. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114480> Get rights and content
- Posternak, T. (1941). Recherches dans la série des cyclites V. Sur un inosose préparé par voie biochimique. *Helvetica Chimica Acta*, 24(1), 1045-1058. <https://doi.org/10.1002/hlca.194102401127>
- Posternak, T. (1942). Recherches dans la serie des cyclites VI. Sur la configuration de la meso-inosite, de la scyllite et d'un inosose obtenu par voie biochimique (scyllo-ms-inosose). *Helvetica Chimica Acta*, 25(4), 746-752. <https://doi.org/10.1002/hlca.19420250410>
- Posternak, T. (1946). 253. Recherches dans la série des cyclites VIII. Sur la configuration du d, l-épi-ms-inosose et de sa forme lévogyre obtenue par voie biochimique. *Helvetica Chimica Acta*, 29(6), 1991-1998. <https://doi.org/10.1002/hlca.19460290674>
- Potter, B. V., & Lampe, D. (1995). Chemistry of inositol lipid mediated cellular signaling. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(18), 1933-1972. <https://doi.org/10.1002/anie.199519331>
- Raghavan, S., Chiluveru, R. K., & Ganapathy Subramanian, S. (2016). Stereoselective Formal Synthesis of (+)-and (-)-Cyclophellitol and (-)-Conduritol-B and Synthesis of (-)-Conduramine-B Derivative Using a Sulfinyl Moiety for C–O Bond Formation and α -Chloro Sulfide for C–C Bond Formation. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(10), 4252-4261. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00616>
- Ray, A., & Bhattacharya, S. (2015). Chemical physics behind phthalocyanine–gold nanoparticle interaction and its effect over supramolecular interaction between PC70BM and phthalocyanine in solution. *Chemical Physics Letters*, 639, 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2015.09.015>
- Ray, A., & Bhattacharya, S. (2016). Spectroscopic insights on energy transfer phenomenon from phthalocyanine to gold nanoparticle and role of phthalocyanine-gold nanoparticle conjugate over supramolecular interaction between fullerene and phthalocyanine in solution. *Chemical Physics Letters*, 651, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2016.02.074>
- Rengarajan, T., Nandakumar, N., Rajendran, P., Ganesh, M. K., Balasubramanian, M. P., & Nishigaki, I. (2015). D-pinitol mitigates tumor growth by modulating interleukins and hormones and induces apoptosis in rat breast carcinogenesis through inhibition of NF- κ B. *Journal of physiology and biochemistry*, 71(2), 191-204. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0397-9>

- Richards, M. H., & Belmaker, R. H. (1996). Epi-inositol is biochemically active in reversing lithium effects on cytidine monophosphorylphosphatidate (CMP-PA). *Journal of neural transmission*, 103(11), 1281-1285. <https://doi.org/10.1007/BF01271188>
- Roguin, L. P., Chiarante, N., Vior, M. C. G., & Marino, J. (2019). Zinc (II) phthalocyanines as photosensitizers for antitumor photodynamic therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 114, 105575. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105575>
- Romero-Ale, E. E., Olives, A. I., Martín, M. A., del Castillo, B., López-Alvarado, P., & Menéndez, J. C. (2005). Environmental effects on the fluorescence behaviour of carbazole derivatization reagents. *Luminescence: The journal of biological and chemical luminescence*, 20(3), 162-169. <https://doi.org/10.1002/bio.813>
- Rosenthal, I. (1991). Phthalocyanines as photodynamic sensitizers. *Photochemistry and photobiology*, 53(6), 859-870. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1991.tb09900.x>
- Sadraei, S. I., Reynolds, M. R., & Trant, J. F. (2017). The synthesis and biological characterization of acetal-free mimics of the tumor-associated carbohydrate antigens. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 74, 137-237. <https://doi.org/10.1016/bs.accb.2017.10.003>
- Saka, E. T., Durmuş, M., & Kantekin, H. (2011). Solvent and central metal effects on the photophysical and photochemical properties of 4-benzyloxybenzoxy substituted phthalocyanines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 696(4), 913-924. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.10.024>
- Salamci, E., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., & Balci, M. (1997). A concise and convenient synthesis of DL-proto-quercitol and DL-gala-quercitol via ene reaction of singlet oxygen combined with [2+ 4] cycloaddition to cyclohexadiene. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(8), 2453-2457. <https://doi.org/10.1021/jo962092+>
- Saleem, F., Khan, K. M., Chigurupati, S., Andriani, Y., Solangi, M., Hameed, S., ... & Perveen, S. (2022). Dicyanoanilines as potential and dual inhibitors of α -amylase and α -glucosidase enzymes: Synthesis, characterization, in vitro, in silico, and kinetics studies. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(3), 103651. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103651>
- Saleem, F., Khan, K. M., Chigurupati, S., Solangi, M., Nemala, A. R., Mushtaq, M., ... & Perveen, S. (2021). Synthesis of azachalcones, their α -amylase, α -glucosidase inhibitory activities, kinetics, and molecular docking studies. *Bioorganic chemistry*, 106, 104489. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104489>
- Salvucci, M. E. (2000). Effect of the α -glucosidase inhibitor, bromoconduritol, on carbohydrate metabolism in the silverleaf whitefly, *Bemisia argentifolii*. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology: Published in Collaboration with the Entomological Society of America*, 45(3), 117-128. [https://doi.org/10.1002/1520-6327\(200011\)45:3<117::AID-ARCH3>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1520-6327(200011)45:3<117::AID-ARCH3>3.0.CO;2-T)

- Saturnino, C., Iacopetta, D., Sinicropi, M. S., Rosano, C., Caruso, A., Caporale, A., ... & Ricciarelli, R. (2014). N-alkyl carbazole derivatives as new tools for Alzheimer's disease: Preliminary studies. *Molecules*, 19(7), 9307-9317. <https://doi.org/10.3390/molecules19079307>
- Scherer, J. (1850). Uber eine neue, aus dem Muskelfleishe gewonnene Zuckerart. *Ann Chim*, 73, 322-328. <https://doi.org/10.1002/jlac.18500730303>
- Schulz, J., Beaton, M. W., & Gani, D. (2000). Synthesis of (+)-(1R, 2R, 4R, 6S)-1, 6-epoxy-4-benzyloxycyclohexan-2-ol, a key precursor to inositol monophosphatase inhibitors, from (-)-quinic acid 1. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (6), 943-954. <https://doi.org/10.1039/A909292G>
- Seçen, H., Gültekin, S., Sütbeyaz, Y., & Balci, M. (1994). Stereospecific synthesis of conduramine-F4 and conduritol-F (Leucanthenitol). *Synthetic communications*, 24(15), 2103-2108. <https://doi.org/10.1080/00397919408010222>
- Seçen, H., Salamci, E., Sütbeyaz, Y., & Balci, M. (1993). An efficient and stereospecific synthesis of proto-quercitol. *Synlett*, 1993(08), 609-610. <https://doi.org/10.1055/s-1993-22550>
- Seçen, H., Sütbeyaz, Y., & Balci, M. (1990). A new and stereospecific synthesis of conduritol-F and conduritol-Bs. *Tetrahedron letters*, 31(9), 1323-1326. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)88797-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)88797-3)
- Segall, A. I., Vitale, M. F., Perez, V. L., & Pizzorno, M. T. (2003). HPLC analysis of 5H-benzo [a] carbazole with antifungal activity. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 31(5), 1021-1026. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00704-5](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00704-5)
- Sevmezler, S., Çol, S., Emirik, M., Ceylan, D., & Baran, A. (2022). Versatile Synthesis of rac-and meso-Hydroxymethyl Cyclohexenoids Containing Phenyl Groups: α -/ β -Glucosidase Activities, Inhibition Kinetics and Molecular Docking Studies. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(13), e202200165. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200165>
- Sherman, W. R., Goodwin, S. L., & Gunnell, K. D. (1971). neo-Inositol in mammalian tissues. Identification, measurement, and enzymic synthesis from mannose 6-phosphate. *Biochemistry*, 10(19), 3491-3499. <https://doi.org/10.1021/bi00795a002>
- Shih, T. L., & Yang, S. Y. (2012). Regioselectivity in the Ring Opening of Epoxides for the Synthesis of Aminocyclitols from d-(-)-Quinic Acid. *Molecules*, 17(4), 4498-4507. <https://doi.org/10.3390/molecules17044498>
- Sieber, S., Carlier, A., Neuburger, M., Grabenweger, G., Eberl, L., & Gademann, K. (2015). Isolation and total synthesis of kirkamide, an aminocyclitol from an obligate leaf nodule symbiont. *Angewandte Chemie*, 127(27), 8079-8081. <https://doi.org/10.1002/ange.201502696>
- Silverstone, P. H., McGrath, B. M., & Kim, H. (2005). Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar disorders*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00174.x>

- Široký, M., Gonda, J., Martinková, M., Jacková, D., Vilková, M., Bindzár, V., ... & Šesták, S. (2020). Synthesis and mannosidase inhibitory profile of a small library of aminocyclitols from shikimic acid-derived scaffolds. *Carbohydrate Research*, 493, 108027. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108027>
- Sivakrishna, B., Sahoo, S., Kumar, A., & Pal, S. (2022). Development of a Divergent Synthetic Avenue towards Condurotol-E, allo-Inositol, talo-Quercitol and Palitantin from D-Ribose. *ChemistrySelect*, 7(37), e202203346. <https://doi.org/10.1002/slct.202203346>
- Sleven, J., Görrler-Walrand, C., & Binnemans, K. (2001). Synthesis, spectral and mesomorphic properties of octa-alkoxy substituted phthalocyanine ligands and lanthanide complexes. *Materials Science and Engineering: C*, 18(1-2), 229-238. [https://doi.org/10.1016/S0928-4931\(01\)00365-4](https://doi.org/10.1016/S0928-4931(01)00365-4)
- Soderberg, B. C. (2000). Synthesis of heterocycles via intramolecular annulation of nitrene intermediates. *Current Organic Chemistry*, 4(7), 727-764. <https://doi.org/10.2174/1385272003376067>
- Sriyab, S., Gleeson, M. P., Hannongbua, S., & Suramitr, S. (2016). Photophysical properties and computational investigation on substituent effects on the structural and electronic properties of 3, 6-di (thiophene-2-yl)-carbazole-based derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1125, 532-539. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.07.031>
- Steiner, T. H. O. M. A. S., Hinrichs, W. I. N. F. R. I. E. D., Saenger, W. O. L. F. R. A. M., & Gigg, R. (1993). Jumping crystals': X-ray structures of the three crystalline phases of (±)-3, 4-di-O-acetyl-1, 2, 5, 6-tetra-O-benzyl-myoinositol. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 49(4), 708-718. <https://doi.org/10.1107/S0108768193000795>
- Suami, T. (1987). Synthetic ventures in pseudo-sugar chemistry. *Pure and Applied Chemistry*, 59(11), 1509-1520. <https://doi.org/10.1351/pac198759111509>
- Suami, T. (1990). Chemistry of pseudo-sugars. *Carbohydrate Chemistry*, 257-283. <https://doi.org/10.1007/BFb0111563>
- Suami, T., & Ogawa, S. (1990). Chemistry of carba-sugars (pseudo-sugars) and their derivatives. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*, 48, 21-90. [https://doi.org/10.1016/S0065-2318\(08\)60031-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2318(08)60031-1)
- Suami, T., Ogawa, S., Ueda, T., Uchino, H. (1972). Inositol Derivatives. VI. Convenient Synthesis of DL-profo-Quercitol from myo-Inositol. *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 45(10), 3226-3227.
- Sureshan, K. M., Devaraj, S., & Shashidhar, M. S. (2009). Regioselective O-acylation of myo-inositol 1, 3, 5-orthoesters: dependence of regioselectivity on the stoichiometry of the base. *Tetrahedron*, 65(13), 2703-2710. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.01.060>
- Sureshan, K. M., Ikeda, K., Asano, N., & Watanabe, Y. (2008). Efficient syntheses of optically pure chiro-and allo-inositol derivatives, azidocyclitols and aminocyclitols from myo-inositol. *Tetrahedron*, 64(18), 4072-4080. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.02.032>

- Sureshan, K. M., Murakami, T., & Watanabe, Y. (2009). Total syntheses of cyclitol based natural products from myo-inositol: brahol and pinpollitol. *Tetrahedron*, 65(20), 3998-4006. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.03.024>
- Sureshan, K. M., Shashidhar, M. S., Praveen, T., & Das, T. (2003). Regioselective protection and deprotection of inositol hydroxyl groups. *Chemical reviews*, 103(11), 4477-4504. <https://doi.org/10.1021/cr0200724>
- Sureshan, K. M., Yamasaki, T., Hayashi, M., & Watanabe, Y. (2003). A simple and practical resolution of 1, 2: 4, 5-di-O-isopropylidene-myo-inositol. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(13), 1771-1774. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(03\)00402-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(03)00402-6)
- Taha, M., Baharudin, M. S., Ismail, N. H., Selvaraj, M., Salar, U., Alkadi, K. A., & Khan, K. M. (2017). Synthesis and in silico studies of novel sulfonamides having oxadiazole ring: as β -glucuronidase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 71, 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.015>
- Takeda, Y., Totani, K., Matsuo, I., & Ito, Y. (2010). The action of bromoconduritol on ER glucosidase II. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(17), 5357-5359. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.125>
- Taquet, J. P., Frochot, C., Manneville, V., & Barberi-Heyob, M. (2007). Phthalocyanines covalently bound to biomolecules for a targeted photodynamic therapy. *Current medicinal chemistry*, 14(15), 1673-1687. <https://doi.org/10.2174/092986707780830970>
- Tatsuta, K., Niwata, Y., Umezawa, K., Toshima, K., & Nakata, M. (1991). Enantiospecific synthesis and biological evaluation of 1, 6-epi-cyclophellitol. *The Journal of Antibiotics*, 44(4), 456-458. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.44.456>
- Thevissen, K., Marchand, A., Chaltin, P., Meert, E. M., & Cammue, B. (2009). Antifungal carbazoles. *Current medicinal chemistry*, 16(17), 2205-2211. <https://doi.org/10.2174/092986709788612701>
- Thomas, M. P., Mills, S. J., & Potter, B. V. (2016). The "other" inositols and their phosphates: synthesis, biology, and medicine (with recent advances in myo-inositol chemistry). *Angewandte Chemie International Edition*, 55(5), 1614-1650. <https://doi.org/10.1002/anie.201502227>
- Tian, T., Weng, L., Wang, S., Weng, X., Zhang, L., & Zhou, X. (2009). Cationic tetrapyrrolic macromolecules as new acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13(08n09), 893-902. <https://doi.org/10.1142/S1088424609001169>
- Tibhe, G. D., Macías, M. A., Schapiro, V., Suescun, L., & Pandolfi, E. (2018). General Method for the Synthesis of (-)-Conduritol C and Analogs from Chiral Cyclohexadienediol Scaffolds. *Molecules*, 23(7), 1653. <https://doi.org/10.3390/molecules23071653>

- Tsang, W. S., Griffin, G. W., Horning, M. G., & Stillwell, W. G. (1982). Chemistry of anti- and syn-1, 2: 3, 4-naphthalene dioxides and their potential relevance as metabolic intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(27), 5339-5353. <https://doi.org/10.1021/jo00148a021>
- Tse, B., & Kishi, Y. (1993). Chiral analogs of enterobactin with hydrophilic or lipophilic properties. *Journal of the American Chemical Society*, 115(17), 7892-7893. <https://doi.org/10.1021/ja00070a051>
- Tümer, F., Taskesenligil, Y., & Balci, M. (2001). Generation and Trapping of a Highly Strained Bicyclic Alkyne: Tricyclo [6.3. 1.02, 7] dodeca-2, 4, 6-trien-9-yne. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(11), 3806-3810. <https://doi.org/10.1021/jo0017537>
- Varki, A., Cummings, R. D., Esko, J. D., Stanley, P., Hart, G. W., Aebi, M., ... & Seeberger, P. H. (2015). *Essentials of Glycobiology* 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Verpoorte, J. A., Mehta, S., & Edsall, J. T. (1967). Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C. *Journal of biological chemistry*, 242(18), 4221-4229. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)95800-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)95800-X)
- Vértesy, L., Fehlhaber, H. W., & Schulz, A. (1994). The trehalase inhibitor salbostatin, a novel metabolite from *Streptomyces albus*, ATCC21838. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33(18), 1844-1846. <https://doi.org/10.1002/anie.199418441>
- Vogel, P., Fattori, D., Gasparini, F., & Le Drian, C. (1990). Optically Pure 7-Oxabicyclo [2.2. 1] hept-5-en-2-yl Derivatives. *Synlett*, 1990(04), 173-185. <https://doi.org/10.1055/s-1990-21027>
- Volwerk, J. J., Shashidhar, M. S., Kuppe, A., & Griffith, O. H. (1990). Phosphatidylinositol-specific phospholipase C from *Bacillus cereus* combines intrinsic phosphotransferase and cyclic phosphodiesterase activities: a phosphorus-31 NMR study. *Biochemistry*, 29(35), 8056-8062. <https://doi.org/10.1021/bi00487a010>
- Von Langen, D. J., & Tolman, R. L. (1997). Resolution and stereoselective synthesis of the herpes thymidine kinase inhibitor L-653180. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(5), 677-681. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(97\)00019-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00019-0)
- Wacharasindhu, S., Worawalai, W., Rungprom, W., & Phuwapraisirisan, P. (2009). (+)-proto-Quercitol, a natural versatile chiral building block for the synthesis of the α -glucosidase inhibitors, 5-amino-1, 2, 3, 4-cyclohexanetetrols. *Tetrahedron letters*, 50(19), 2189-2192. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.02.153>
- Wadood, A., Ghufuran, M., Khan, A., Azam, S. S., Jelani, M., & Uddin, R. (2018). Selective glycosidase inhibitors: A patent review (2012–present). *International journal of biological macromolecules*, 111, 82-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.148>

- Wakabayashi, P. S. S., da Costa Duarte, R., Duarte, L. G. T. A., da Silveira Santos, F., Cerená, R., Zapp, E., ... & Dal-Bó, A. G. (2020). Synthesis and thermal, electrochemical, and photophysical investigation of carbazole/diphenyl benzothiadiazole-based fluorophores. *Dyes and Pigments*, 182, 108668. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108668>
- Walter, M. G., Rudine, A. B., & Wamser, C. C. (2010). Porphyrins and phthalocyanines in solar photovoltaic cells. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 14(09), 759-792. <https://doi.org/10.1142/S1088424610002689>
- Witte, M. D., Kallemeijn, W. W., Aten, J., Li, K. Y., Strijland, A., Donker-Koopman, W. E., ... & Aerts, J. M. (2010). Ultrasensitive in situ visualization of active glucocerebrosidase molecules. *Nature chemical biology*, 6(12), 907-913. <https://doi.org/10.1038/nchembio.466>
- Worawalai, W., Rattanangkool, E., Vanitcha, A., Phuwapraisirisan, P., & Wacharasindhu, S. (2012). Concise synthesis of (+)-conduritol F and inositol analogues from naturally available (+)-proto-quercitol and their glucosidase inhibitory activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(4), 1538-1540. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.007>
- Worawalai, W., Sompornpisut, P., Wacharasindhu, S., & Phuwapraisirisan, P. (2016). Voglibose-inspired synthesis of new potent α -glucosidase inhibitors N-1, 3-dihydroxypropylaminocyclitols. *Carbohydrate Research*, 429, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.04.014>
- Wöhrle, D., & Schmidt, V. (1988). Octabutoxyphthalocyanine, a new electron donor. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (2), 549-551. <https://doi.org/10.1039/DT9880000549>
- Yoshikawa, N., Chiba, N., Mikawa, T., Ueno, S., Harimaya, K., & Iwata, M. (1995). *JP Patent 06306000, 1994*. J.P. Patent No. 06306000
- Zain, S. M., Hashim, R., Taylor, A. G., & Phillips, D. (1997). Electronic structures of carbazole and its derivatives: A semi-empirical study on the substitution effects of carbazole. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 401(3), 287-300. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(97\)00051-1](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(97)00051-1)
- Zhang, F. F., Gan, L. L., & Zhou, C. H. (2010). Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(6), 1881-1884. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.159>
- Zheng, Y. C., Zheng, M. L., Li, K., Chen, S., Zhao, Z. S., Wang, X. S., & Duan, X. M. (2015). Novel carbazole-based two-photon photosensitizer for efficient DNA photocleavage in anaerobic condition using near-infrared light. *RSC advances*, 5(1), 770-774. <https://doi.org/10.1039/C4RA11133H>
- Zorin, A., Klenk, L., Mack, T., Deigner, H. P., & Schmidt, M. S. (2022). Current Synthetic Approaches to the Synthesis of Carbasugars from Non-Carbohydrate Sources. *Topics in Current Chemistry*, 380(2), 1-31. <https://doi.org/10.1007/s41061-022-00370-0>

- Zorlu, Y., Dumoulin, F., Durmuş, M., & Ahsen, V. (2010). Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted platinum (II) and zinc (II) phthalocyanine sets. *Tetrahedron*, 66(17), 3248-3258. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.02.079>
- Zozik, Y., Salamci, E., & Kilic, A. (2017). Synthesis of eight-membered aminocyclitol analogues. *Tetrahedron Letters*, 58(52), 4822-4826. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.11.014>
- Zugle, R., & Nyokong, T. (2013). Zinc (II) 2, 9, 16, 23-tetrakis [4-(N-methylpyridyloxy)]-phthalocyanine anchored on an electrospun polysulfone polymer fiber: Application for photosensitized conversion of methyl orange. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 366, 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2012.10.001>

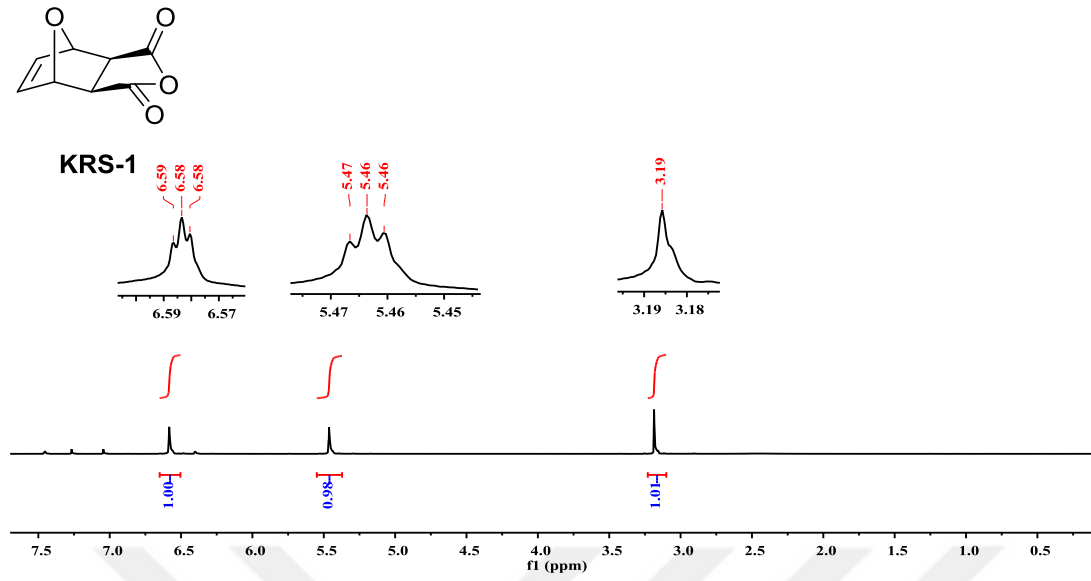


EKLER

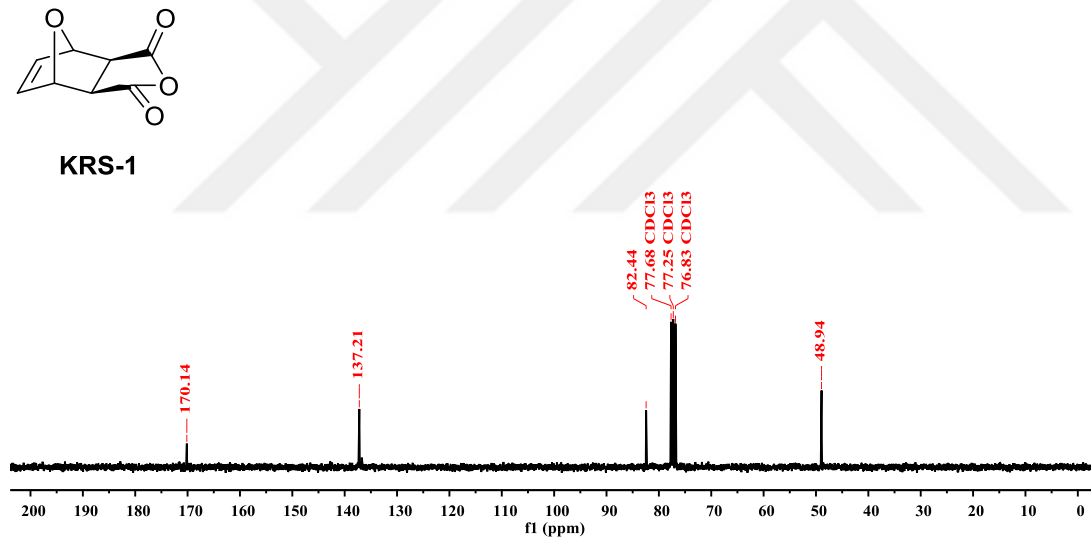
EK A. Şekiller



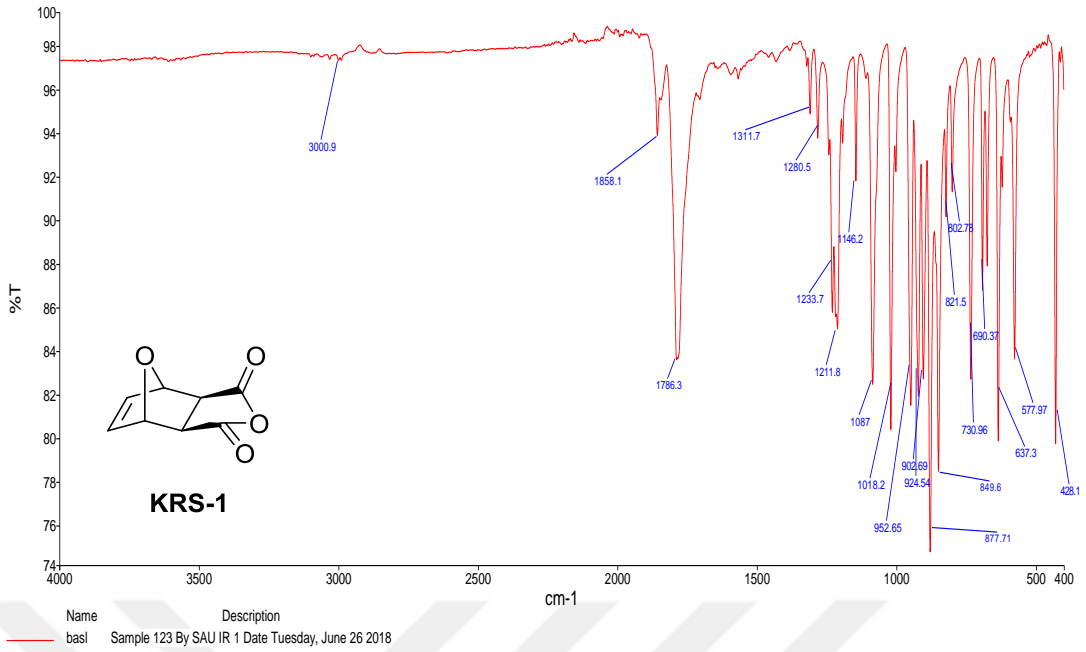
EK A



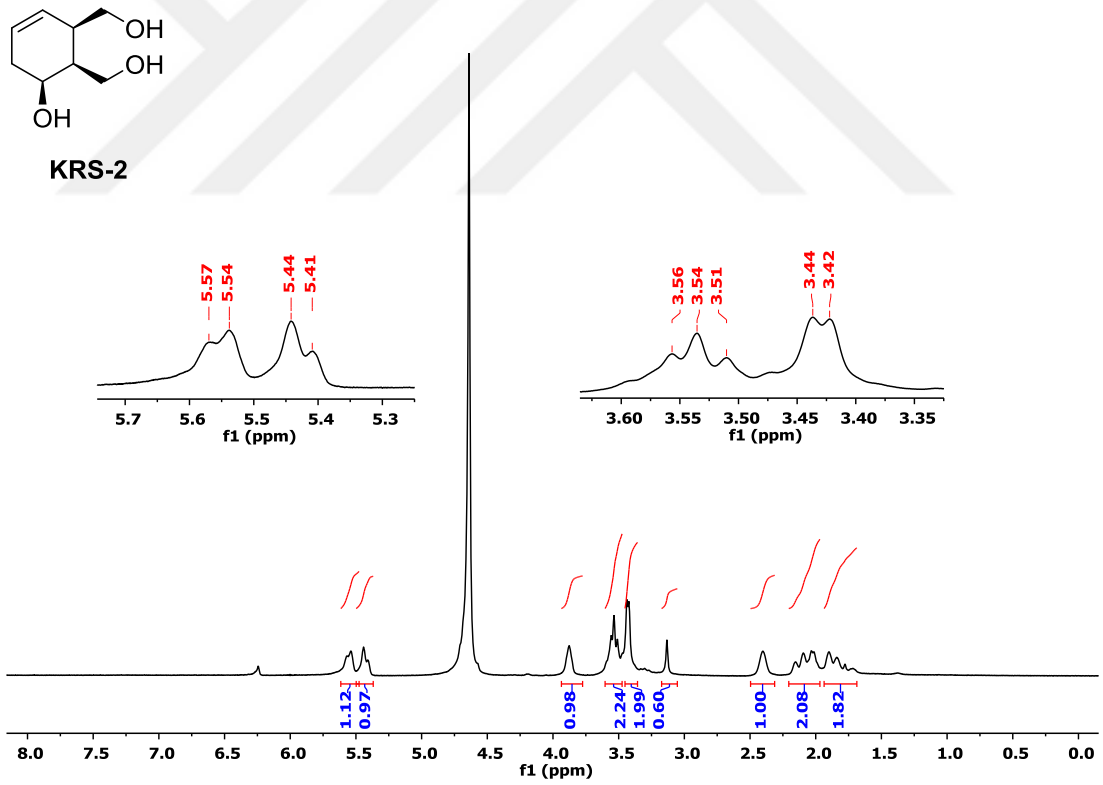
Şekil A.1. KRS-1 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



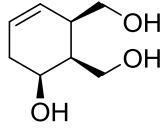
Şekil A.2. KRS-1 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



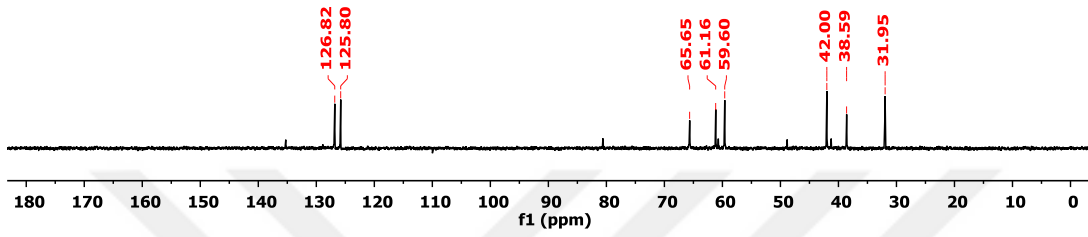
Şekil A.3. KRS-1 bileşiğinin IR spektrumu.



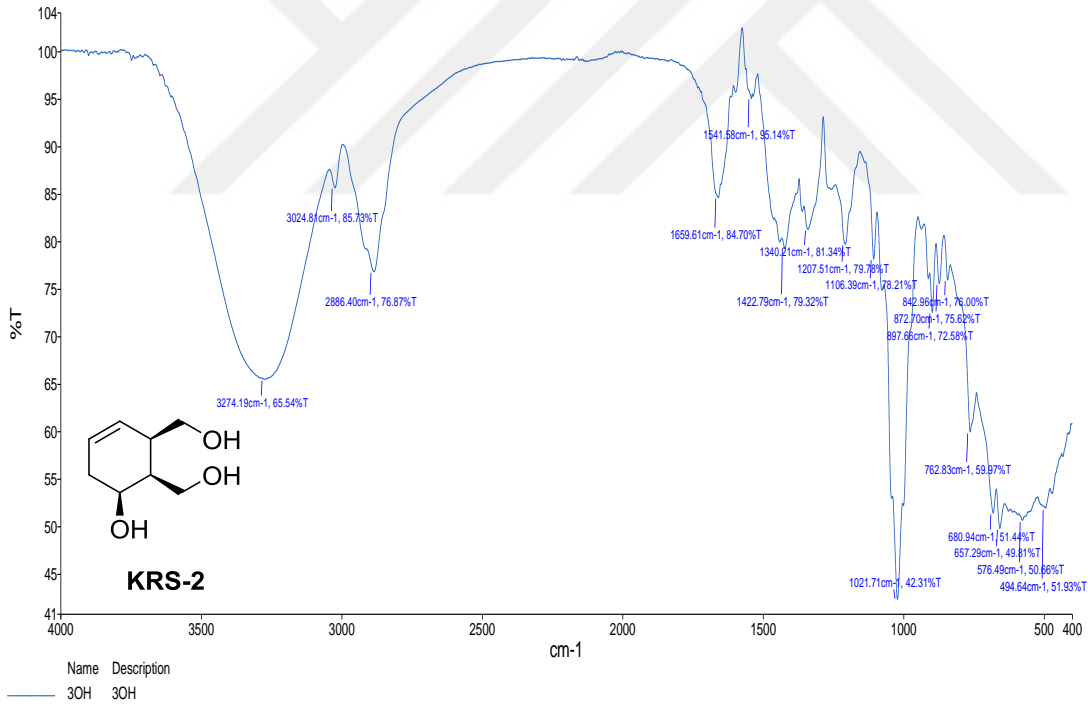
Şekil A.4. KRS-2 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).



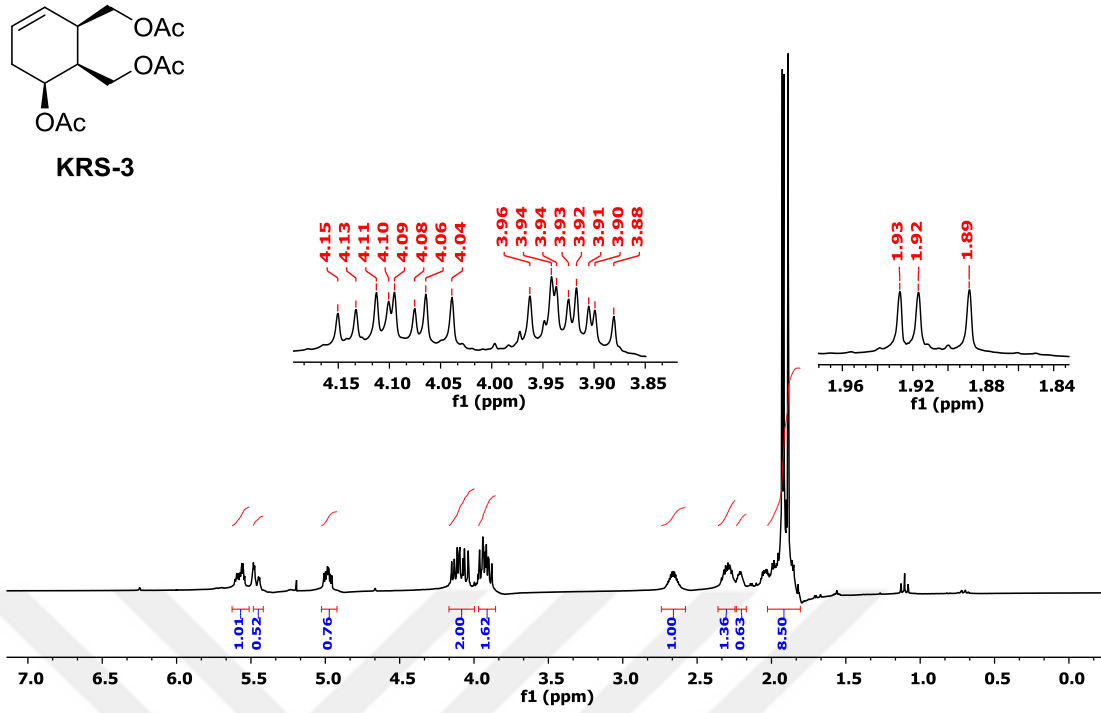
KRS-2



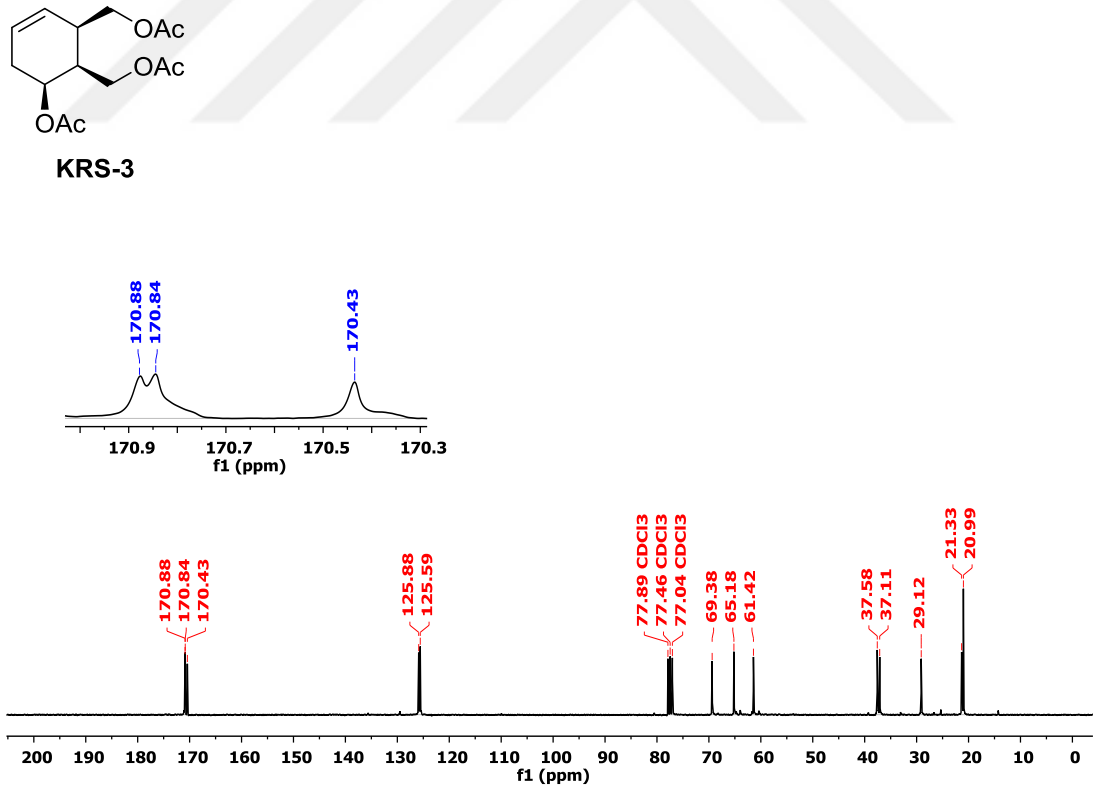
Şekil A.5. KRS-2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



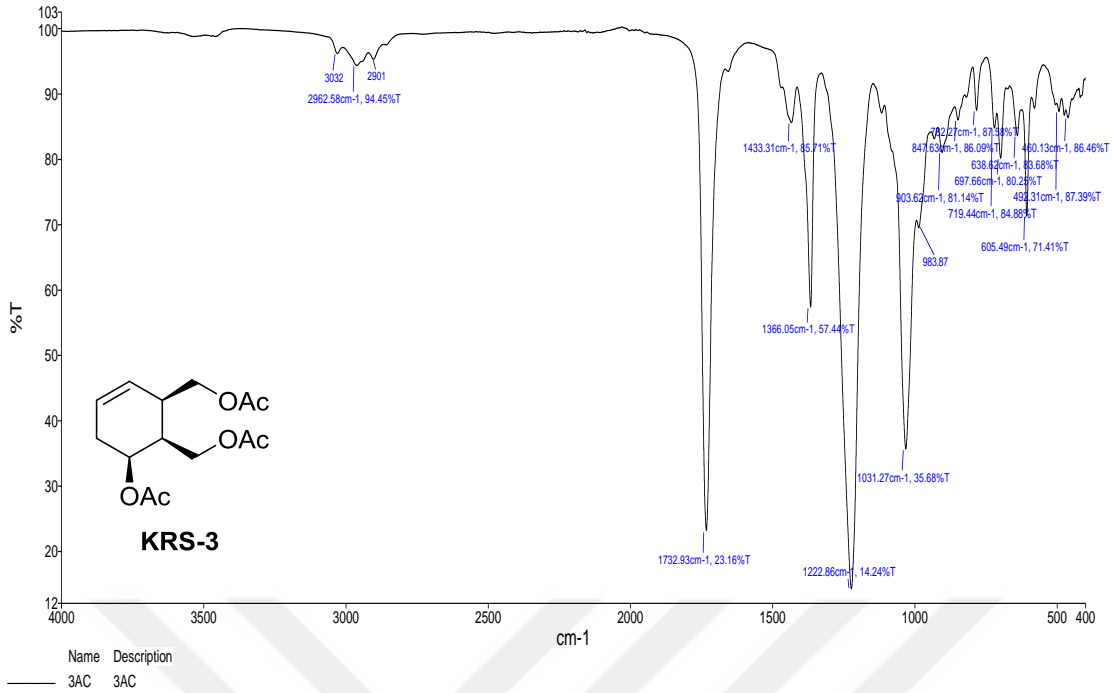
Şekil A.6. KRS-2 bileşiğinin IR spektrumu.



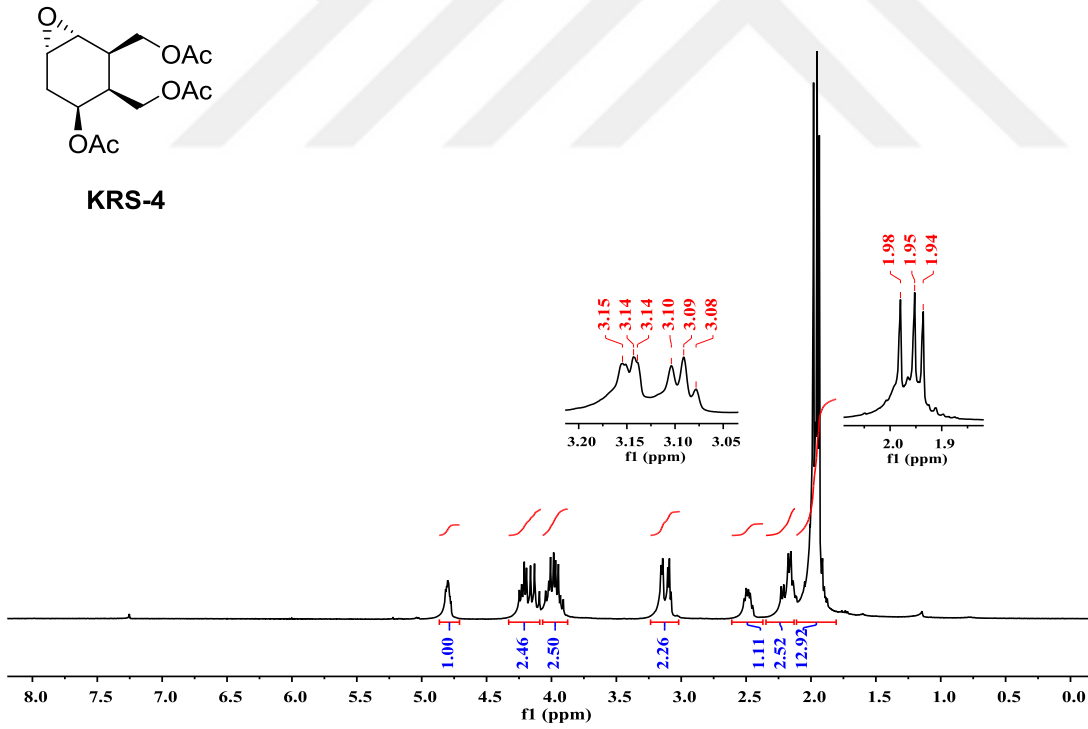
Şekil A.7. KRS-3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



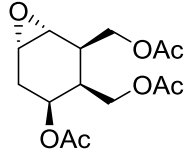
Şekil A.8. KRS-3 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



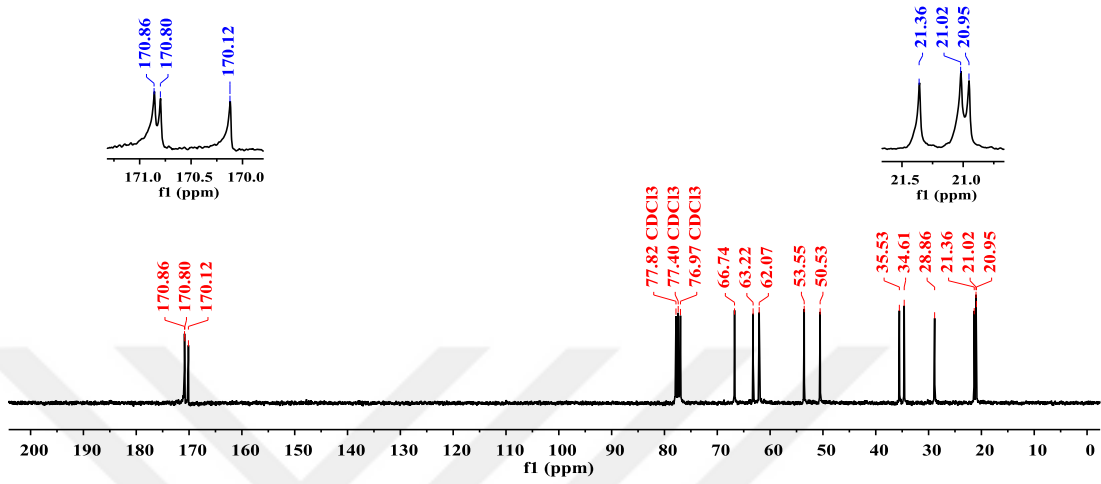
Şekil A.9. KRS-3 bileşiğinin IR spektrumu.



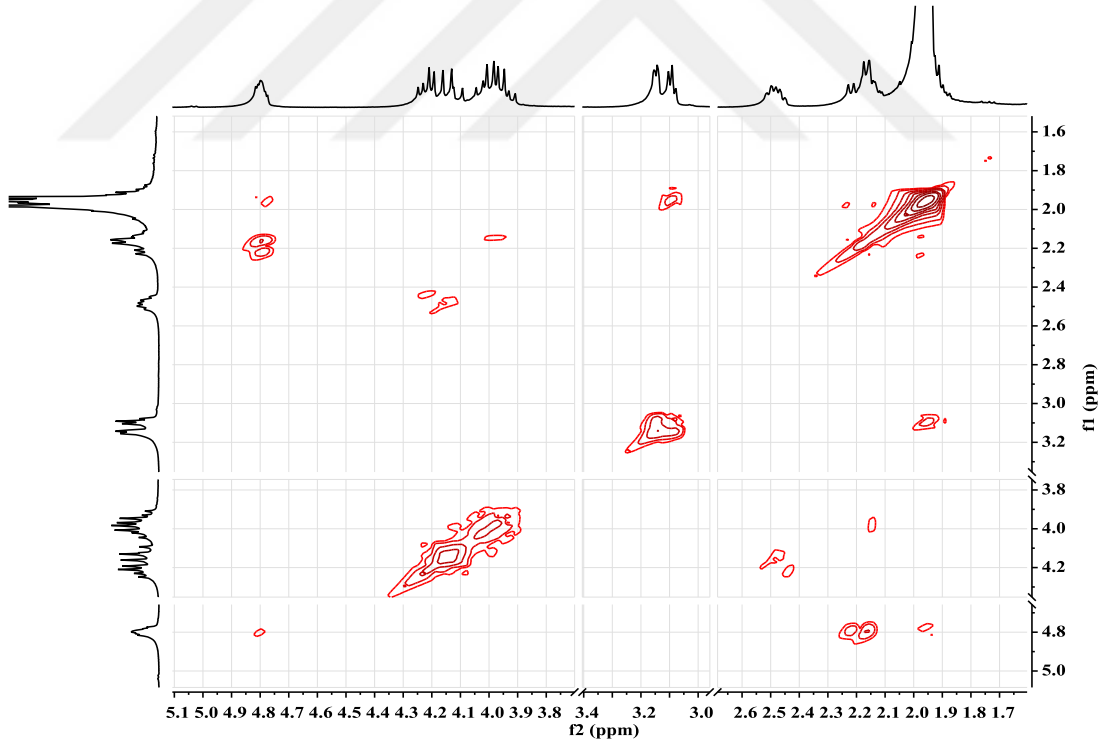
Şekil A.10. KRS-4 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



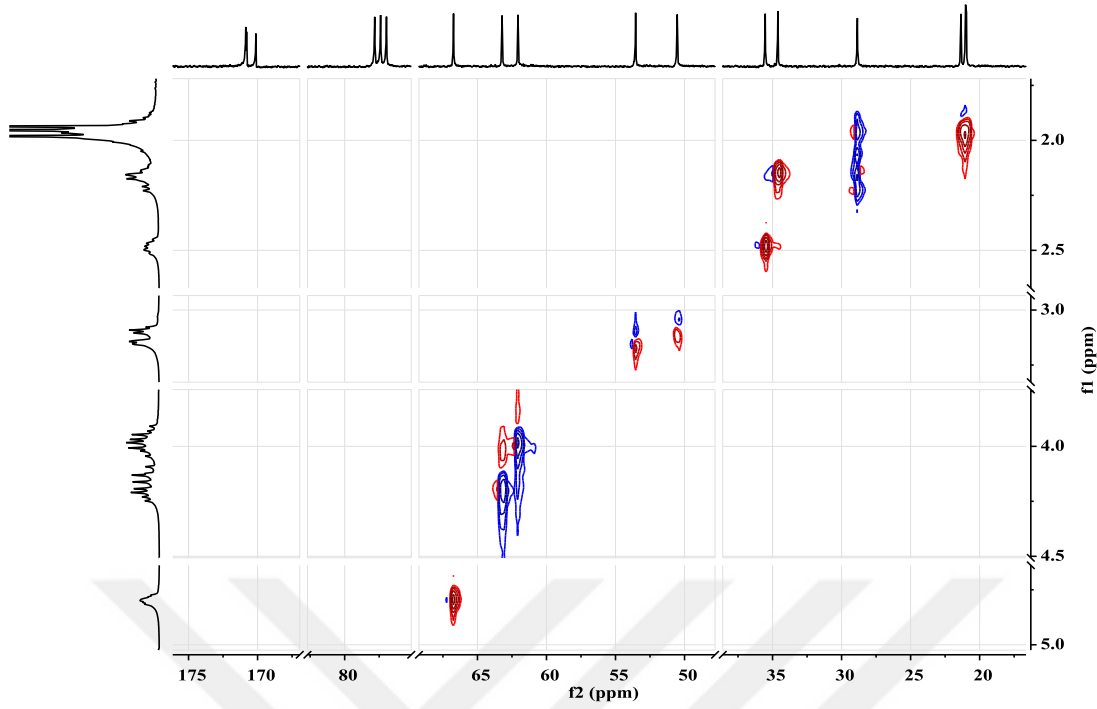
KRS-4



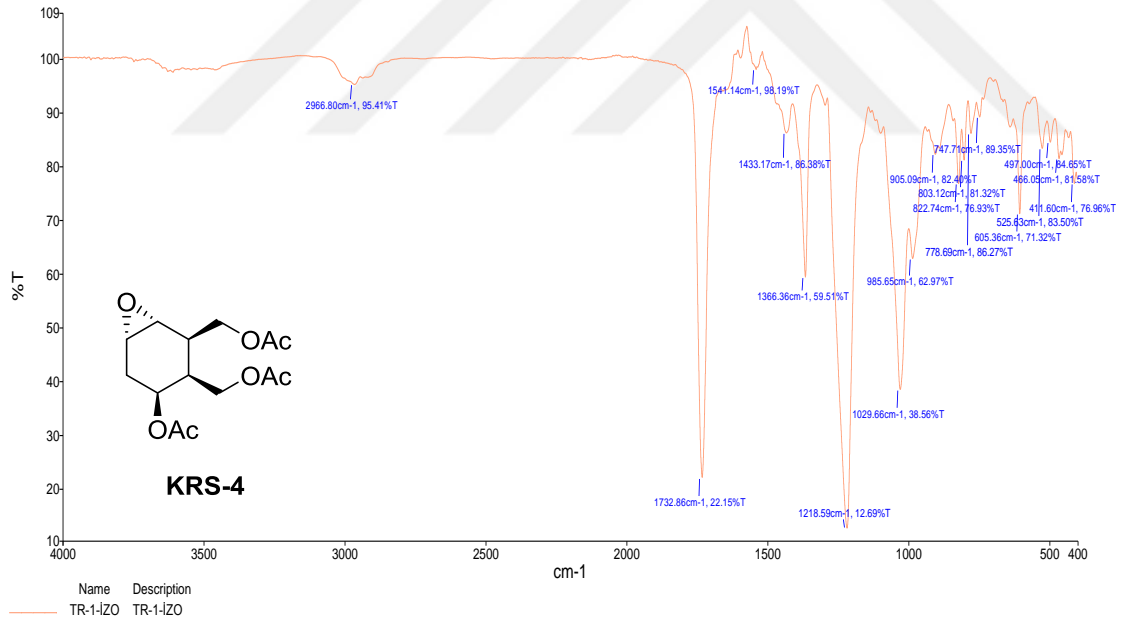
Şekil A.11. KRS-4 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



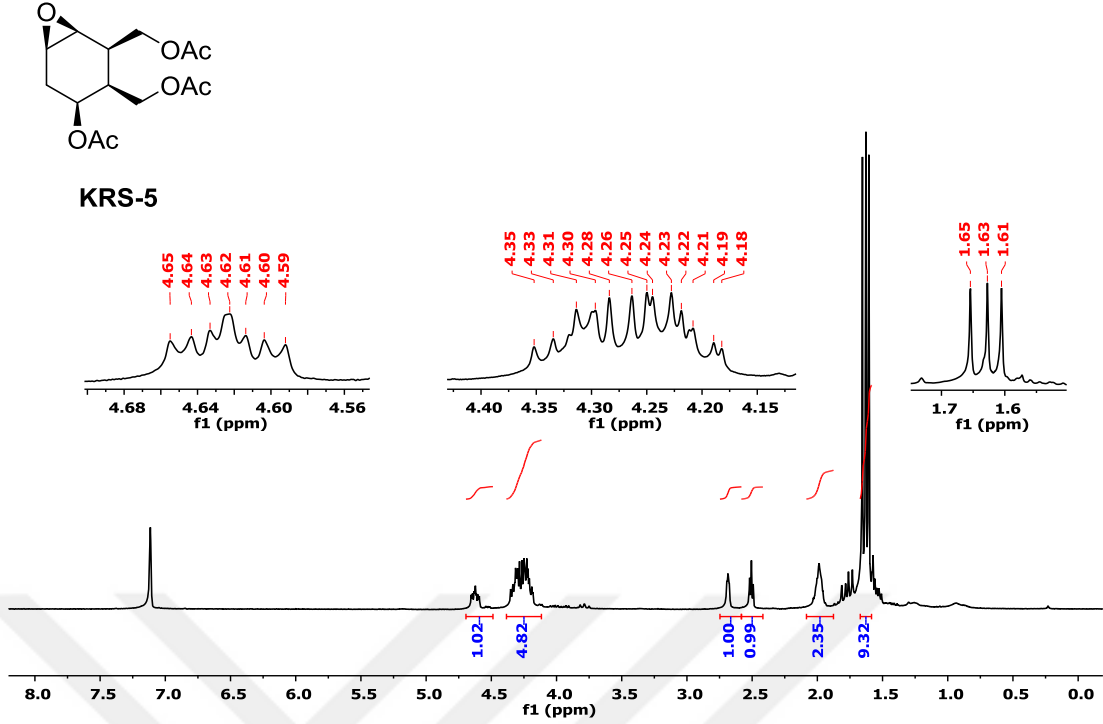
Şekil A.12. KRS-4 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃).



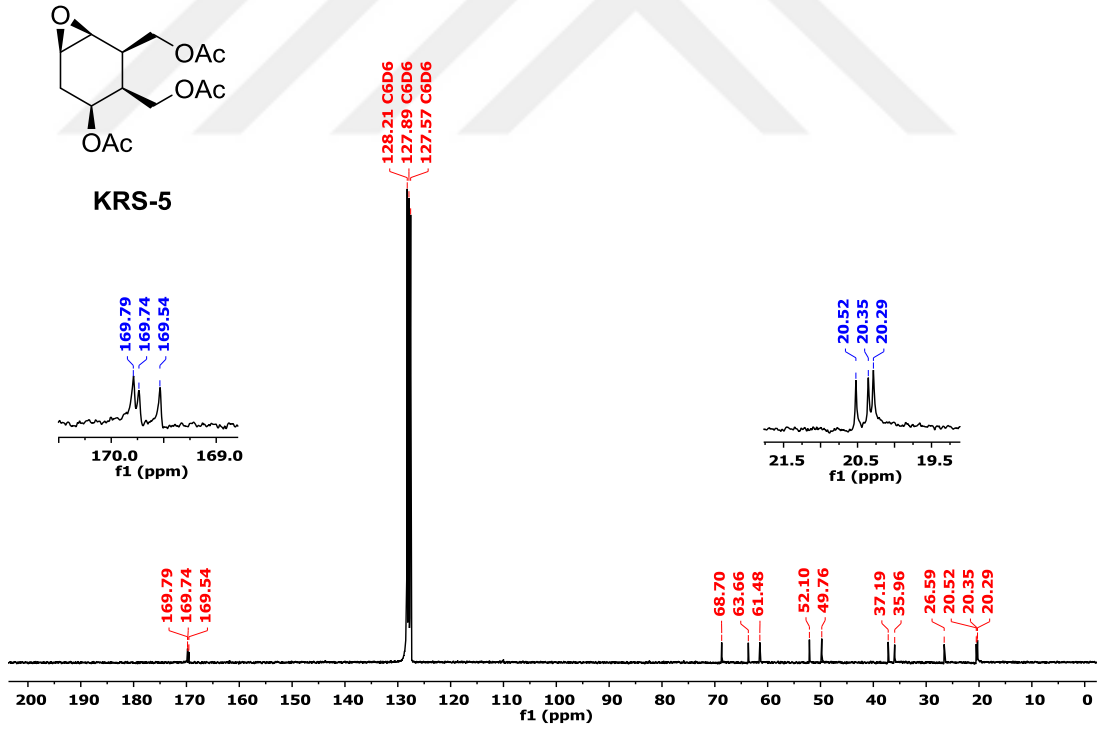
Şekil A.13. KRS-4 bileşiğinin HERCOR spektrumu (CDCl₃).



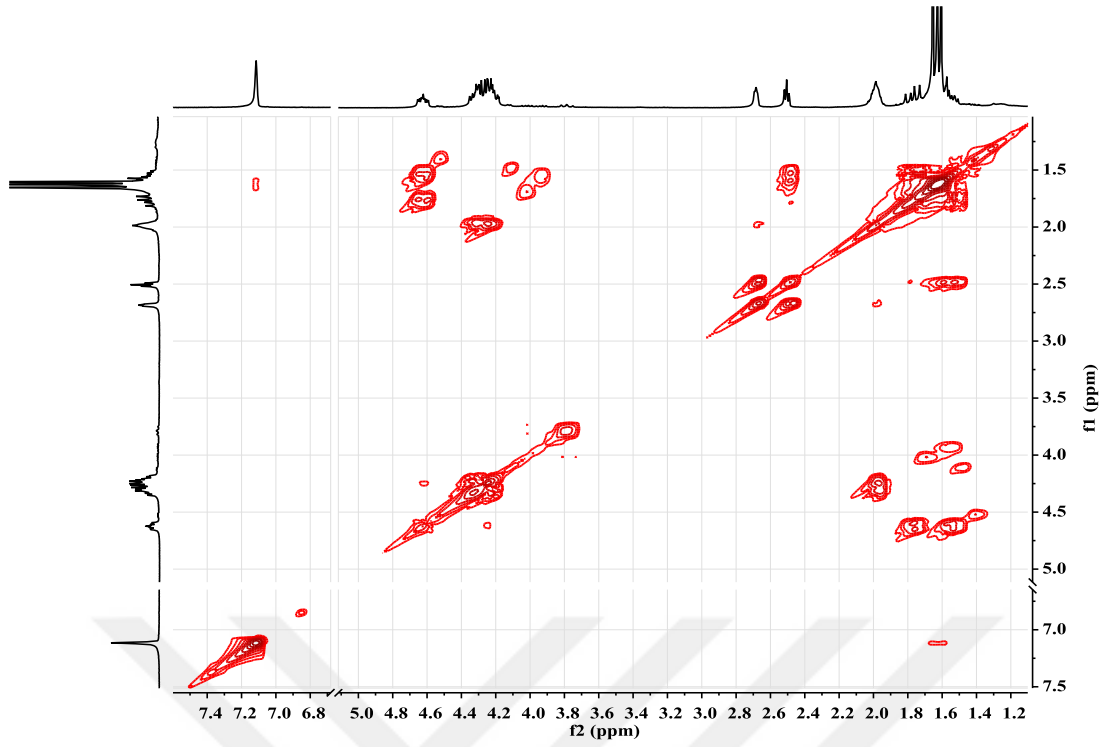
Şekil A.14. KRS-4 bileşiğinin IR spektrumu.



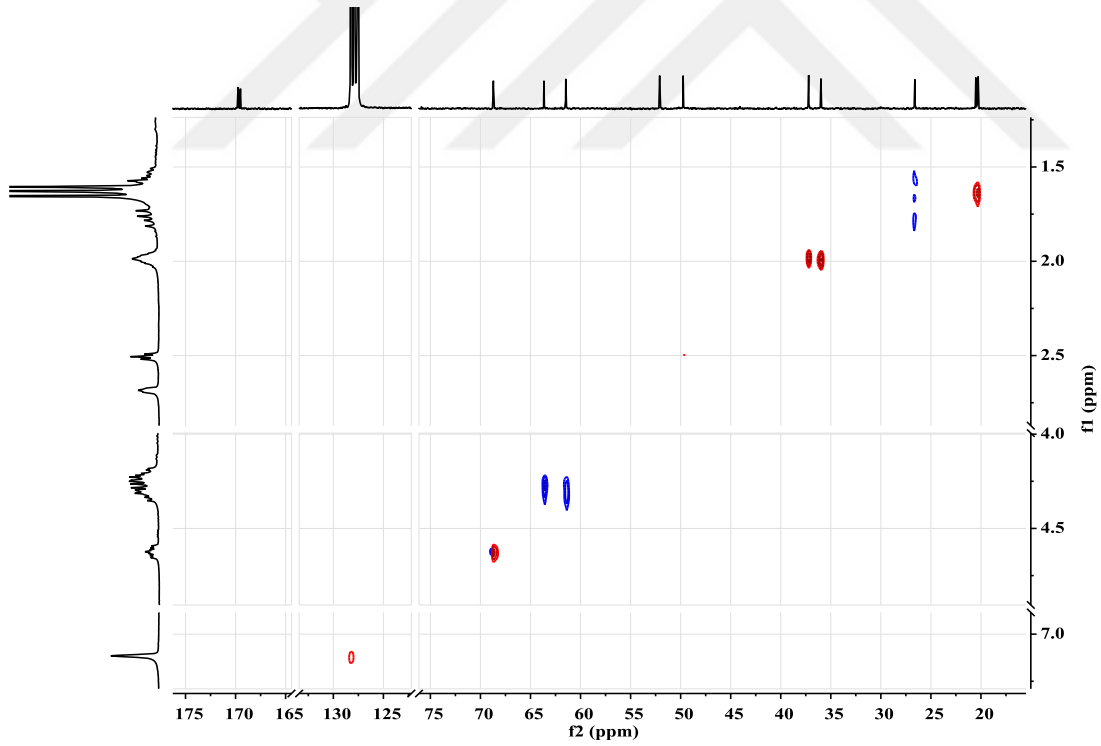
Şekil A.15. KRS-5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6).



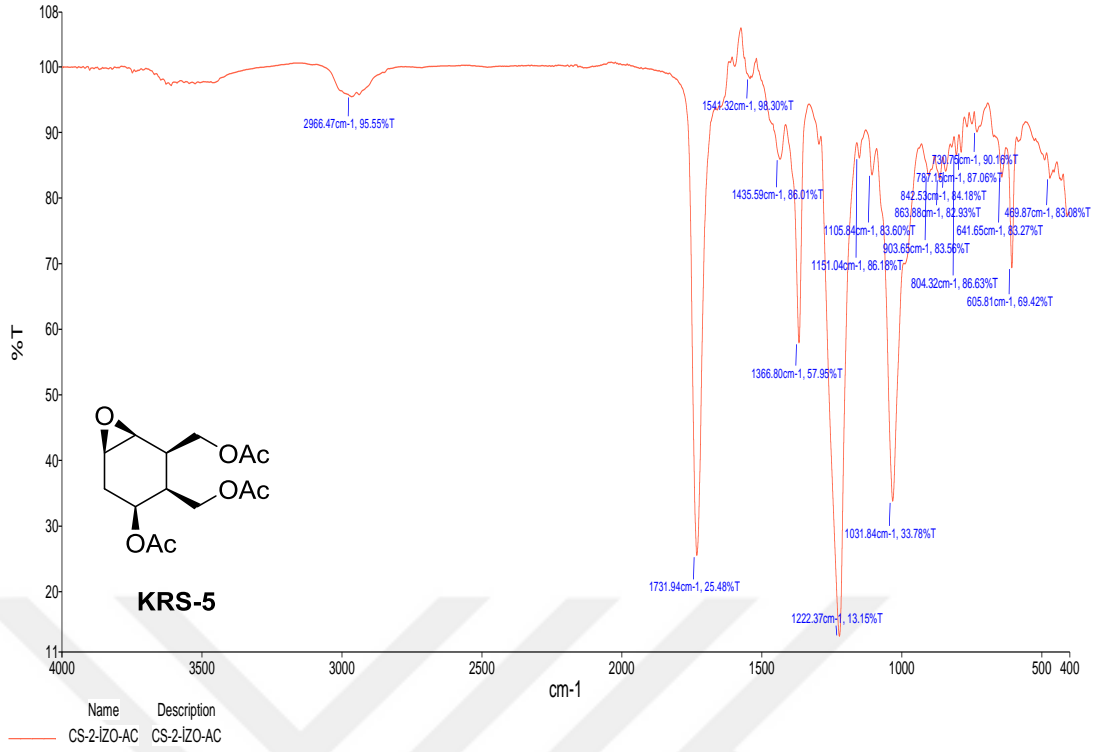
Şekil A.16. KRS-5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6).



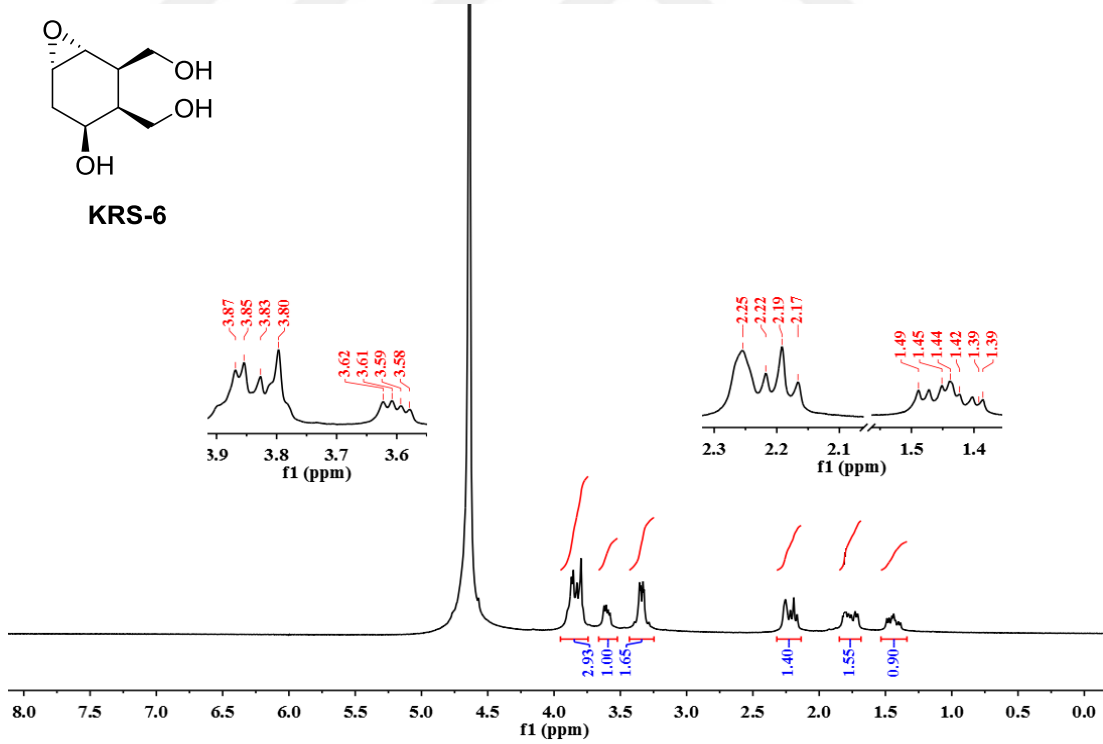
Şekil A.17. KRS-5 bileşiğinin COSY spektrumu (C_6D_6).



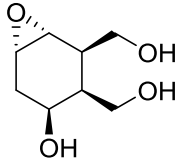
Şekil A.18. KRS-5 bileşiğinin HETCOR spektrumu (C_6D_6).



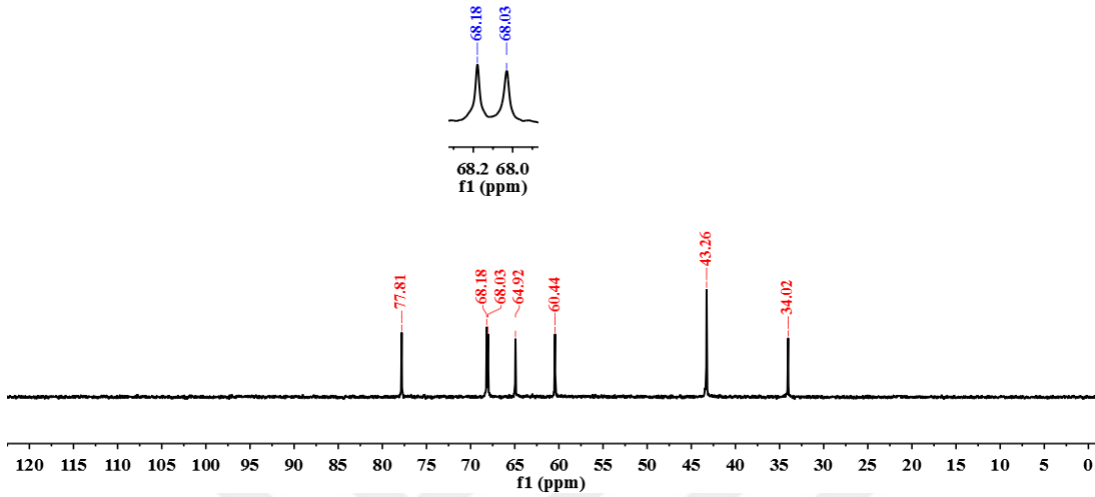
Şekil A.19. KRS-5 bileşiğinin IR spektrumu.



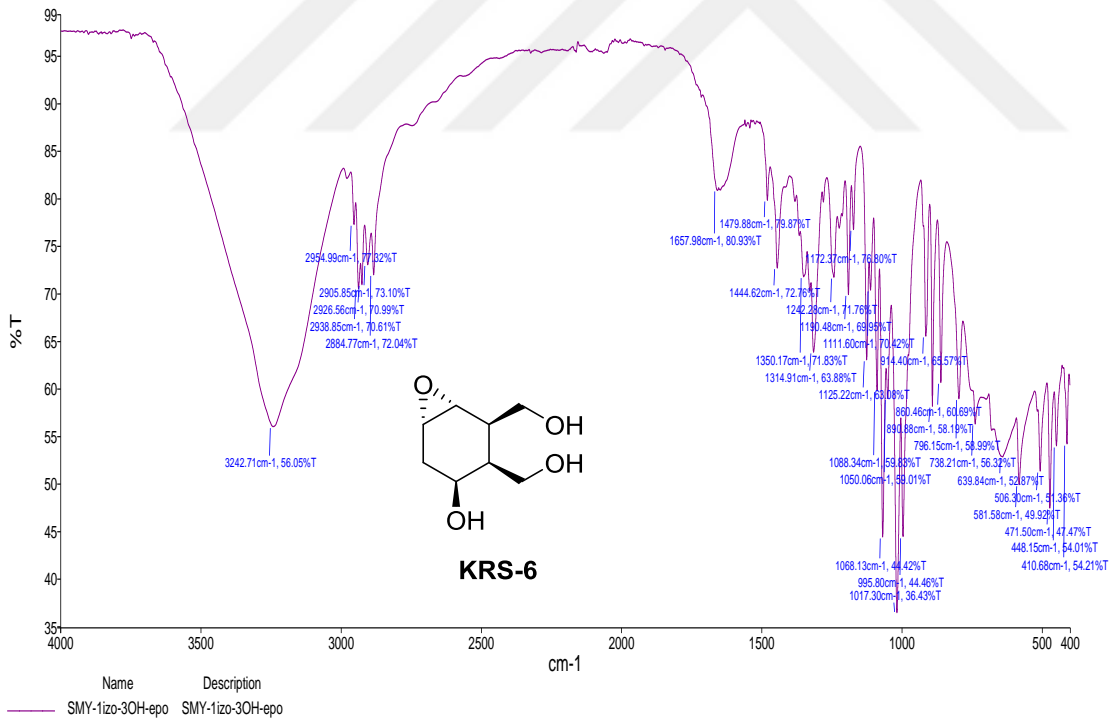
Şekil A.20. KRS-6 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).



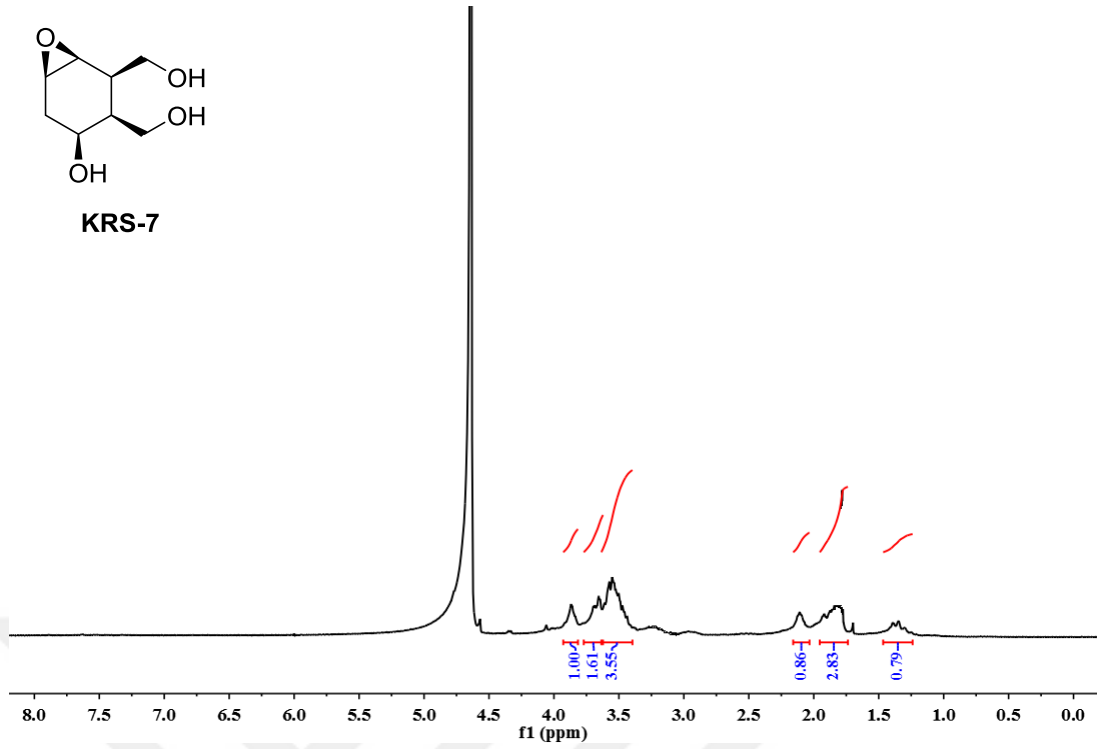
KRS-6



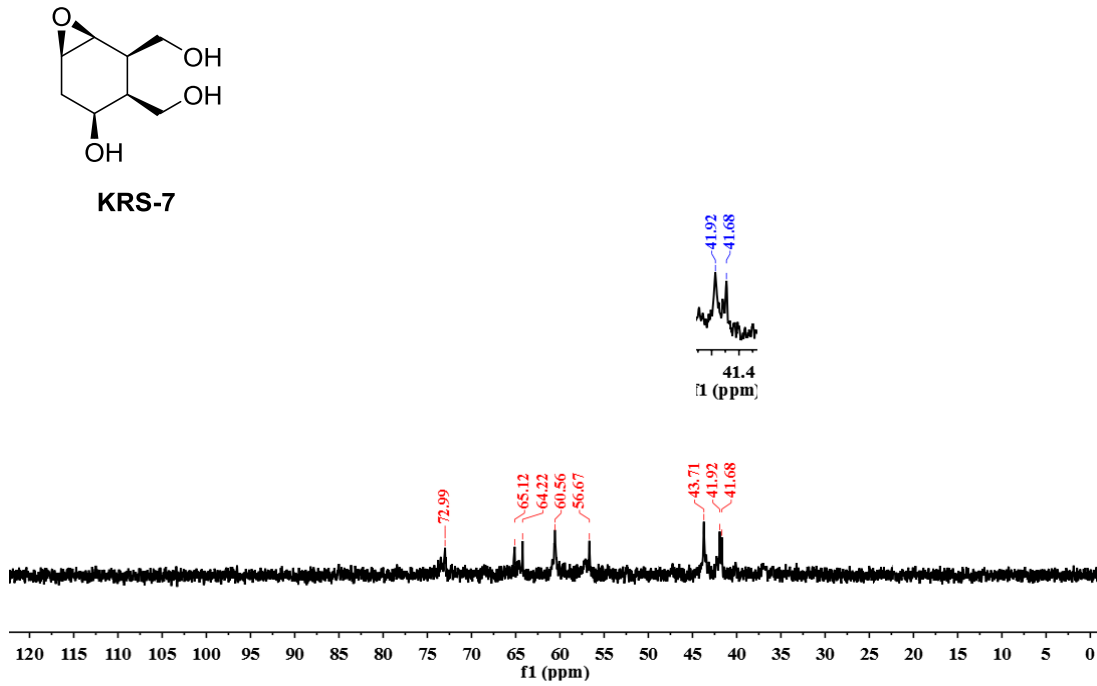
Şekil A.21. KRS-6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



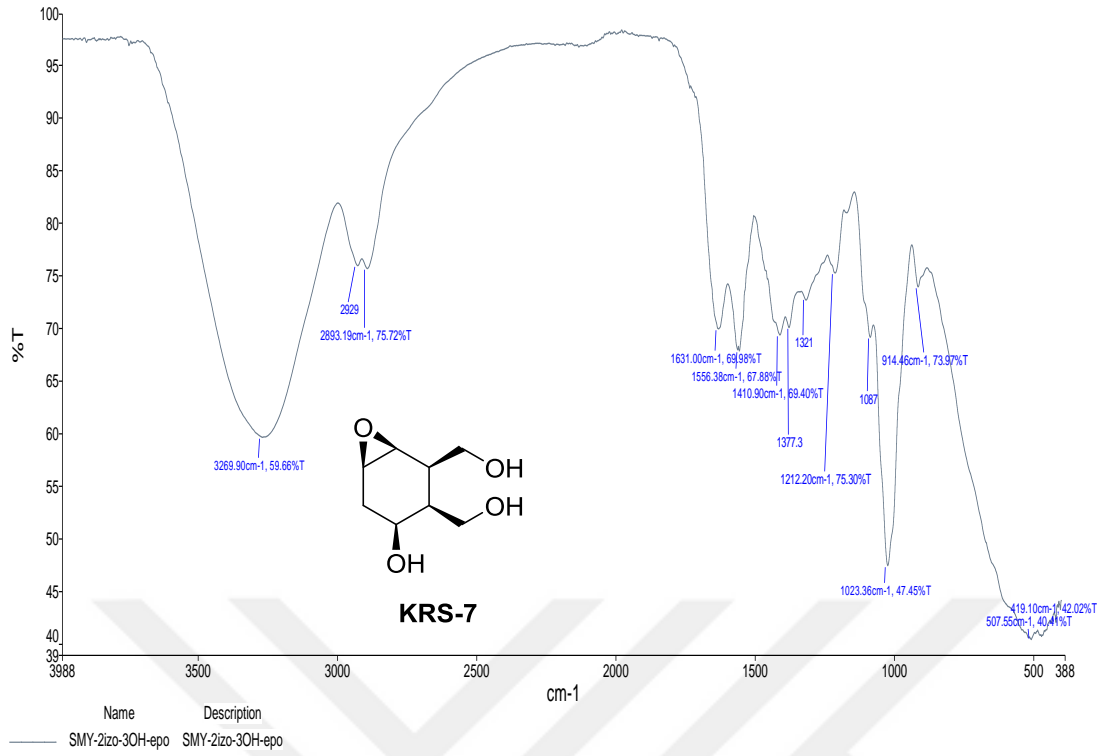
Şekil A.22. KRS-6 bileşiğinin IR spektrumu.



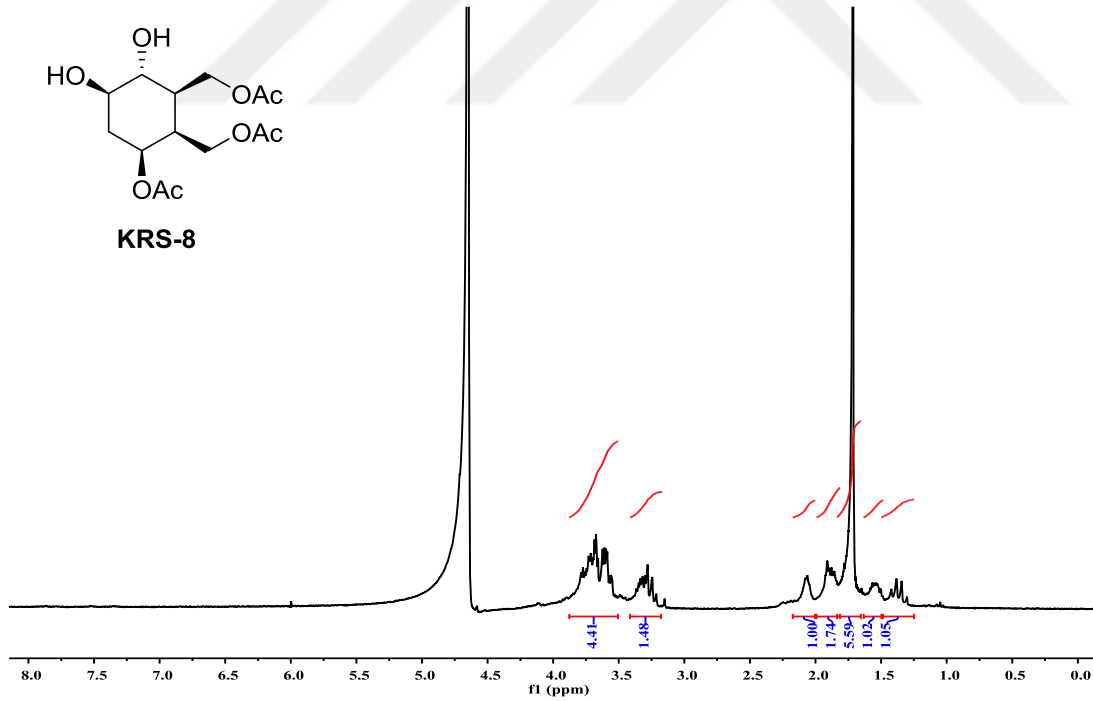
Şekil A.23. KRS-7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O).



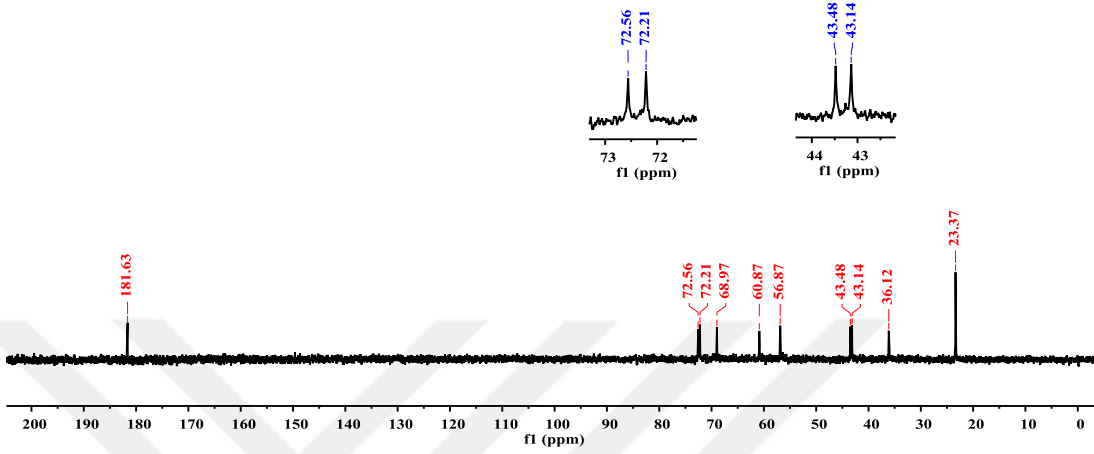
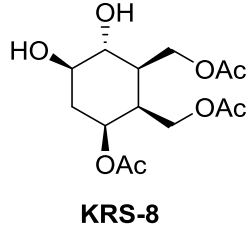
Şekil A.24. KRS-7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



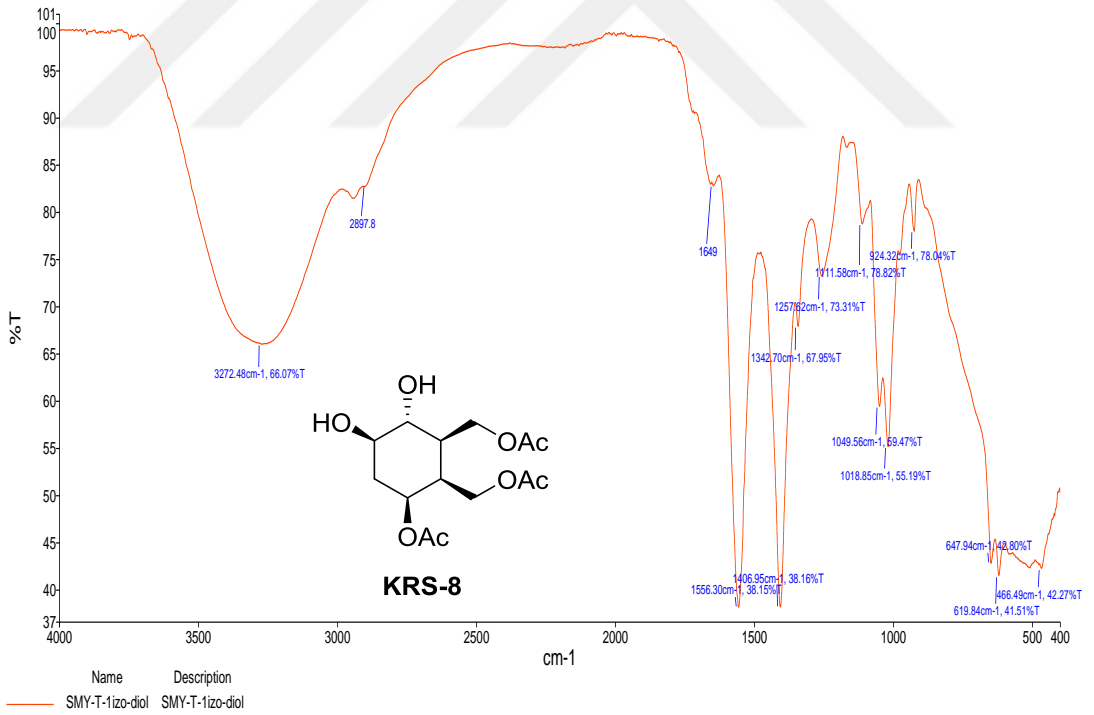
Şekil A.25. KRS-7 bileşiminin IR spektrumu.



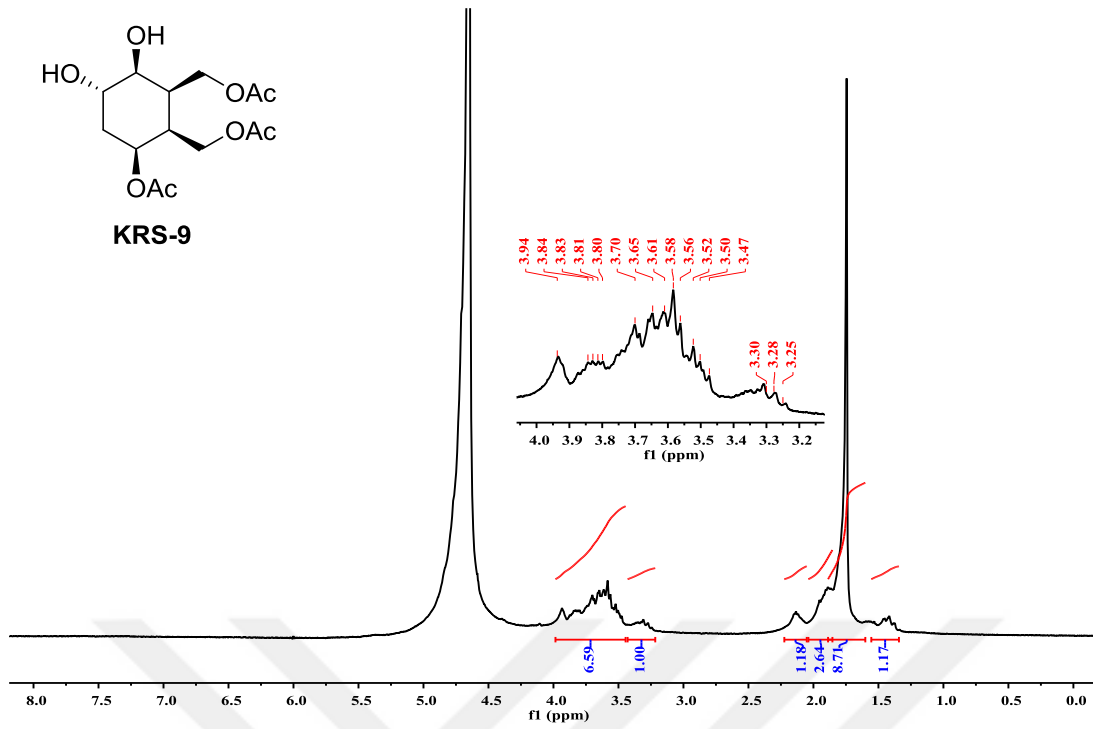
Şekil A.26. KRS-8 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).



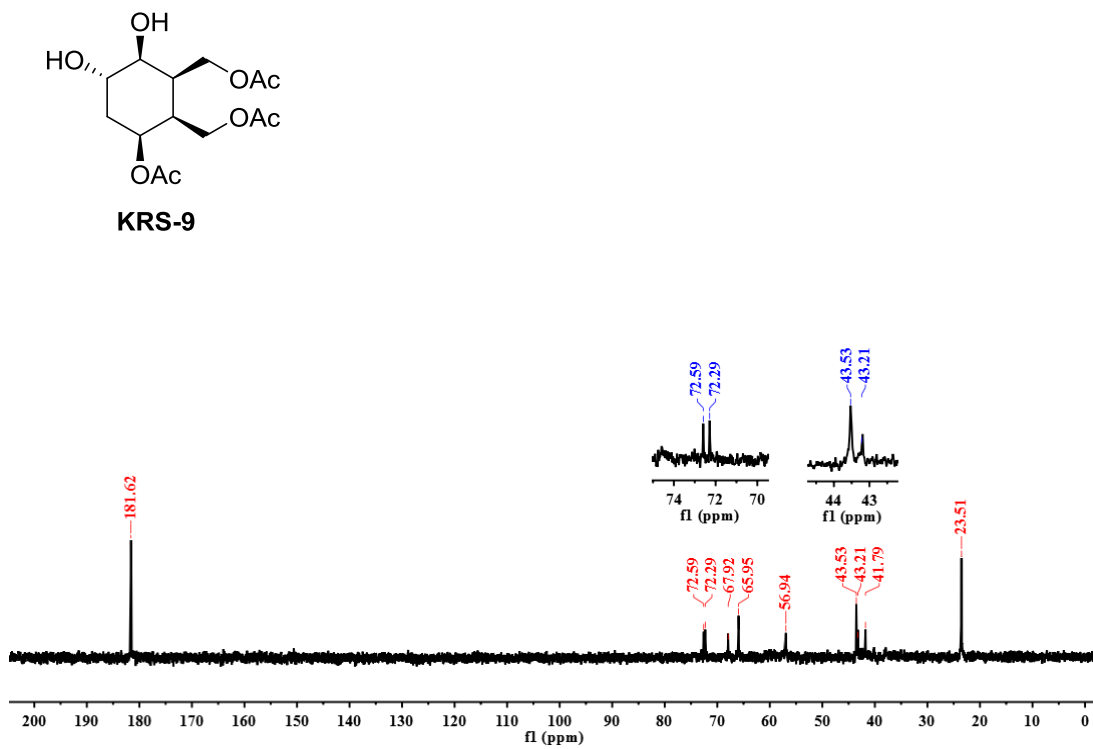
Şekil A.27. KRS-8 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, D₂O).



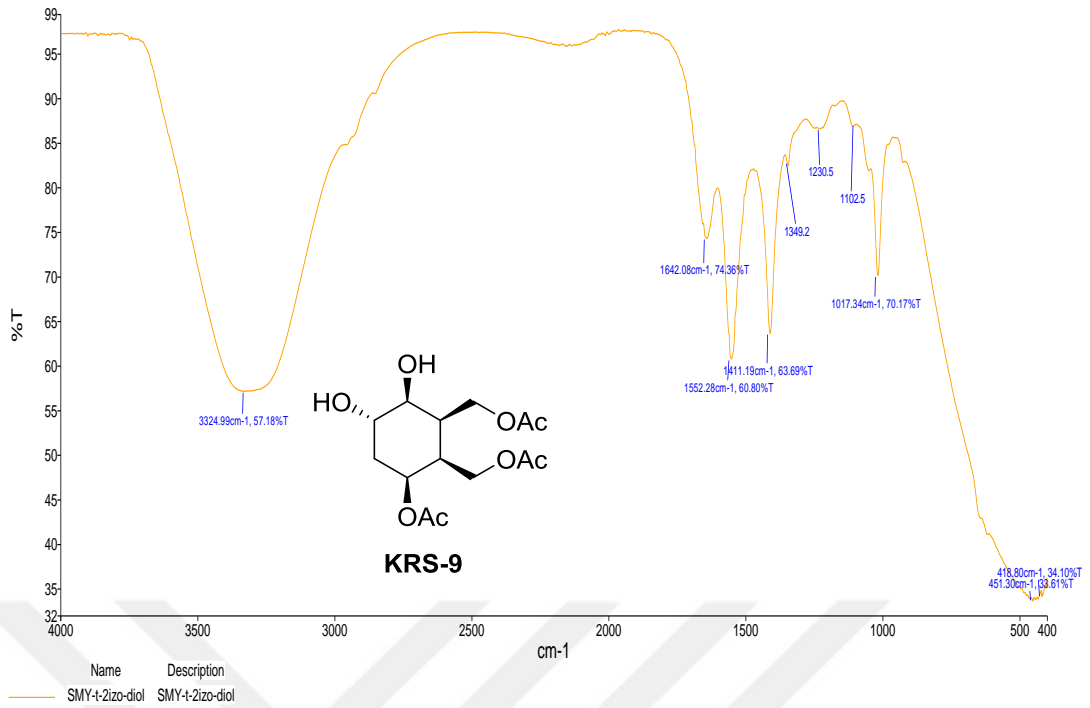
Şekil A.28. KRS-8 bileşiğinin IR spektrumu.



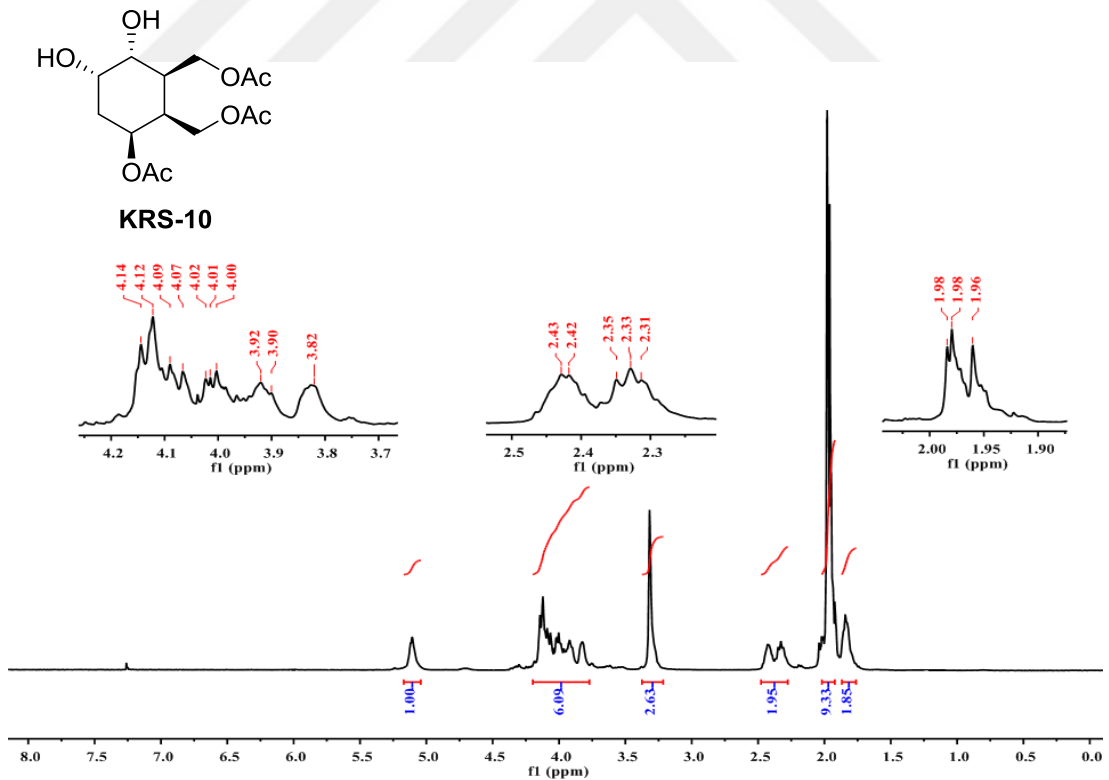
Şekil A.29. KRS-9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O).



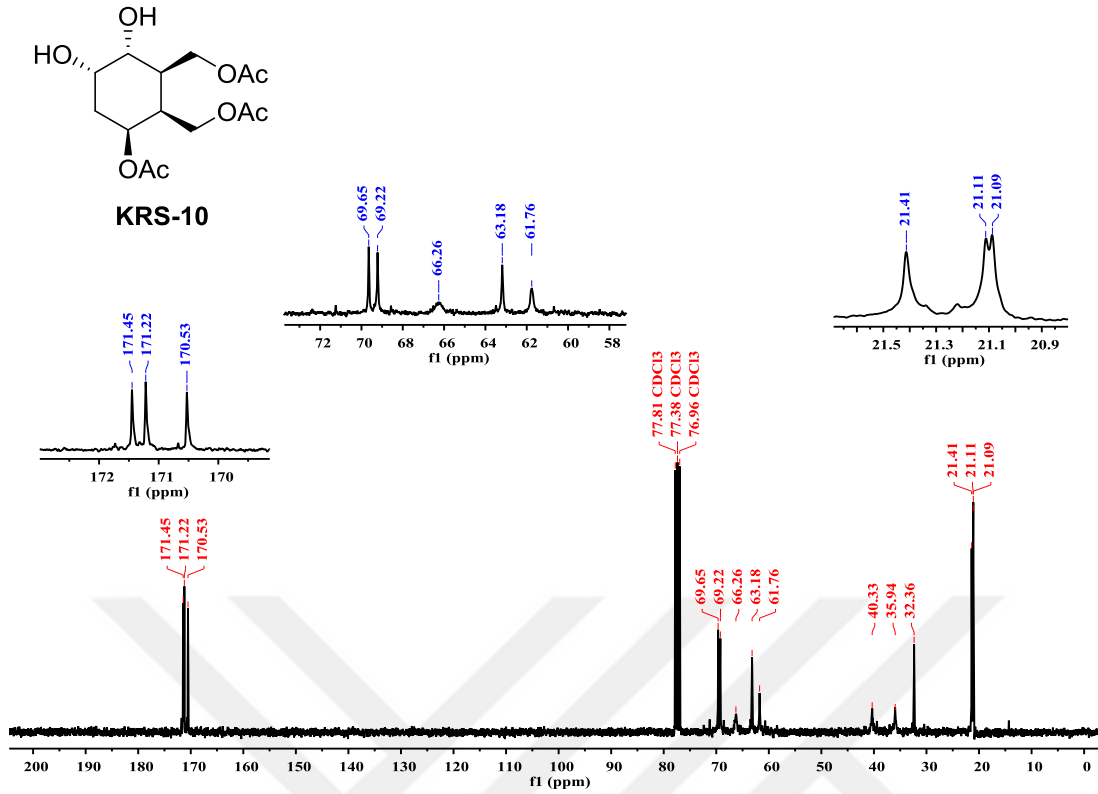
Şekil A.30. KRS-9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



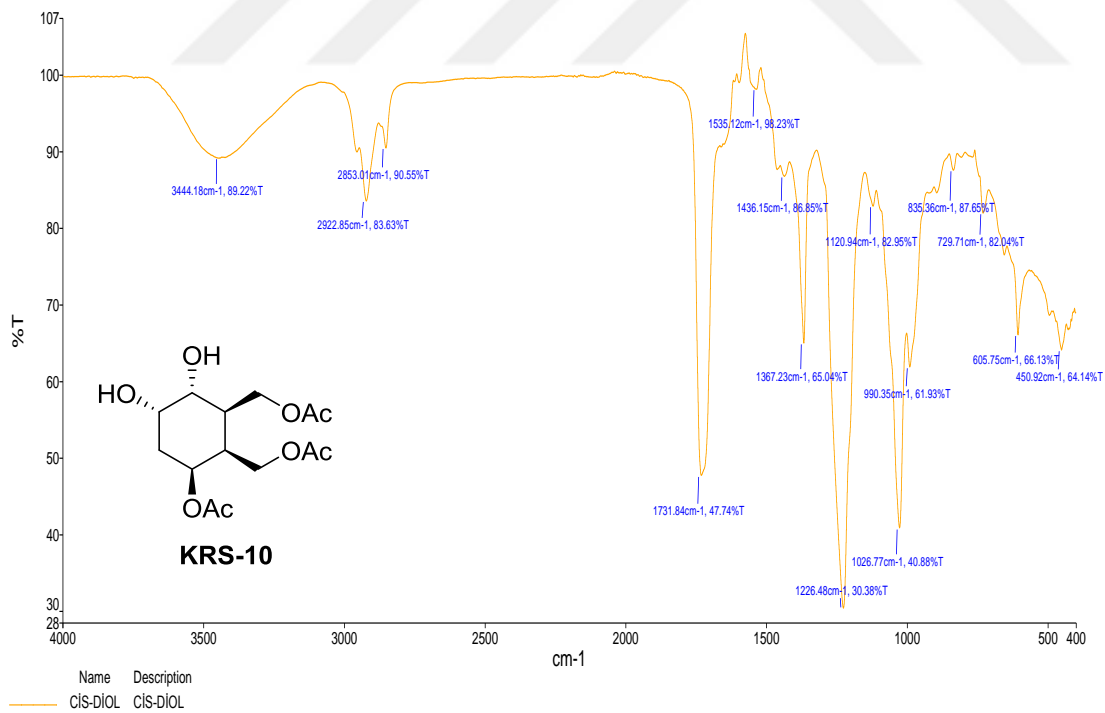
Şekil A.31. KRS-9 bileşiminin IR spektrumu.



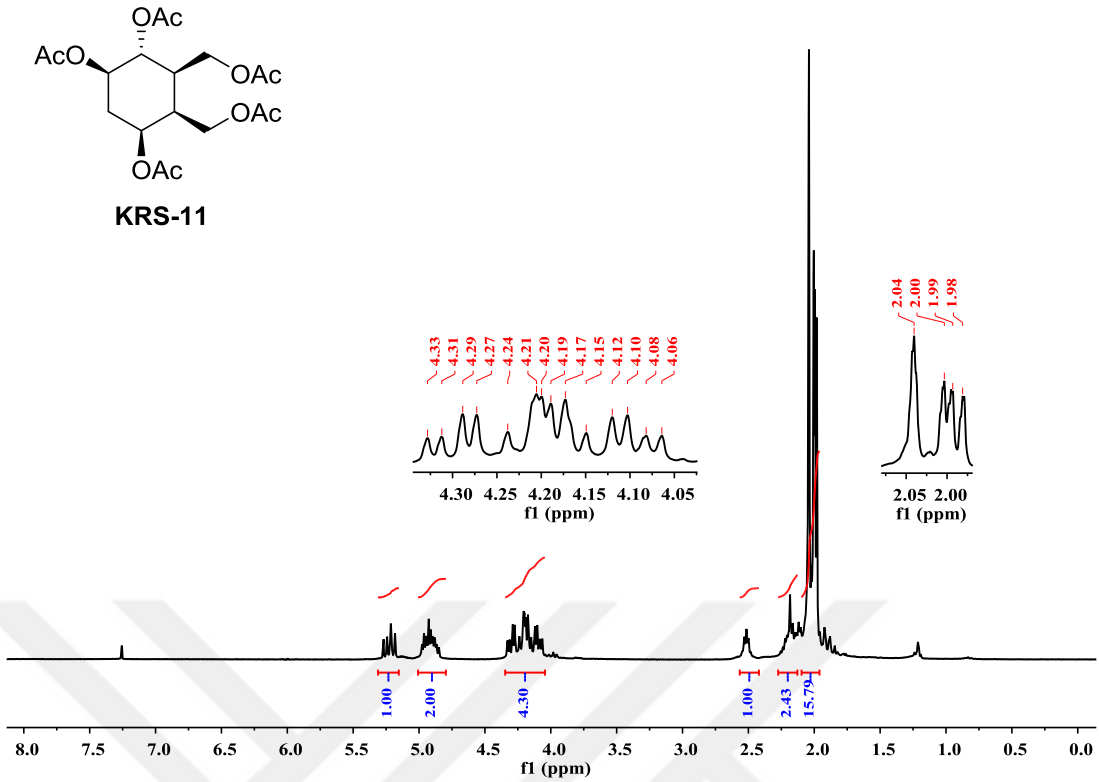
Şekil A.32. KRS-10 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



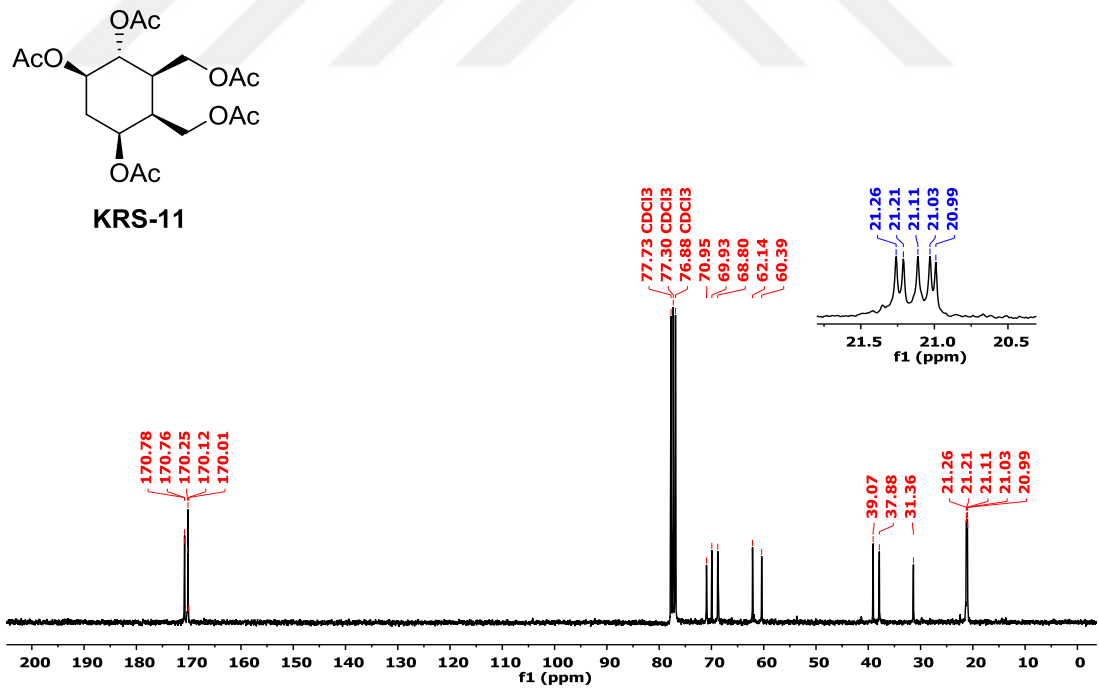
Şekil A.33. KRS-10 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



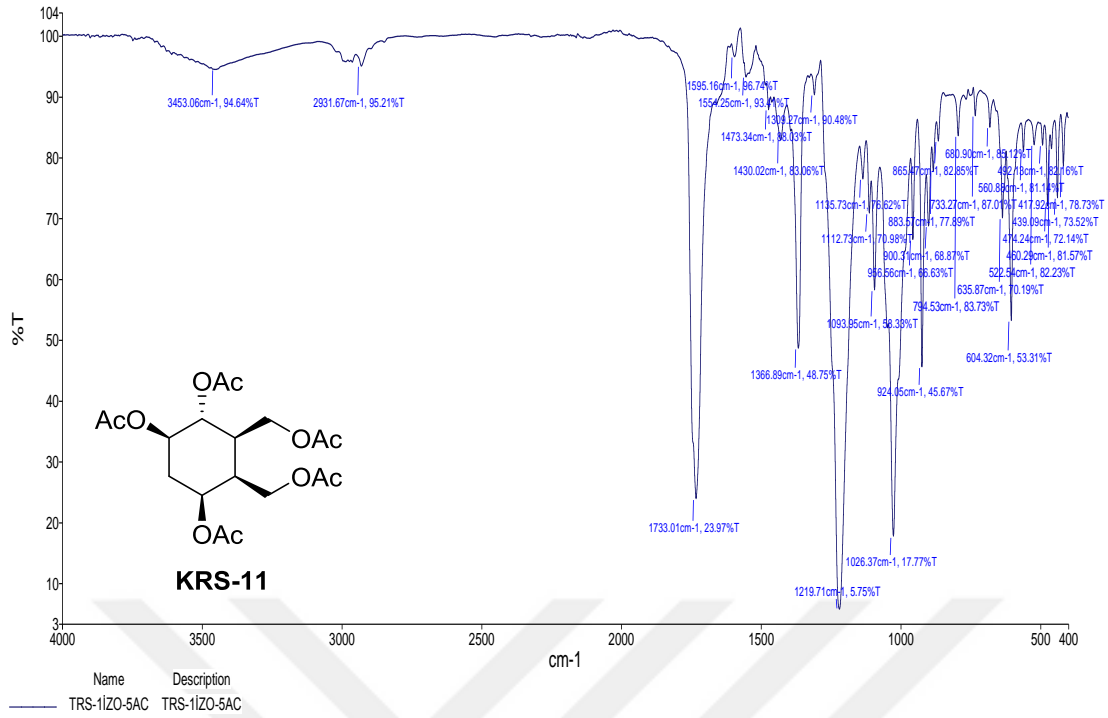
Şekil A.34. KRS-10 bileşiğinin IR spektrumu.



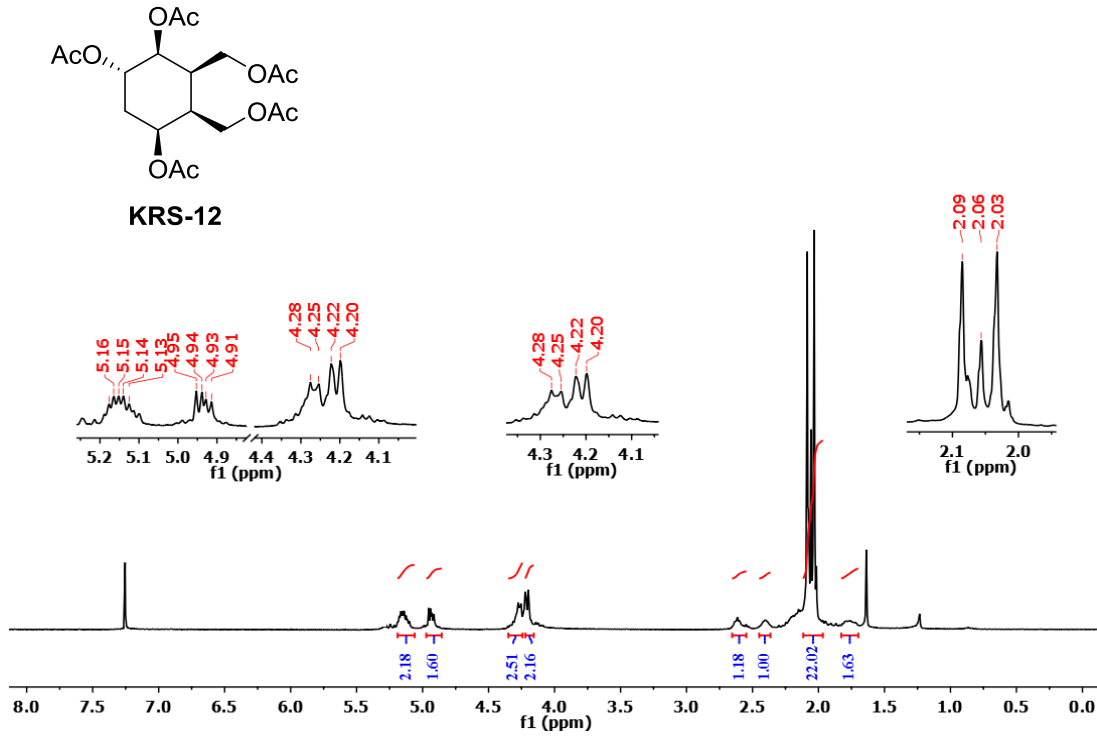
Şekil A.35. KRS-11 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



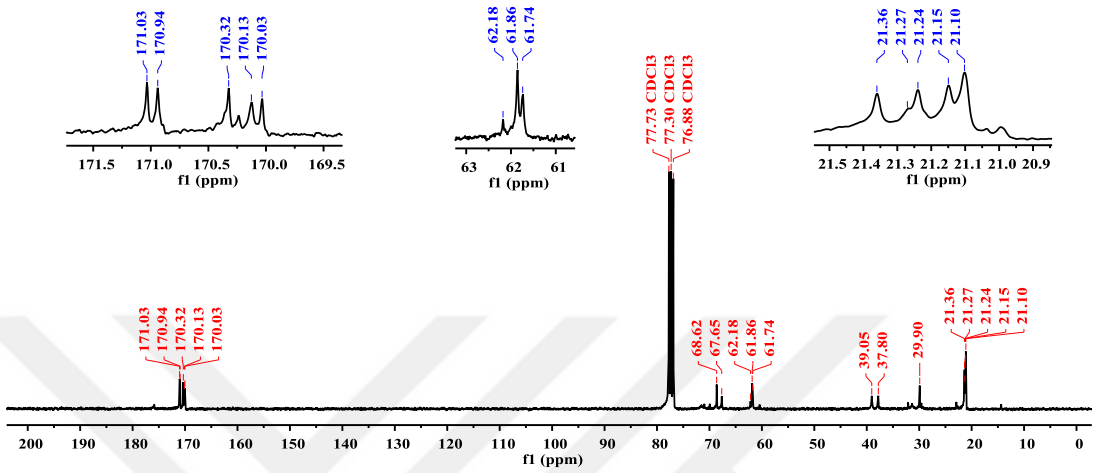
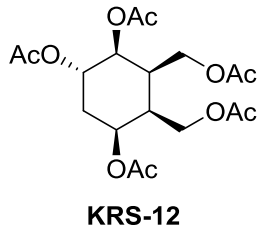
Şekil A.36. KRS-11 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



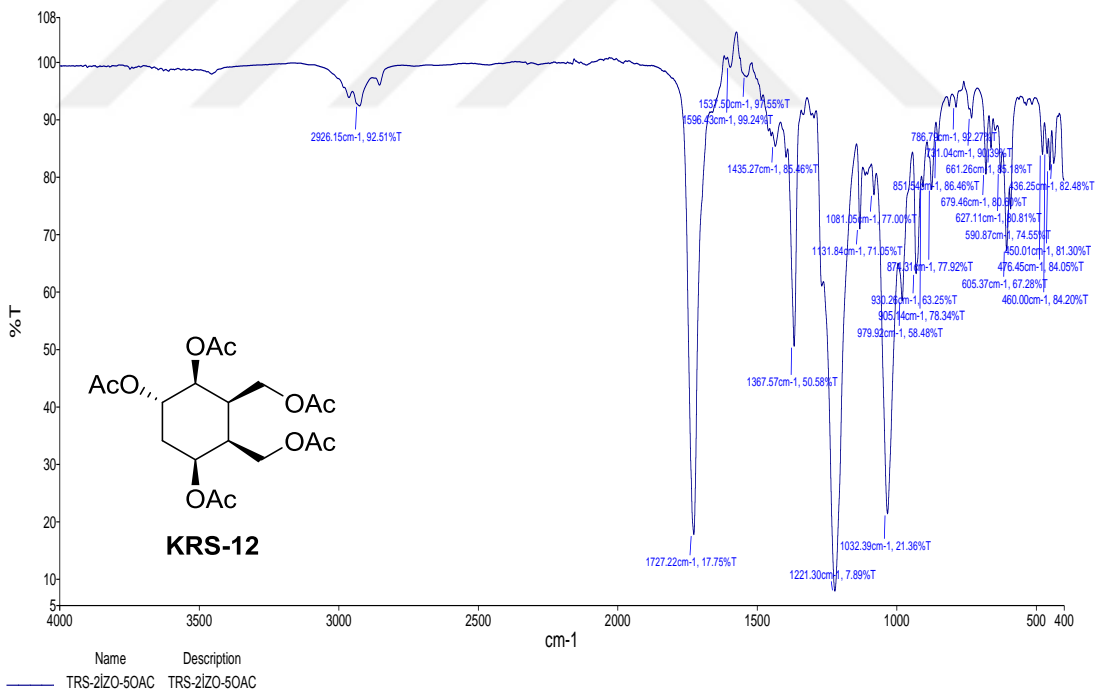
Şekil A.37. KRS-11 bileşiğinin IR spektrumu.



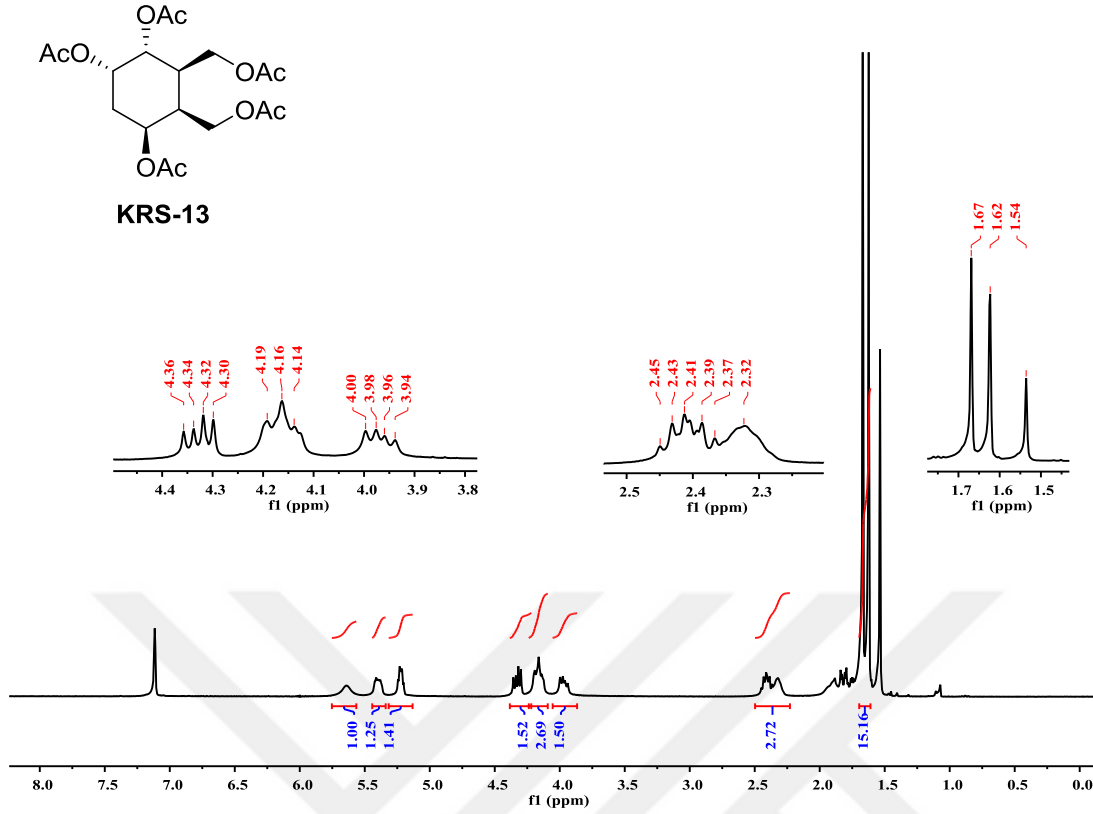
Şekil A.38. KRS-12 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



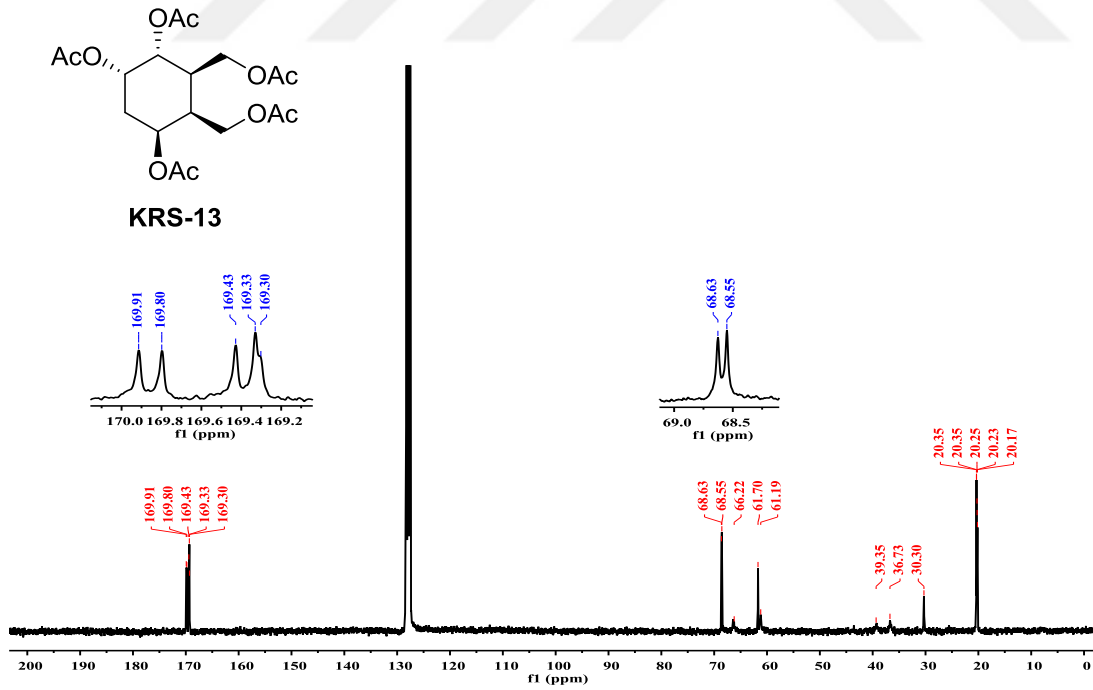
Şekil A.39. KRS-12 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



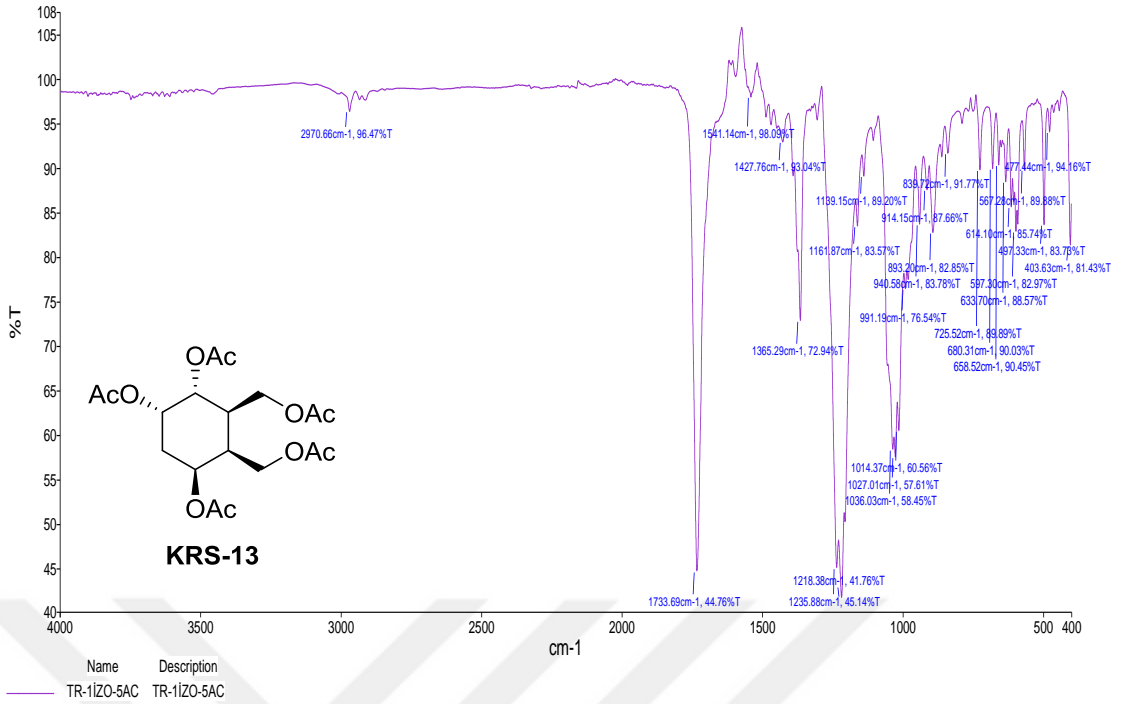
Şekil A.40. KRS-12 bileşiğinin IR spektrumu.



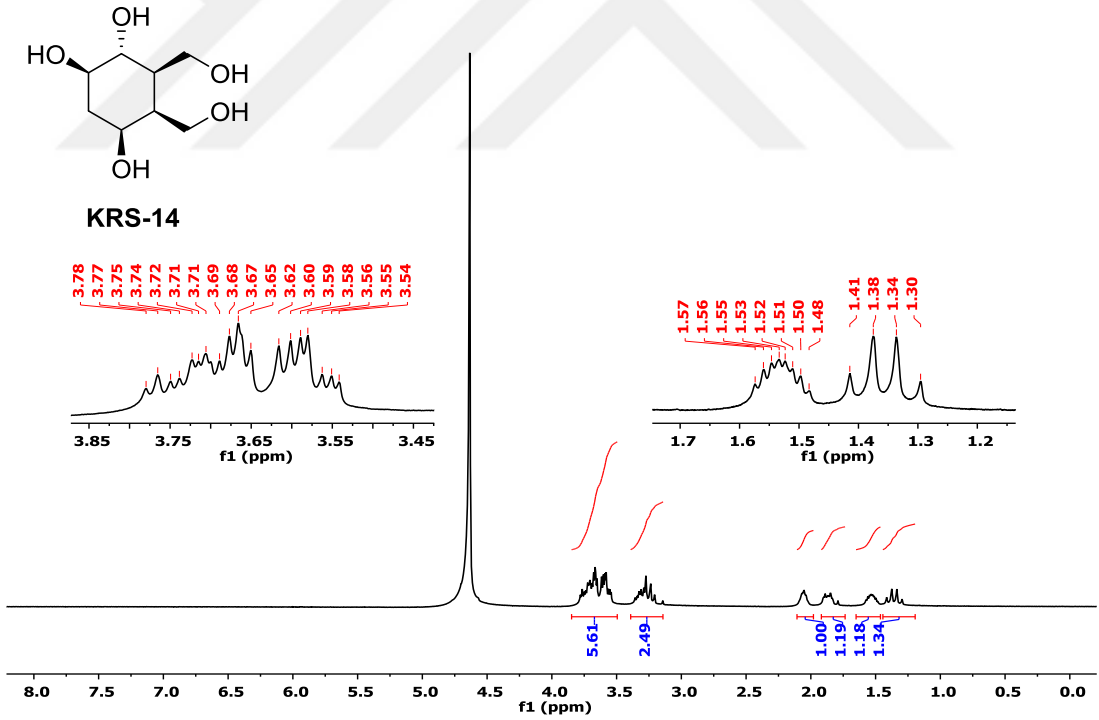
Şekil A.41. KRS-13 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, C_6D_6).



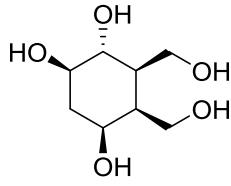
Şekil A.42. KRS-13 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, C_6D_6).



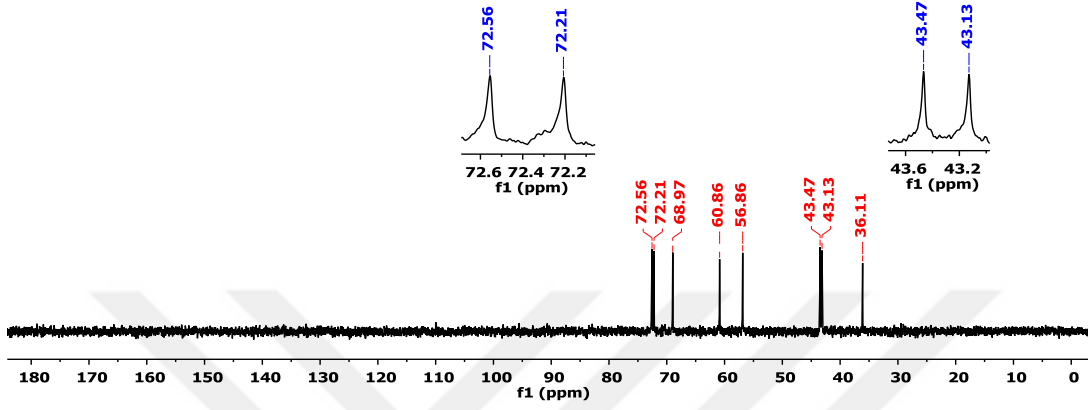
Şekil A.43. KRS-13 bileşiğinin IR spektrumu.



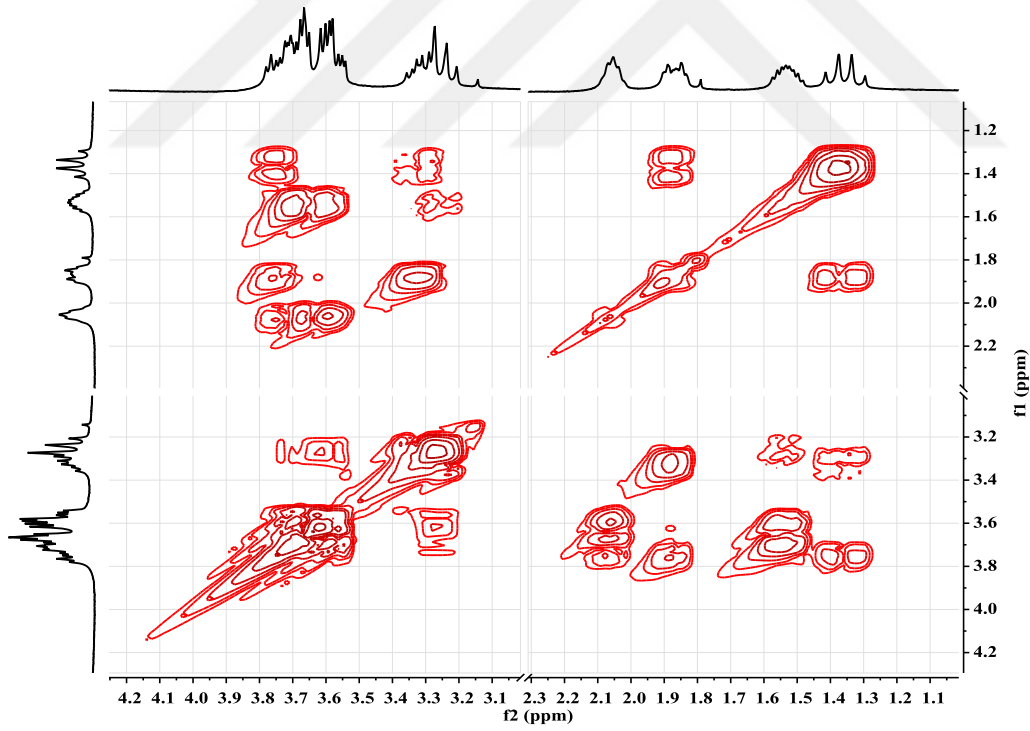
Şekil A.44. KRS-14 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).



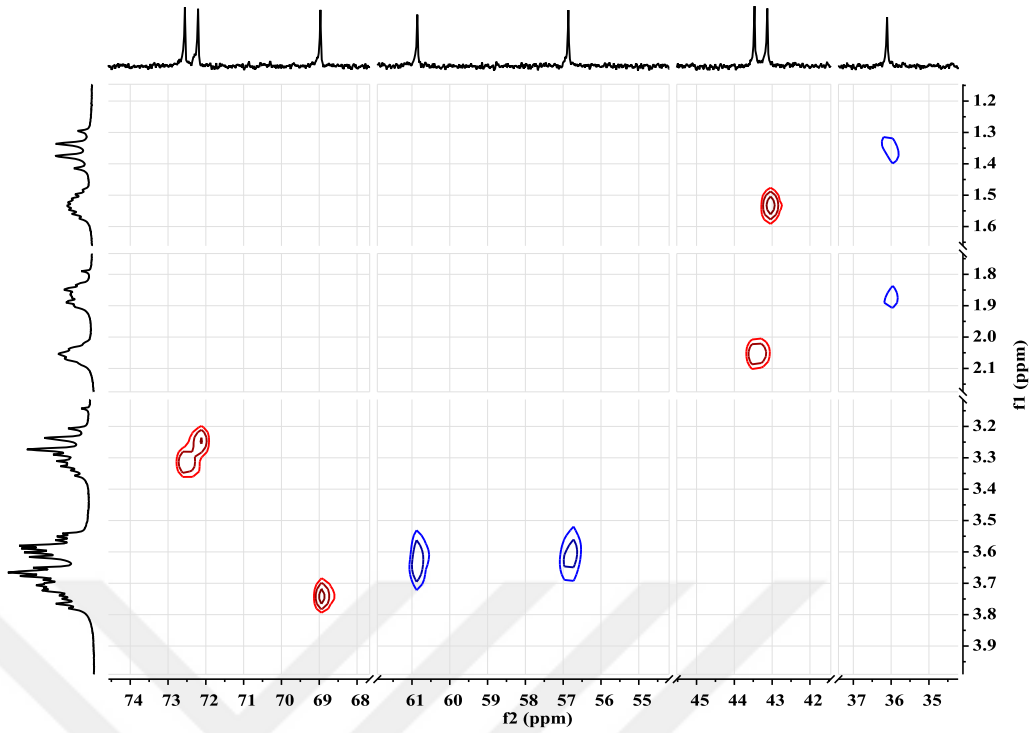
KRS-14



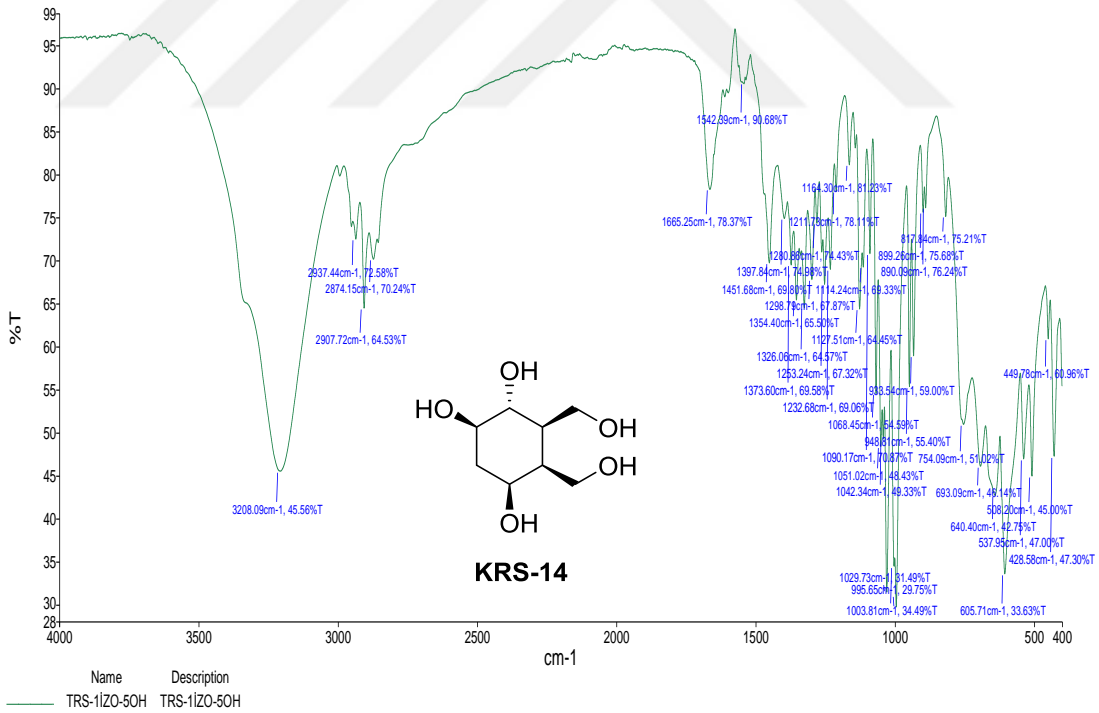
Şekil A.45. KRS-14 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



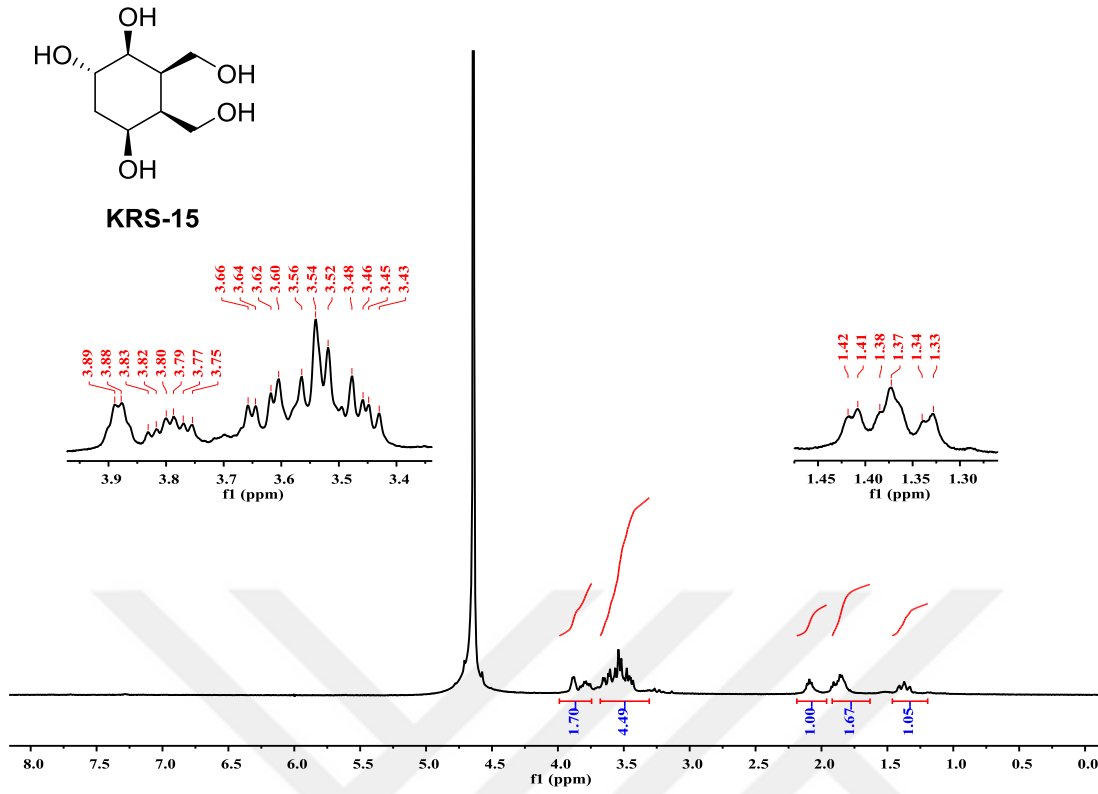
Şekil A.46. KRS-14 bileşiminin COSY spektrumu (D_2O).



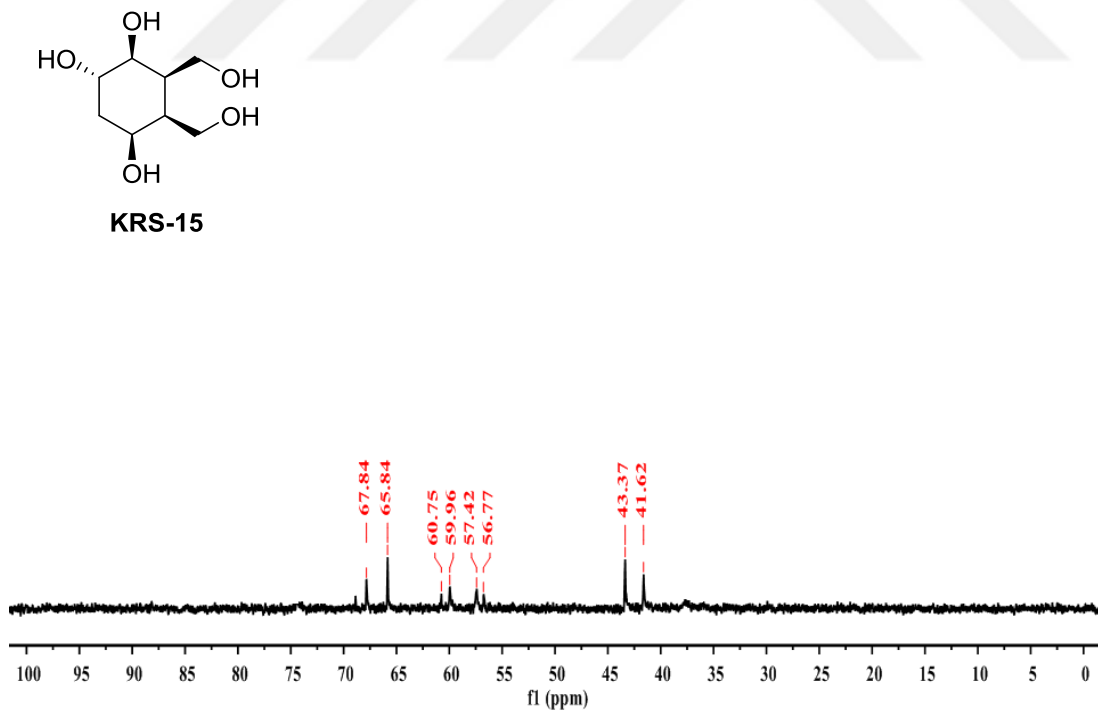
Şekil A.47. KRS-14 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D₂O).



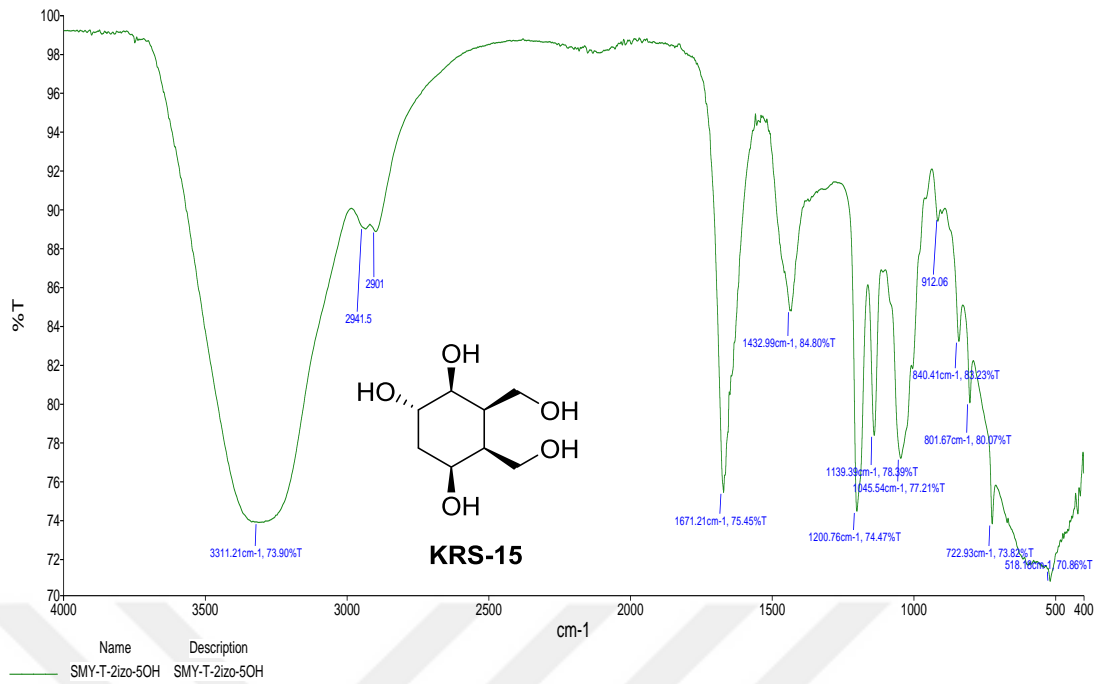
Şekil A.48. KRS-14 bileşiğinin IR spektrumu.



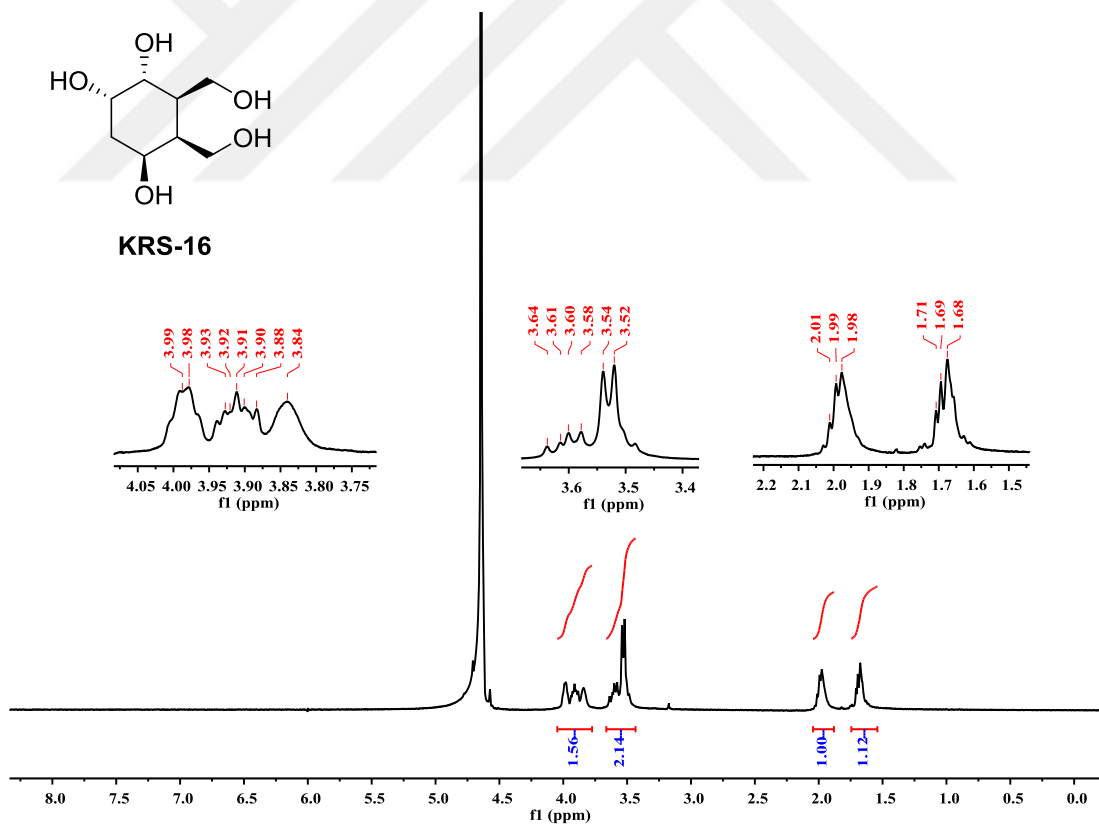
Şekil A.49. KRS-15 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).



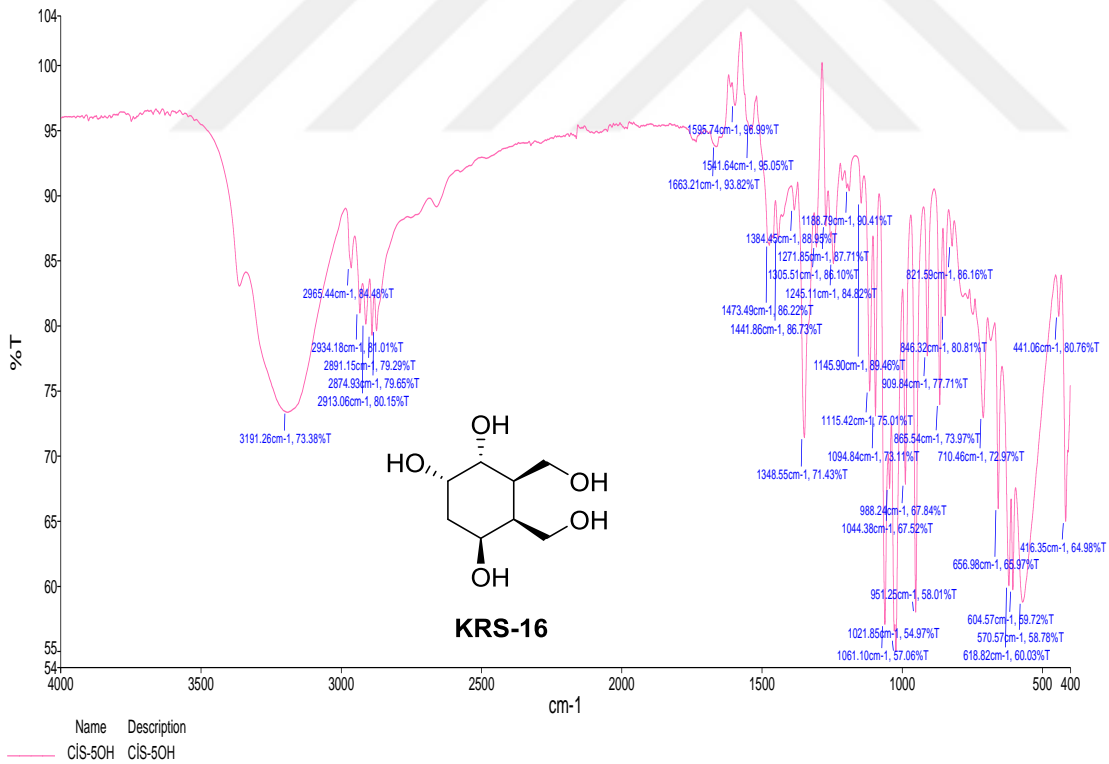
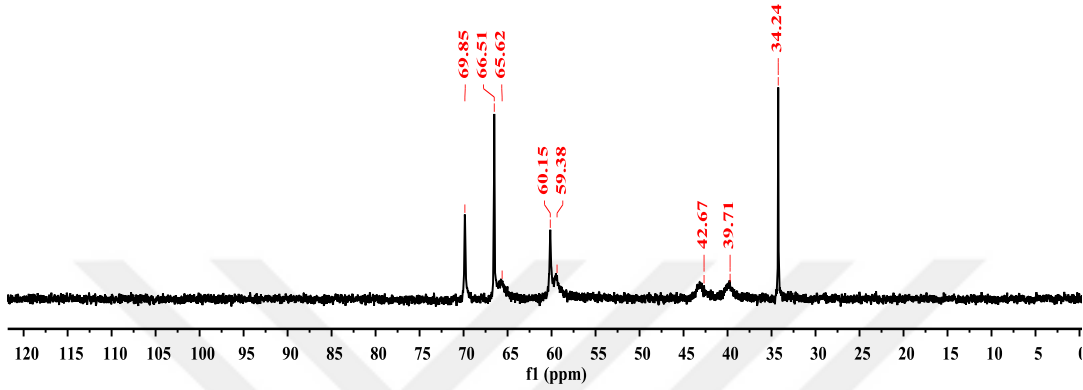
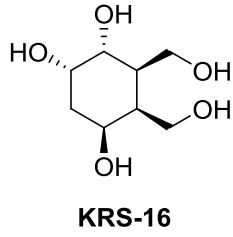
Şekil A.50. KRS-15 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, D₂O).

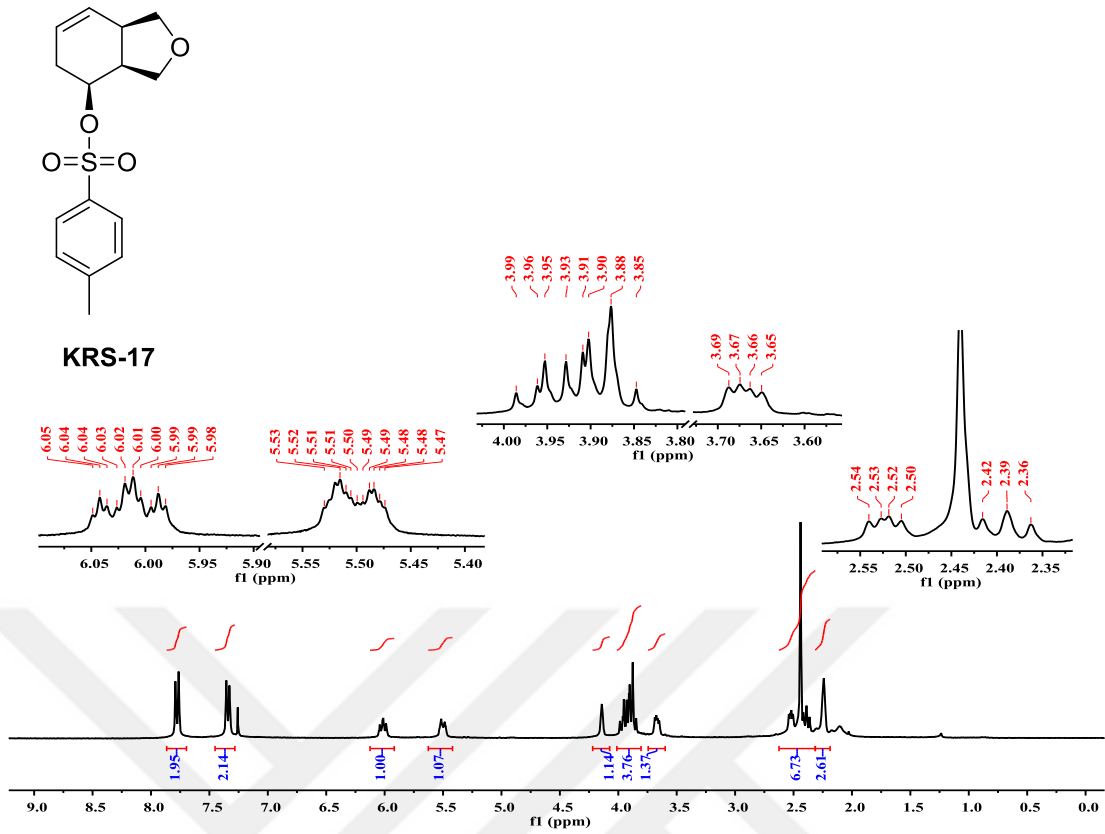


Şekil A.51. KRS-15 bileşiğinin IR spektrumu.

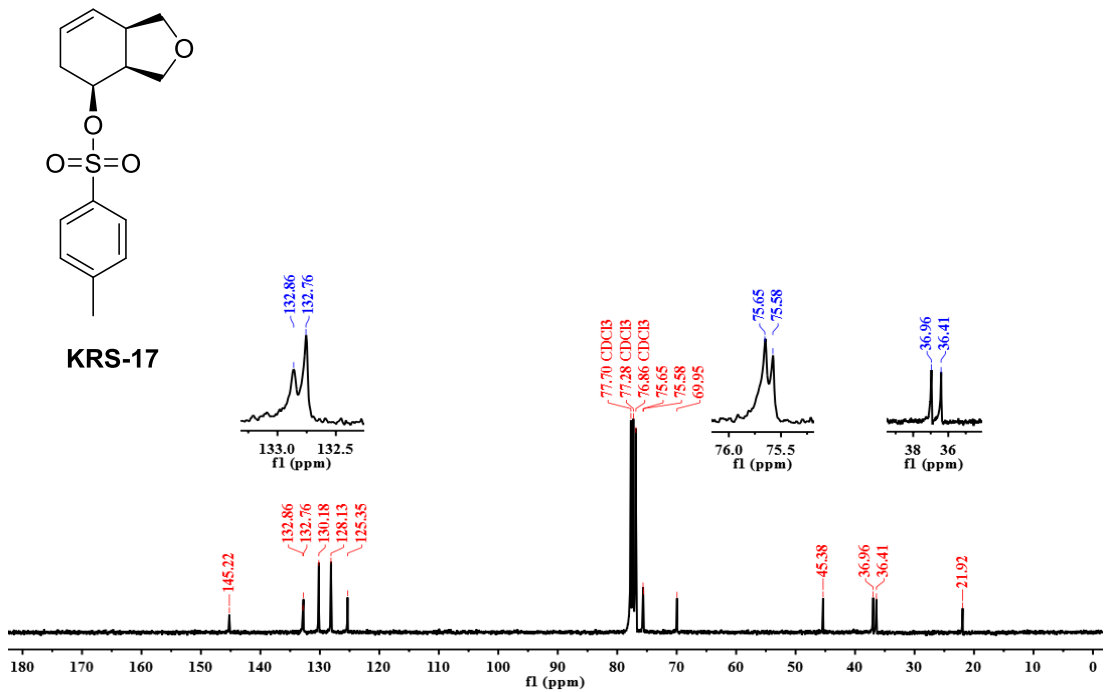


Şekil A.52. KRS-16 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).

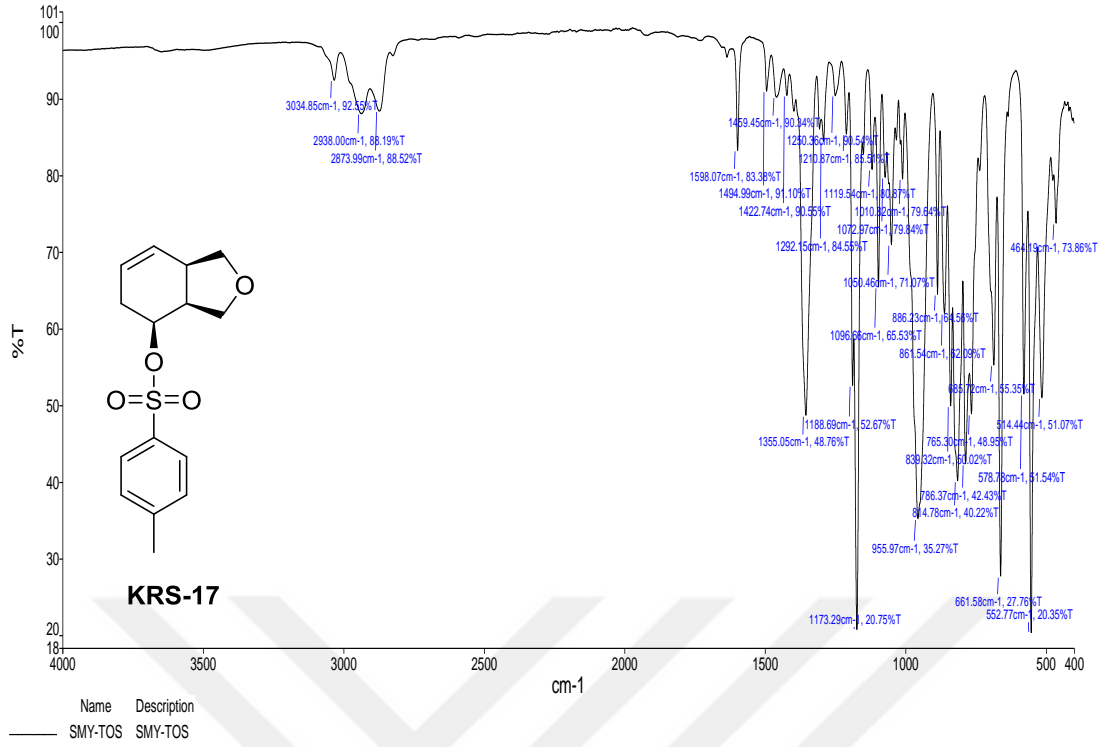




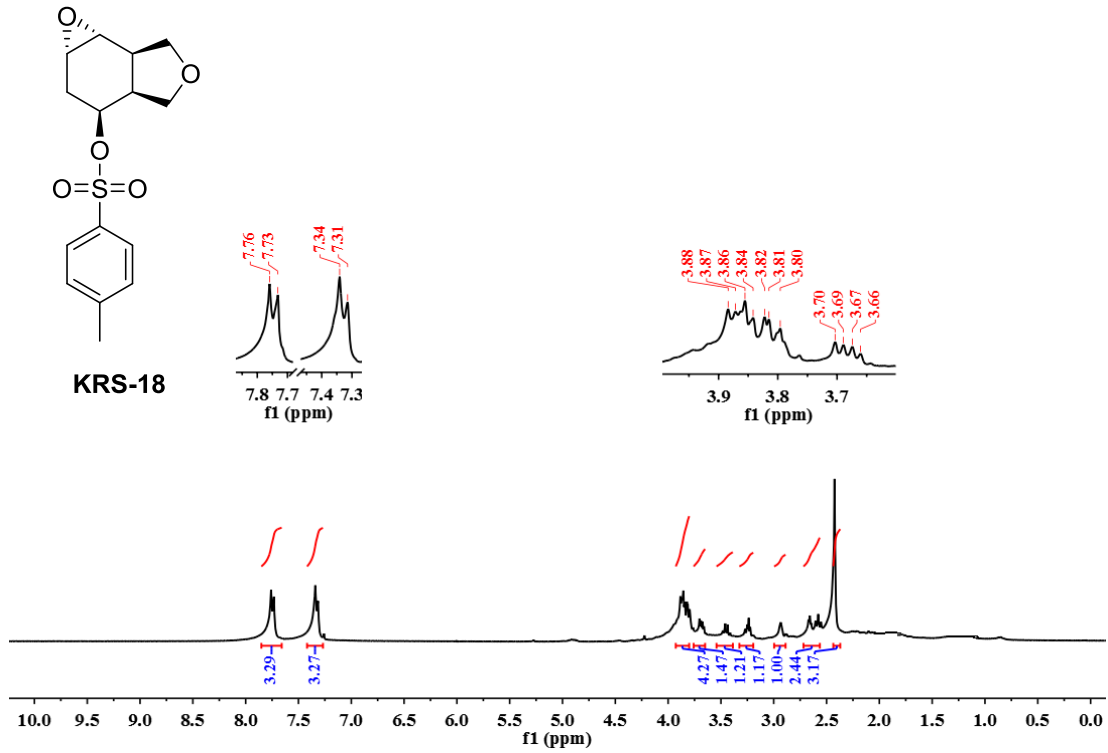
Şekil A.55. KRS-17 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



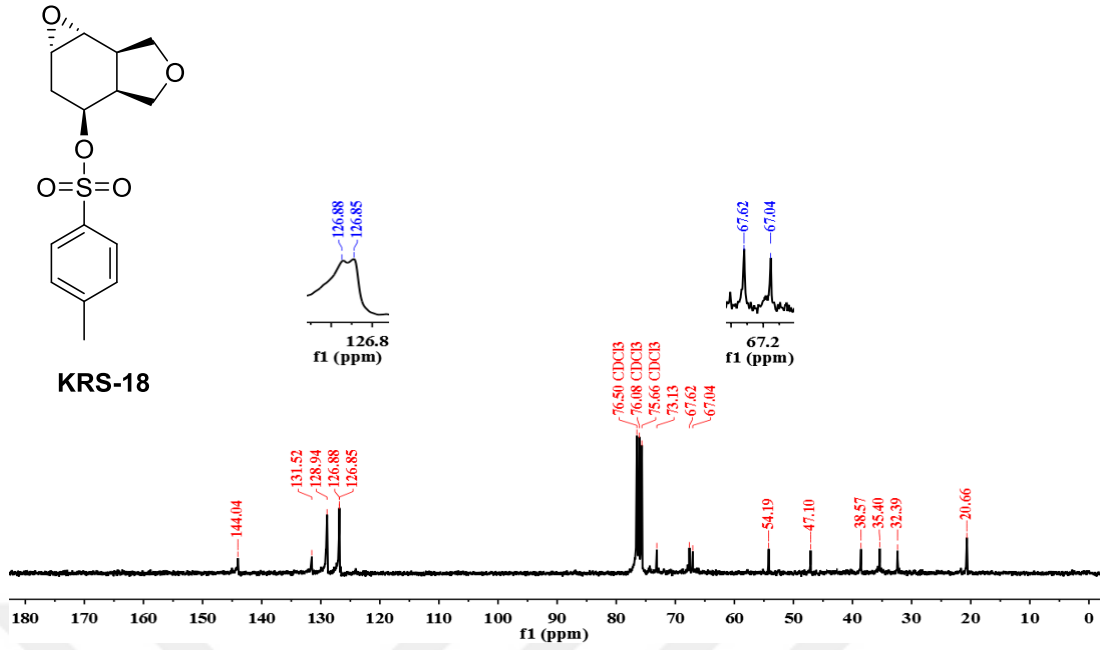
Şekil A.56. KRS-17 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



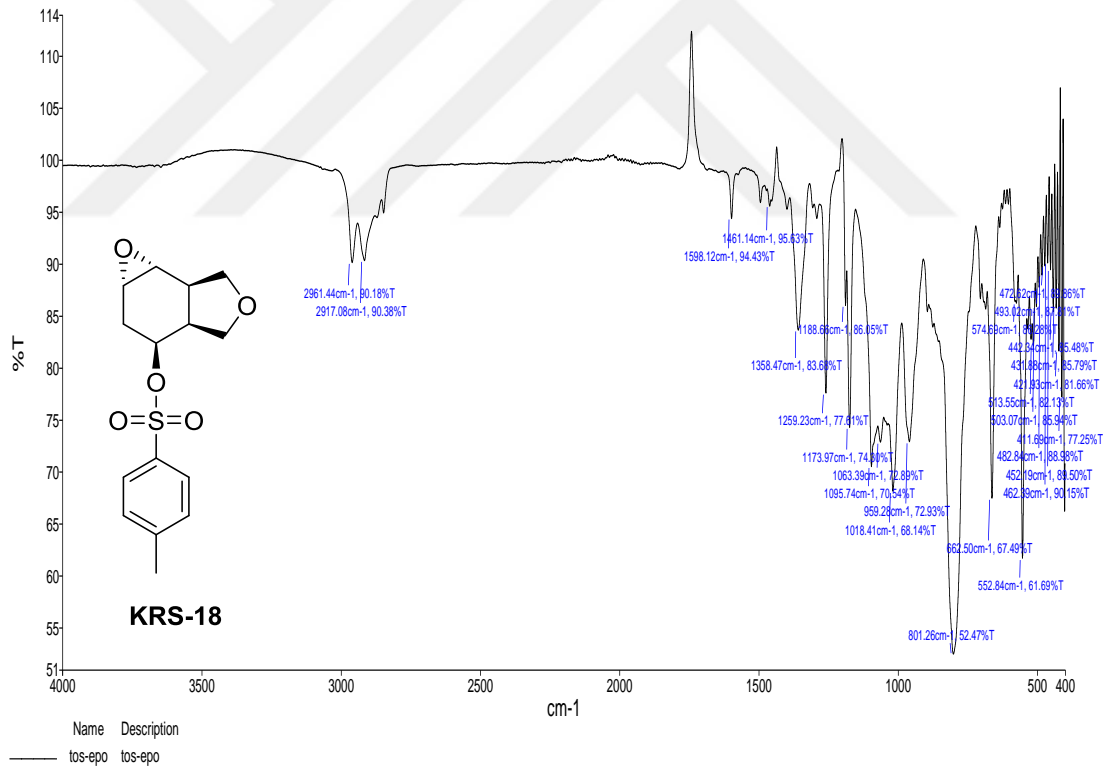
Şekil A.57. KRS-17 bileşiğinin IR spektrumu.



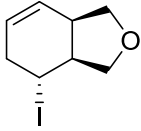
Şekil A.58. KRS-18 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



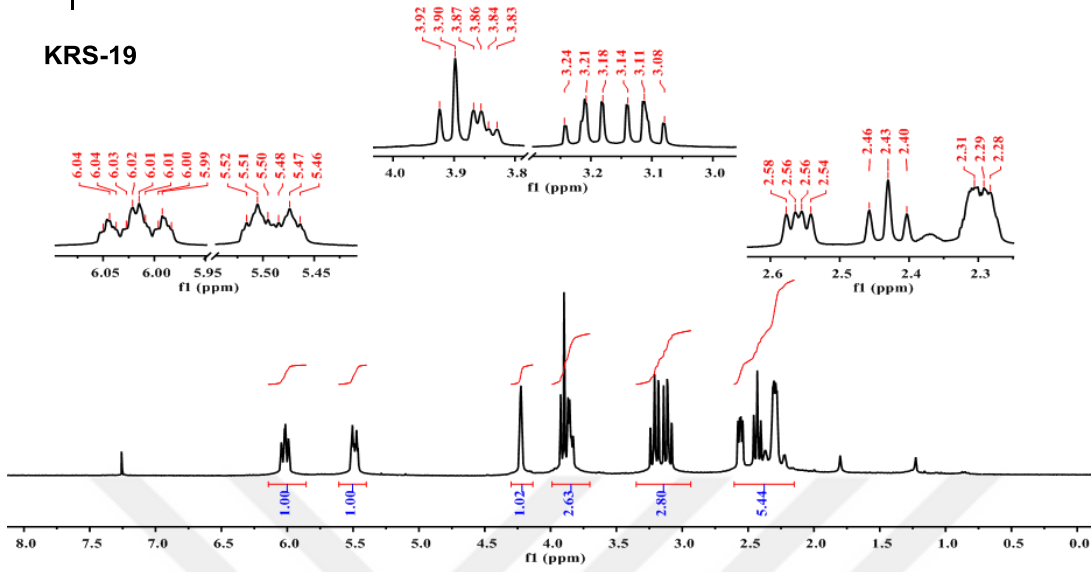
Şekil A.59. KRS-18 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



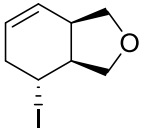
Şekil A.60. KRS-18 bileşiğinin IR spektrumu.



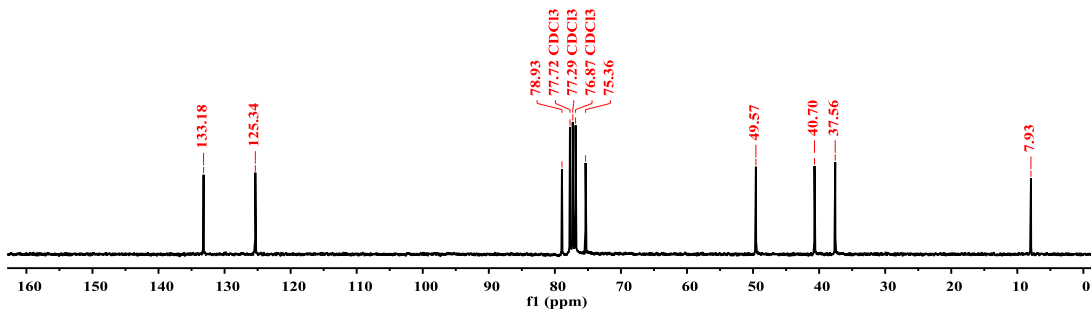
KRS-19



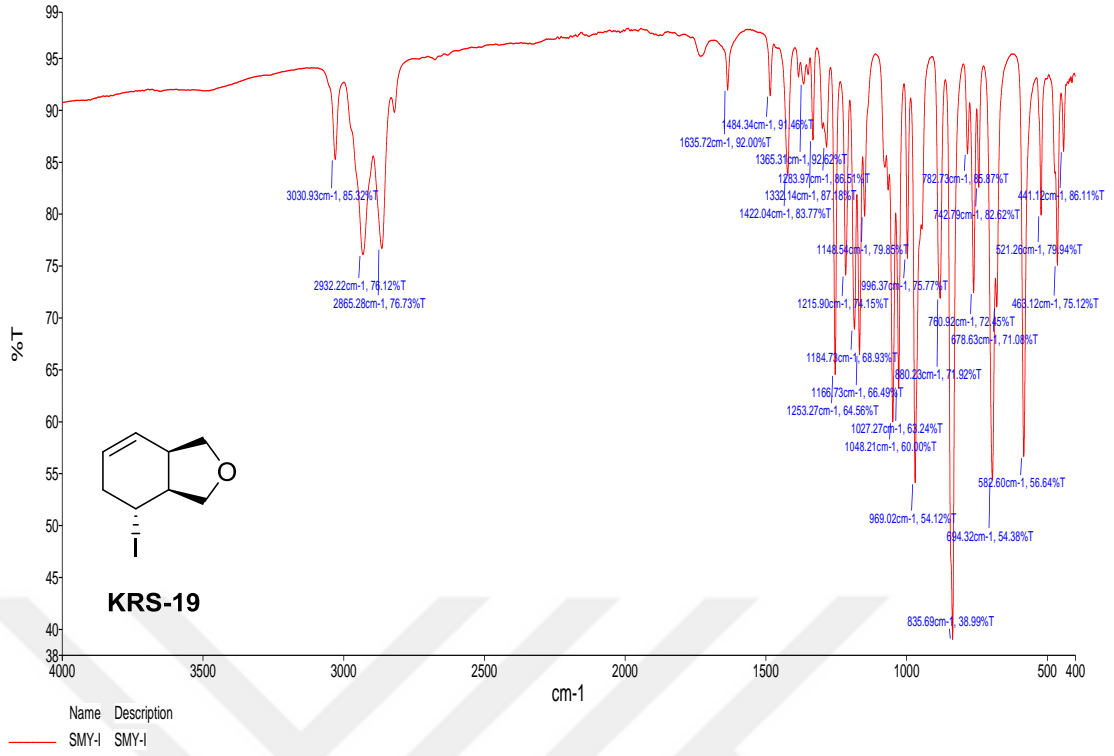
Şekil A.61. KRS-19 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



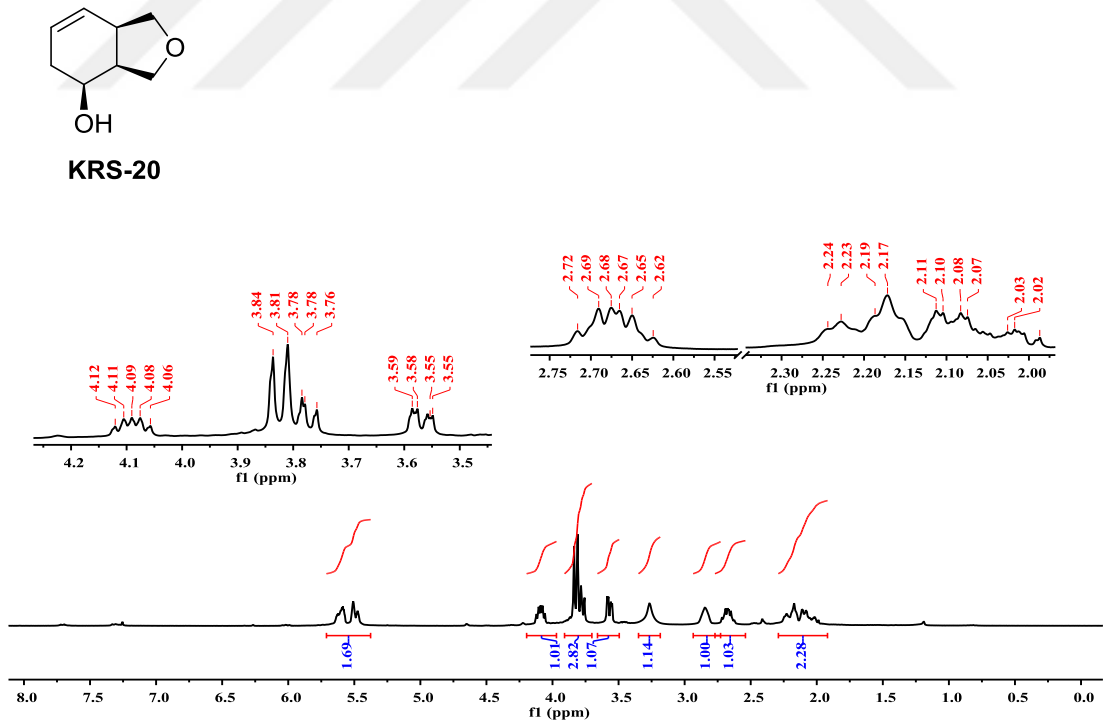
KRS-19



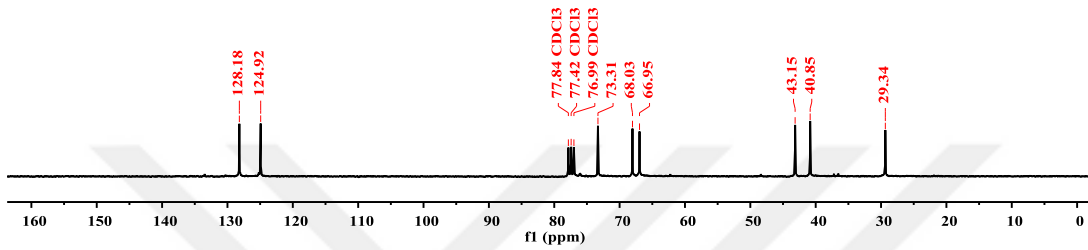
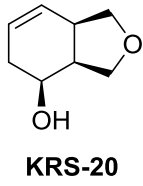
Şekil A.62. KRS-19 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



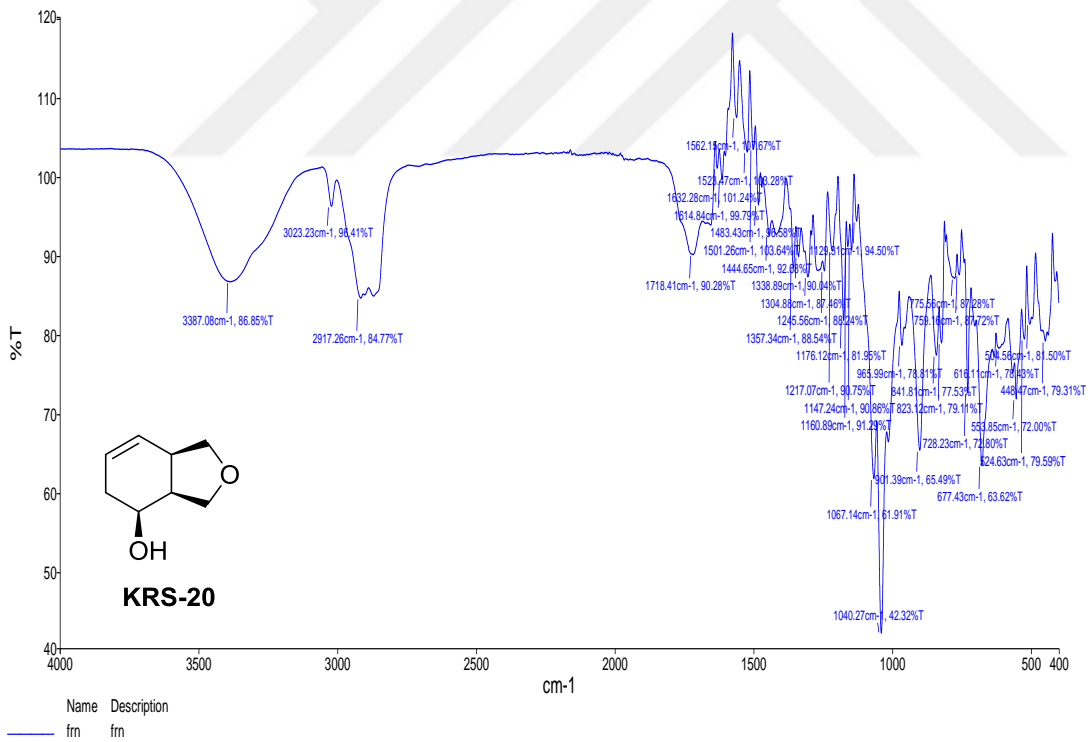
Şekil A.63. KRS-19 bileşiğinin IR spektrumu.



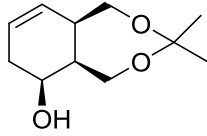
Şekil A.64. KRS-20 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



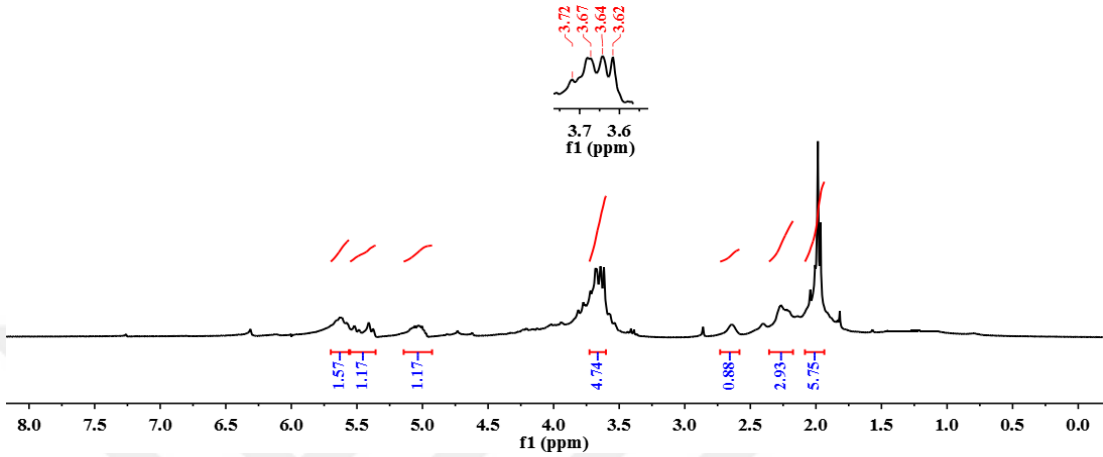
Şekil A.65. KRS-20 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



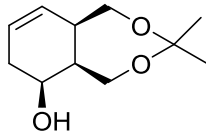
Şekil A.66. KRS-20 bileşiğinin IR spektrumu.



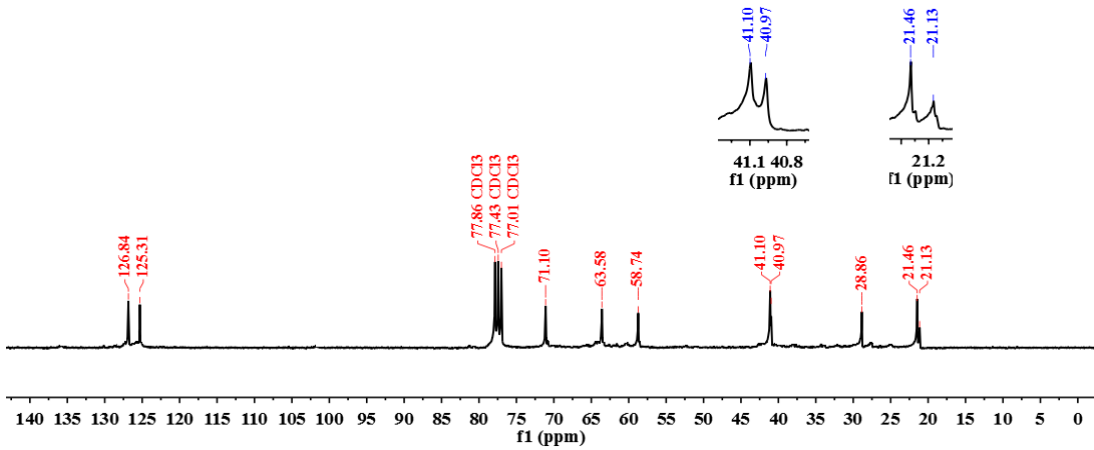
KRS-21



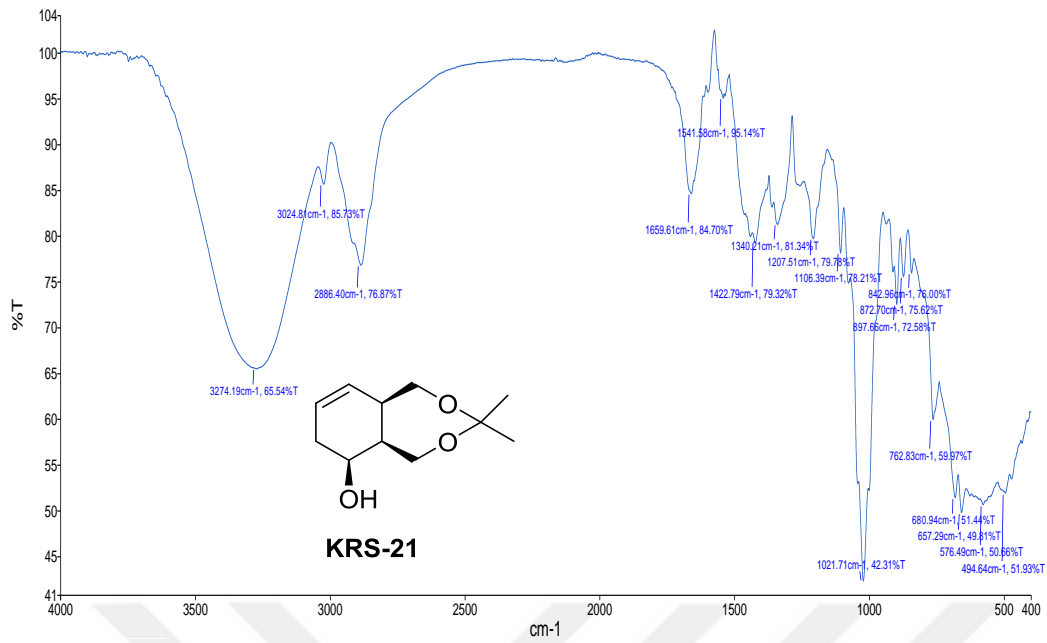
Şekil A.67. KRS-21 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



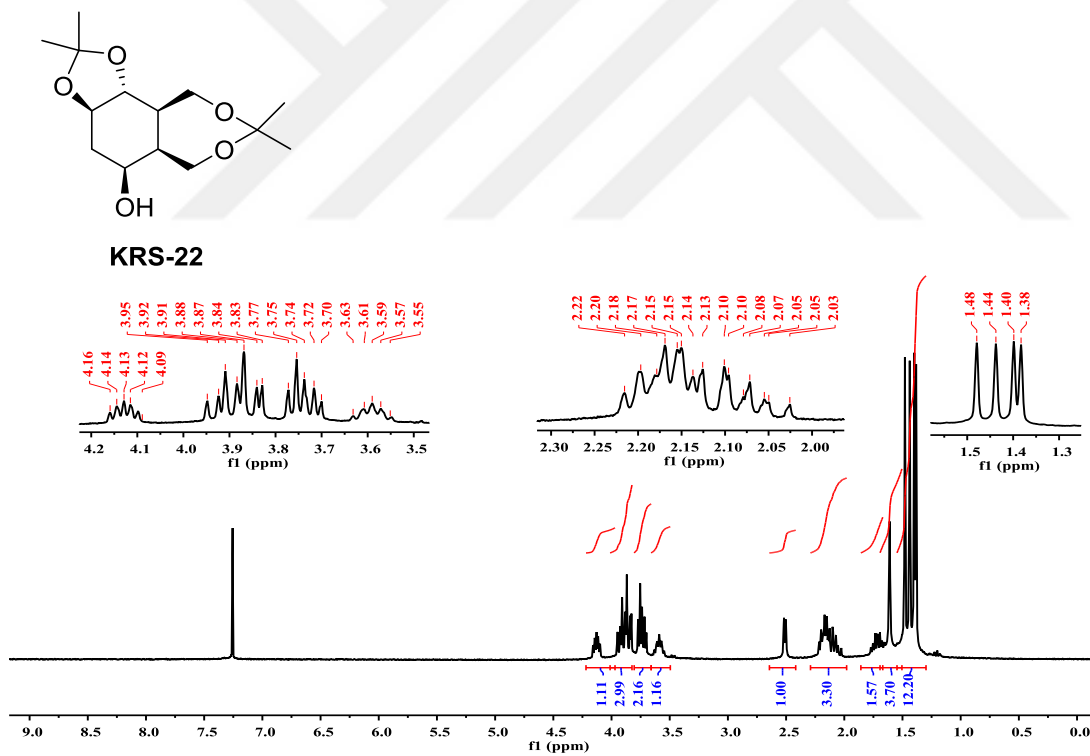
KRS-21



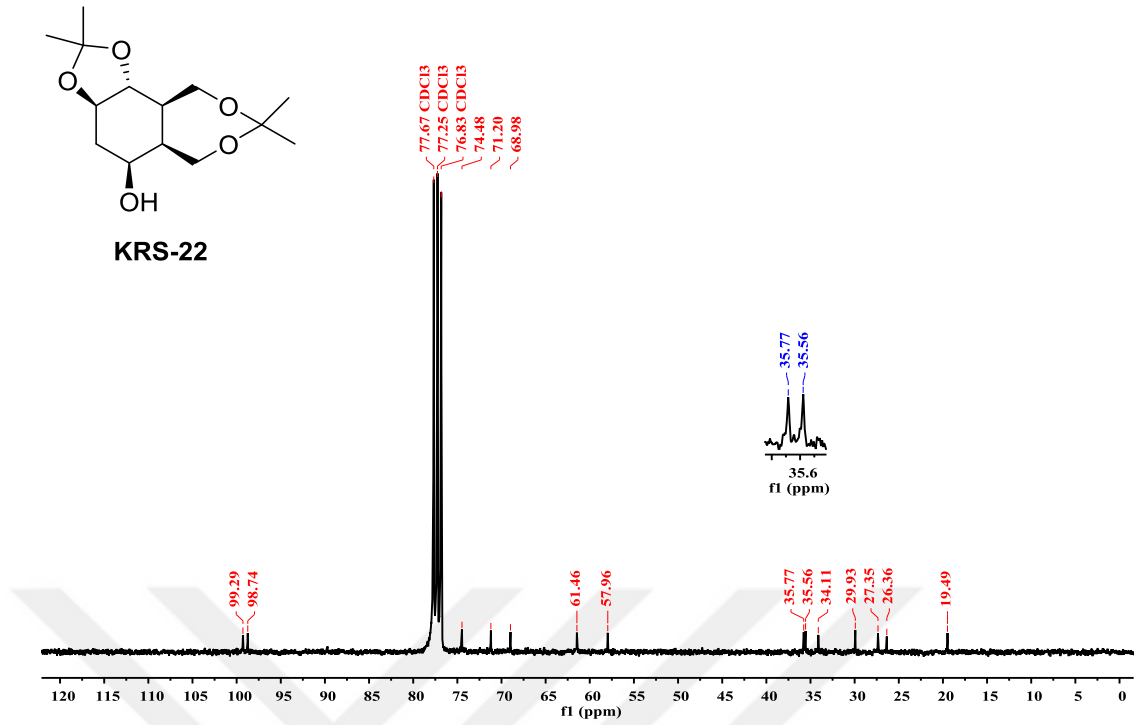
Şekil A.68. KRS-21 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



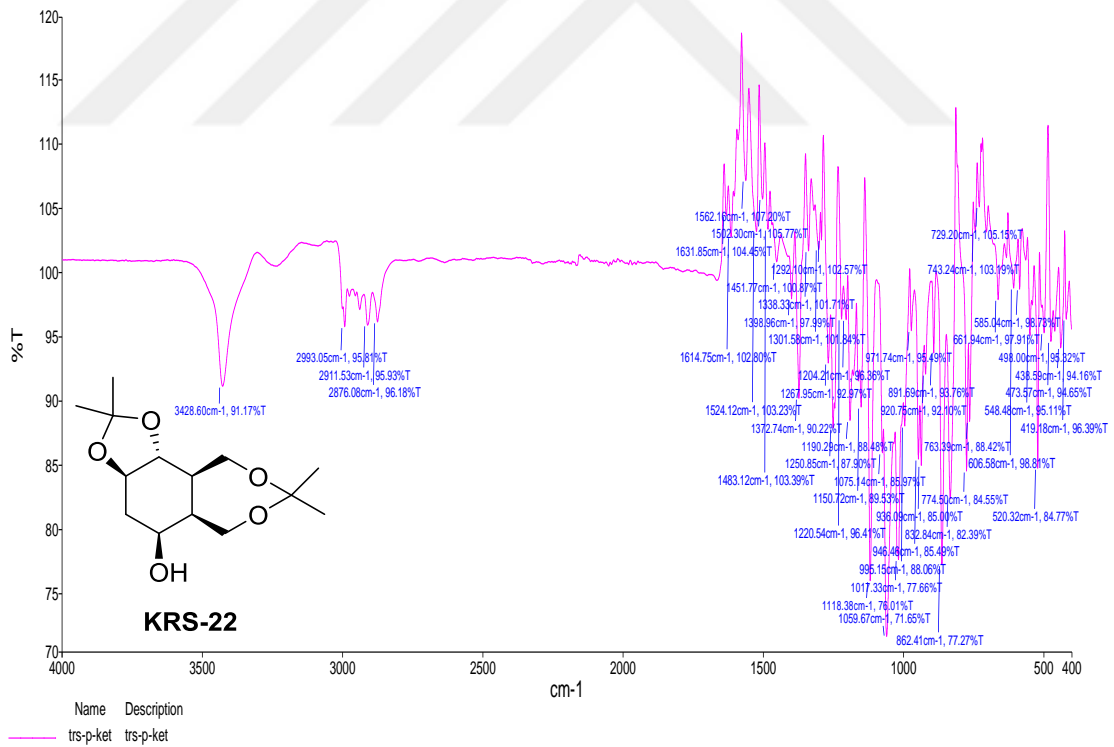
Şekil A.69. KRS-21 bileşiğinin IR spektrumu.



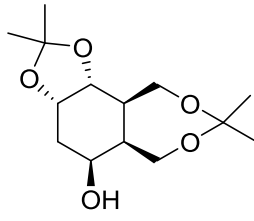
Şekil A.70. KRS-22 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



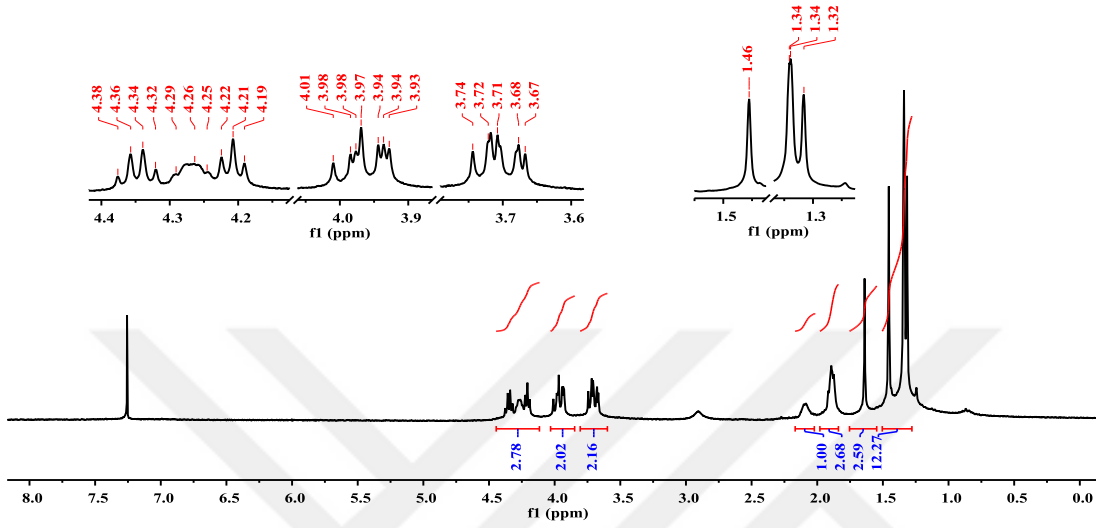
Şekil A.71. KRS-22 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



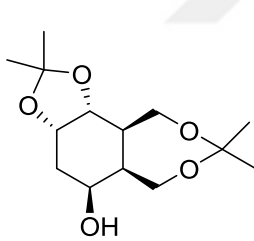
Şekil A.72. KRS-22 bileşiğinin IR spektrumu.



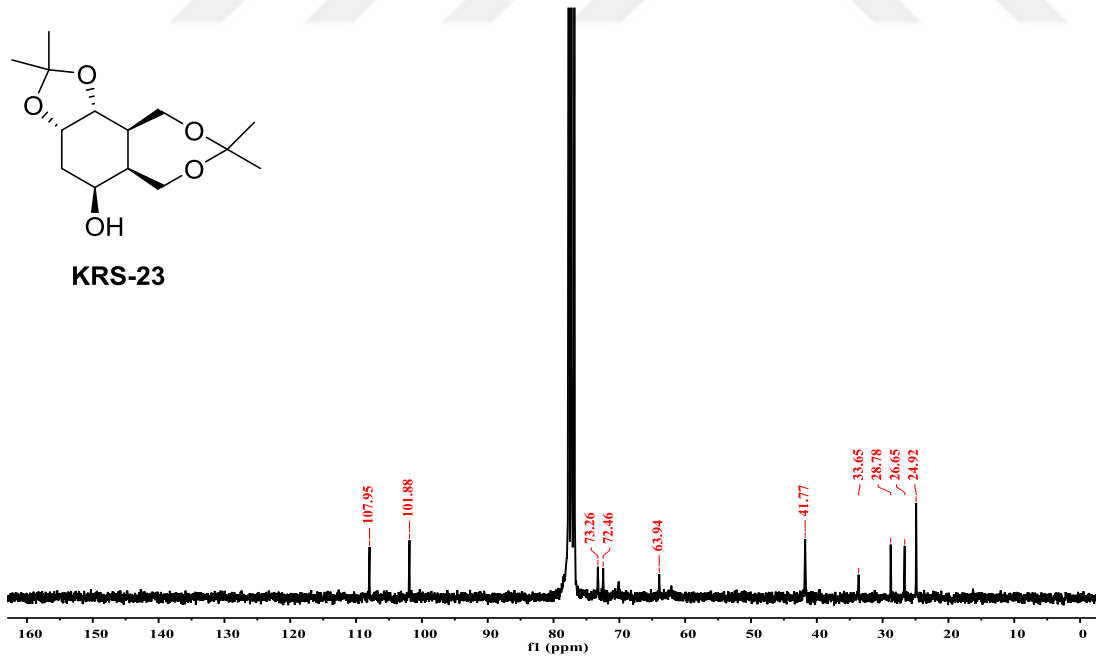
KRS-23



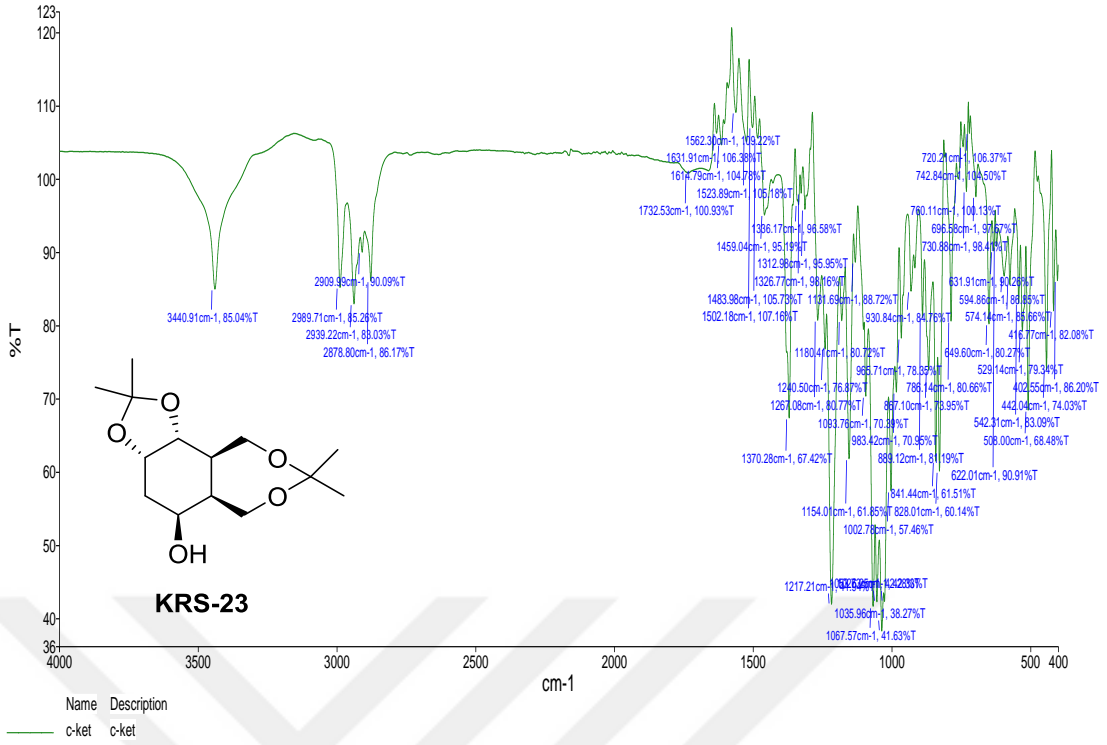
Şekil A.73. KRS-23 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



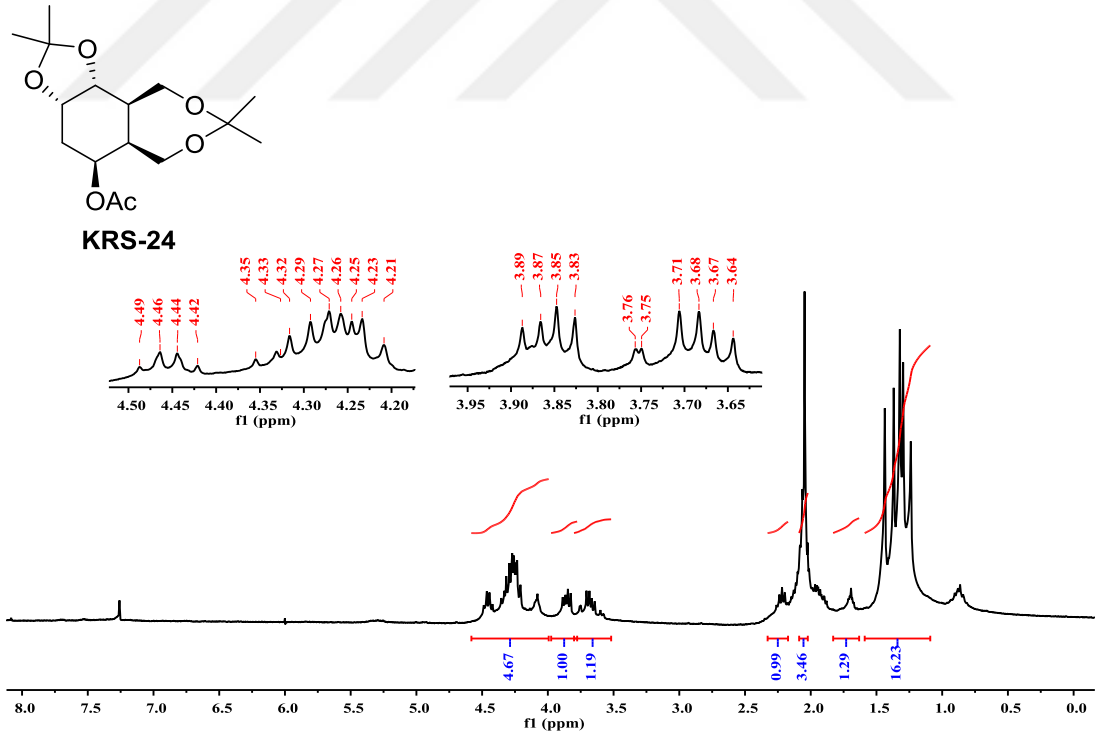
KRS-23



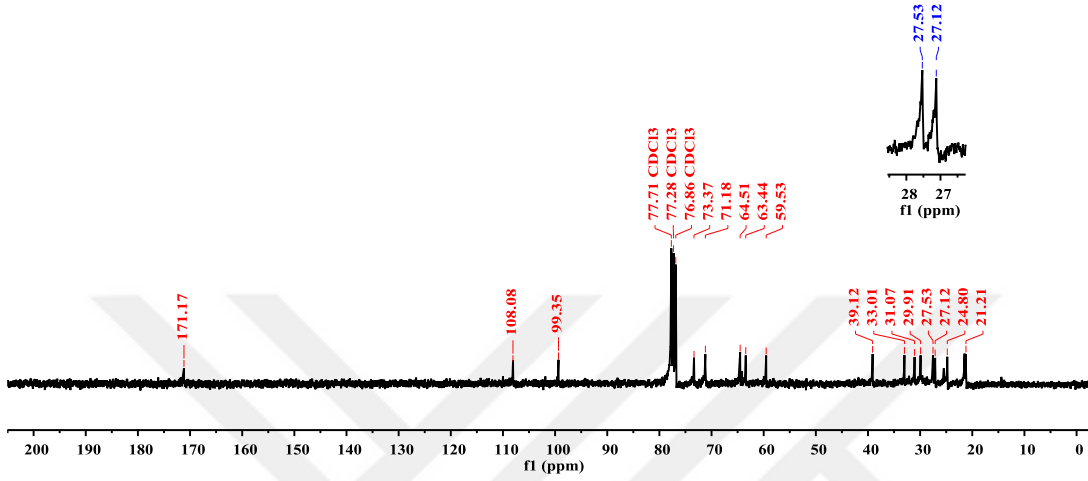
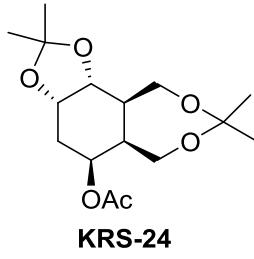
Şekil A.74. KRS-23 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



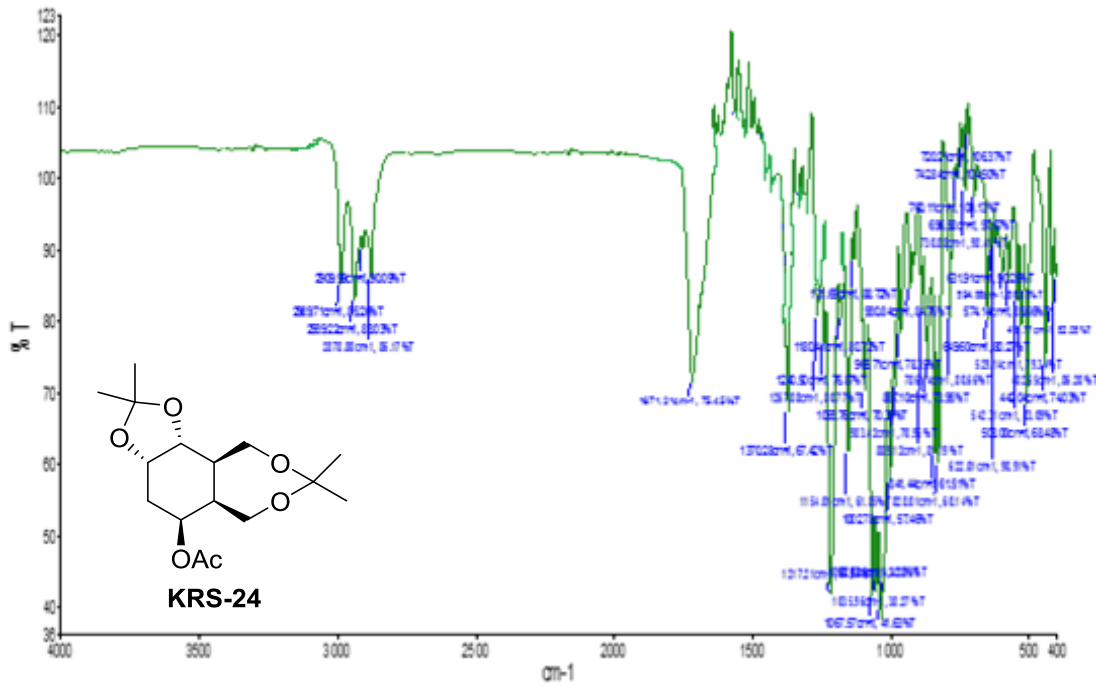
Şekil A.75. KRS-23 bileşiğinin IR spektrumu.



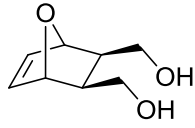
Şekil A.76. KRS-24 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



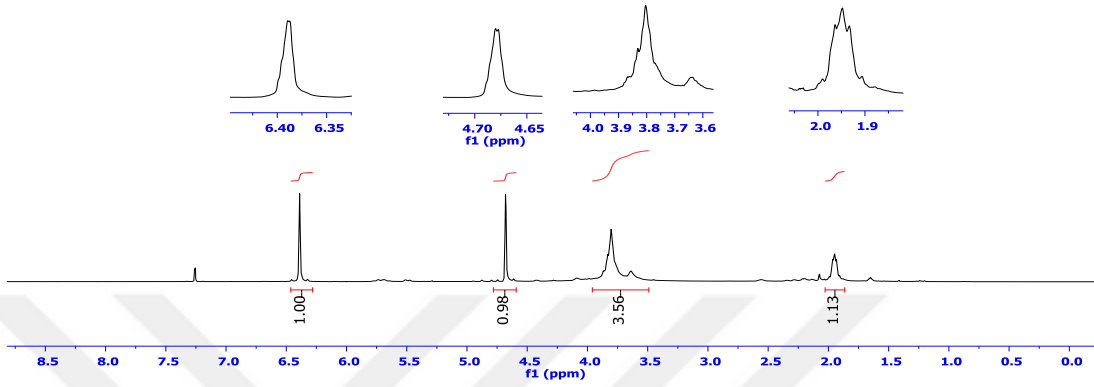
Şekil A.77. KRS-24 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



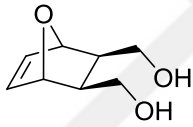
Şekil A.78. KRS-24 bileşiğinin IR spektrumu.



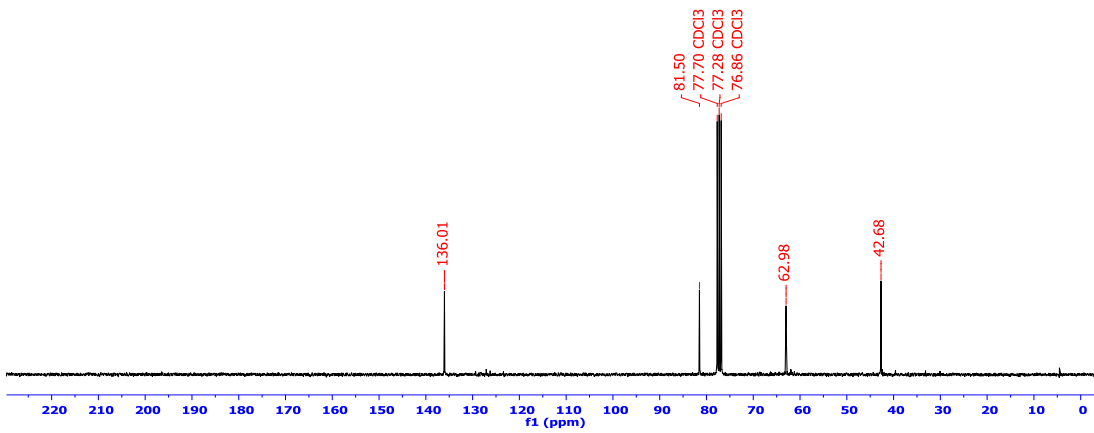
KRS-25



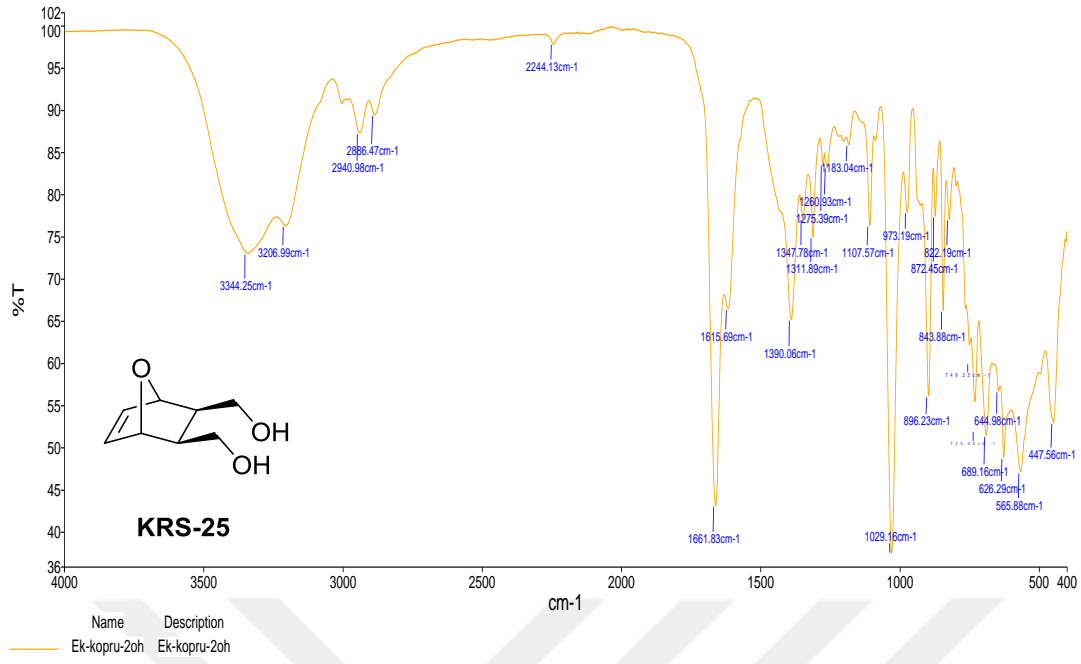
Şekil A.79. KRS-25 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



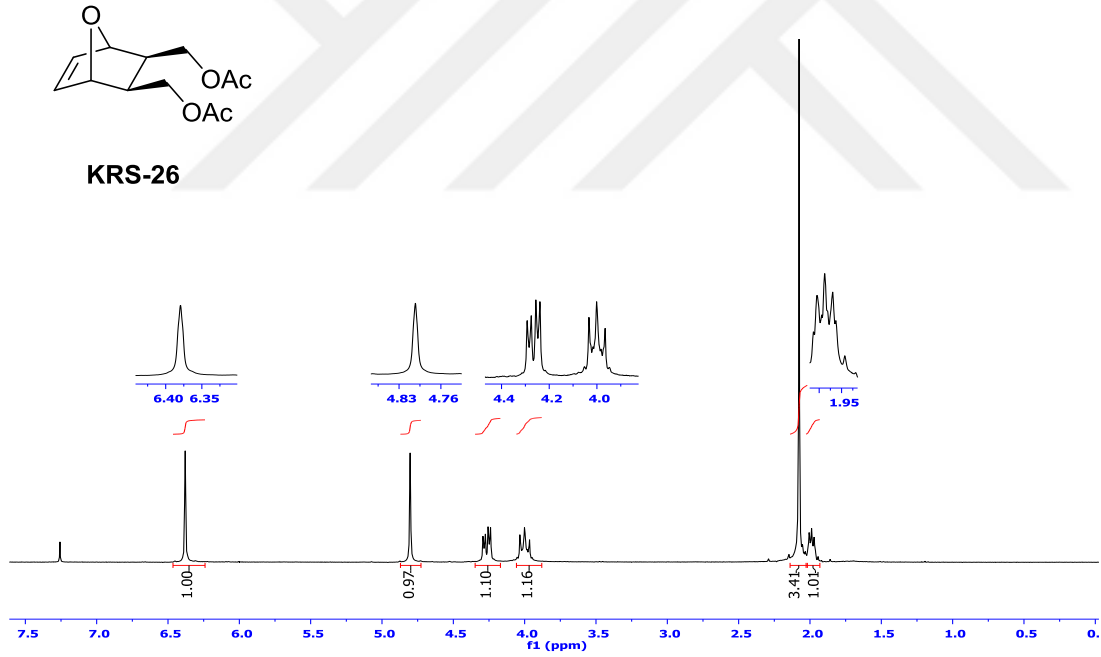
KRS-25



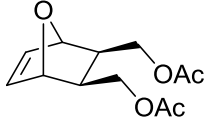
Şekil A.80. KRS-25 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



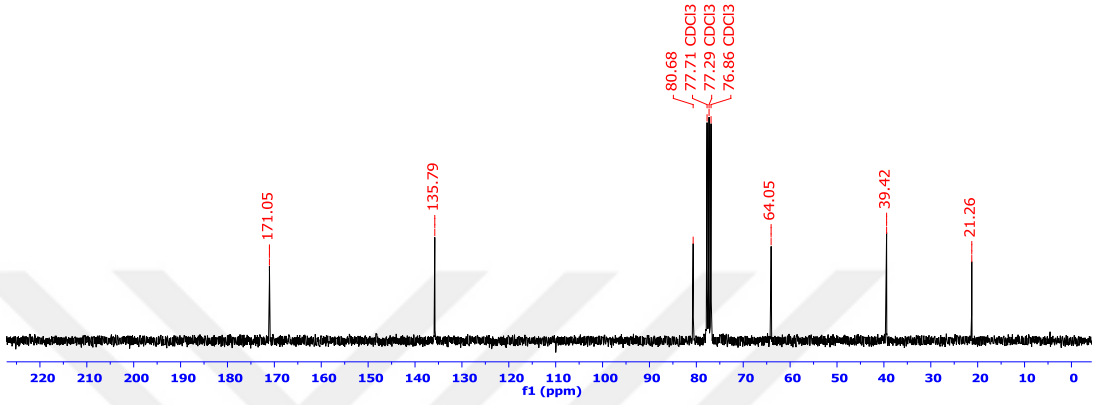
Şekil A.81. KRS-25 bileşiğinin IR spektrumu.



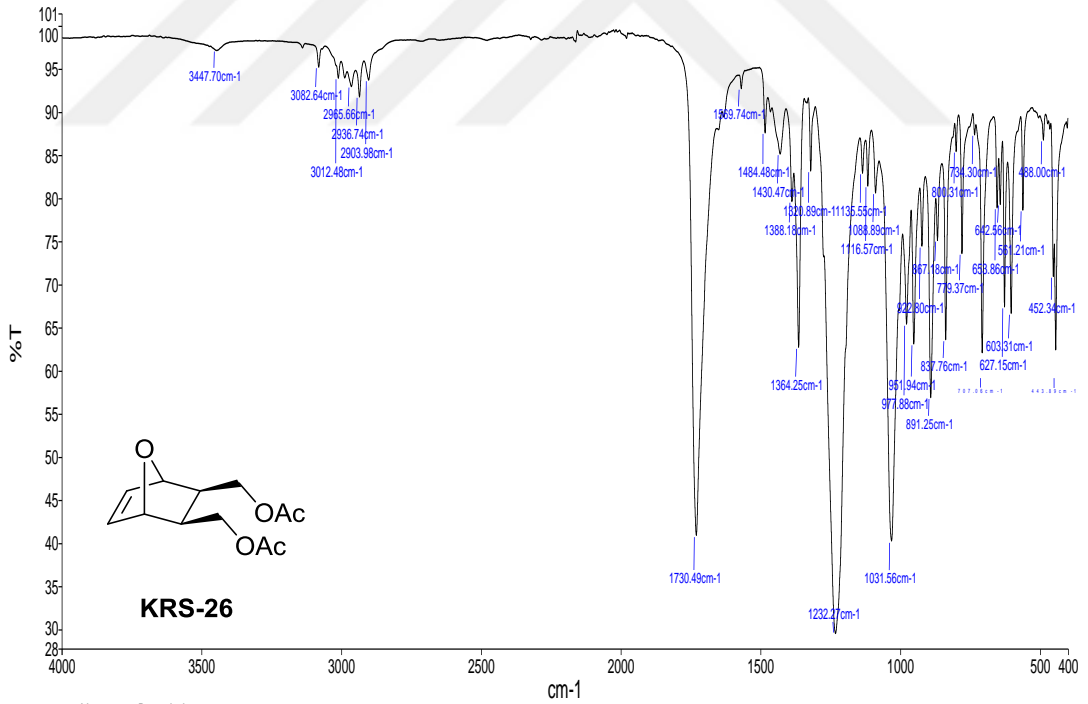
Şekil A.82. KRS-26 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



KRS-26

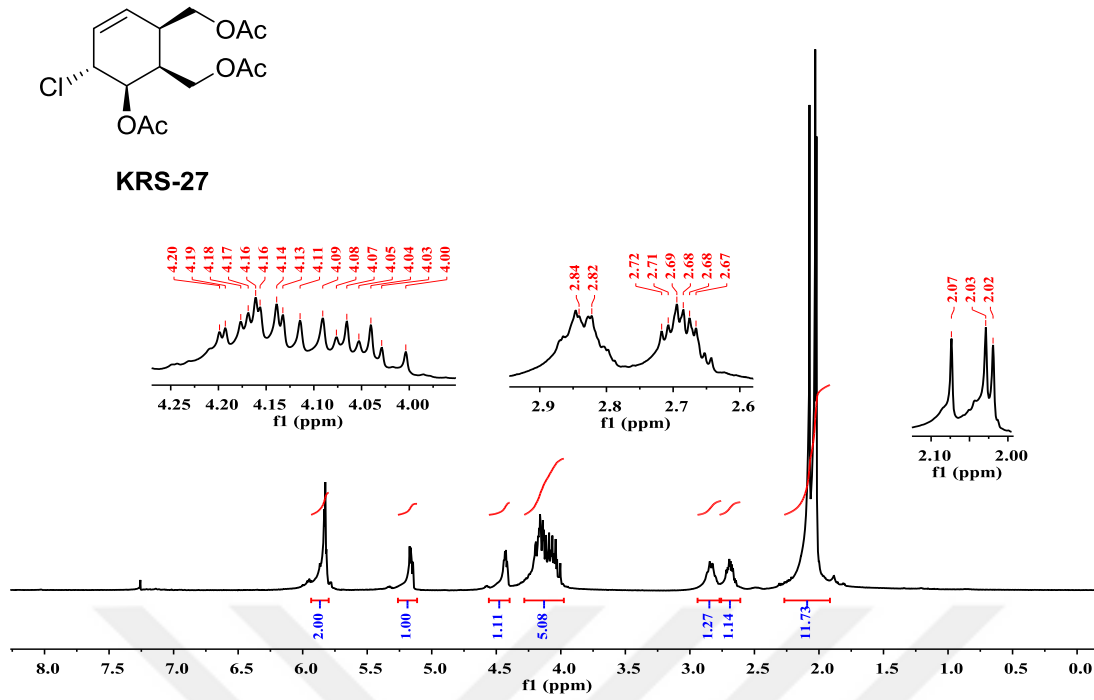


Şekil A.83. KRS-26 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).

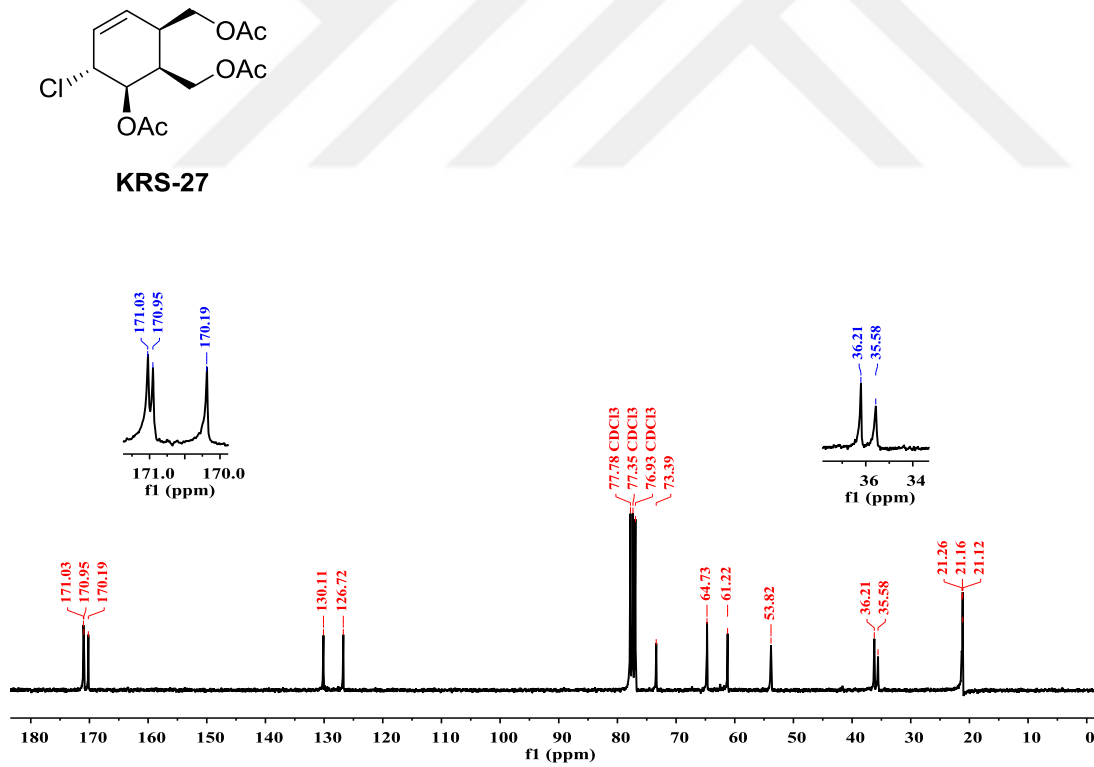


Name Description
 Ek-T-NDA Ek-T-NDA

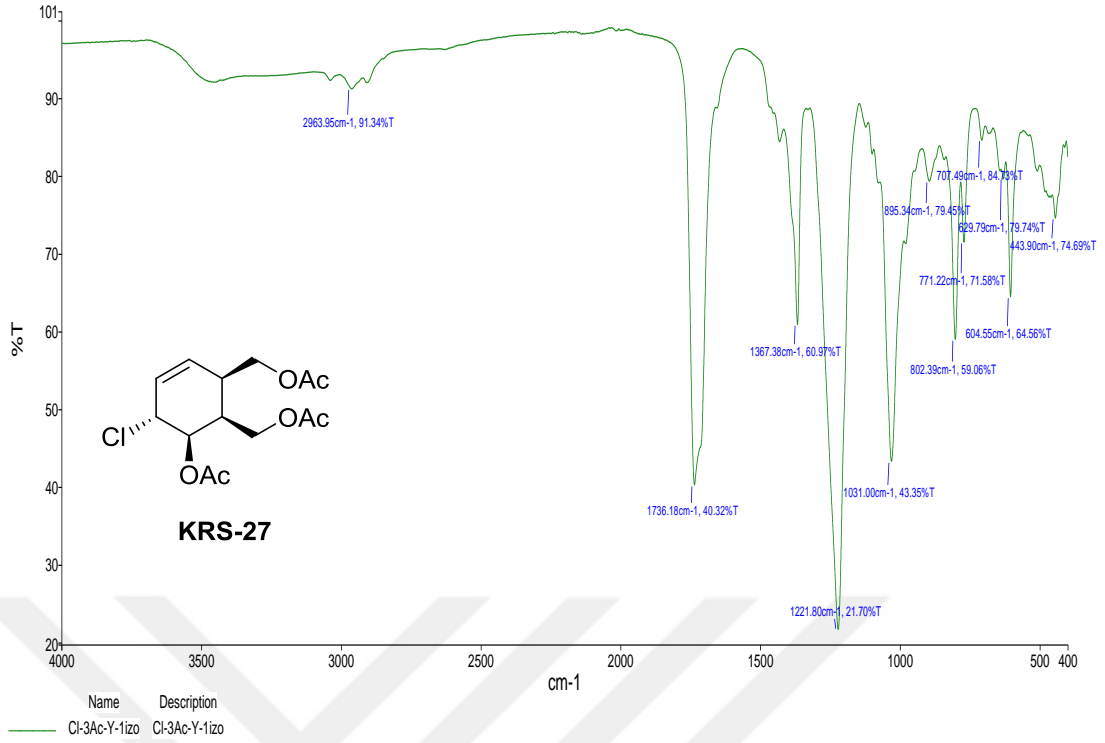
Şekil A.84. KRS-26 bileşiğinin IR spektrumu.



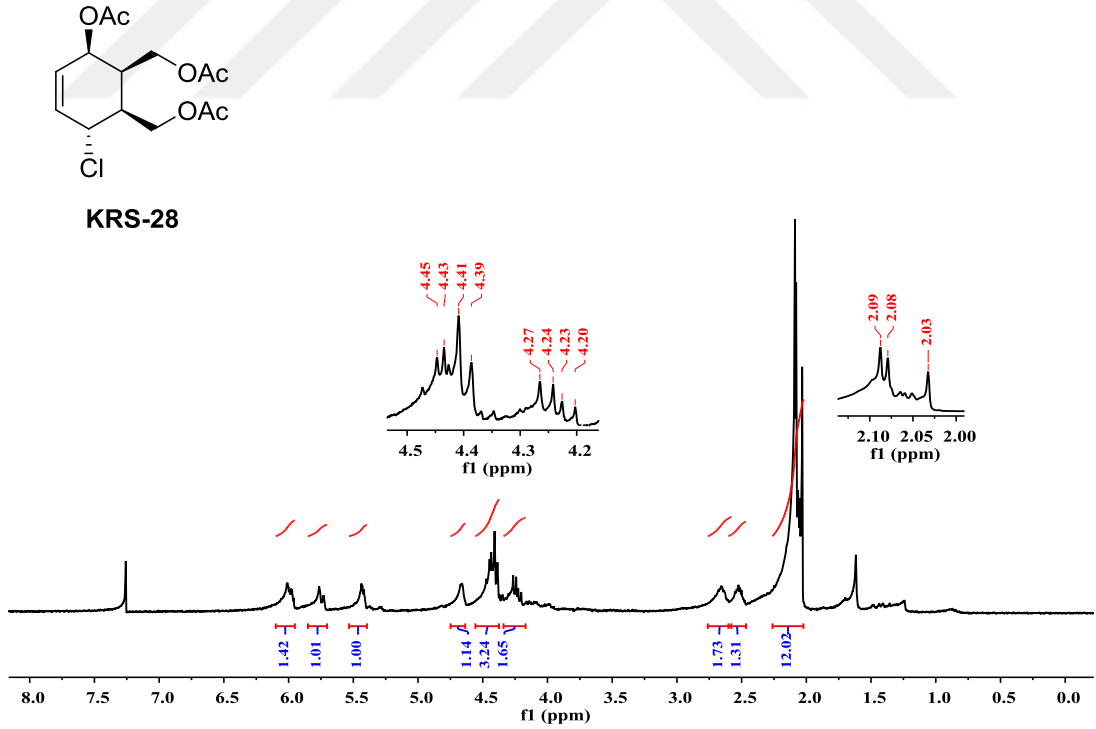
Şekil A.85. KRS-27 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



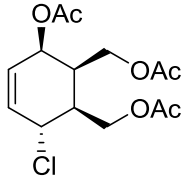
Şekil A.86. KRS-27 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



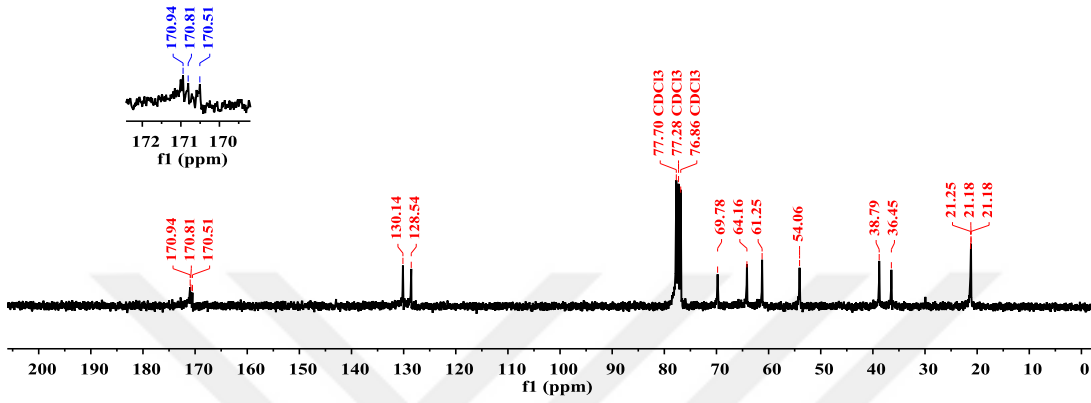
Şekil A.87. KRS-27 bileşiğinin IR spektrumu.



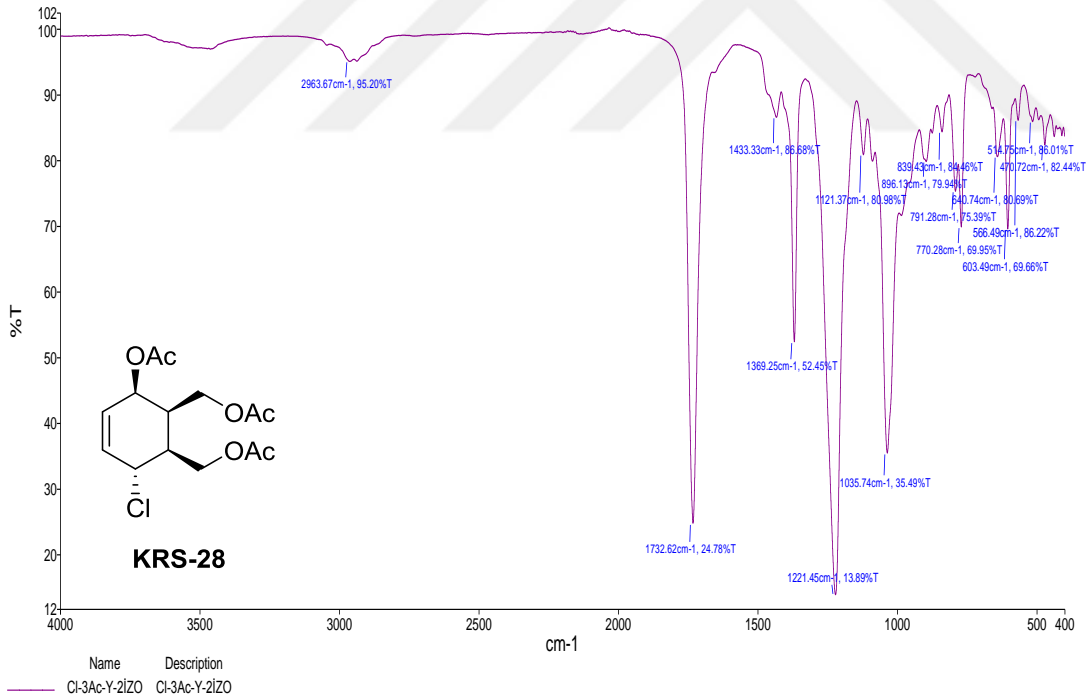
Şekil A.88. KRS-28 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



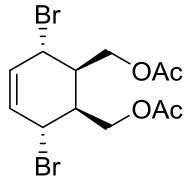
KRS-28



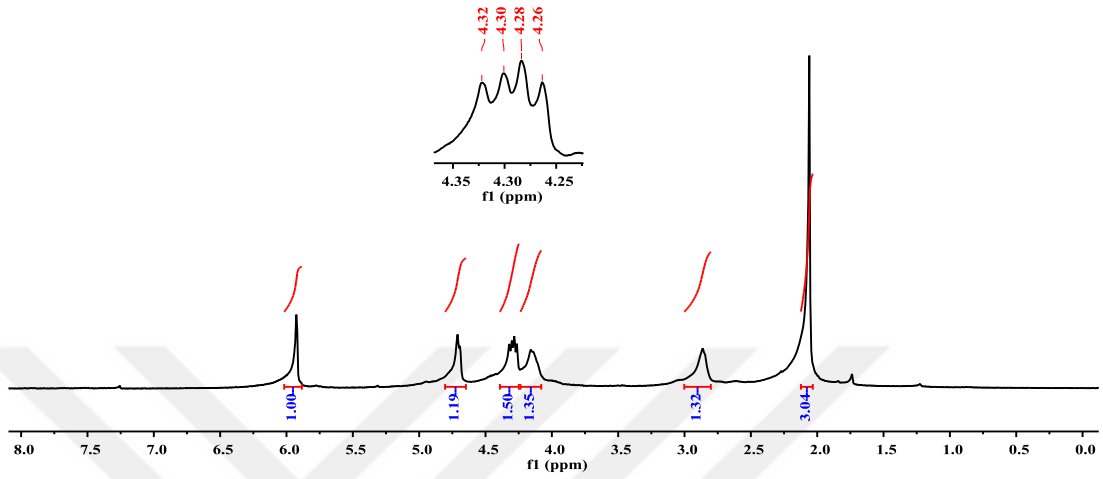
Şekil A.89. KRS-28 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



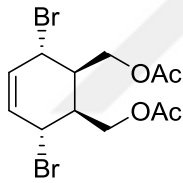
Şekil A.90. KRS-28 bileşiğinin IR spektrumu.



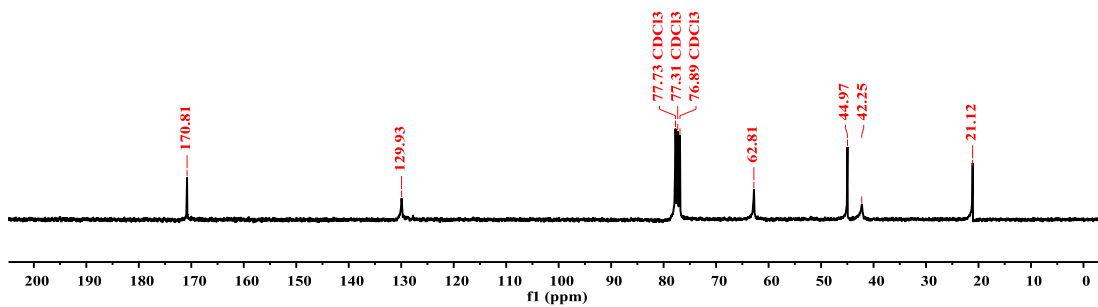
KRS-29



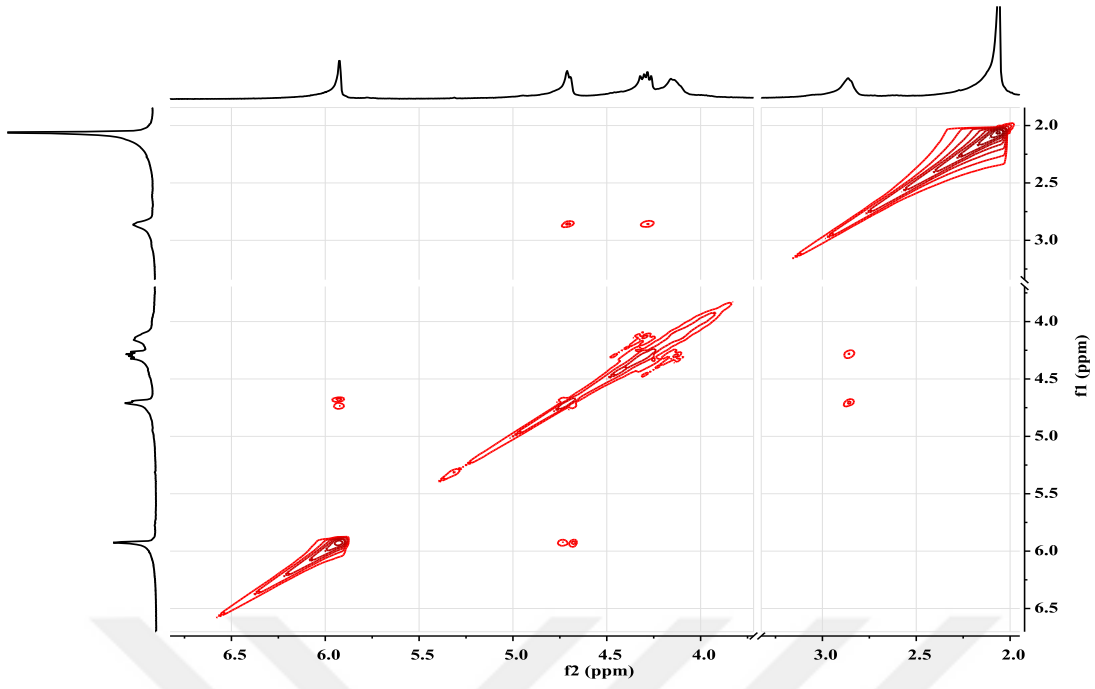
Şekil A.91. KRS-29 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



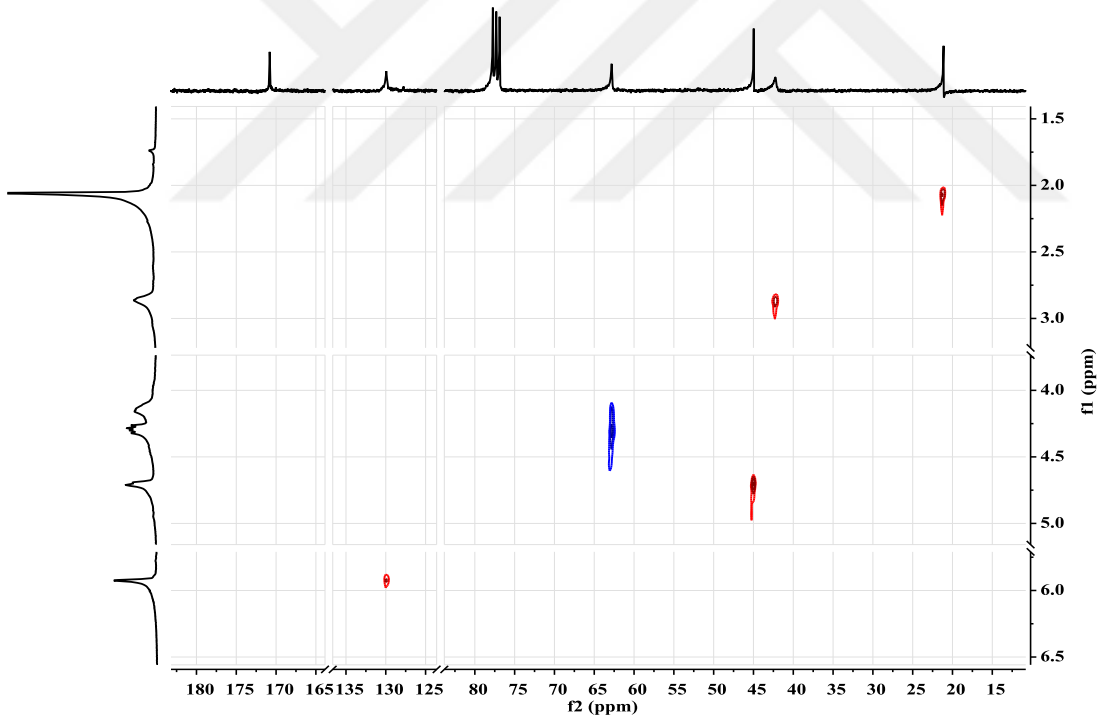
KRS-29



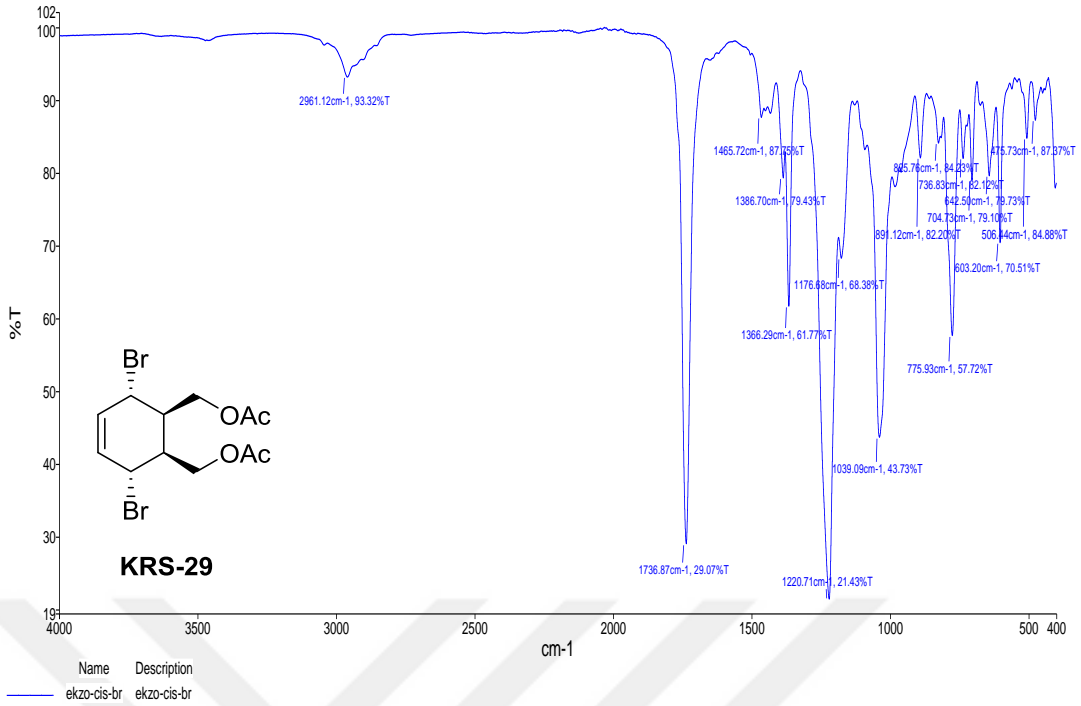
Şekil A.92. KRS-29 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



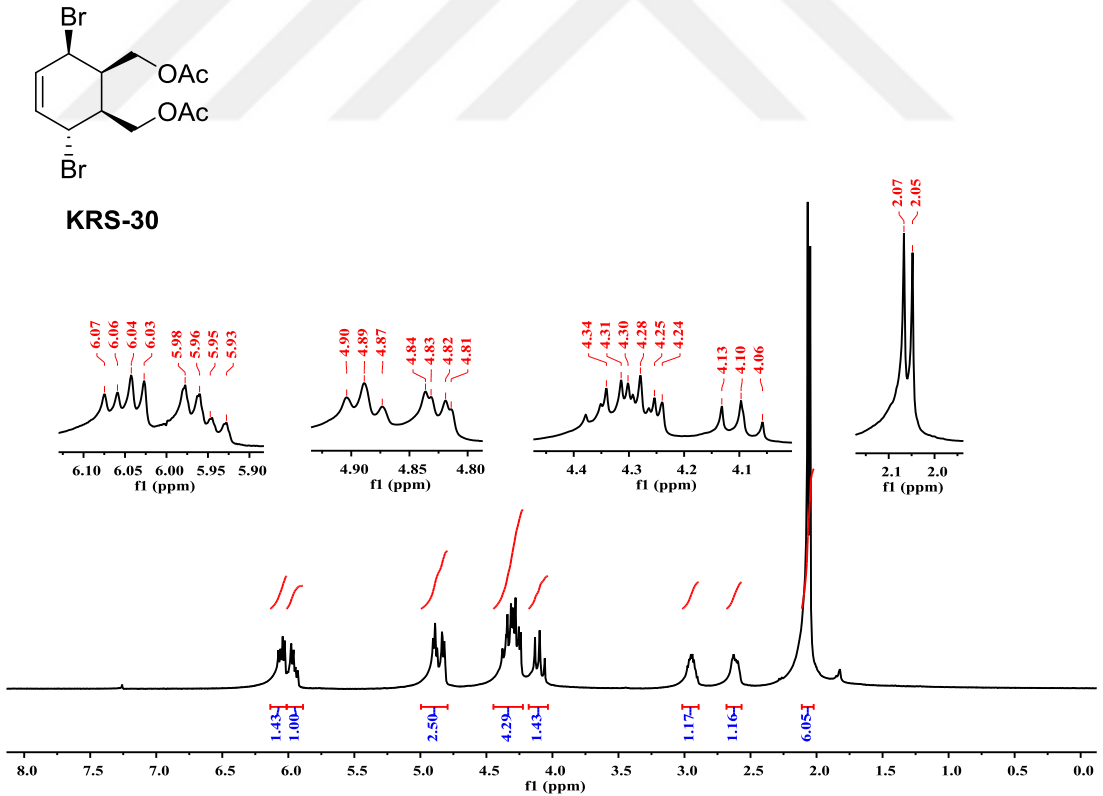
Şekil A.93. KRS-29 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃).



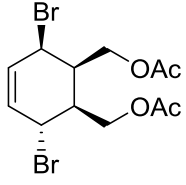
Şekil A.94. KRS-29 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃).



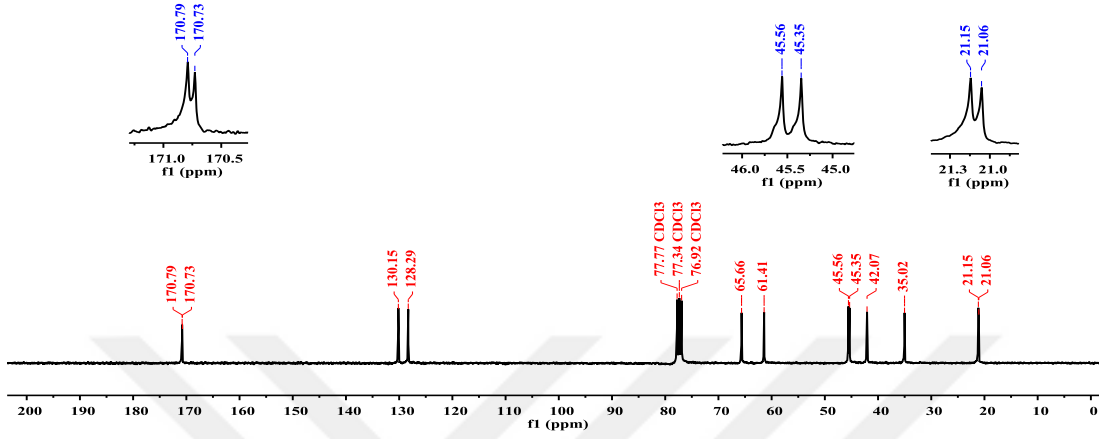
Şekil A.95. KRS-29 bileşiğinin IR spektrumu.



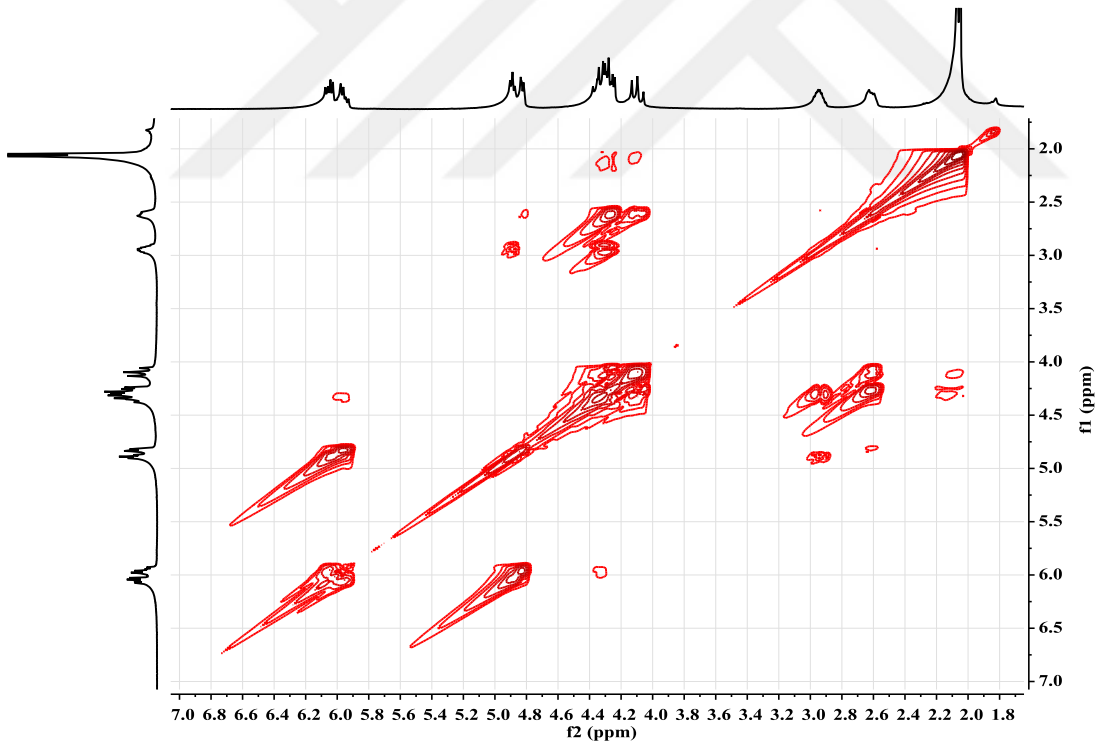
Şekil A.96. KRS-30 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



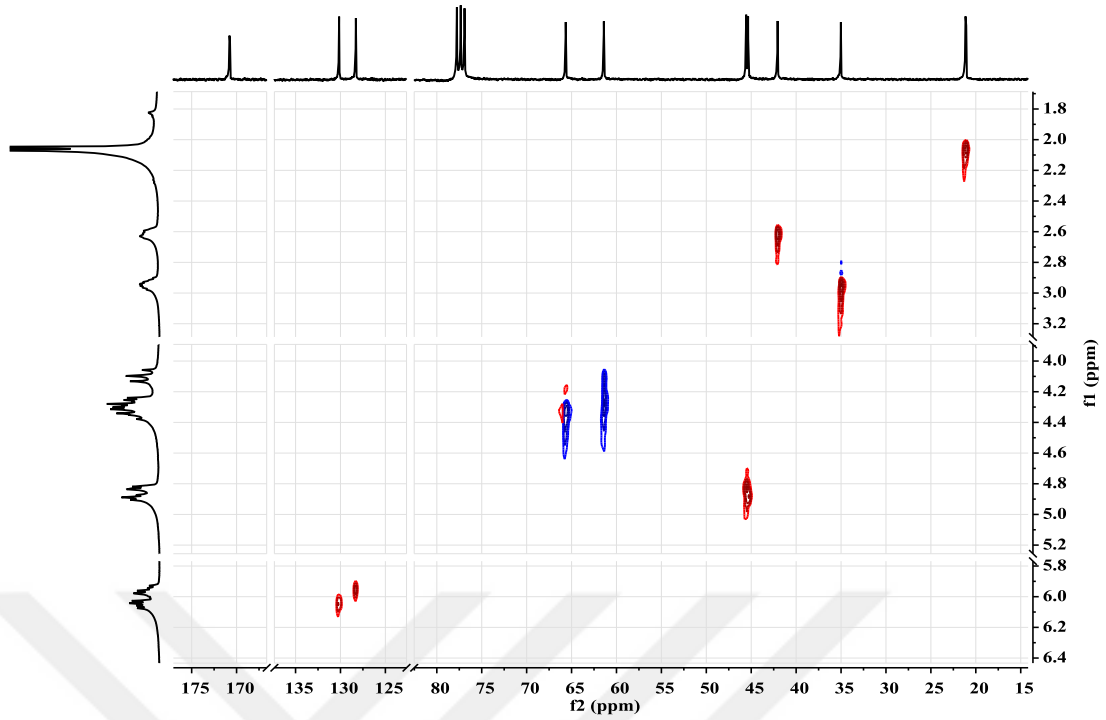
KRS-30



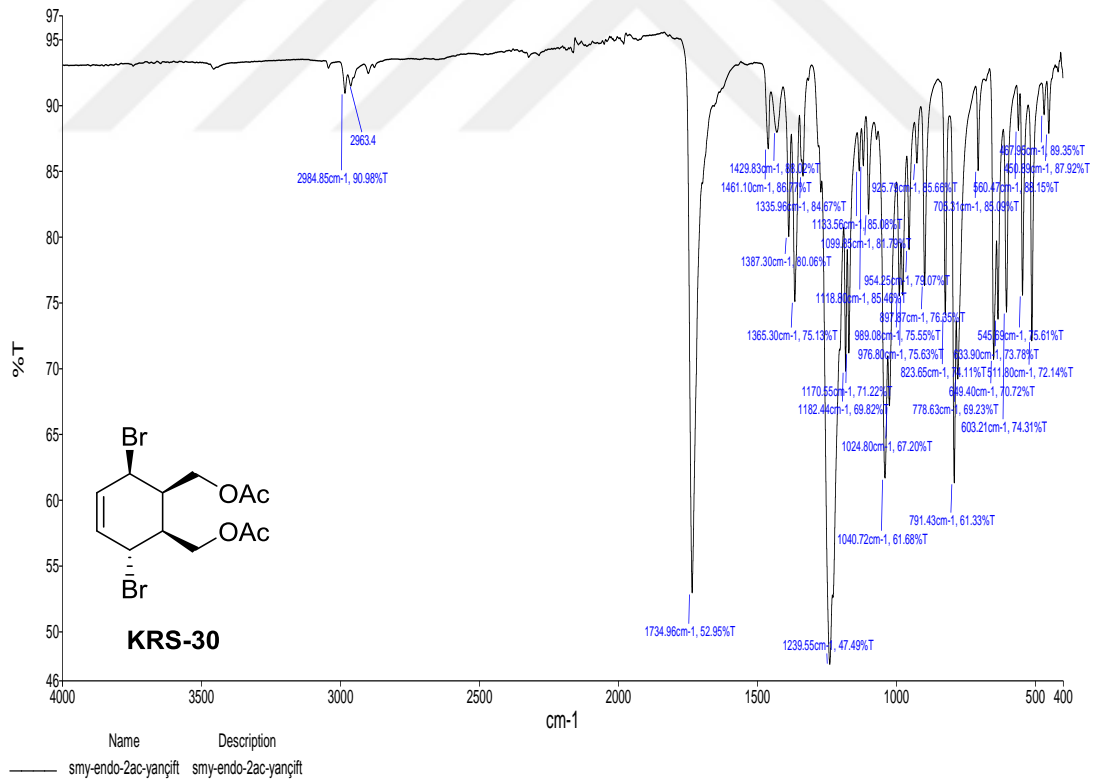
Şekil A.97. KRS-30 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



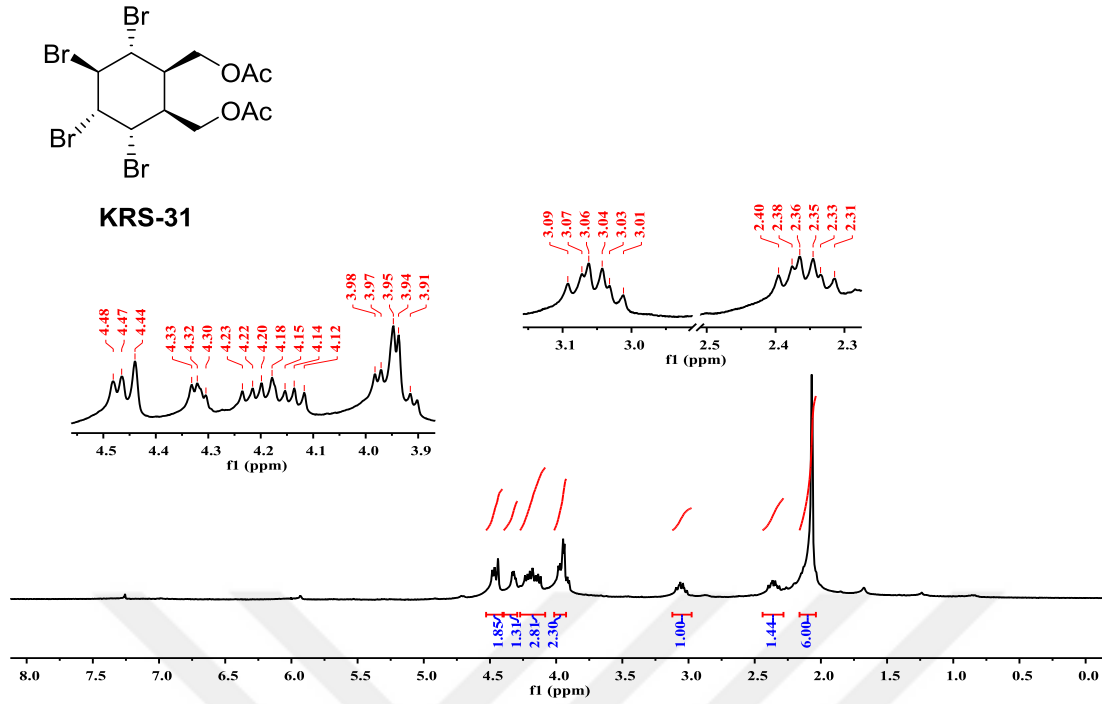
Şekil A.98. KRS-30 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl_3).



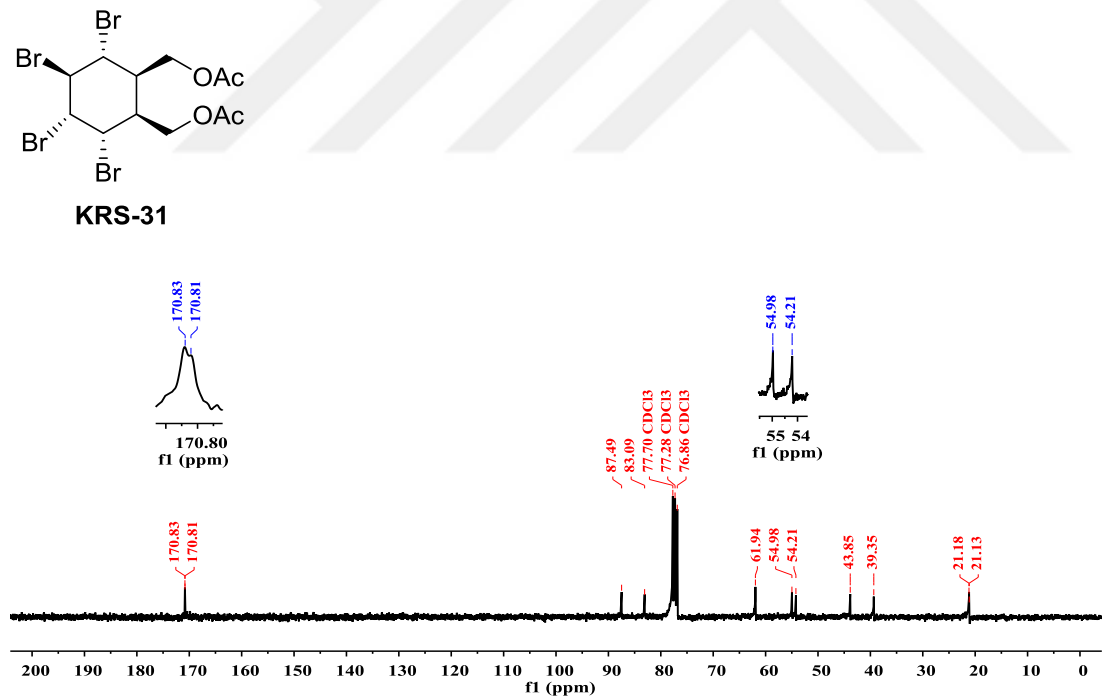
Şekil A.99. KRS-30 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃).



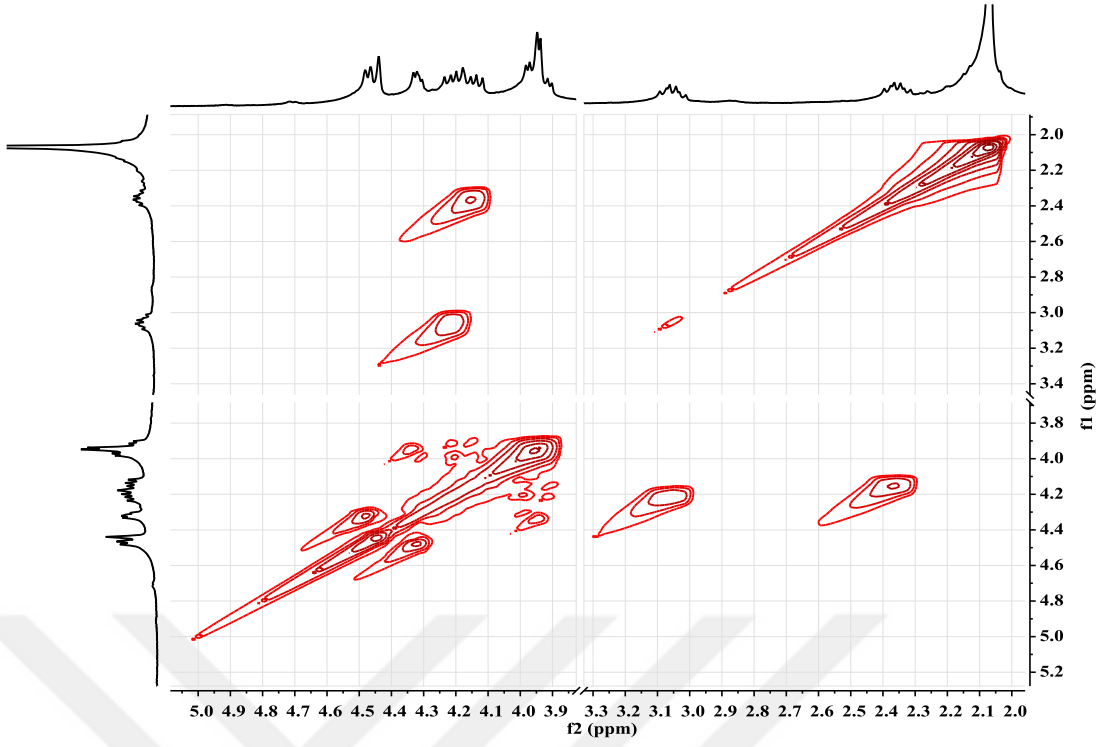
Şekil A.100. KRS-30 bileşiğinin IR spektrumu.



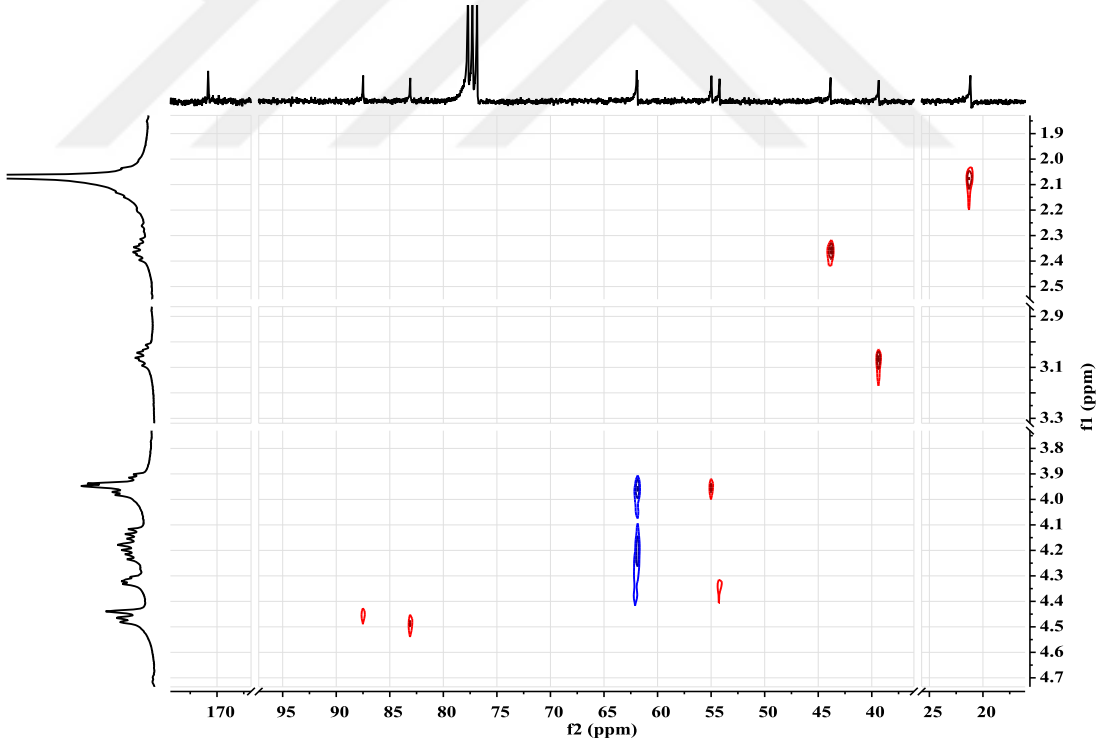
Şekil A.101. KRS-31 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



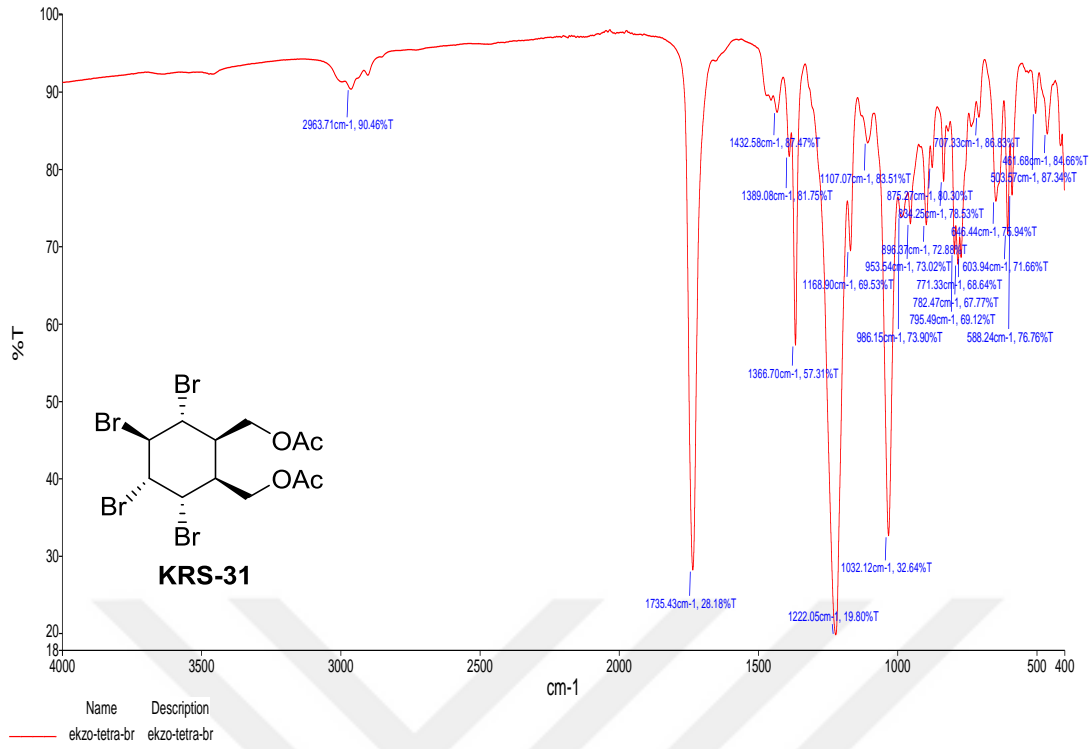
Şekil A.102. KRS-31 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



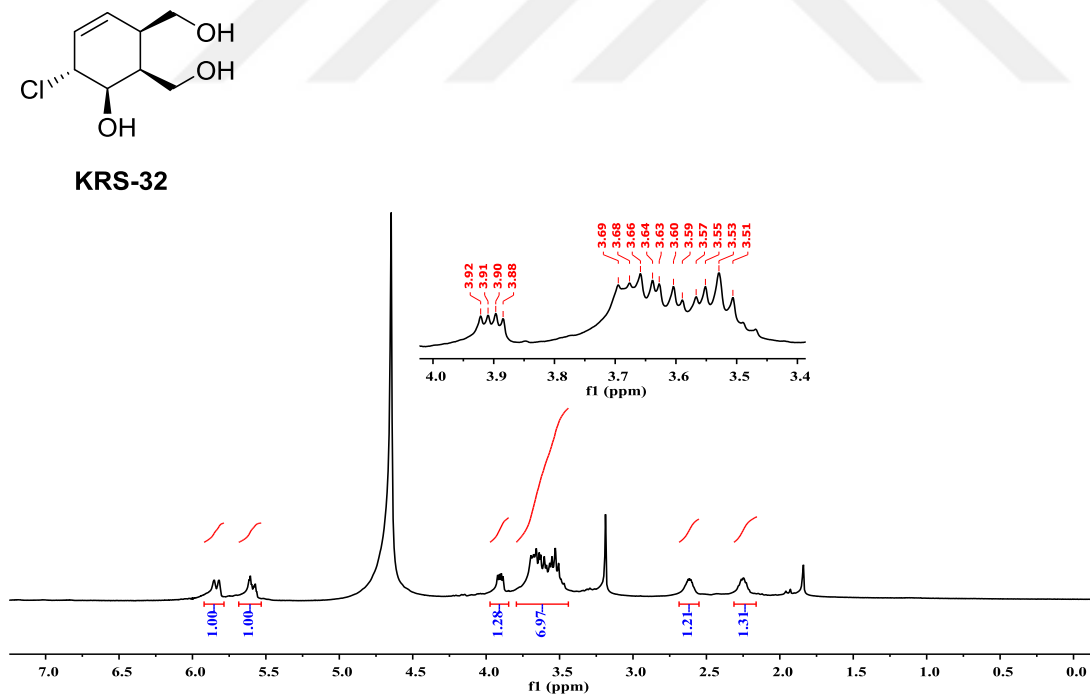
Şekil A.103. KRS-31 bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl_3).



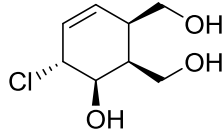
Şekil A.104. KRS-31 bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl_3).



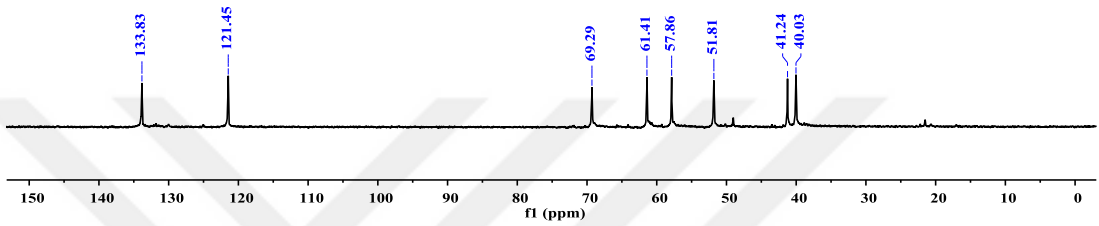
Şekil A.105. KRS-31 bileşiğinin IR spektrumu.



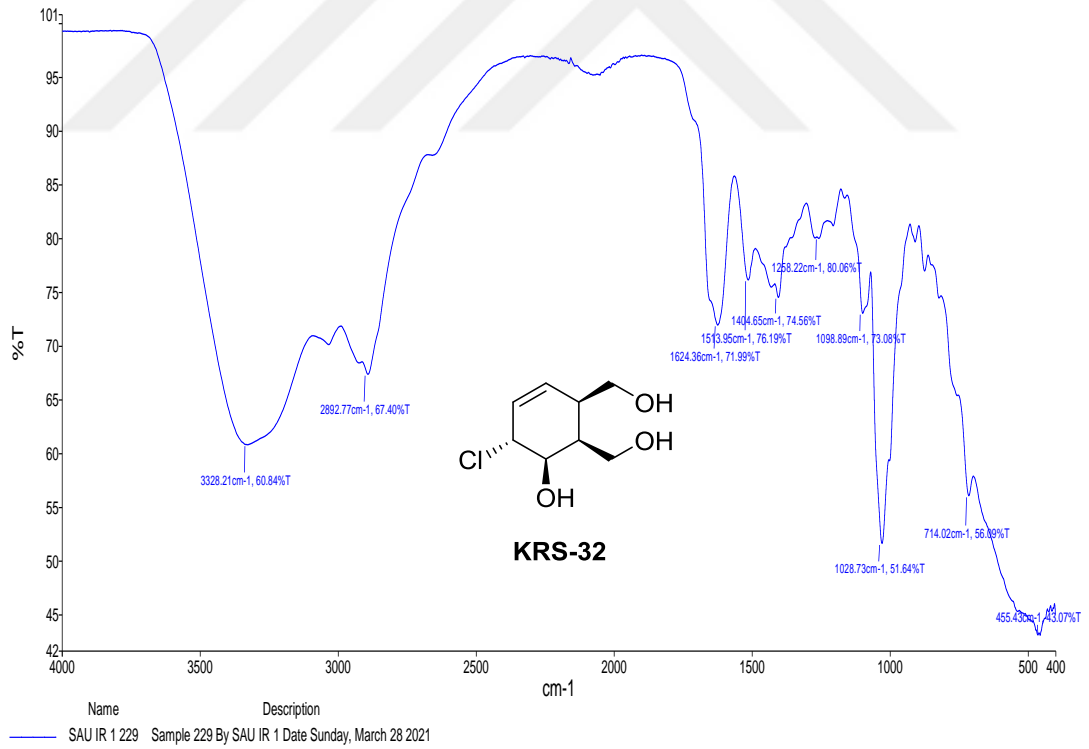
Şekil A.106. KRS-32 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, D₂O).



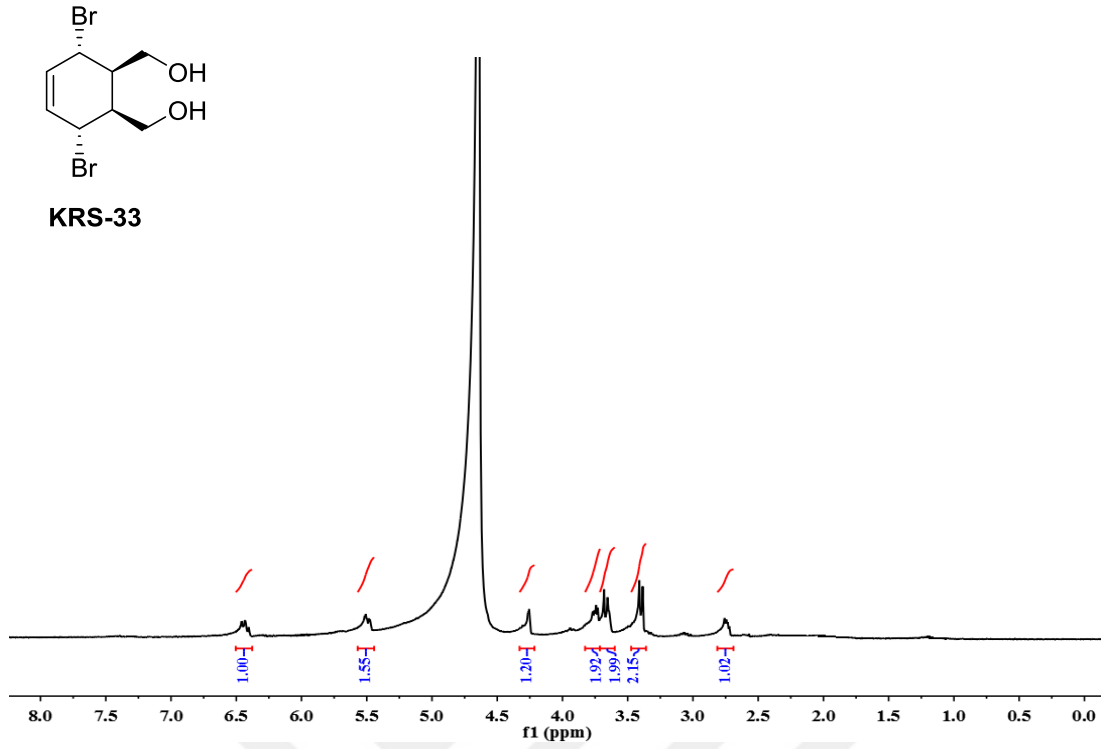
KRS-32



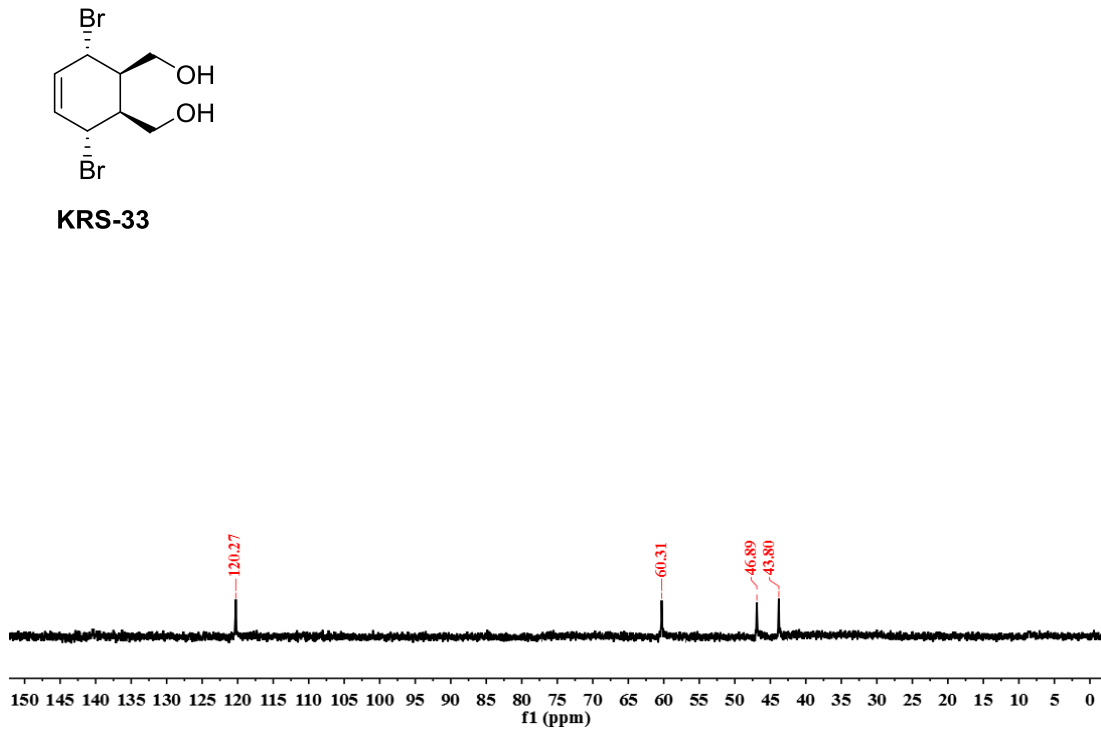
Şekil A.107. KRS-32 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



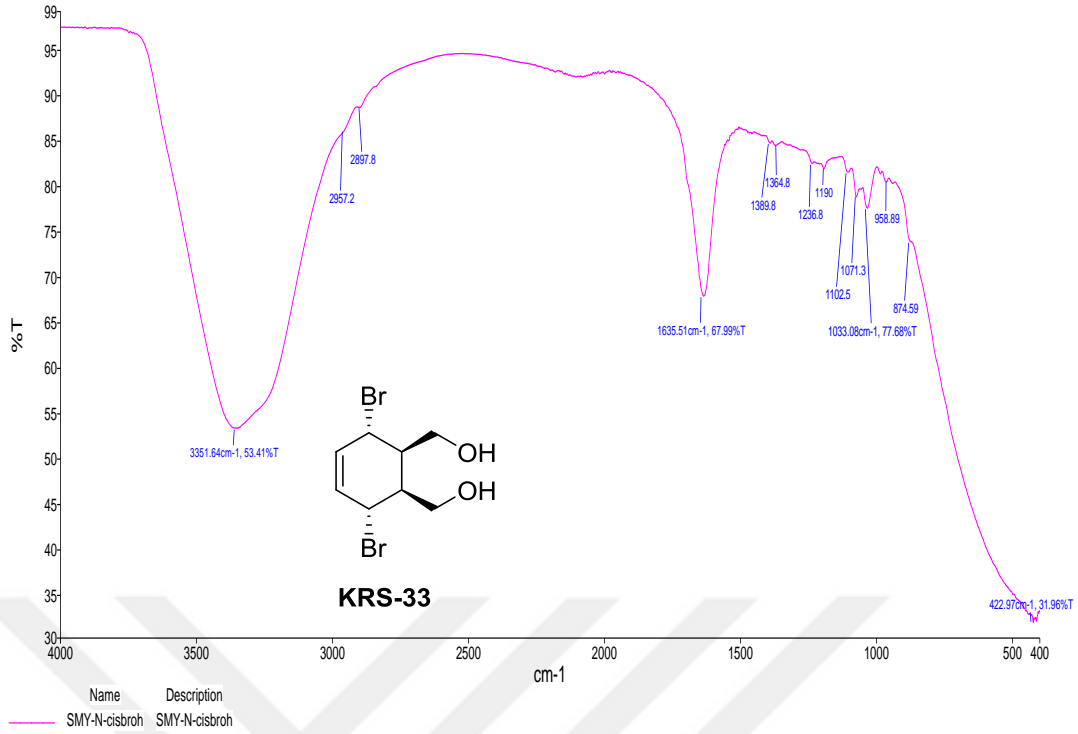
Şekil A.108. KRS-32 bileşiğinin IR spektrumu.



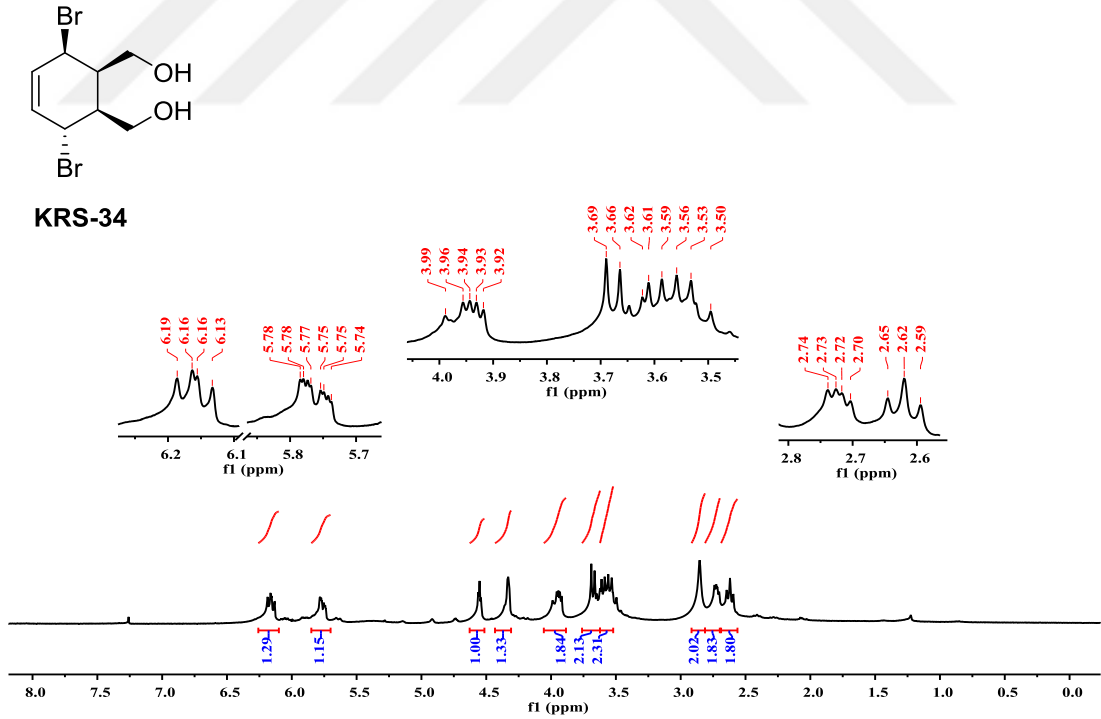
Şekil A.109. KRS-33 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O).



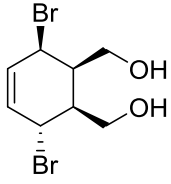
Şekil A.110. KRS-33 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



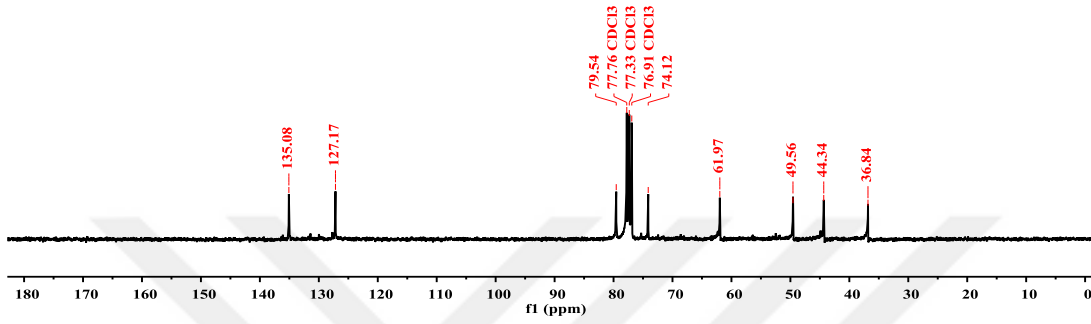
Şekil A.111. KRS-33 bileşiminin IR spektrumu.



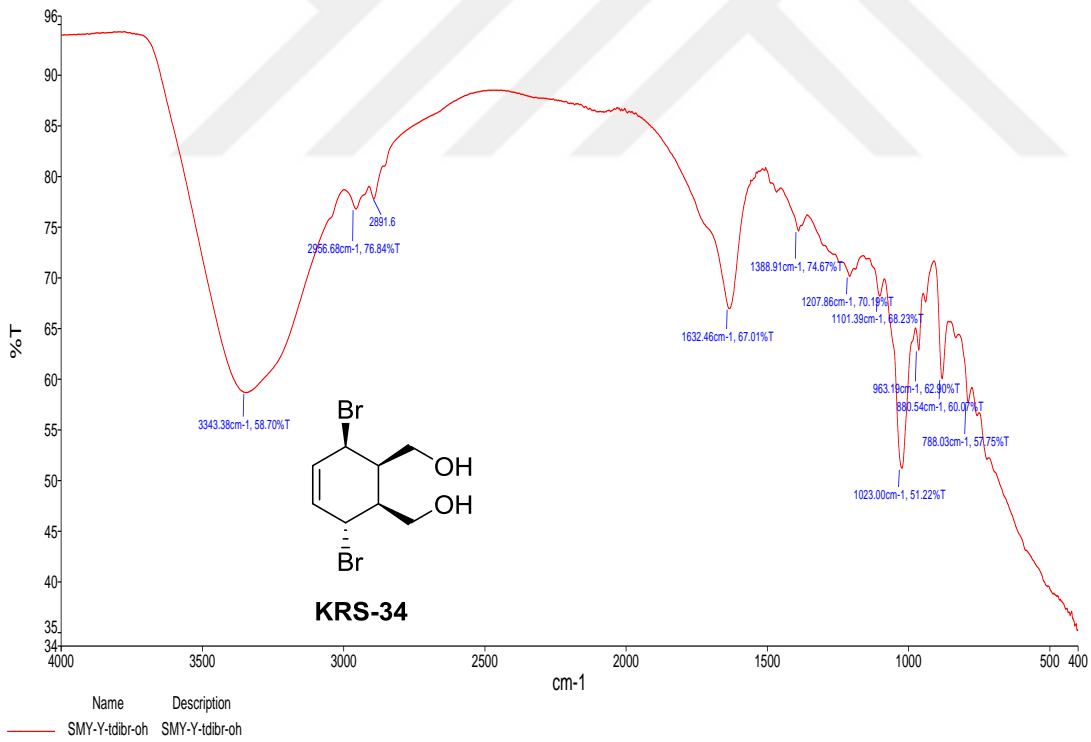
Şekil A.112. KRS-34 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



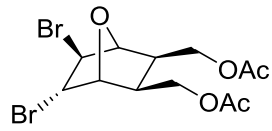
KRS-34



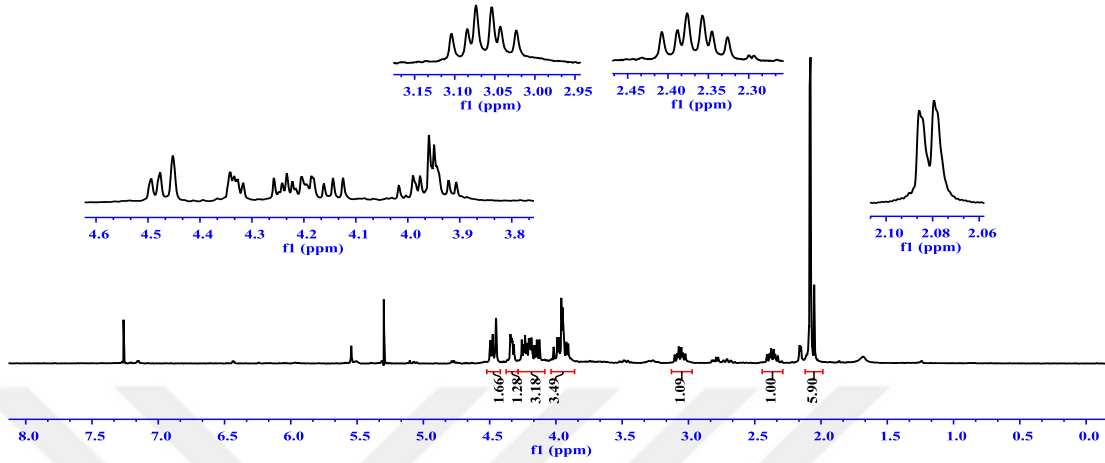
Şekil A.113. KRS-34 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



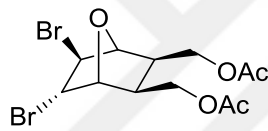
Şekil A.114. KRS-34 bileşiminin IR spektrumu.



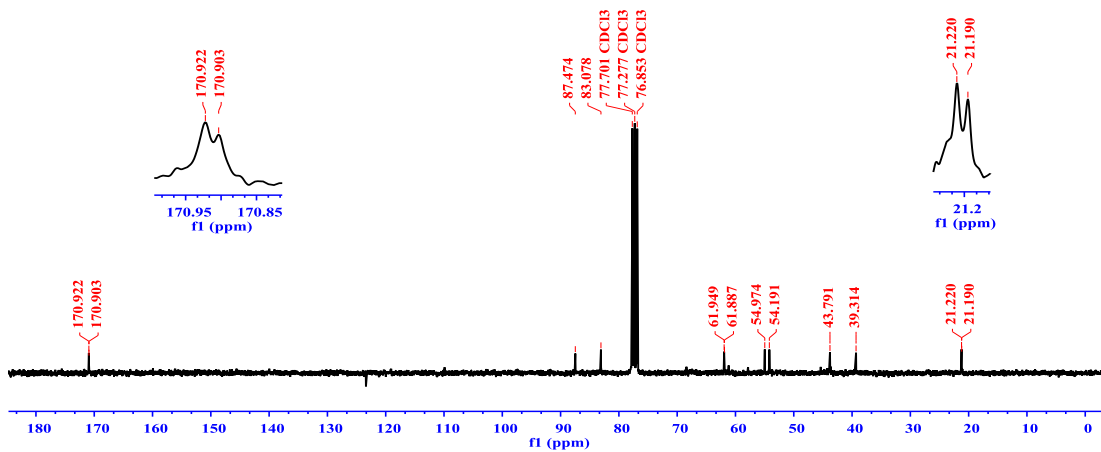
KRS-35



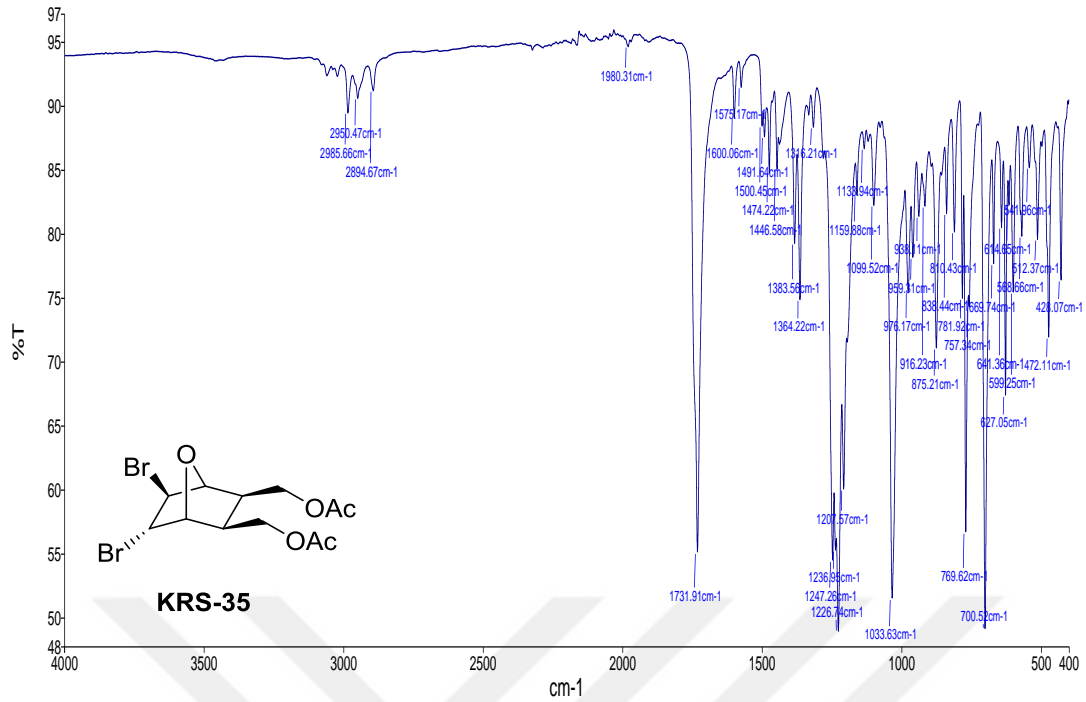
Şekil A.115. KRS-35 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



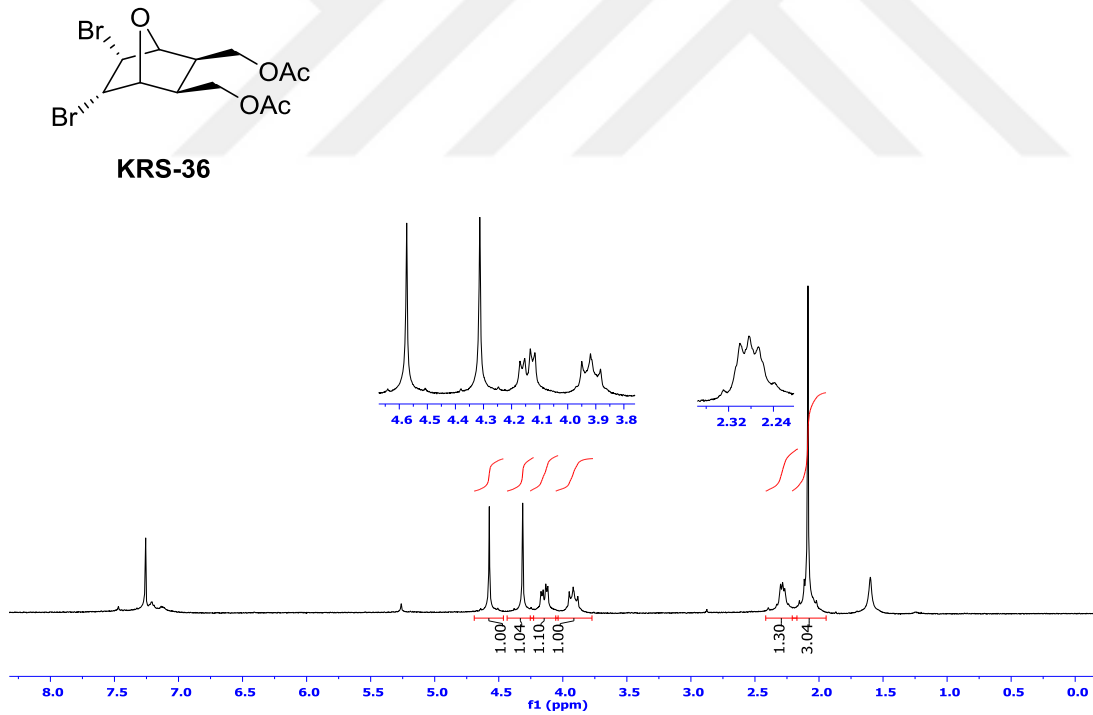
KRS-35



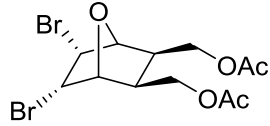
Şekil A.116. KRS-35 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



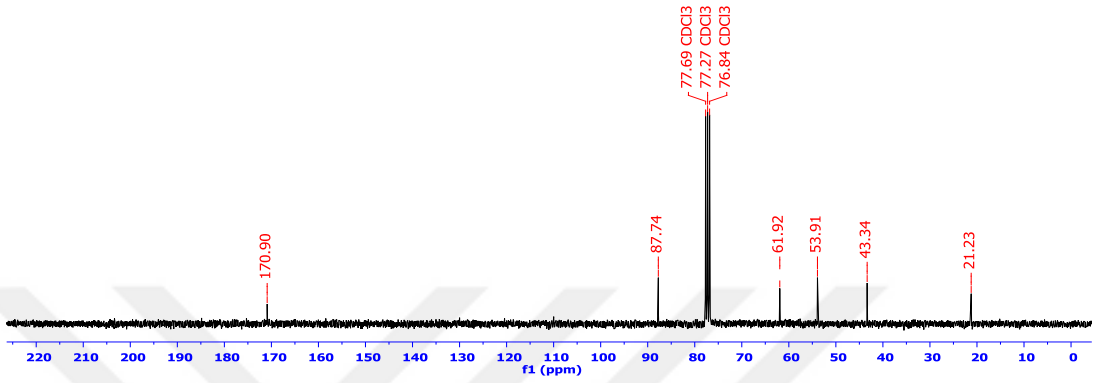
Şekil A.117. KRS-35 bileşiğinin IR spektrumu.



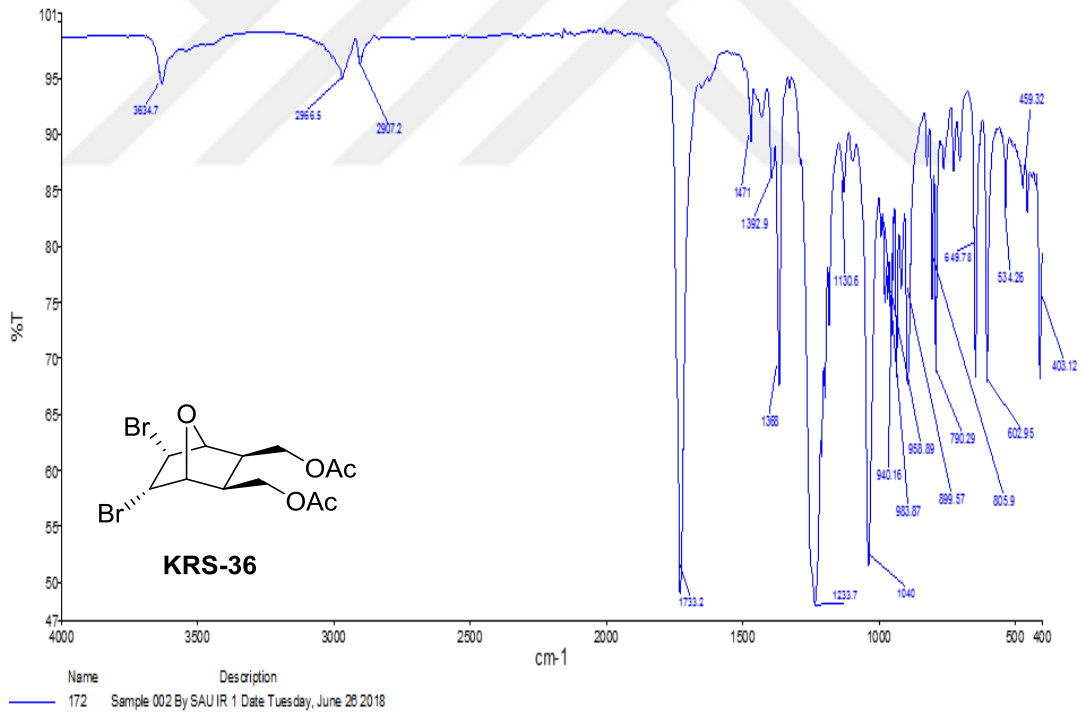
Şekil A.118. KRS-36 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



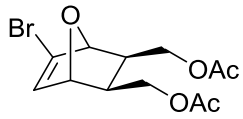
KRS-36



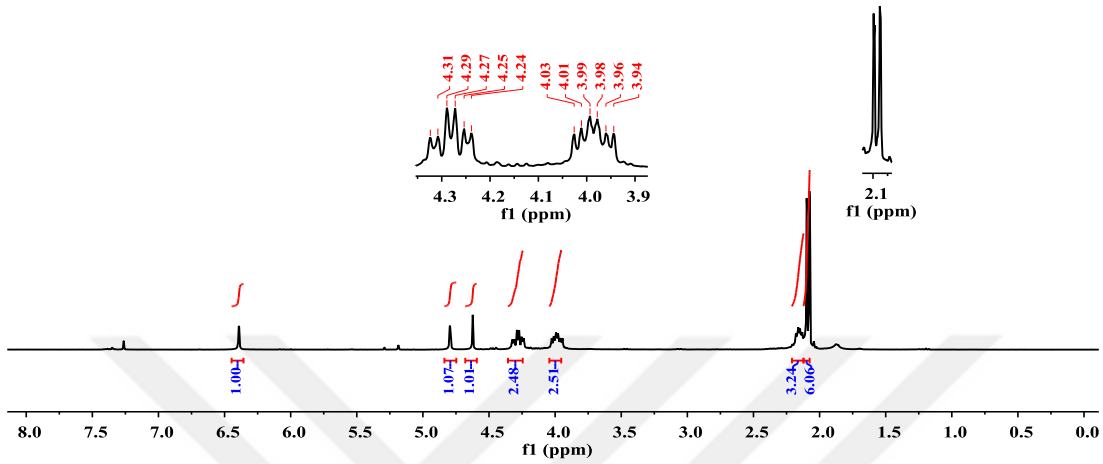
Şekil A.119. KRS-36 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



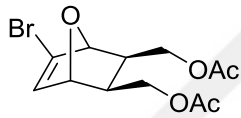
Şekil A.120. KRS-36 bileşiğinin IR spektrumu.



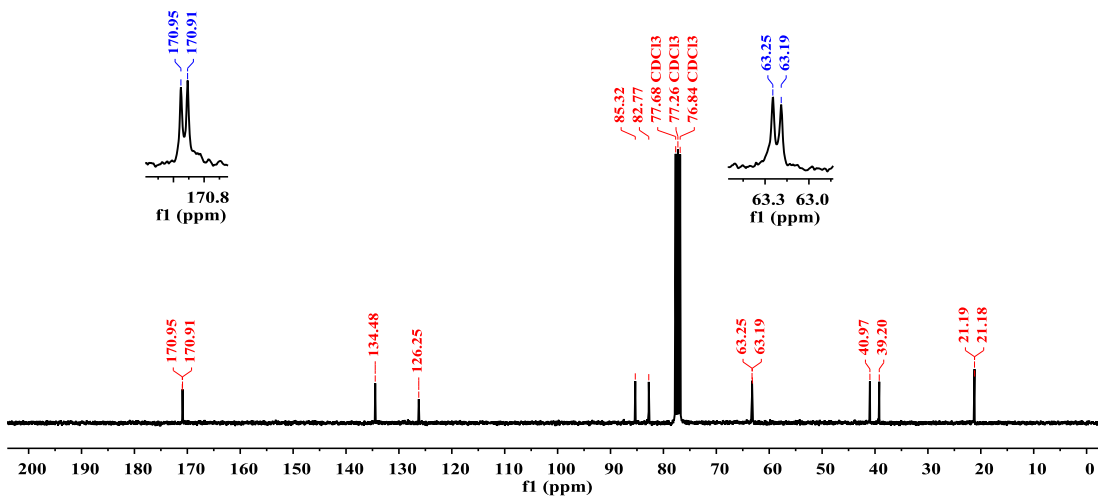
KRS-37



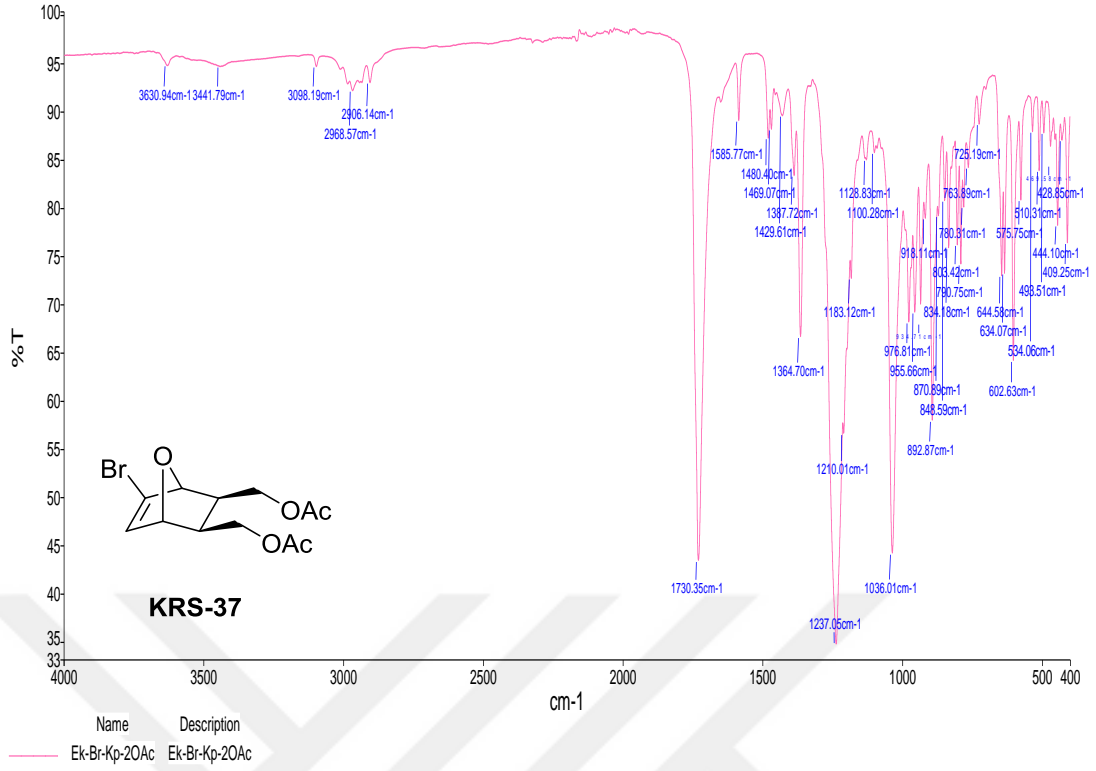
Şekil A.121. KRS-37 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



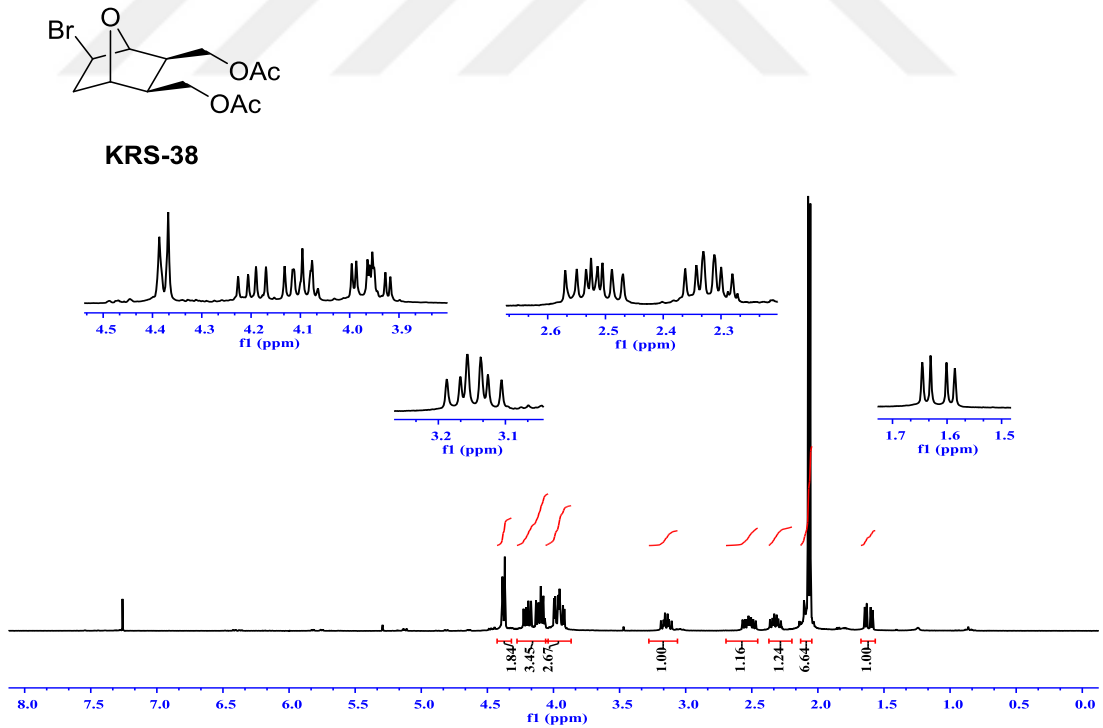
KRS-37



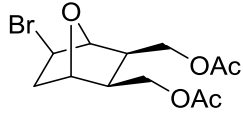
Şekil A.122. KRS-37 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



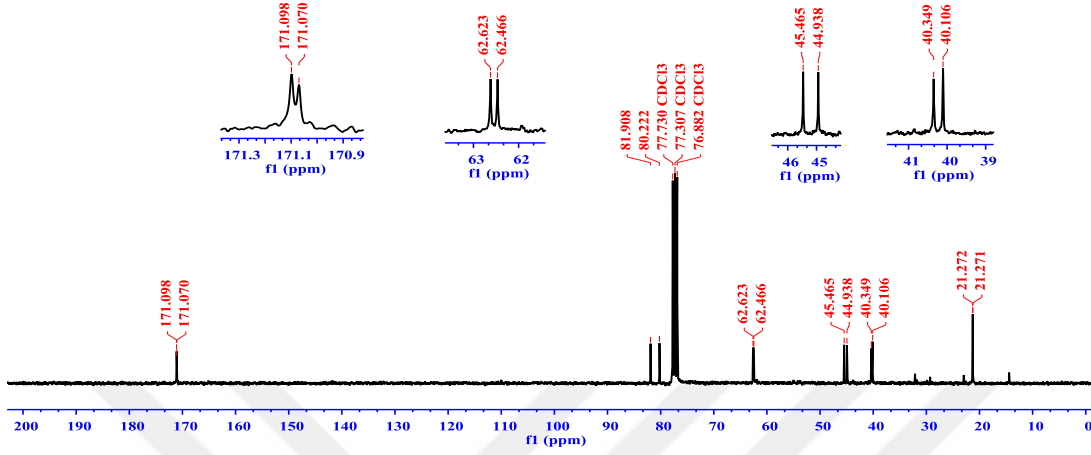
Şekil A.123. KRS-37 bileşiğinin IR spektrumu.



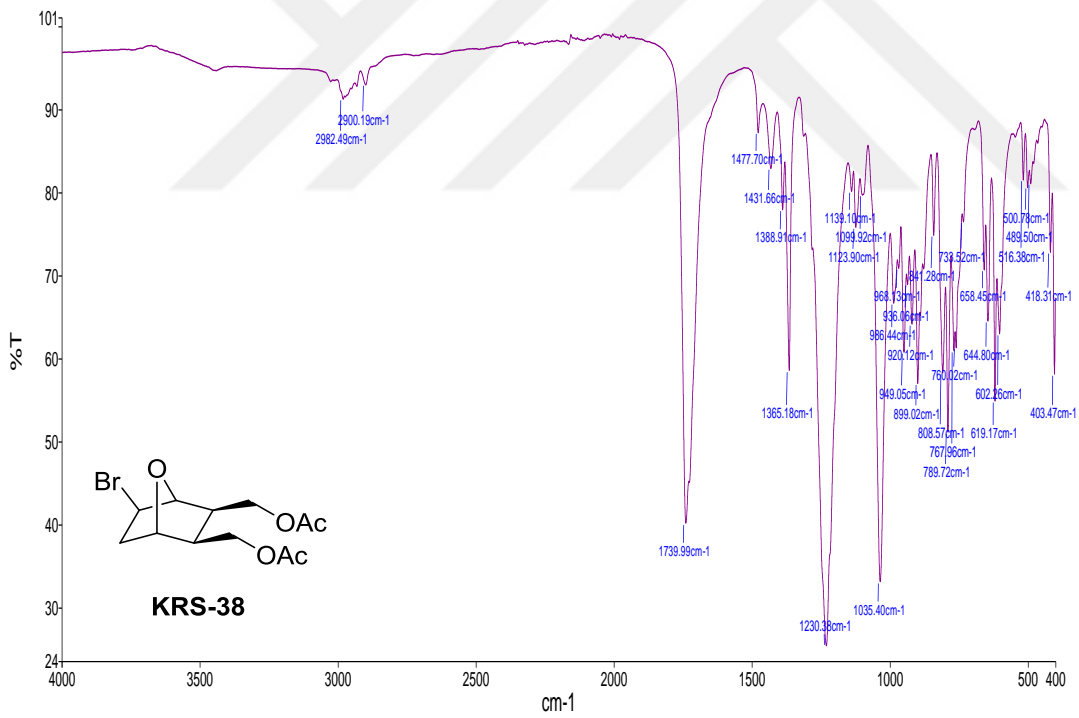
Şekil A.124. KRS-38 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



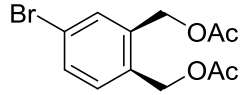
KRS-38



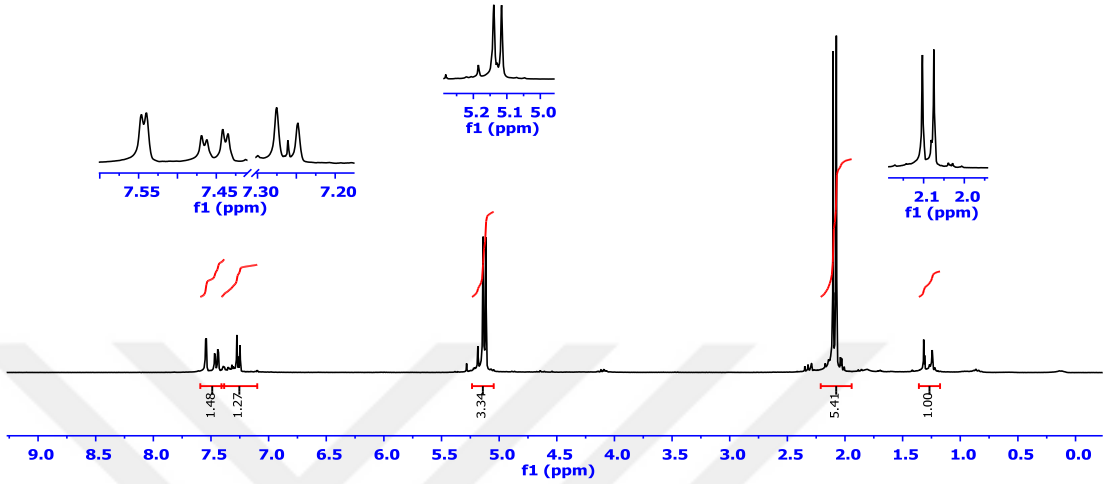
Şekil A.125. KRS-38 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



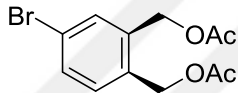
Şekil A.126. KRS-38 bileşiğinin IR spektrumu.



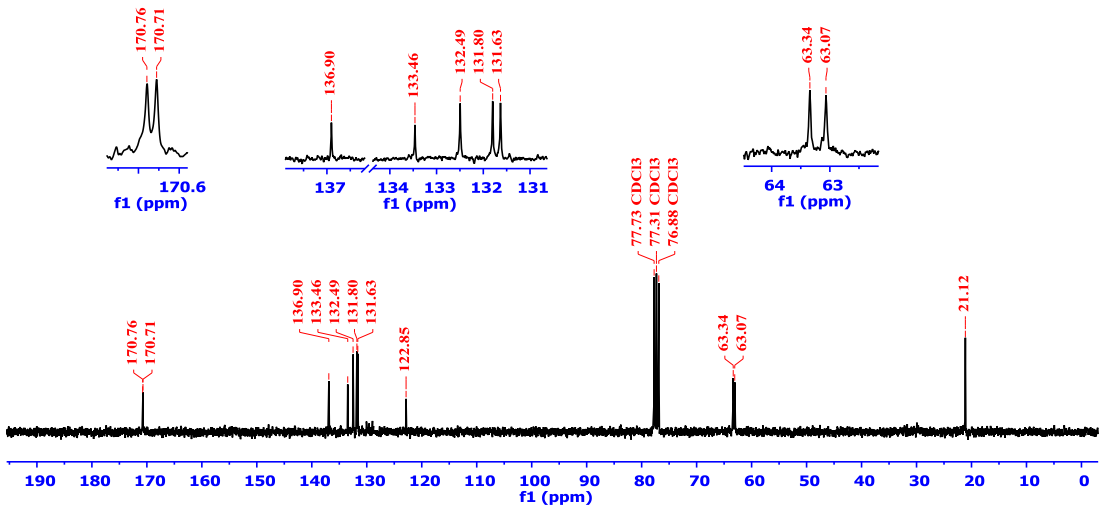
KRS-39



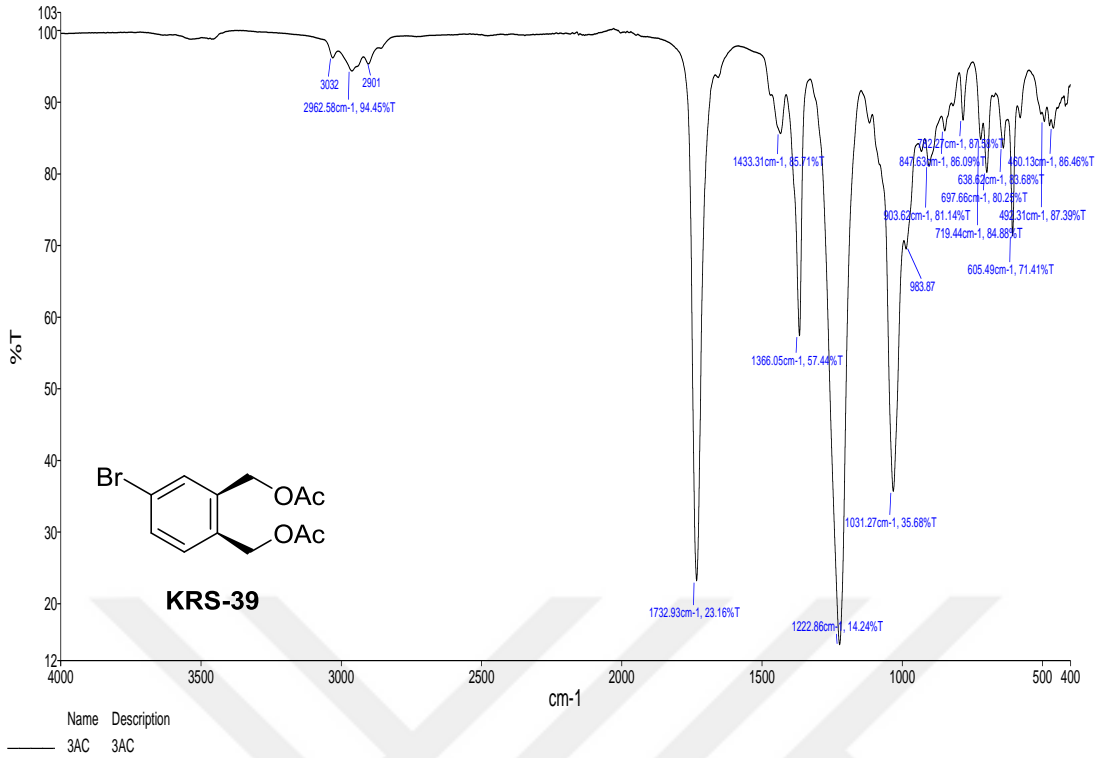
Şekil A.127. KRS-39 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).



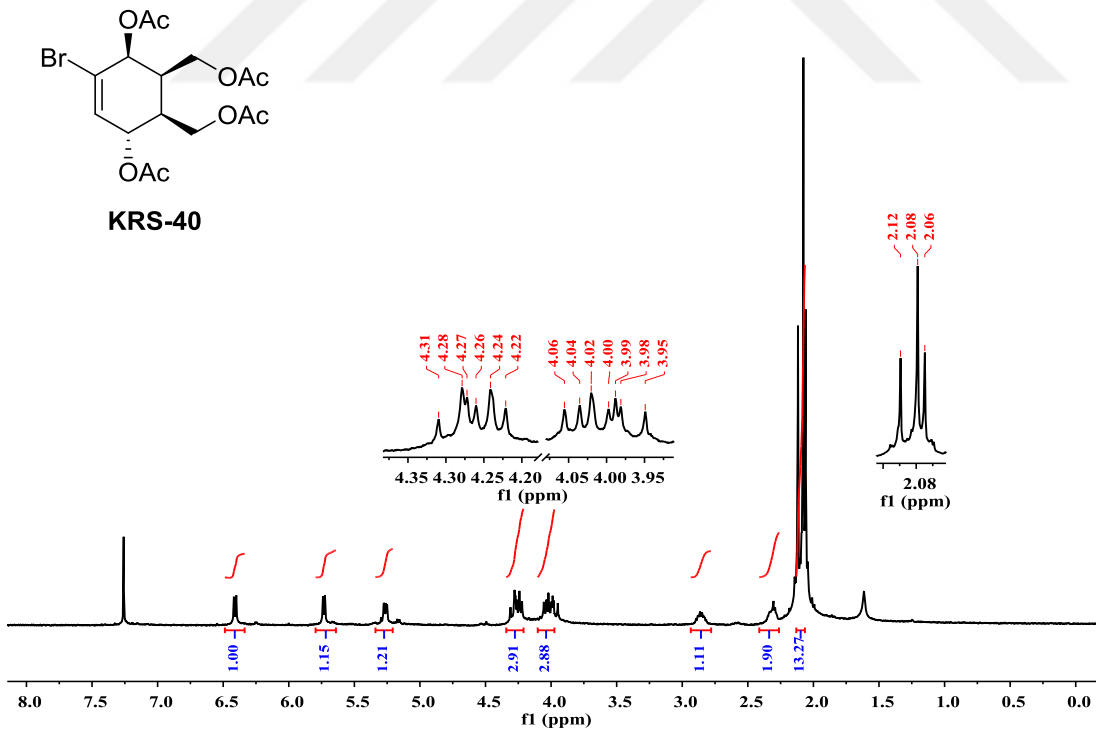
KRS-39



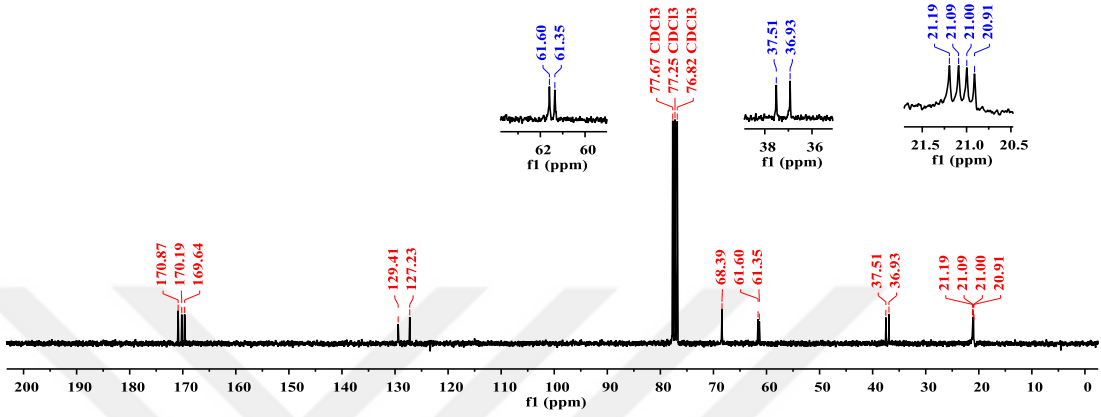
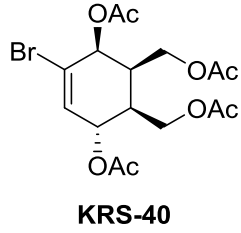
Şekil A.128. KRS-39 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



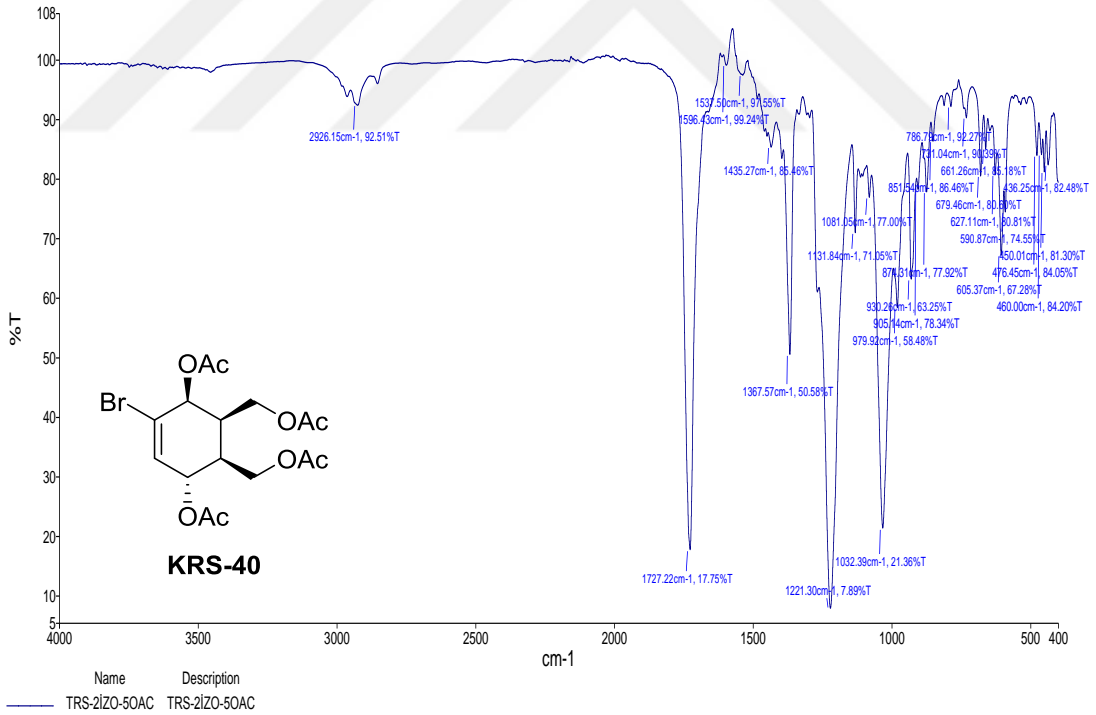
Şekil A.129. KRS-39 bileşiminin IR spektrumu.



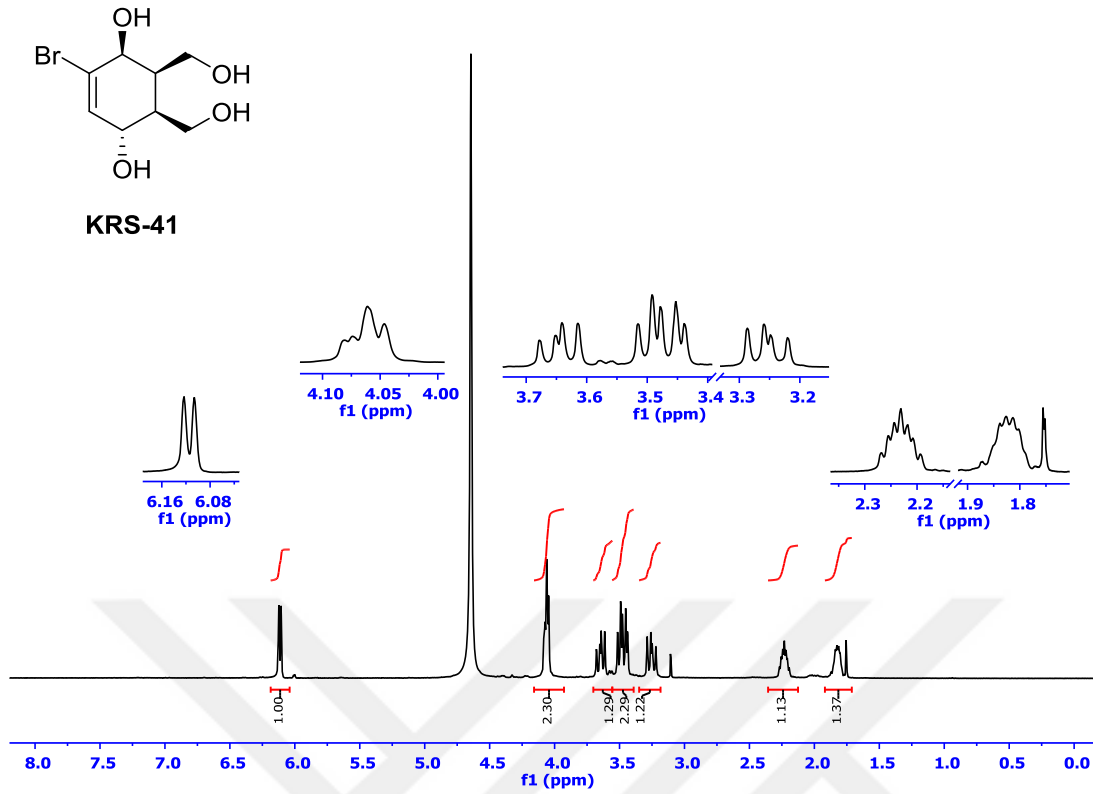
Şekil A.130. KRS-40 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



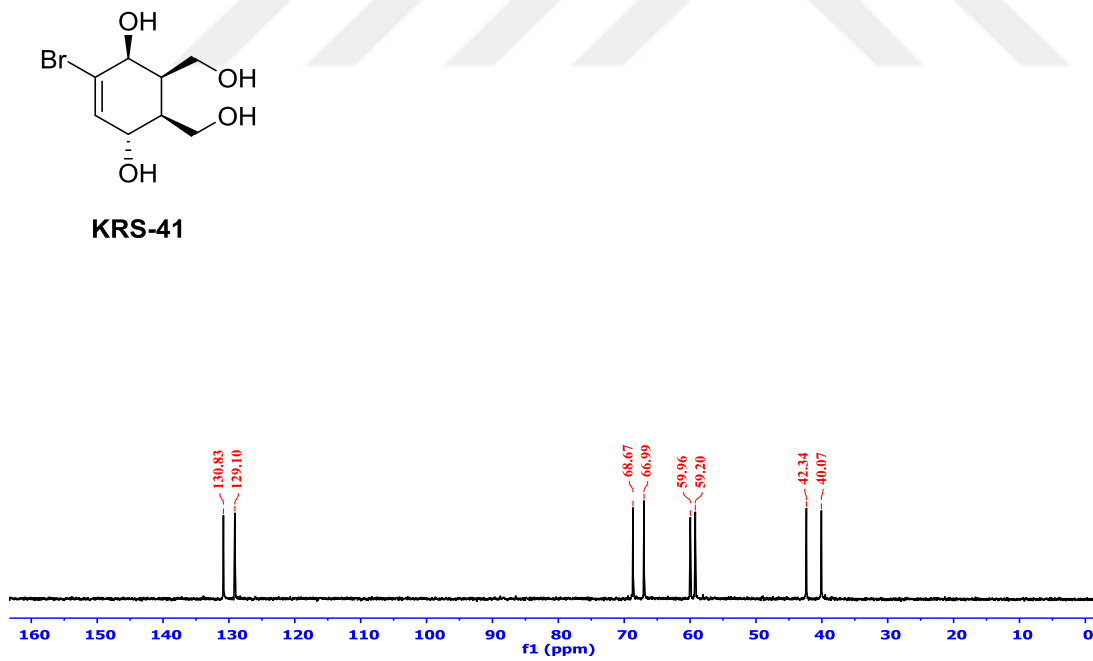
Şekil A.131. KRS-40 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



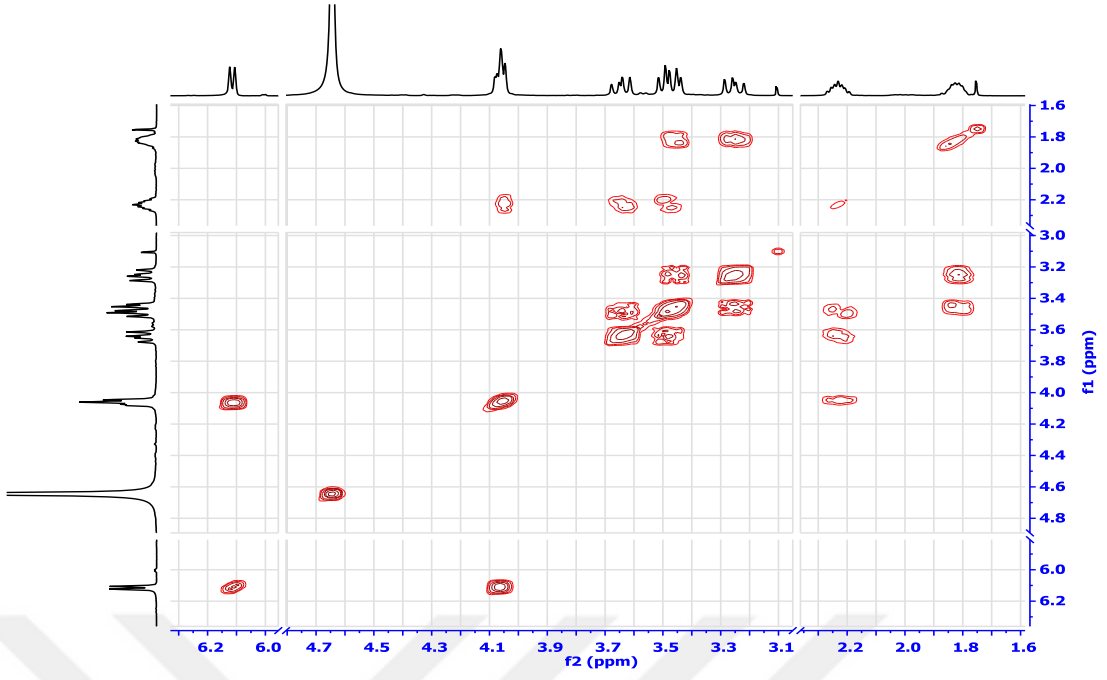
Şekil A.132. KRS-40 bileşiğinin IR spektrumu.



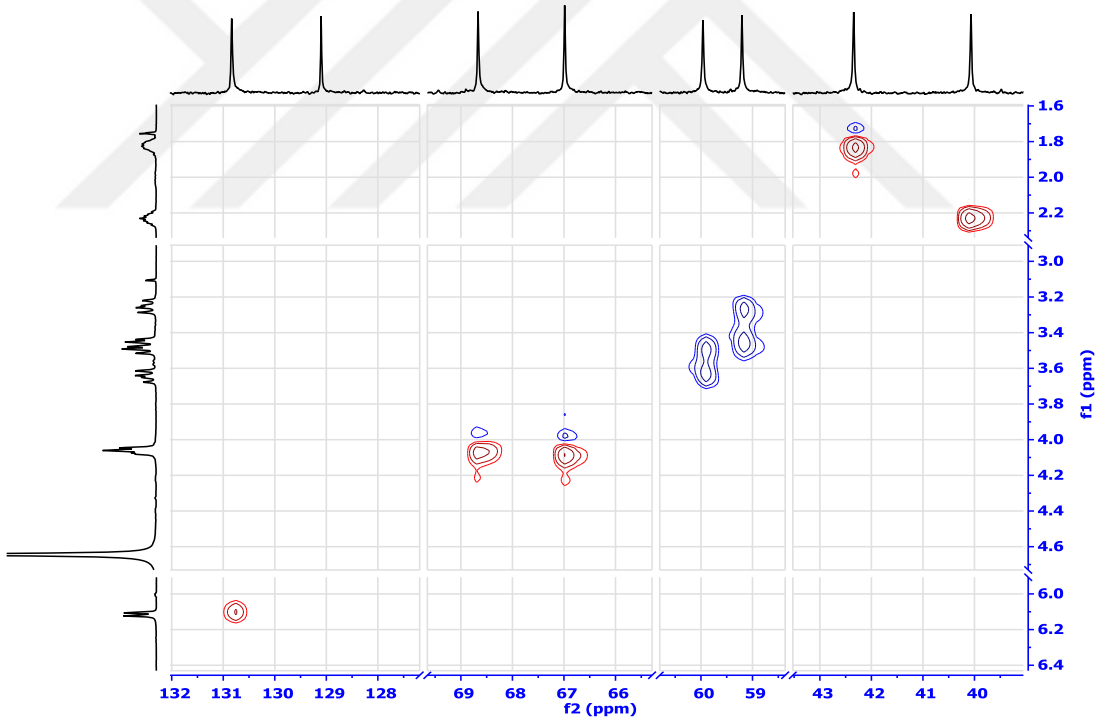
Şekil A.133. KRS-41 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, D_2O).



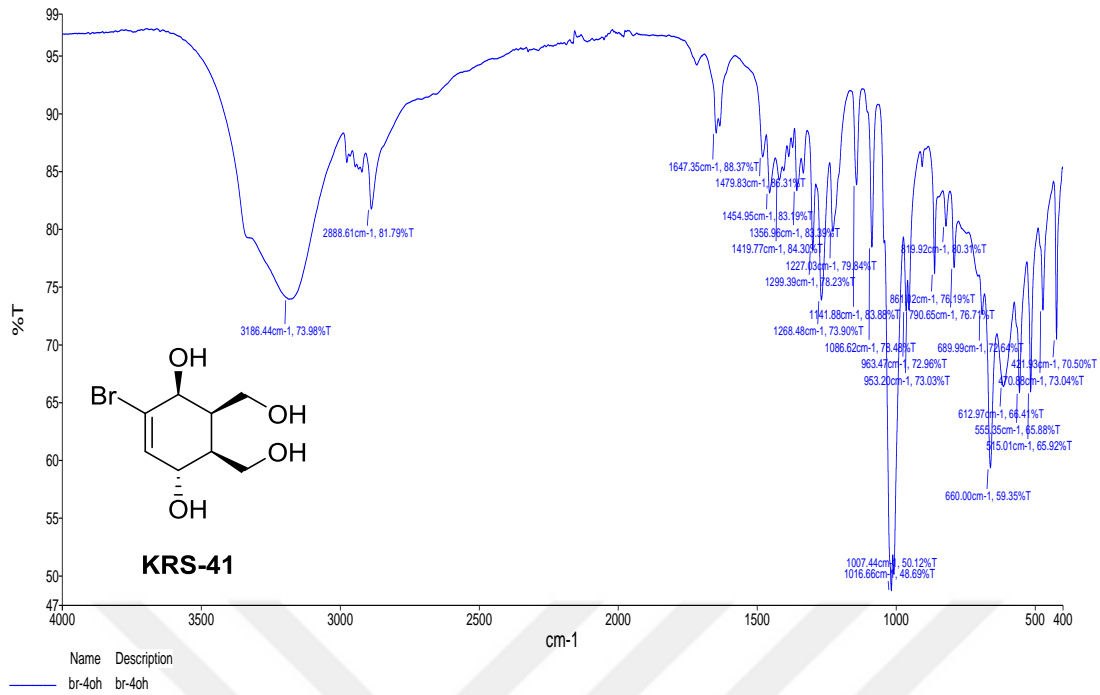
Şekil A.134. KRS-41 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, D_2O).



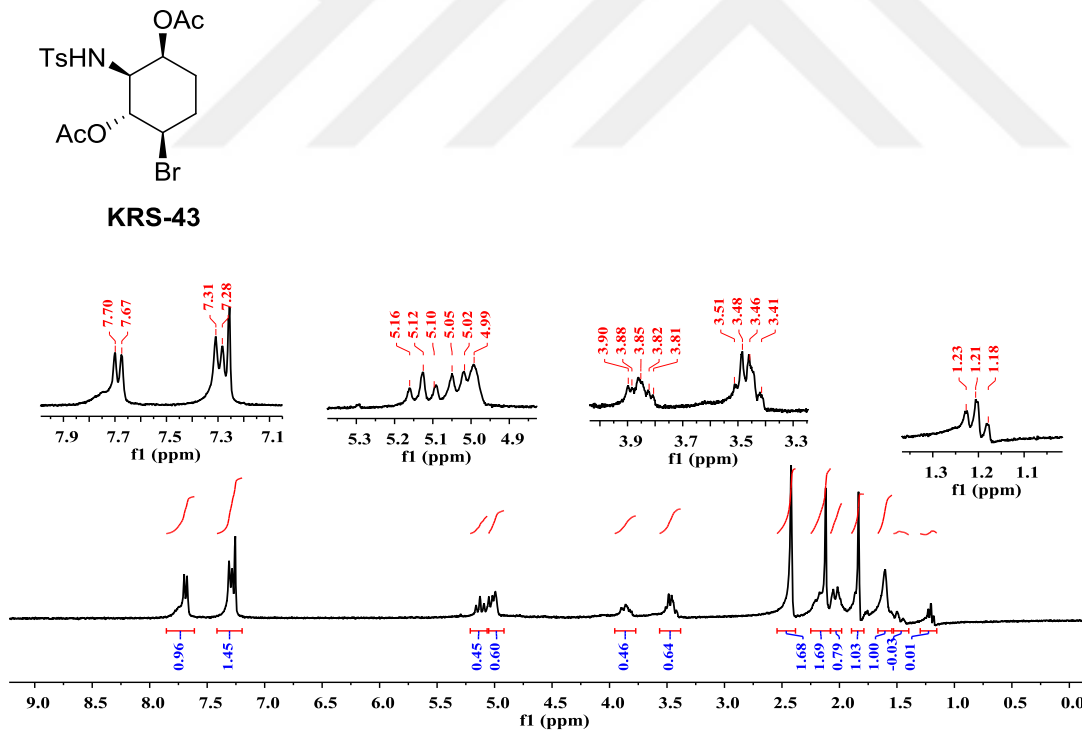
Şekil A.135. KRS-41 bileşiğinin COSY spektrumu (D₂O).



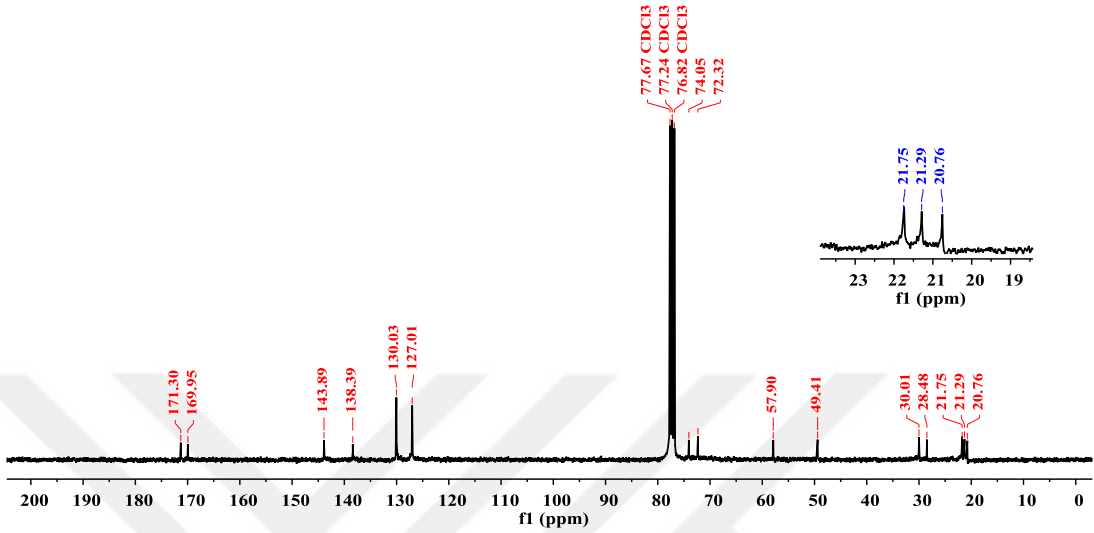
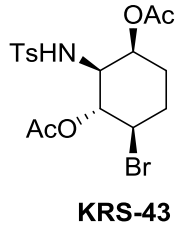
Şekil A.136. KRS-41 bileşiğinin HETCOR spektrumu (D₂O).



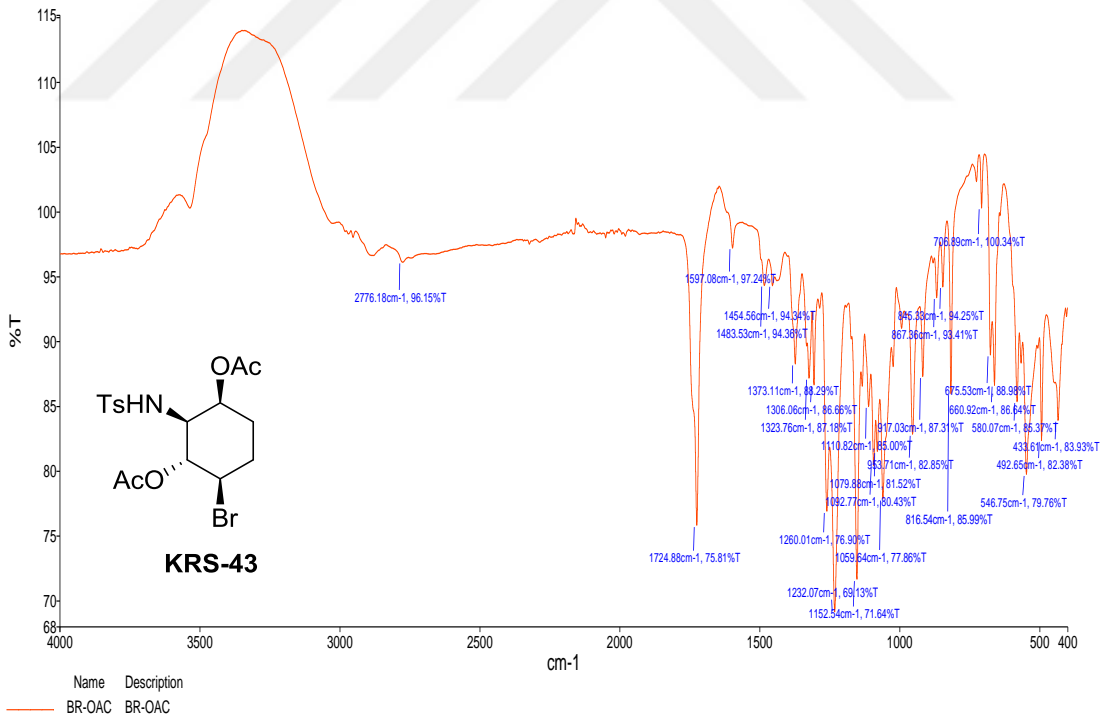
Şekil A.137. KRS-41 bileşiğinin IR spektrumu.



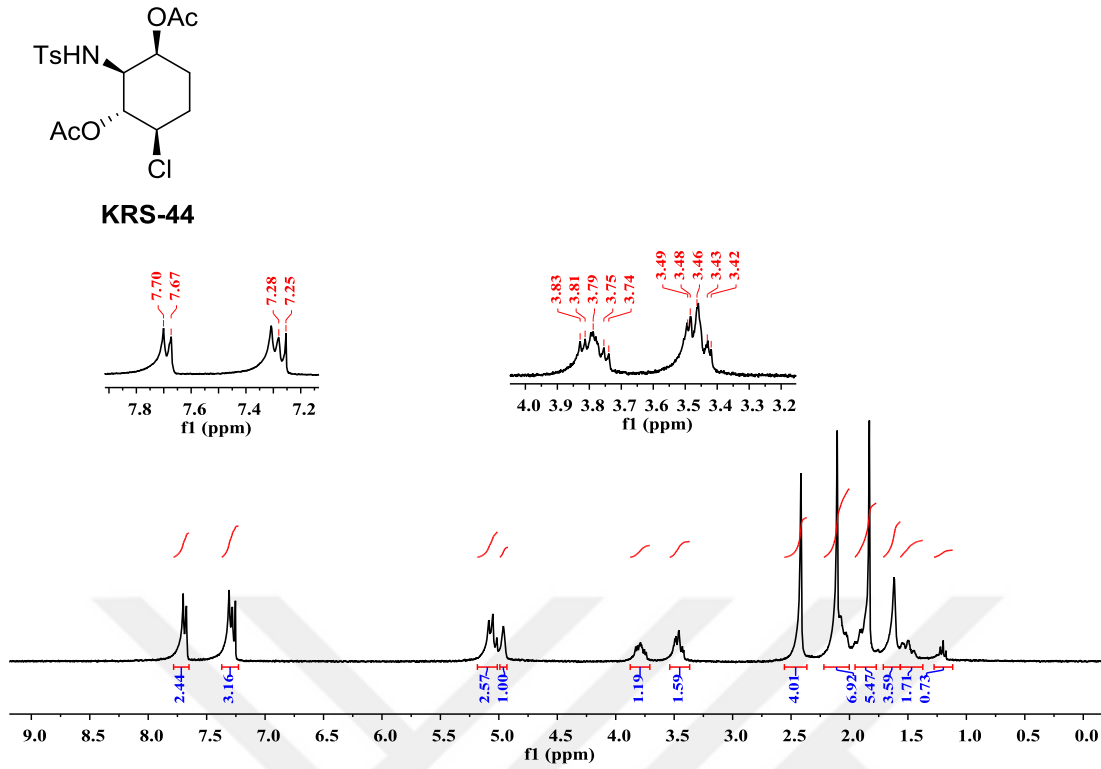
Şekil A.138. KRS-43 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



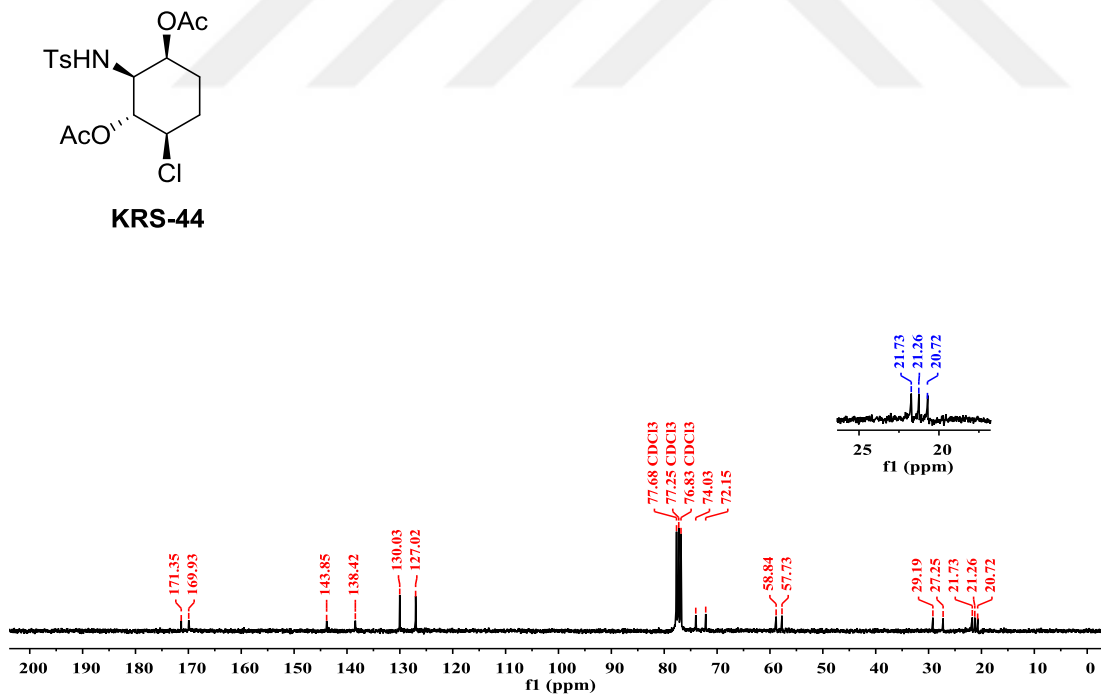
Şekil A.139. KRS-43 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



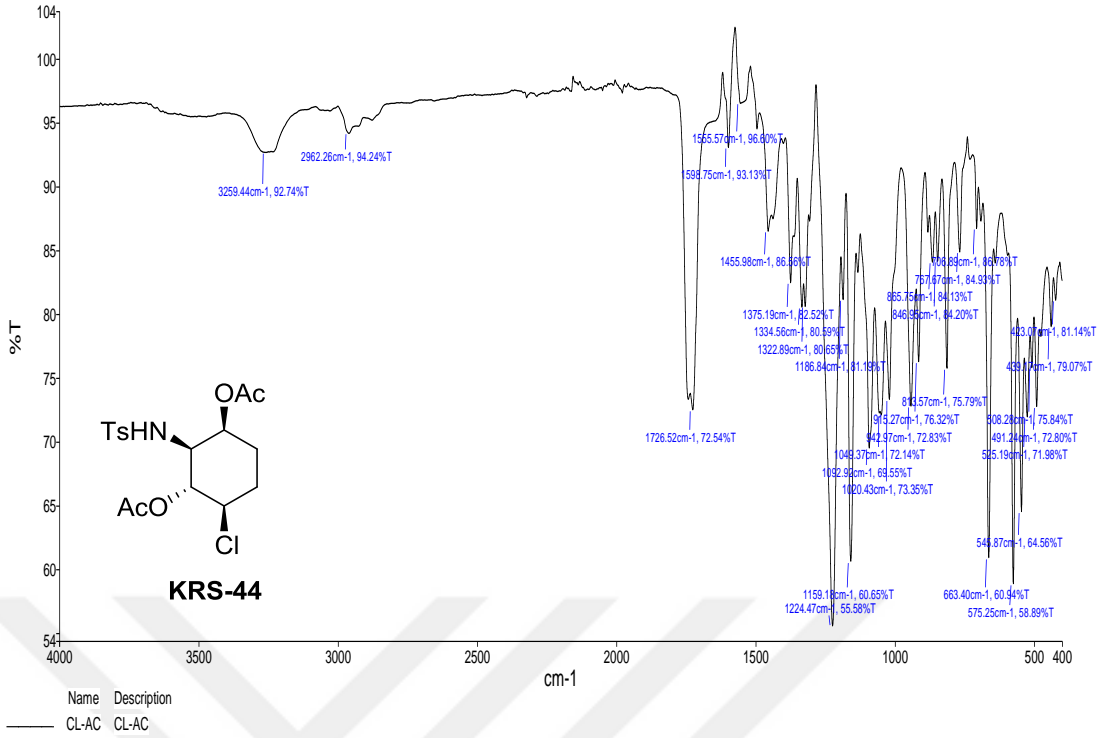
Şekil A.140. KRS-43 bileşiğinin IR spektrumu.



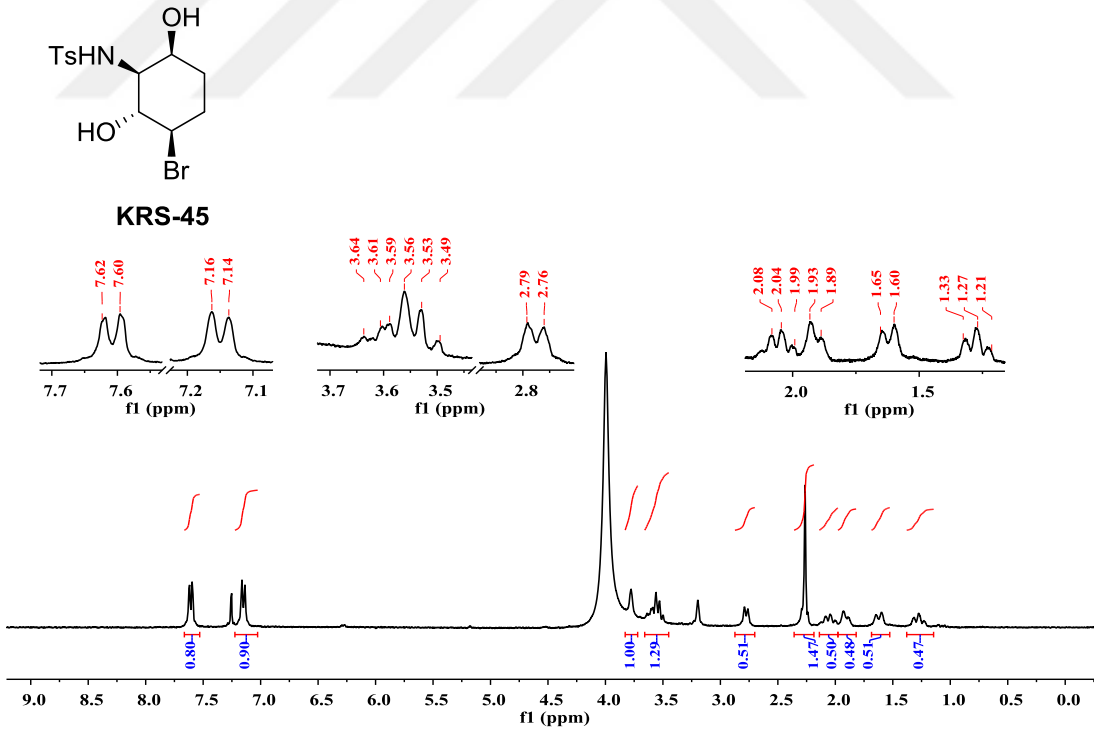
Şekil A.141. KRS-44 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



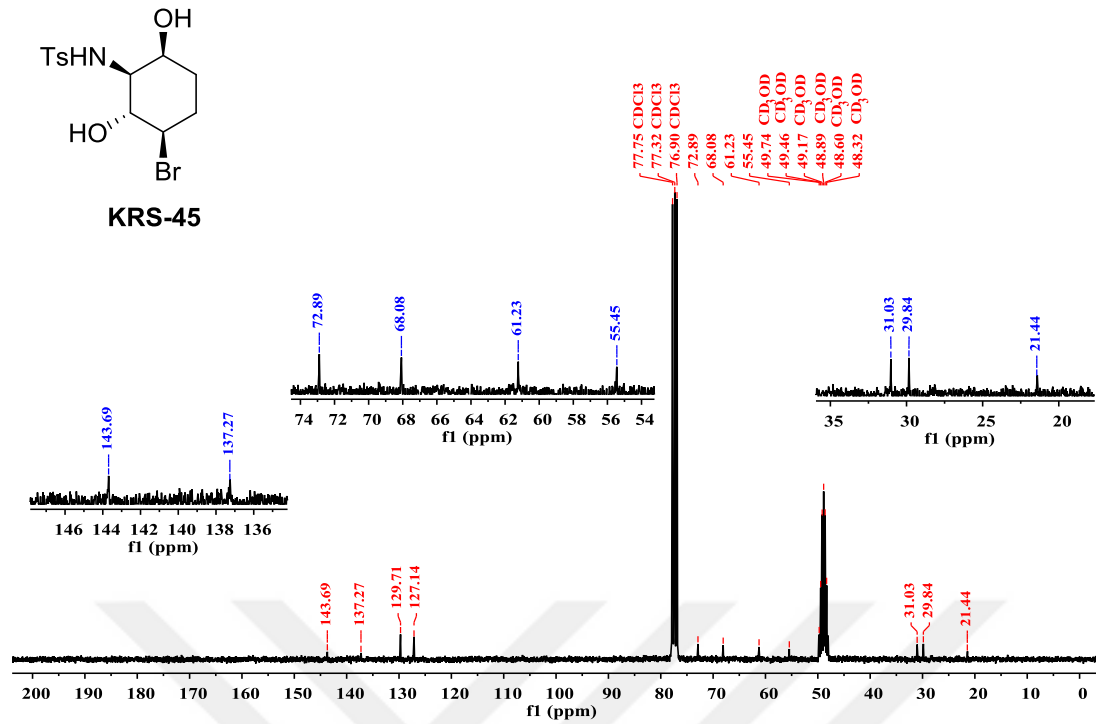
Şekil A.142. KRS-44 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



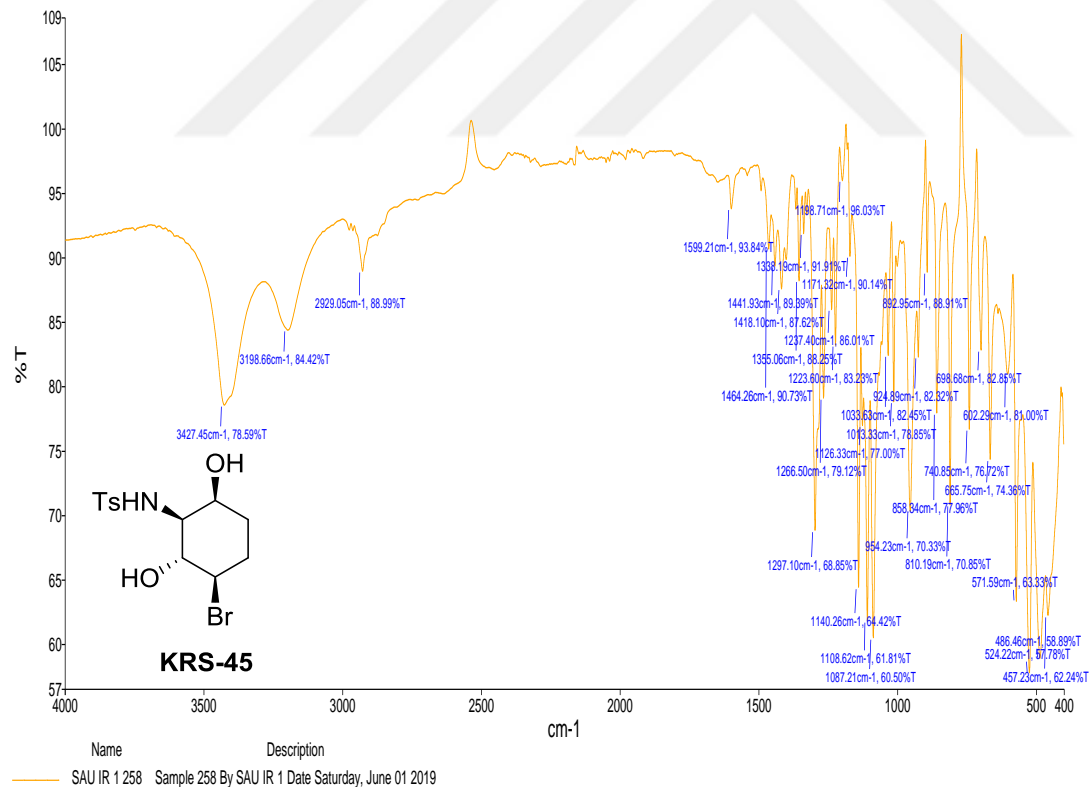
Şekil A.143. KRS-44 bileşiğinin IR spektrumu.



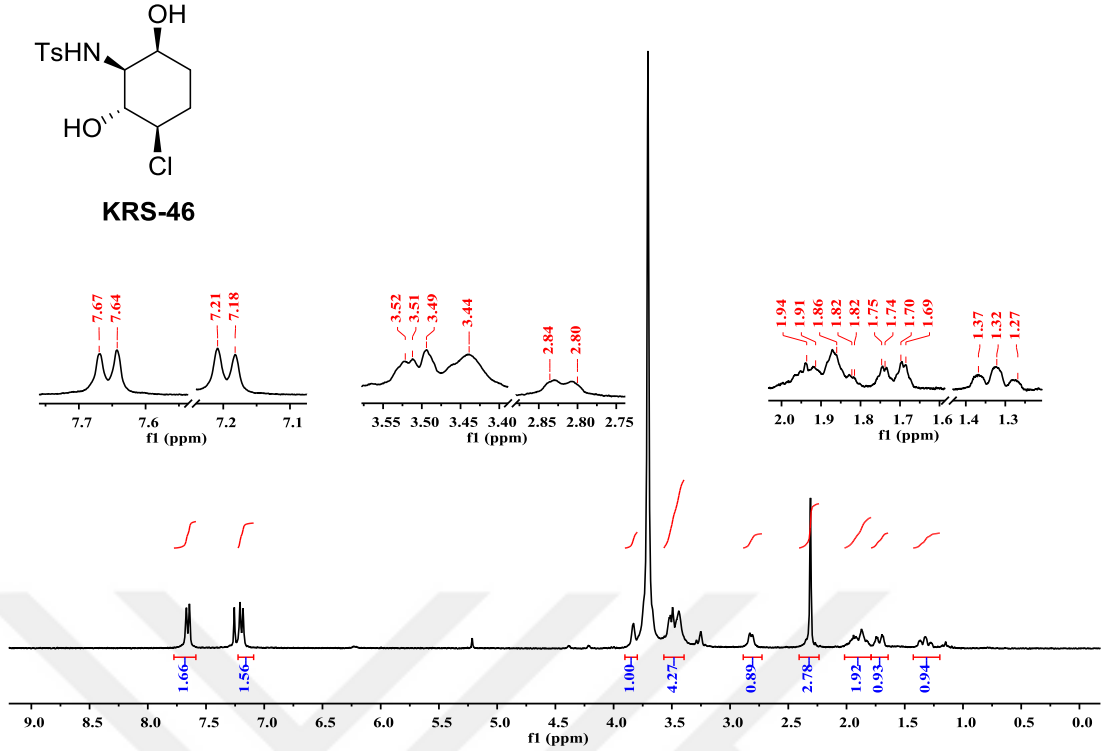
Şekil A.144. KRS-45 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 2/1).



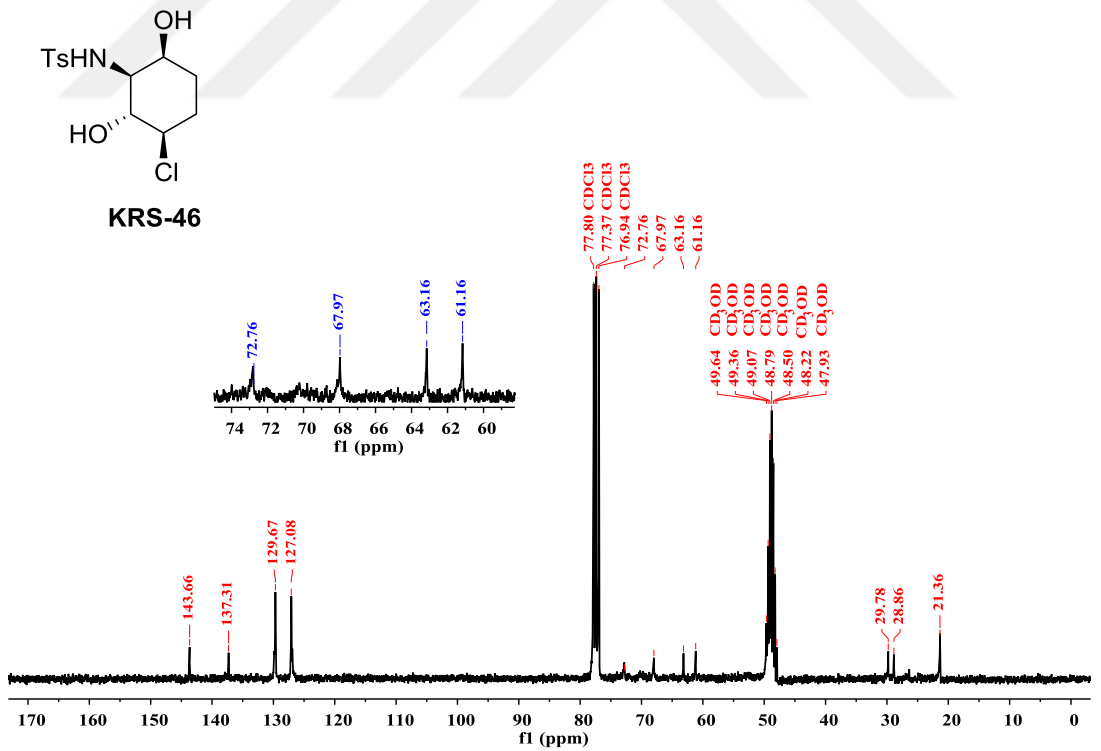
Şekil A.145. KRS-45 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 2/1).



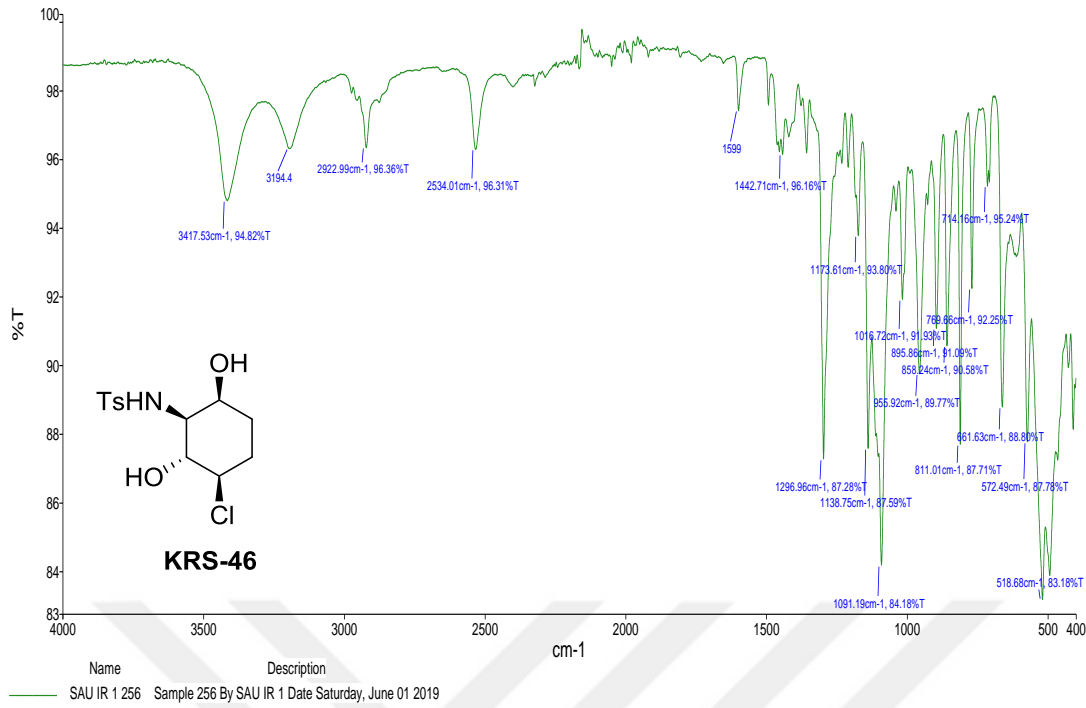
Şekil A.146. KRS-45 bileşiğinin IR spektrumu.



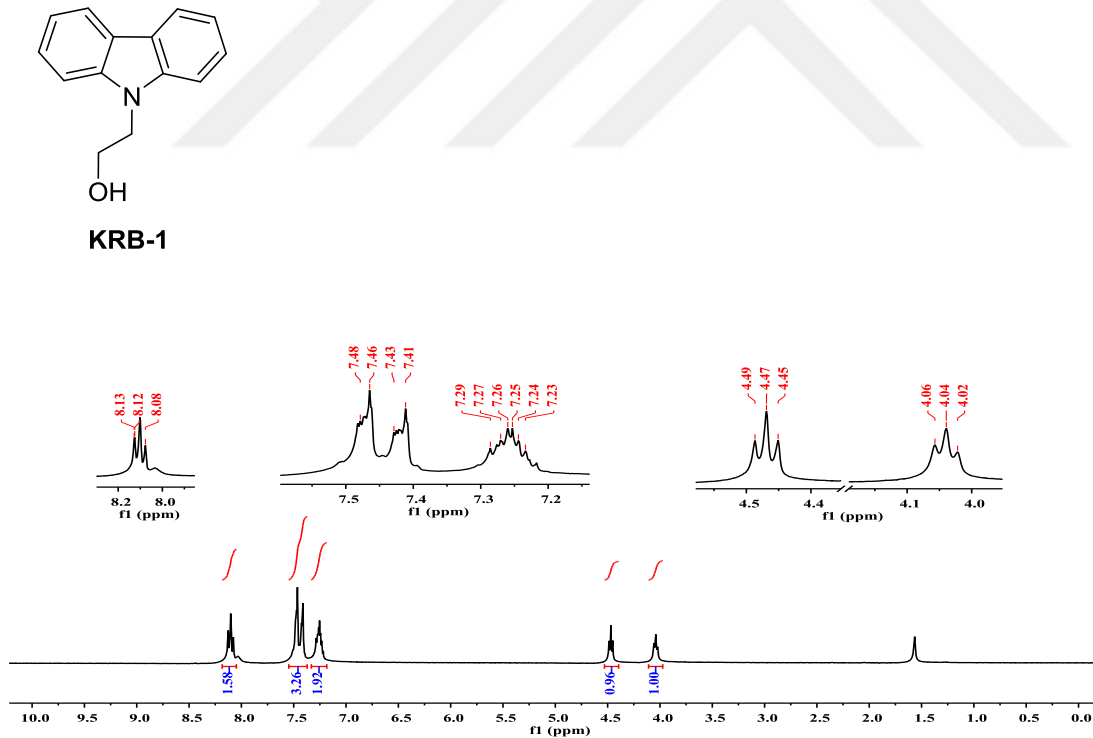
Şekil A.147. KRS-46 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 2/1).



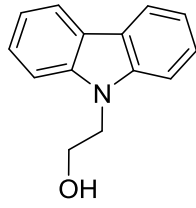
Şekil A.148. KRS-46 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 2/1).



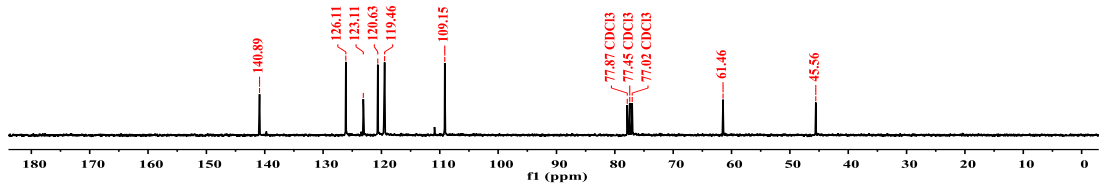
Şekil A.149. KRS-46 bileşiğinin IR spektrumu.



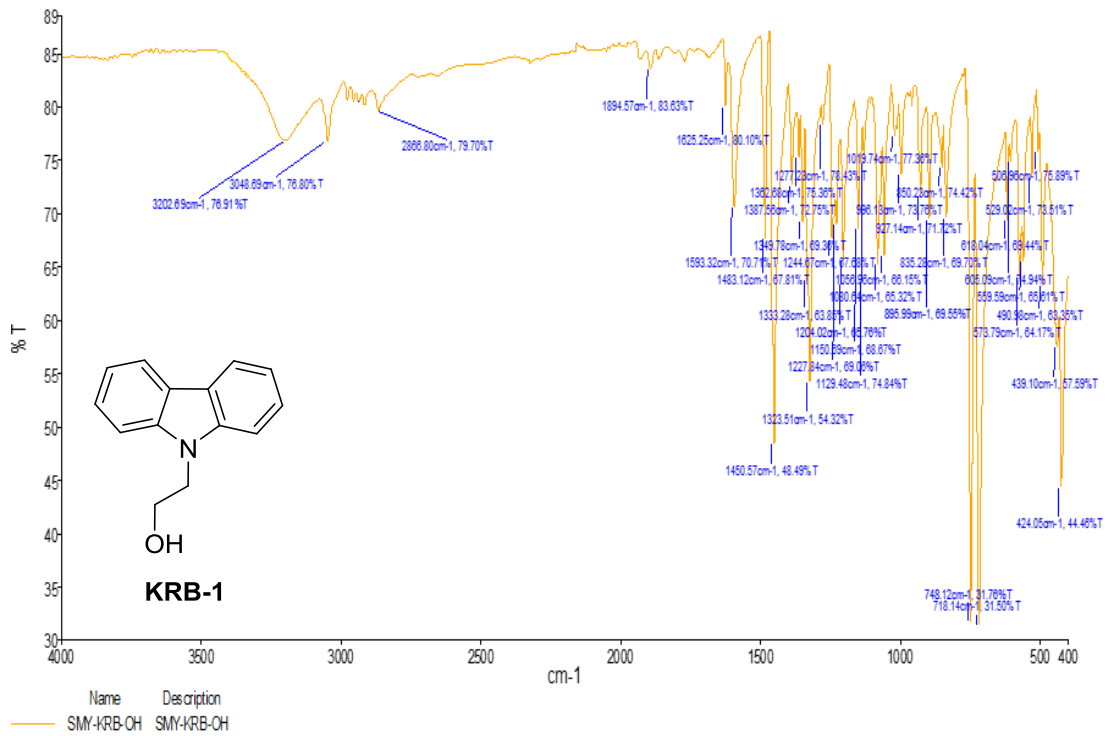
Şekil A.150. KRB-1 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



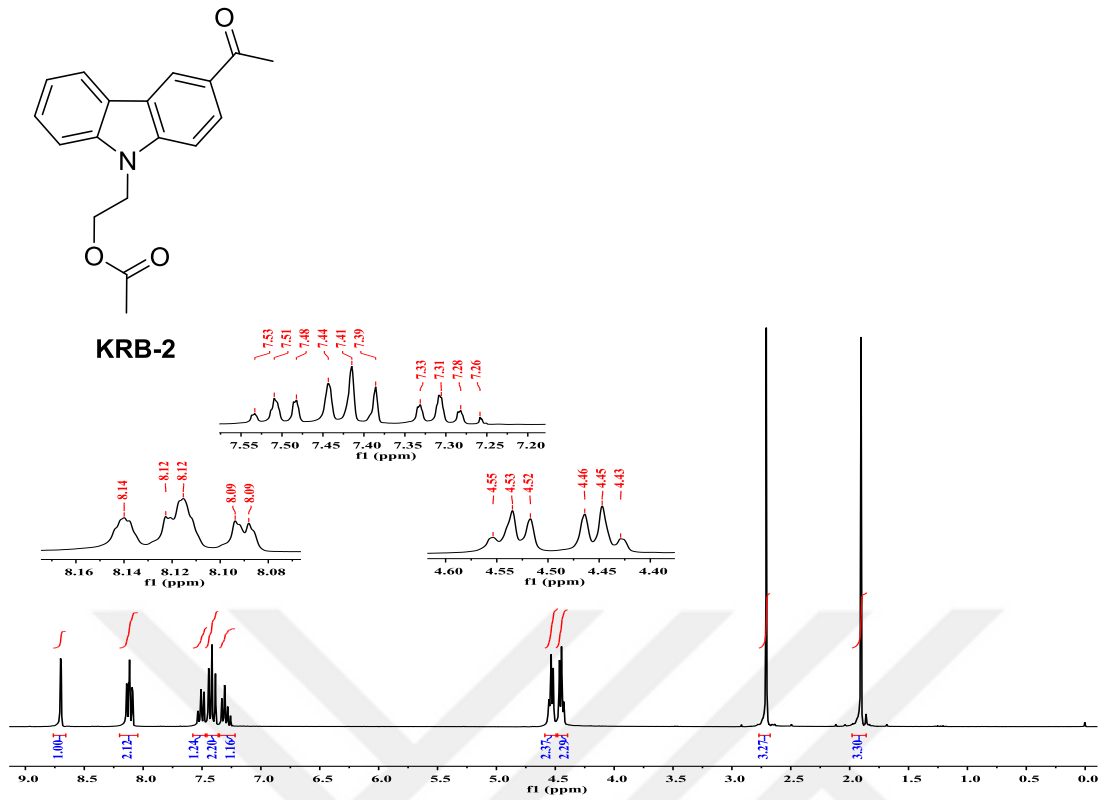
KRB-1



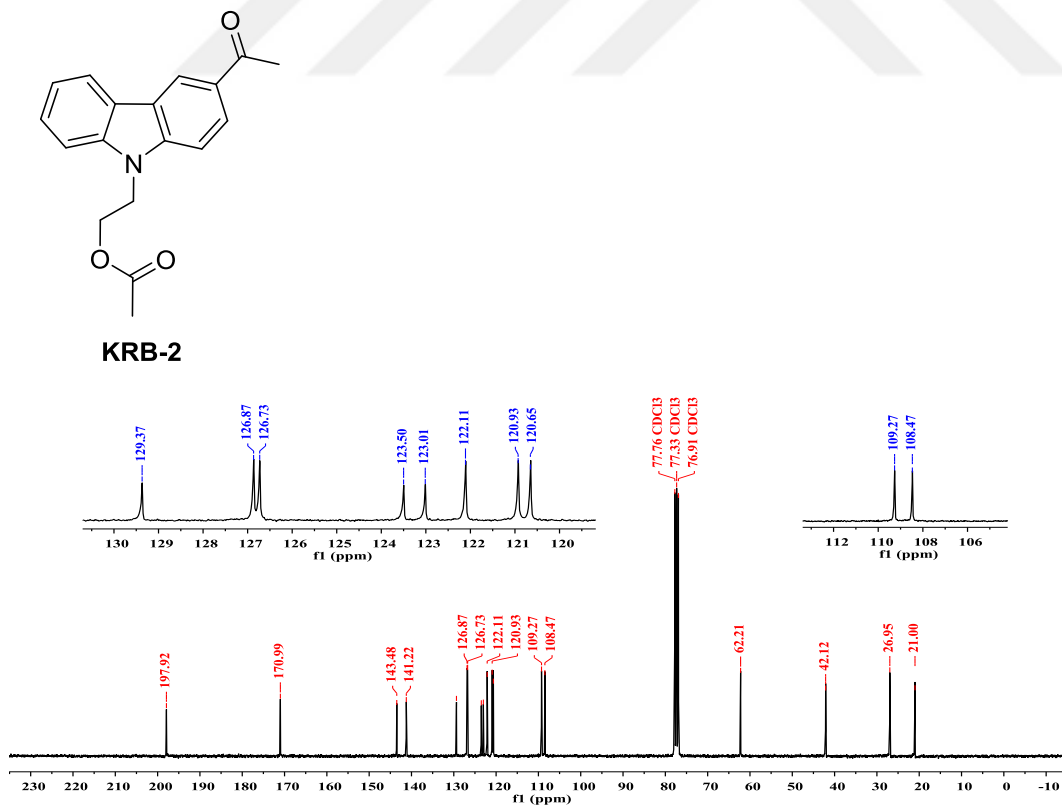
Şekil A.151. KRB-1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



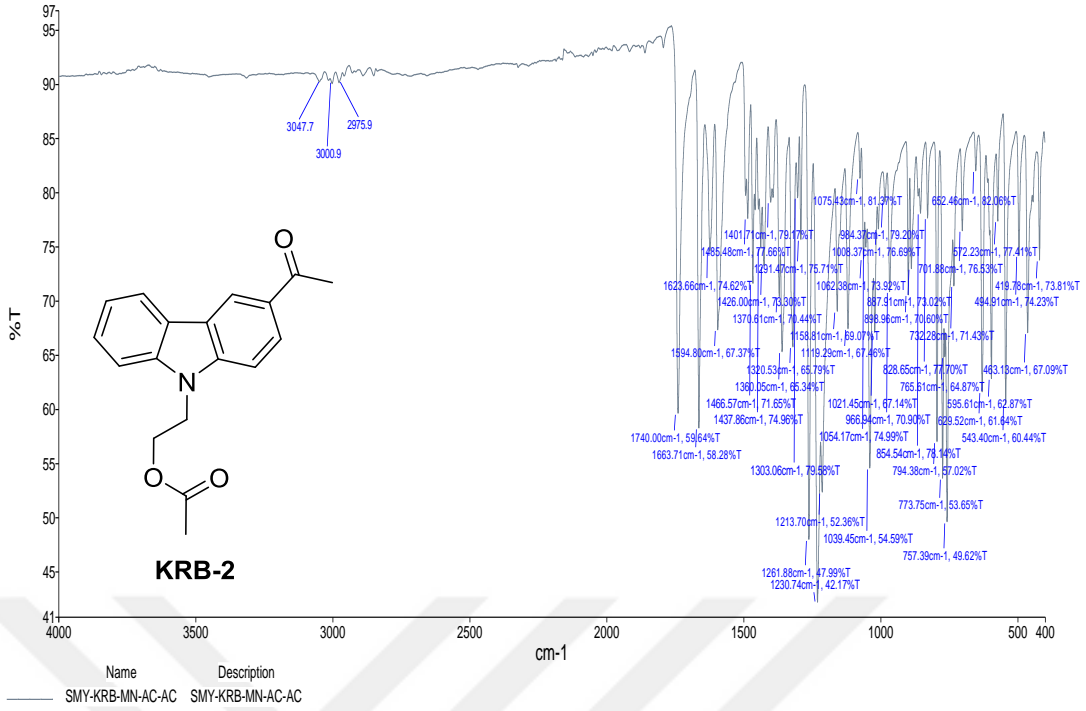
Şekil A.152. KRB-1 bileşiğinin IR spektrumu.



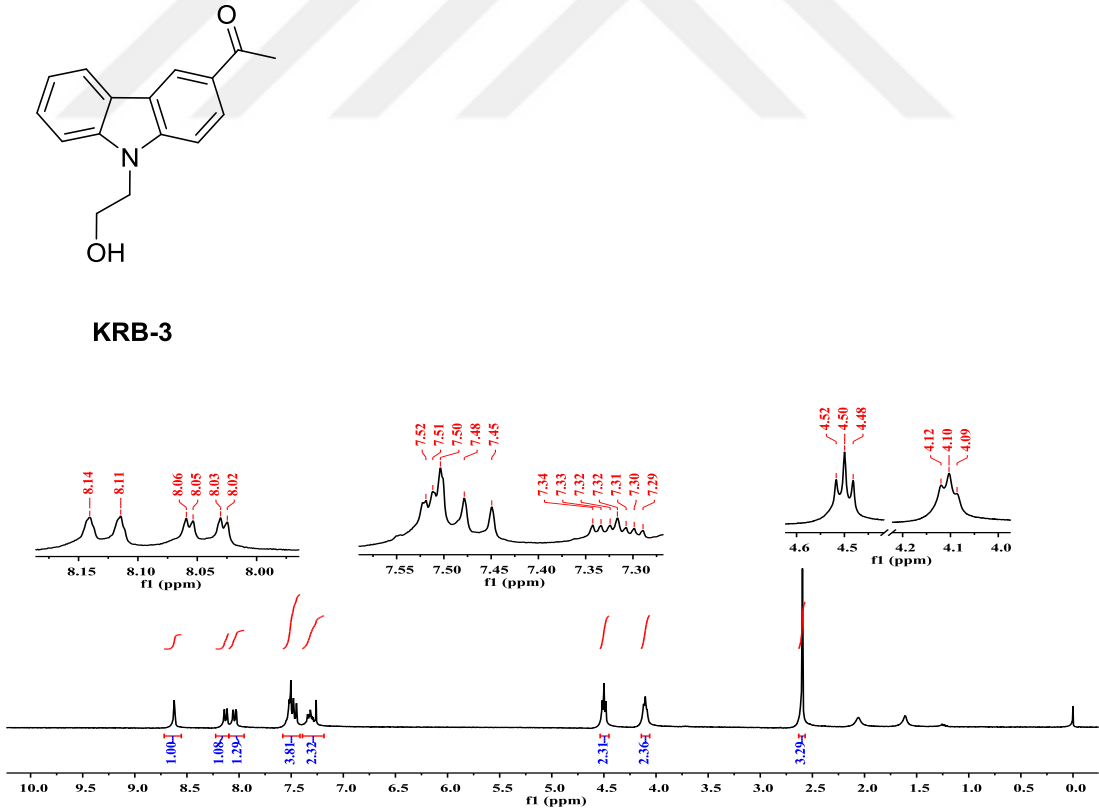
Şekil A.153. KRB-2 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



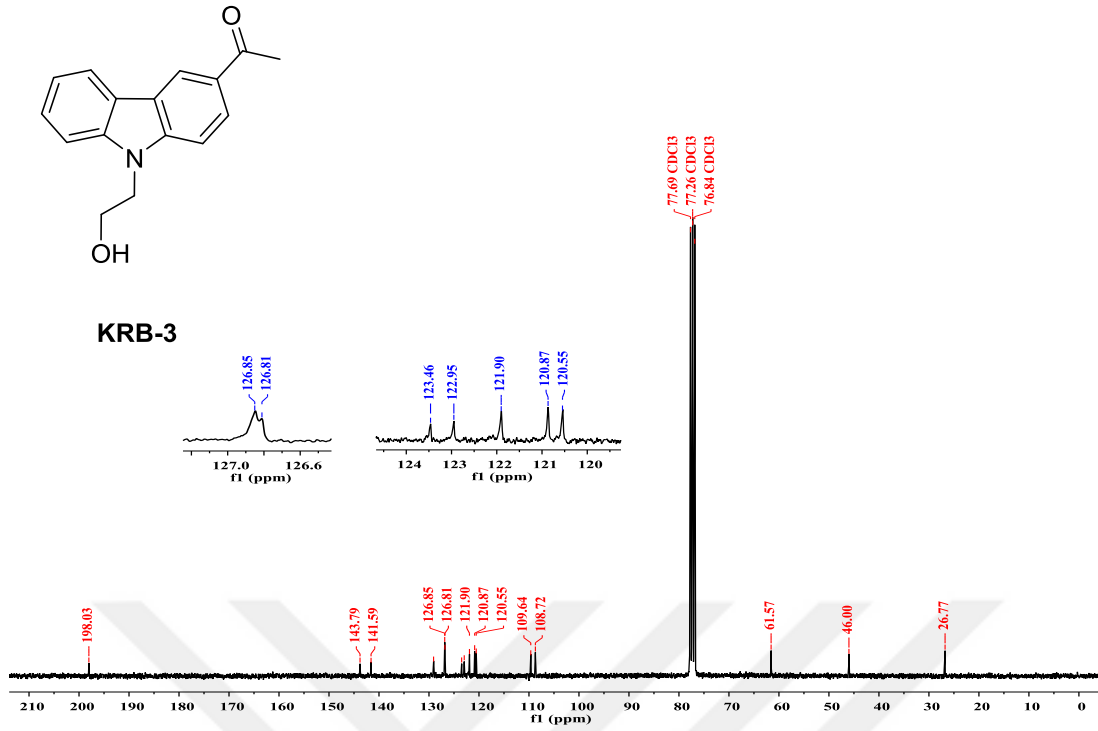
Şekil A.154. KRB-2 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



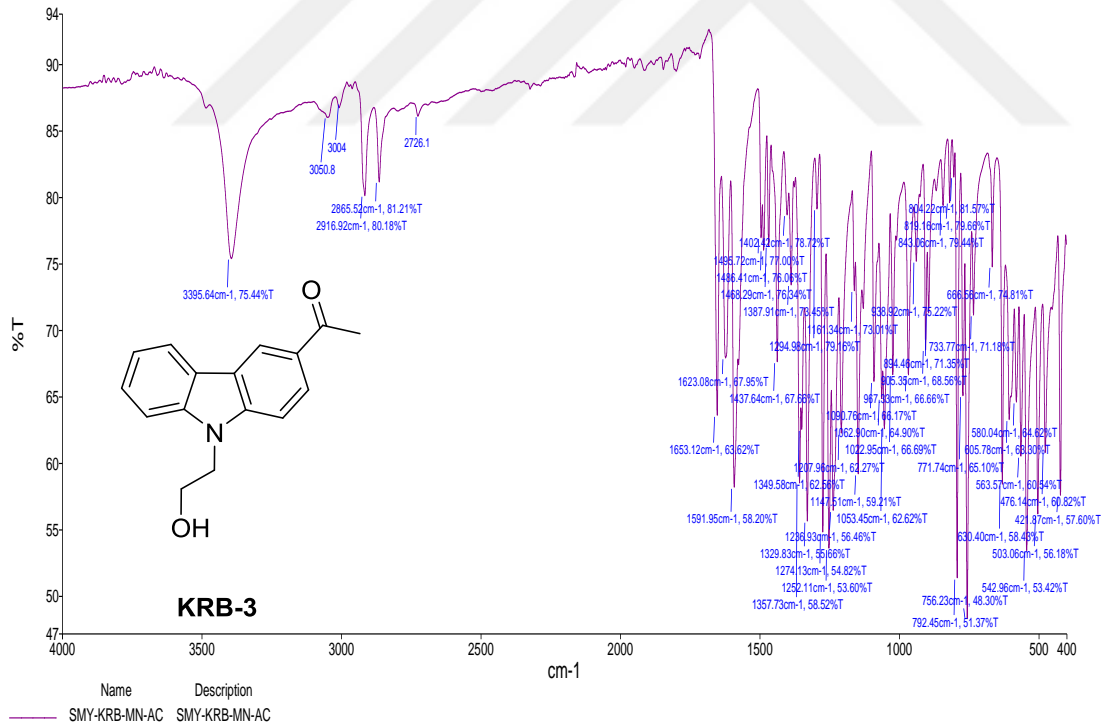
Şekil A.155. KRB-2 bileşiğinin IR spektrumu.



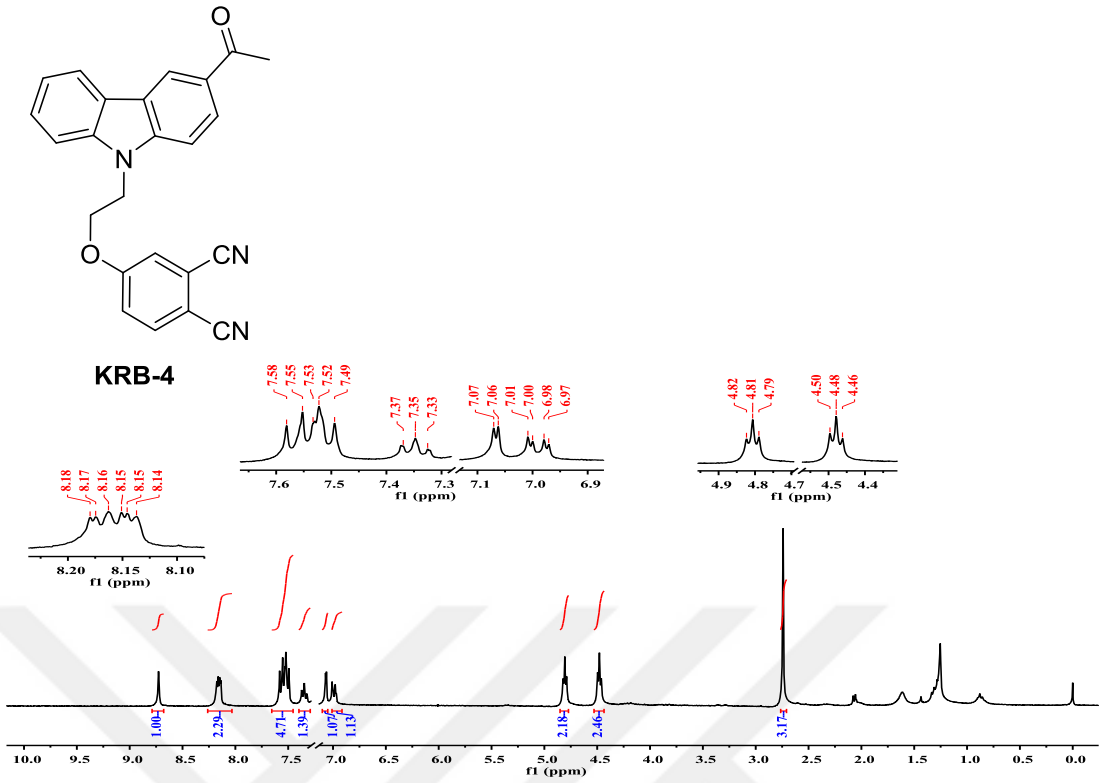
Şekil A.156. KRB-3 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



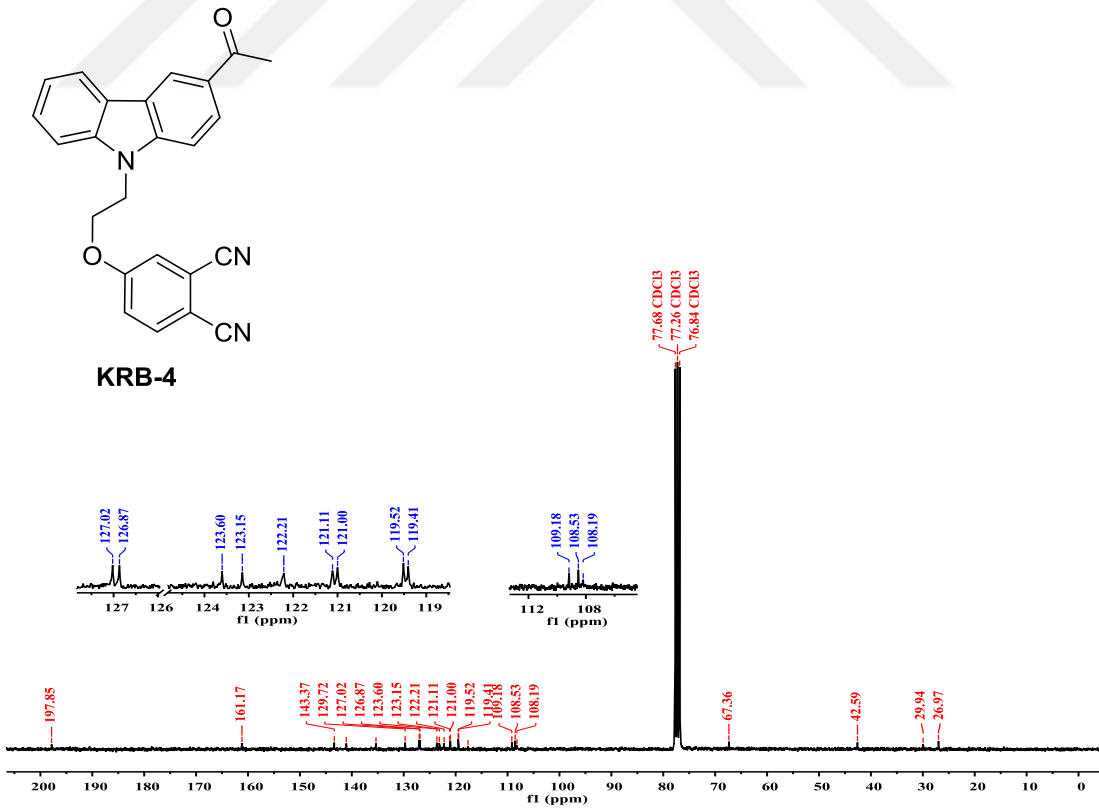
Şekil A.157. KRB-3 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



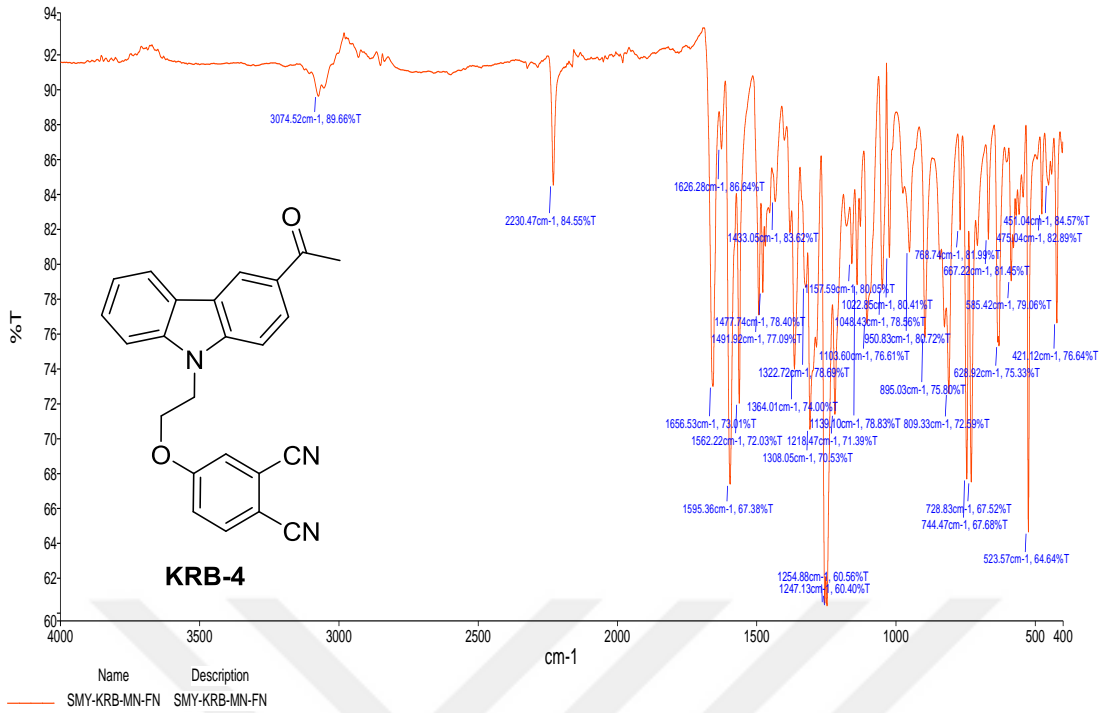
Şekil A.158. KRB-3 bileşiğinin IR spektrumu.



Şekil A.159. KRB-4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3).

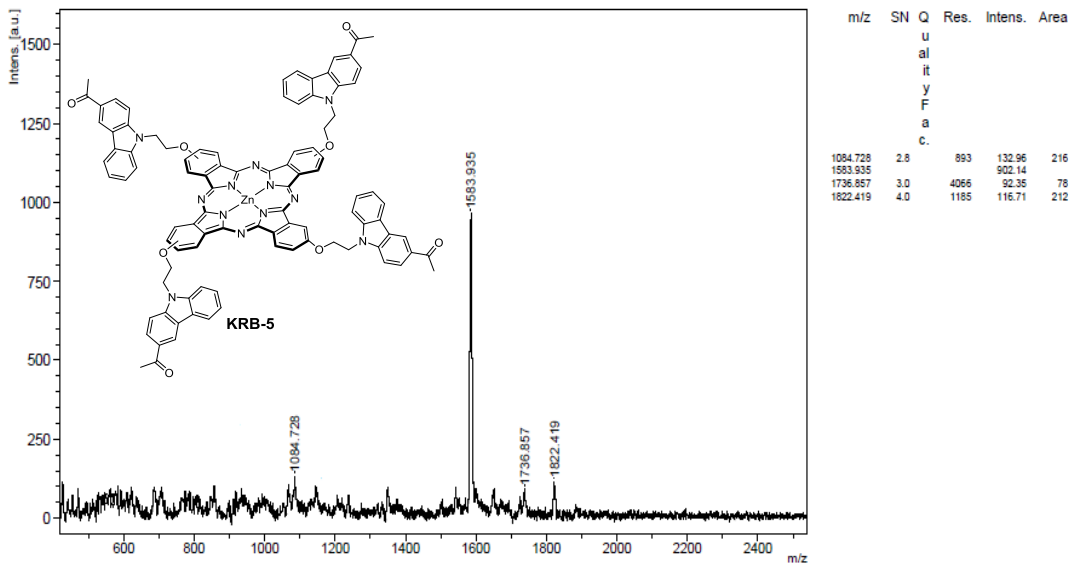


Şekil A.160. KRB-4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3).



Şekil A.161. KRB-4 bileşiğinin IR spektrumu.

KRB-ZN_DIT



Date of Acquisition: 2021-03-11T15:15:17.000

File Name: D:\Data\boosut\KRB-ZN_DIT\0_D211

Performed by

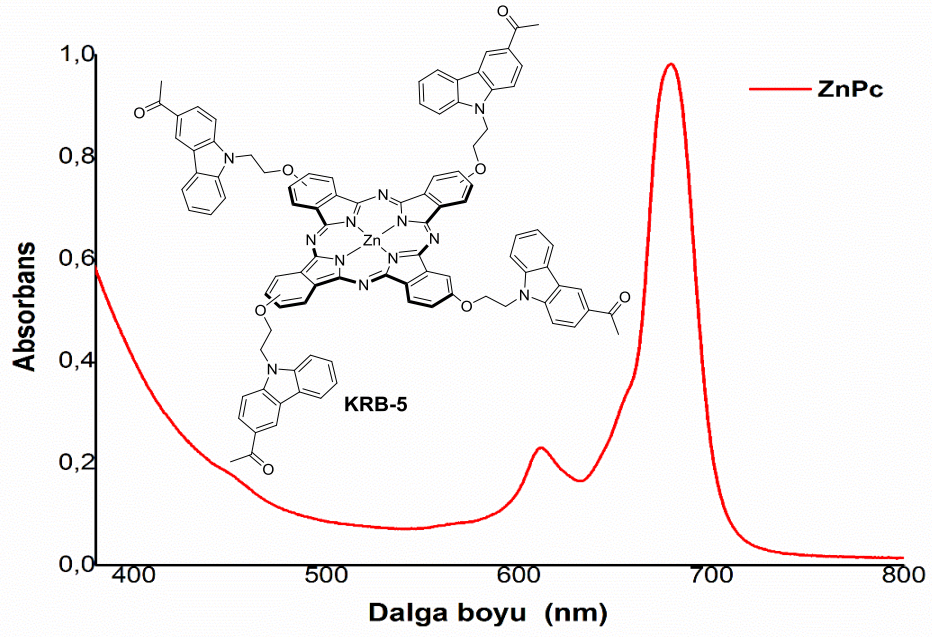
Viewed by

Date / Sign

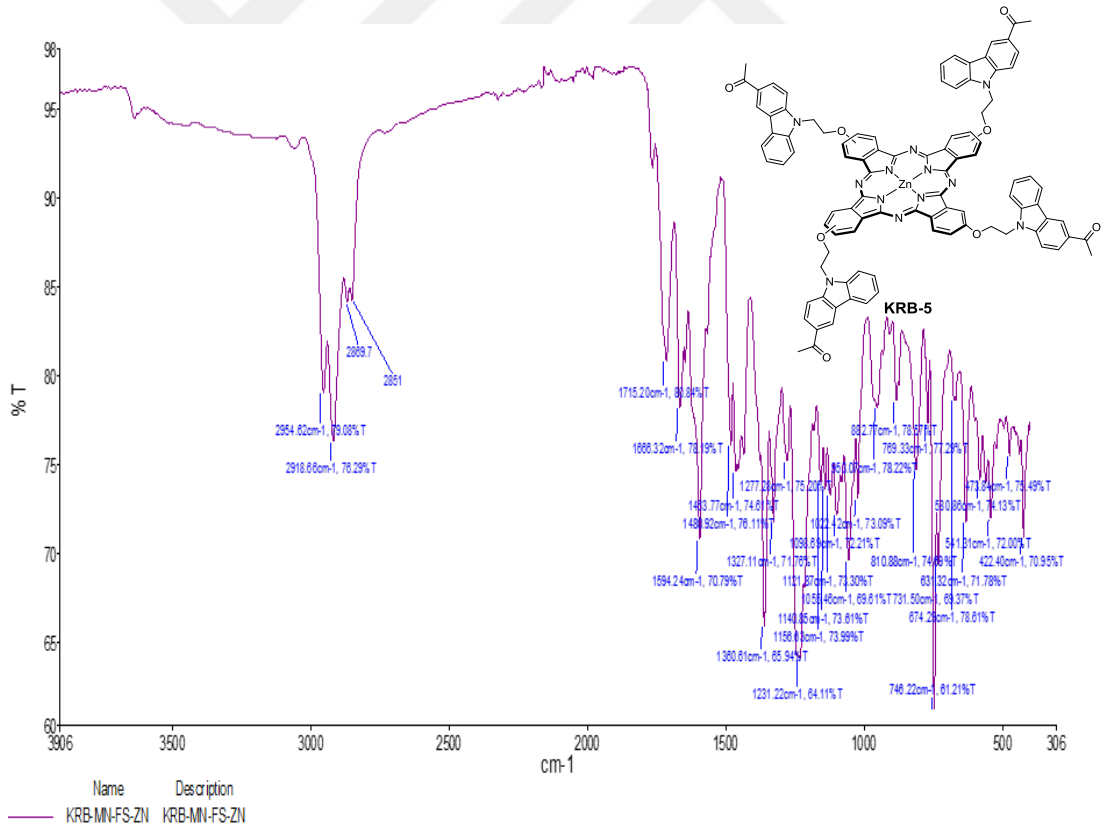
Date / Sign



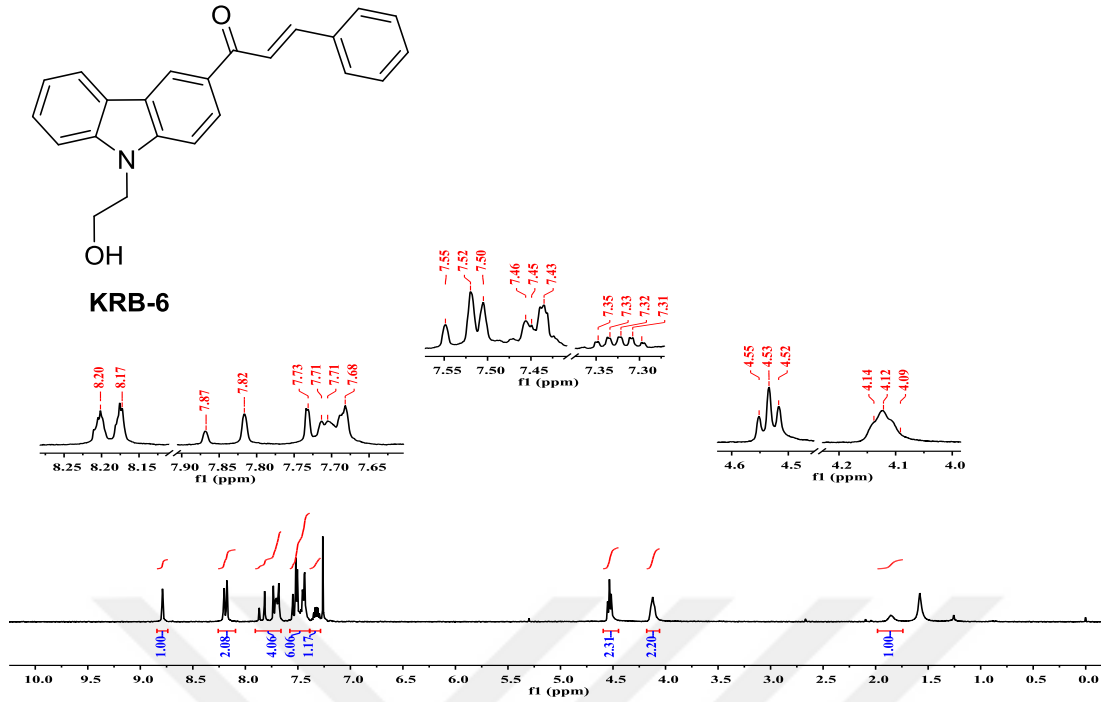
Şekil A.162. KRB-5 bileşiğinin kütle spektrumu (MALDI-TOF MS).



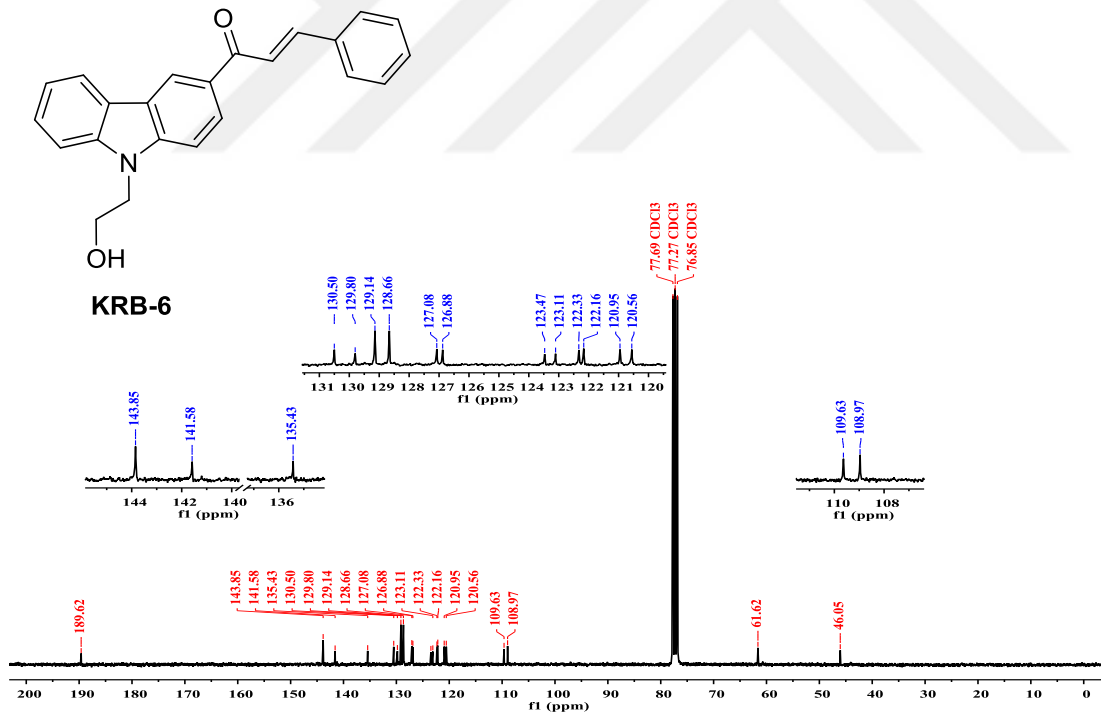
Şekil A.163. KRB-5 bileşiğinin DMF içerisindeki UV-Vis spektrumu.



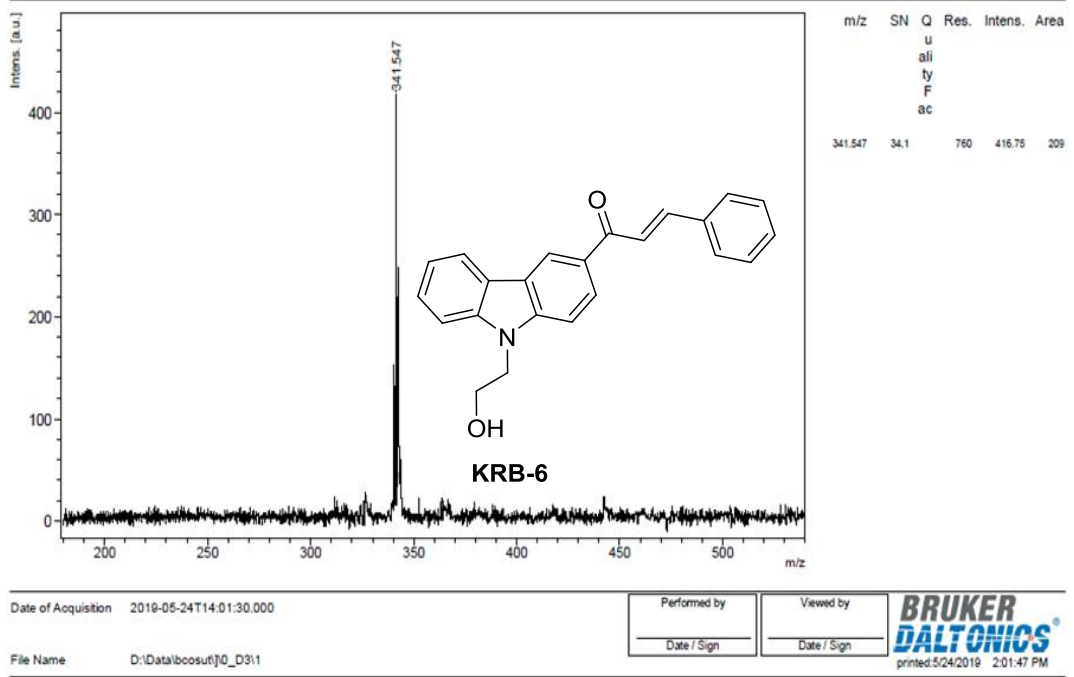
Şekil A.164. KRB-5 bileşiğinin IR spektrumu.



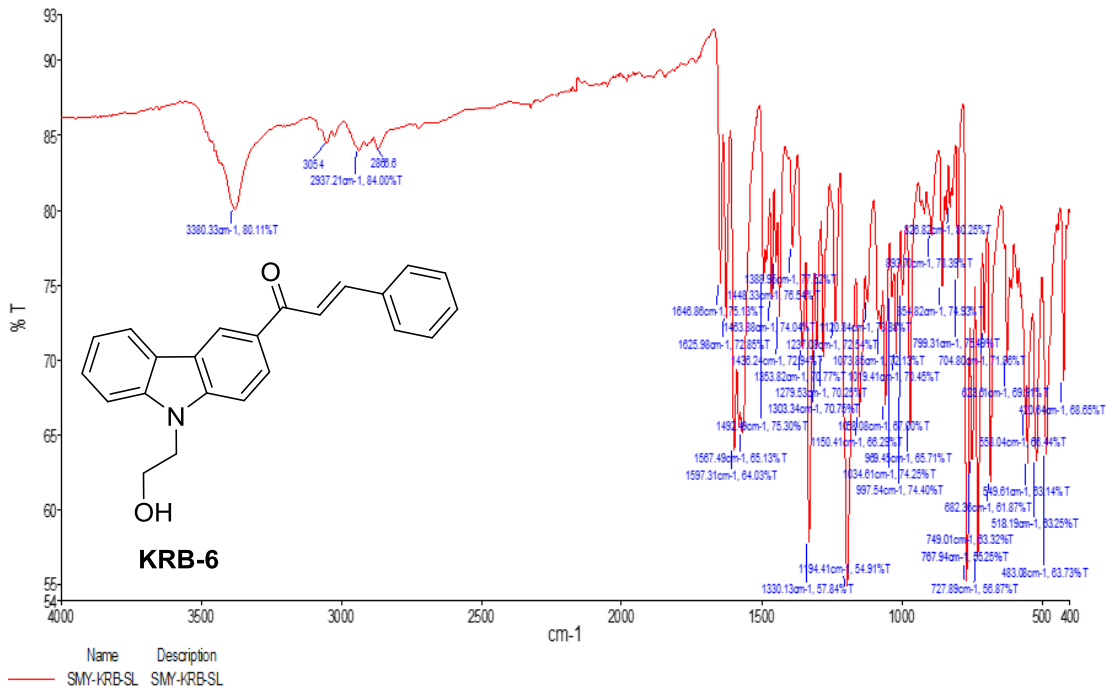
Şekil A.165. KRB-6 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).



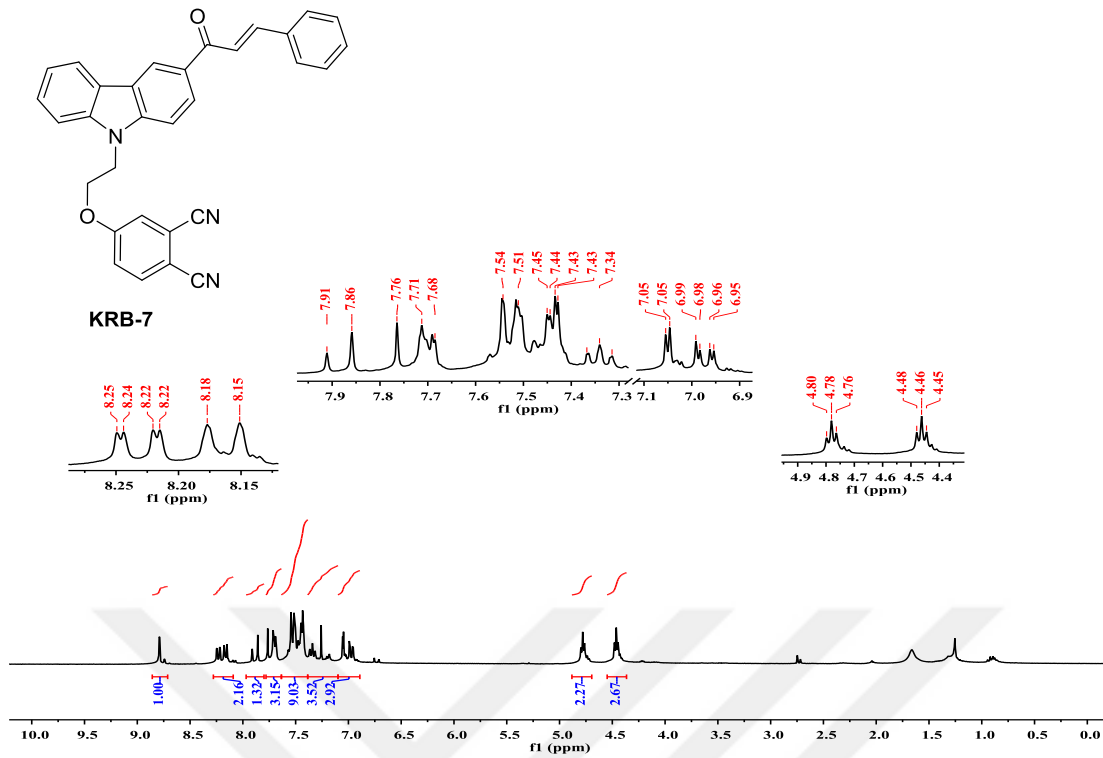
Şekil A.166. KRB-6 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



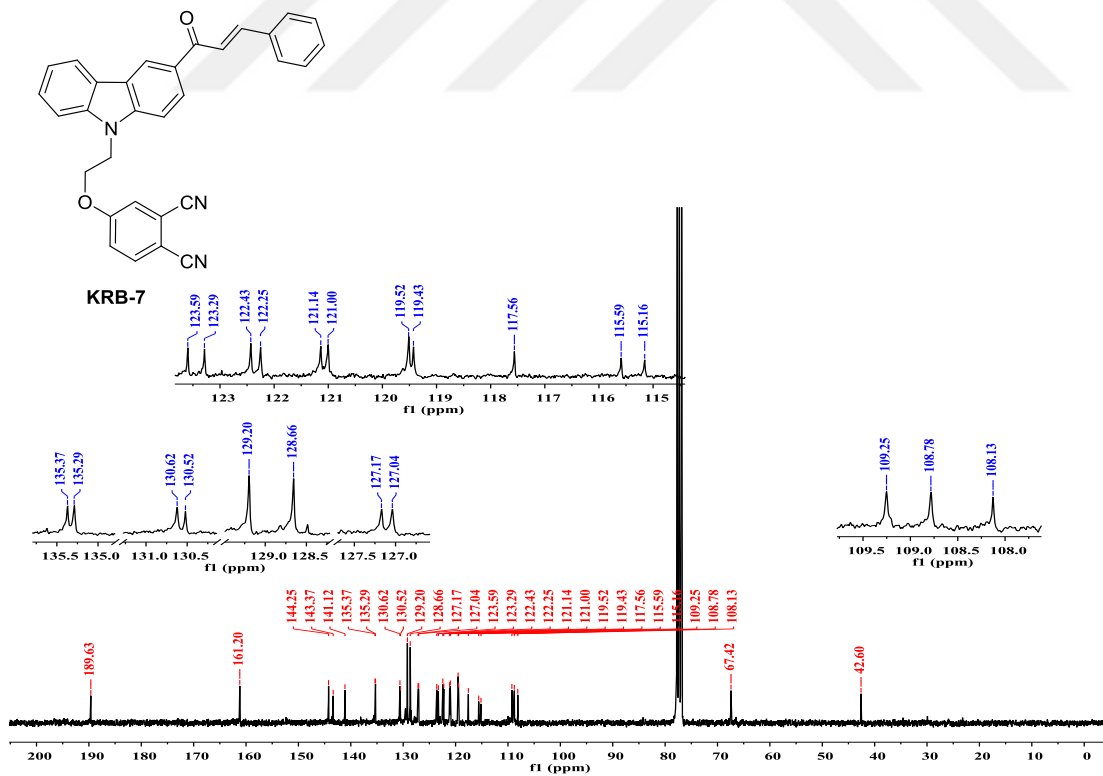
Şekil A.167. KRB-6 bileşiğinin kütle spektrumu (MALDI-TOF MS).



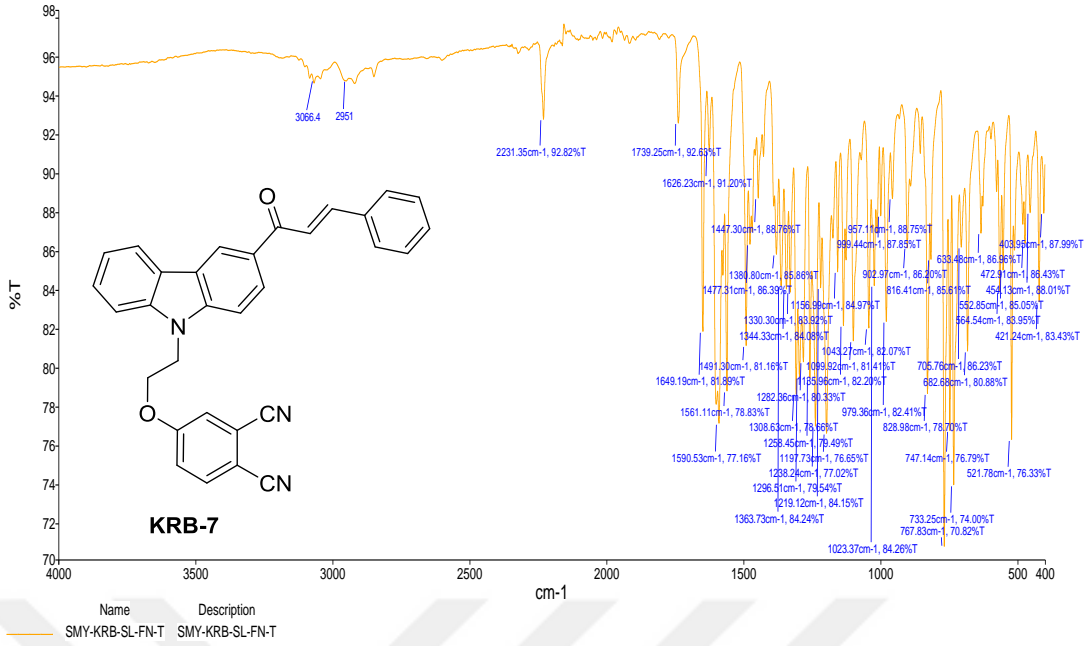
Şekil A.168. KRB-6 bileşiğinin IR spektrumu.



Şekil A.169. KRB-7 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃).

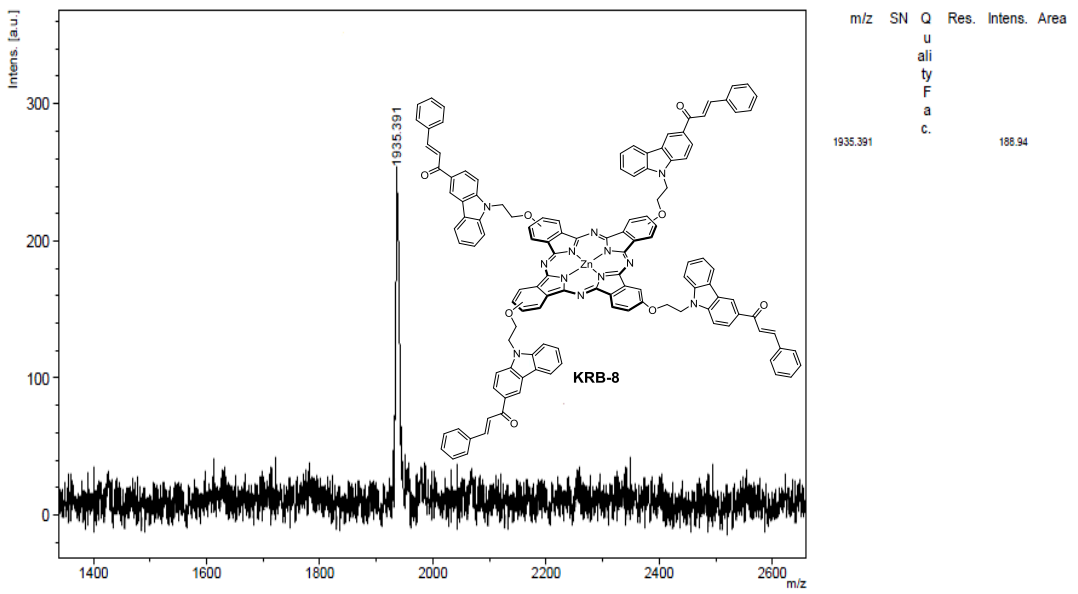


Şekil A.170. KRB-7 bileşiminin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃).



Şekil A.171. KRB-7 bileşiminin IR spektrumu.

SL-ZN_DIT

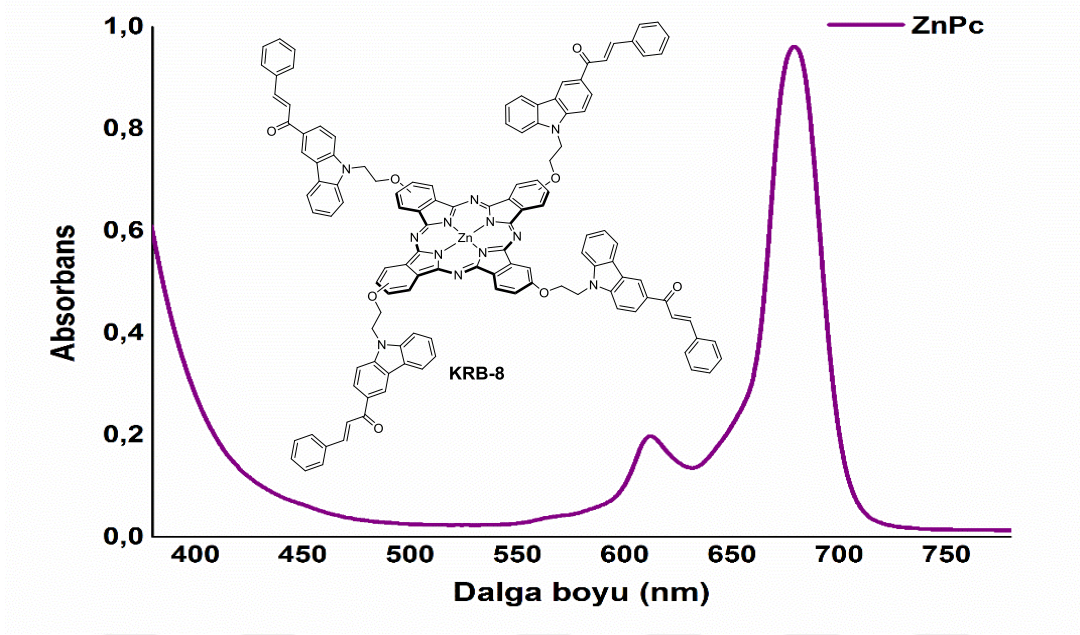


Date of Acquisition: 2021-03-11T15:12:05.000

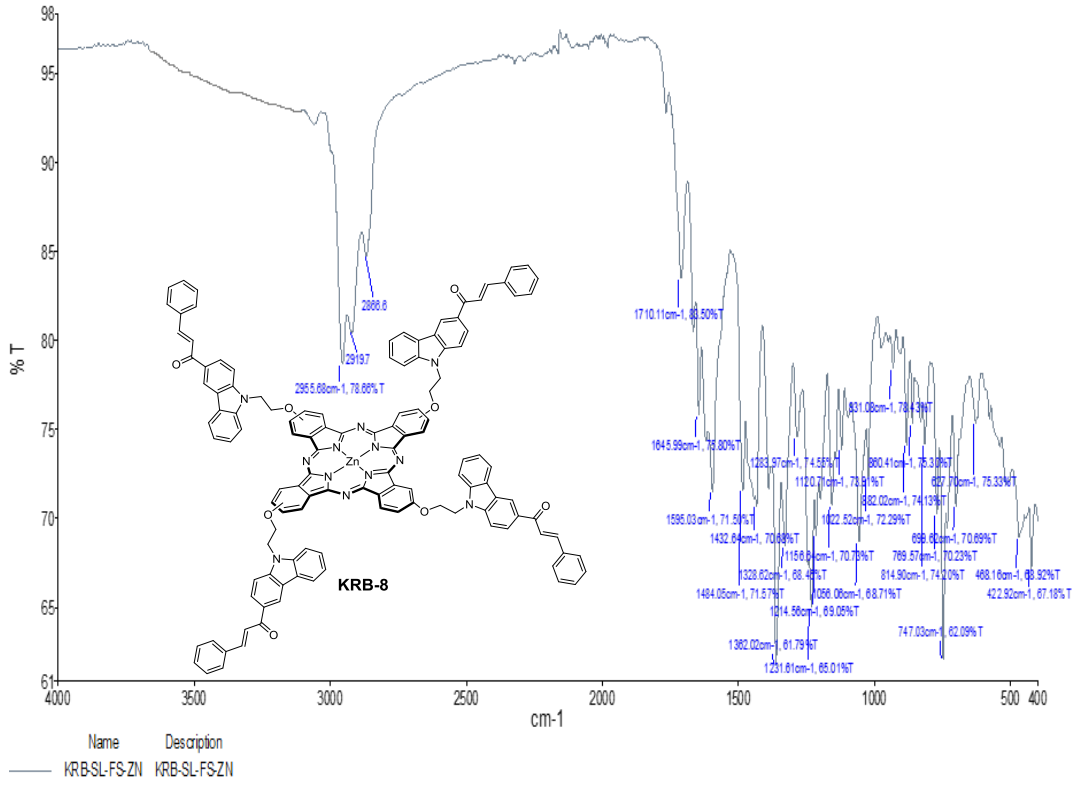
File Name: D:\Data\boosut\SL-ZN_DIT\0_D11

Performed by	Viewed by	BRUKER DALTONICS printed:3/11/2021 3:13:37 PM
Date / Sign	Date / Sign	

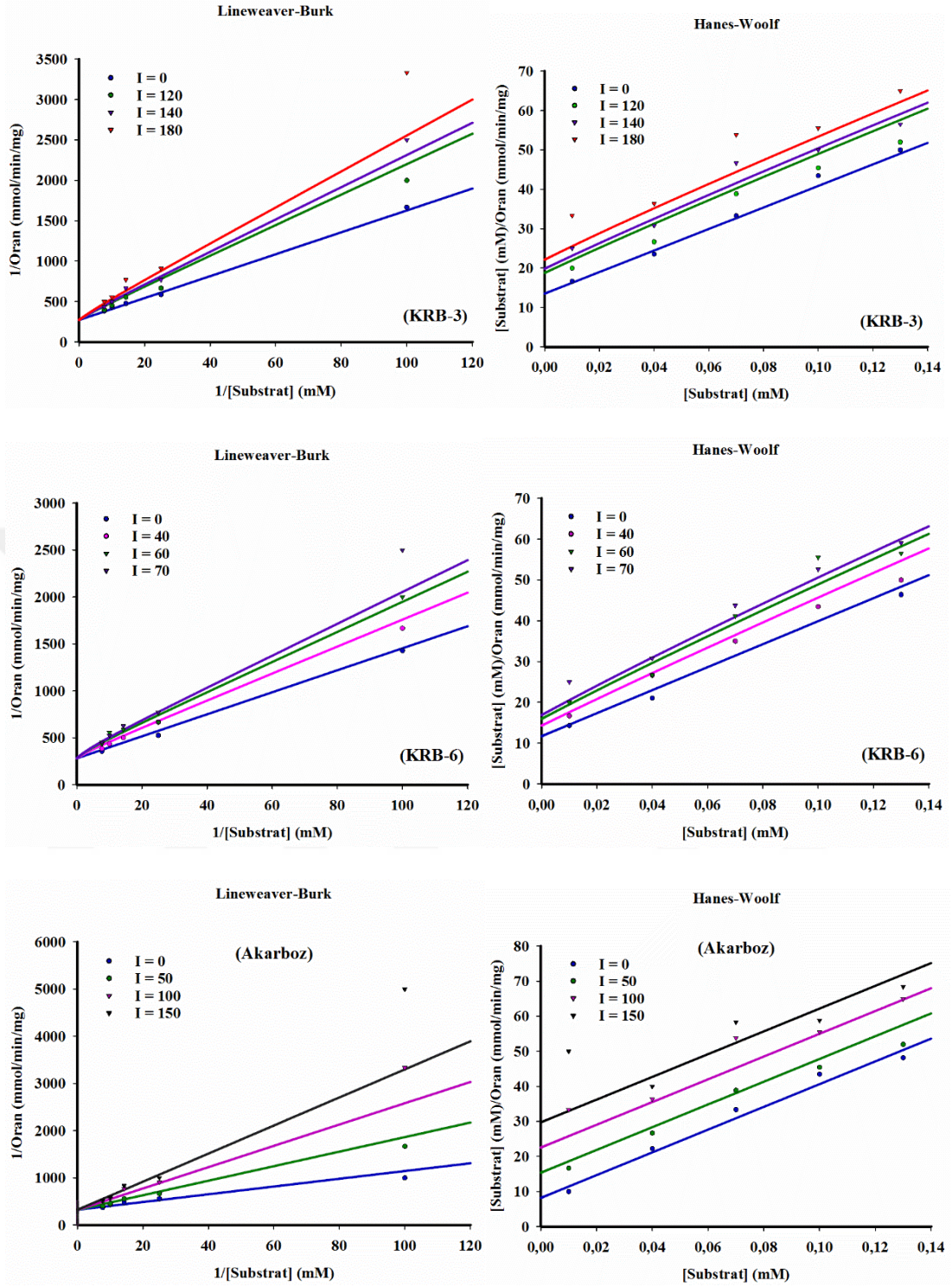
Şekil A.172. KRB-8 bileşiminin kütle spektrumu (MALDI-TOF MS).



Şekil A.173. KRB-8 bileşiminin DMF içerisindeki UV-Vis spektrumu.



Şekil A.174. KRB-8 bileşiminin IR spektrumu.



Şekil A.175. Lineweaver–Burk ve Hanes–Woolf, bileşikler KRB-3, KRB-6 ve akarboz için farklı rekabetçi tipte inhibitör konsantrasyonlarındaki grafikleri.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Sümeyye ÇOL

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2010, Karabük Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (Sakarya Üniversitesi'ne yatay geçiş yaptı.)
- **Lisans** : 2013, Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yükseklisans** : 2016, Sakarya Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı
- **Doktora** : Devam ediyor, Sakarya Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2010 yılında Sakarya Üniversitesi Dönemsel Başarı Ödülü'nü (Güz ve Bahar Dönemlerine ait Onur Belgesi) kazandı.
- 2011 yılında Sakarya Üniversitesi Dönemsel Başarı Ödülü'nü (Güz ve Bahar Dönemlerine ait Yüksek Onur Belgesi) kazandı.
- 2012 yılında Sakarya Üniversitesi Dönemsel Başarı Ödülü'nü (Güz ve Bahar Dönemlerine ait Yüksek Onur Belgesi) kazandı.
- 2012 (Haziran-Temmuz) yılında TÜBİTAK MAM Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında stajyer olarak çalıştı.
- 2013 yılında Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü İkincilik Ödülü'nü (Teşekkür Belgesi) kazandı.
- 2016 (Eylül-Aralık) yılında Milli Eğitim Bakanlığı'nda ücretli öğretmen olarak çalıştı.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Çol, S., Emirik, M., Alım, Z. ve Baran, A. 2022. Physical–chemical studies of new, versatile carbazole derivatives and zinc complexes: Their synthesis, investigation of in–vitro inhibitory effects on α -glucosidase and human erythrocyte carbonic anhydrase I and II isoenzymes. *Applied Organometallic Chemistry*, e6799.
- Çol, S. ve Baran, A. (2022, 3-5, August). Synthesis and Biological Activities of New Zinc Phthalocyanine at Peripheral Position Based on Carbazole, Sözlü Sunum, *UBCAK 9th International Acedemic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.
- Çol, S. ve Baran, A. (2022, 3-5, August). New Carbazole Zinc Phthalocyanine Synthesis, Investigation of Inhibitory Effects on α -Glucosidase and Carbonic Anhydrase I-II Isoenzymes, Sözlü Sunum, *UBCAK 9th International Acedemic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.
- Çol, S., Karakılıç, E. ve Baran, A. (2020, 28-30, September). New Cyclitol Synthesis Based on Conduritol Scaffold Capable of Biological Activity against Carbohydrate Process Enzymes, Sözlü Sunum, *UBCAK 4th International Acedemic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.
- Çol, S., Karakılıç, E. ve Baran, A. (2020, 28-30, September). Synthesis of Compounds That Inhibit or Activate Enzymes in Oligosaccarite Formation and Transformation, Sözlü Sunum, *UBCAK 4th International Acedemic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.
- Kurbanoglu, N. I., Baran, A. ve Col, S. 2020. The synthesis and characterization of N-tosyl halodihydroconduramines from corresponding mono-epoxy derivative. *ARKIVOC*, 105-113.
- TÜBİTAK BİDEB, Başvuru No: 1649B031700949, Etkinlik Destekleri ve Eğitim Bursları Müdürlüğü, 2211-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Doktora Burs Programı, Burslu, 2017-1, 01.04.2017 - 28.02.2022.
- Kurumsal (SAÜ BAP) (LÜTEP-Doktora), Proje No: 2022-7-25-3, Heteroatom İçeren Çok Halkalı Siklik Sistemlerin Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonları, Yürütülen Kuruluş: Sakarya Üniversitesi, 27.01.2022 - (Devam ediyor).

DİĞER ESERLER:

Makaleler

- Sevmezler, S., Çol, S., Emirik, M., Ceylan, D. ve Baran, A. 2022. Versatile Synthesis of rac-and meso-Hydroxymethyl Cyclohexenoids Containing Phenyl Groups: α -/ β -Glucosidase Activities, Inhibition Kinetics and Molecular Docking Studies. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(13), e202200165.
- Baran, A., Col, S., Karakılıç, E. ve Özen, F. 2020. Photophysical, photochemical and DNA binding studies of prepared phthalocyanines. *Polyhedron*, 175, 114205.

- Karakılıç, E., Durmuş, S., Sevmezler, S., Şahin, O. ve Baran, A. 2018. Regio-and stereospecific synthesis of rac-carbasugar-based cyclohexane pentols; Investigations of their α - and β -glucosidase inhibitions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(14), 4276-4287.

Kongreler

- Çol, S., Karakılıç, E., Kılınç, G. ve Baran, A. (2021, 26-28, February). Synthesis of Molecules Showing Sensor Specification One or More Than One Ring, Sözlü Sunum, *USBK 2021 Online International Congress on Natural Sciences*, Kayseri, Turkey.
- Çol, S., Karakılıç, E., Can, R. ve Baran, A. (2021, 26-28, February). Synthesis of New Haloconduritol Derivatives Biologically Active Against Glucosidase Enzymes, Sözlü Sunum, *USBK 2021 Online International Congress on Natural Sciences*, Kayseri, Turkey.
- Karakılıç, E., Çol, S., Khalid, A. O. ve Baran, A. (2021, 26-28, February). Synthesis of Bioactive Isoxazol Acrylate Compound with Diels-Alder Addition, Sözlü Sunum, *USBK 2021 Online International Congress on Natural Sciences*, Kayseri, Turkey.
- Karakılıç, E., Çol, S., Kınalı, M. ve Baran, A. (2021, 26-28, February). Synthesis of Pharmacophore Compound Containing Triazole and Isoxazole Group, Sözlü Sunum, *USBK 2021 Online International Congress on Natural Sciences*, Kayseri, Turkey.
- Karakılıç, E., Çol, S. ve Baran, A. (2020, 28-30, September). Synthesis of Thiazoline Based Fluorescence Chemosensor for Detecting of Al(III)-probe Complex in Aqueous Medium, Sözlü Sunum, *UBCAK 4th International Academic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.
- Karakılıç, E., Çol, S. ve Baran, A. (2020, 28-30, September). Fluorescence Sensing of Al³⁺ Utilizing Thiazolidine Based Fluorescent Chemosensor, Sözlü Sunum, *UBCAK 4th International Academic Studies Conference*, Bilecik, Turkey.
- Talaz, O., Kocaoğlu, E. ve Durmuş, S. (2015, 16-19, March). Alkylation process with borrowing hydrogen methodology, Poster Sunumu, *Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry*, Antalya, Turkey.
- Karakılıç, E., Durmuş, S., Aydın, G., Savran, T. ve Baran, A. (2014, 31-09, August-September). A New Approach to Synthesis of Benzohaloconduritols, Poster Sunumu, *5th Euchems-European Chemistry Congress*, İstanbul, Turkey.

Projeler

- Kurumsal (SAÜ BAP), Proje No: 2012-L02-04-03, Enerji Tranfer Bileşikleri: Boron Dipirometan fonksiyonel Boyalar (BODIPY), Yürütülen Kuruluş: Sakarya Üniversitesi, 2013.

- TÜBİTAK, 114Z196, Hidrojen Borç Al-Ver Methodu ile Pirelün C2 ve C2-C5 Alkilasyonu, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrıma Tarihleri: 01.10.2014 - 29.01.2016, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.10.2014 - 01.10.2016.
- Kurumsal (SAÜ BAP), Proje No: 2015-50-01-040, Bazı polihidroksi süstitüe halkalı bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi, Yürütülen Kuruluş: Sakarya Üniversitesi, 01 Ocak 2016, 01 Haziran 2016.

